

UNIVERSITE DE LILLE
ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE

THESE

Présentée par

Orlane DUPUIS

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE
Spécialité : NEUROSCIENCES

**Altérations de la fonction motrice induites par
une restriction sensorimotrice précoce chez le rat :
implication du dialogue muscle-cerveau.**

Soutenue publiquement le 25 octobre 2024 devant le jury composé de :

Mme DARNAUDERY Muriel
Professeure, Université de Bordeaux

RAPPORTEURE

Mme DECLEVES Anne-Émilie
Professeure, Université de Mons

RAPPORTEURE

M GARNIER Philippe
Professeur, Université Bourgogne Franche-Comté

EXAMINATEUR, PRESIDENT DU JURY

M COQ Jacques-Olivier
Chargé de recherche CNRS, Université Aix-Marseille

EXAMINATEUR

M DUPONT Erwan
Maitre de Conférences, Université de Lille

CO-ENCADRANT DE THESE

Mme CANU Marie-Hélène
Professeure, Université de Lille

DIRECTRICE DE THESE

Travail réalisé au sein de l'Unité de Recherche Sport, Santé, Société (URéPSSS, ULR 7369)

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	5
ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX	13
RESUME	14
ABSTRACT	16
INTRODUCTION GENERALE	19
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	23
Chapitre 1 : le système moteur et son développement	25
I) Le système neuromusculaire	25
A) Le muscle.....	25
B) Les structures et les voies motrices chez les rongeurs.....	27
1) Les structures motrices.....	27
2) Les voies motrices.....	30
3) La moelle épinière	32
C) La jonction neuromusculaire.....	34
D) Les afférences sensorielles.....	35
1) Les récepteurs.....	36
2) Les neurones sensoriels	37
3) Les voies sensorielles	38
4) Les structures supraspinales	38
II) Le développement du système moteur	39
A) Développement des voies motrices descendantes.....	40
1) Voie corticospinale directe ou voie pyramidale	40
2) Voies extrapyramidales	40
B) Développement des réseaux moteurs au sein la moelle épinière	41
1) Les CPG locomoteurs	41
2) Les motoneurones (MN).....	41
C) Développement du muscle	42
1) La myogenèse	42
2) Développement phénotypique du muscle	45
D) De la poly- à la mono-innervation musculaire	47
E) Développement des voies sensorielles afférentes.....	48
F) Comportement moteur : posture et locomotion.....	49
Chapitre 2 : activité sensorimotrice atypique	53
I) Situations d'activité sensorimotrice atypique.....	55
A) Situations d'activité sensorimotrice atypique rencontrées chez l'Homme	55
1) Sédentarité et inactivité physique	56
2) Alitement prolongé et plâtreage	56

3)	Troubles neurodéveloppementaux	57
B)	Modèles expérimentaux d'activité sensorimotrice atypique chez l'Homme.....	59
C)	Modèles expérimentaux d'activité sensorimotrice atypique chez l'animal.....	61
1)	Modèles animaux d'activité sensorimotrice atypique chez l'adulte	61
2)	Modèles animaux d'activité sensorimotrice atypique précoce	62
II)	Conséquences de l'activité sensorimotrice atypique précoce sur l'organisme	63
A)	Conséquences de l'activité sensorimotrice atypique précoce sur le système nerveux	63
1)	Troubles moteurs.....	63
2)	Troubles sensoriels	66
3)	Modifications structurales	66
4)	Modifications fonctionnelles	67
5)	Représentation somatotopique.....	68
6)	Balance excitation/inhibition.....	69
7)	Réflexe de Hoffmann	70
B)	Conséquences de l'activité sensorimotrice atypique précoce sur le système musculaire.....	71
1)	Modifications structurales	71
2)	Répartition des fibres musculaires	72
3)	Altérations fonctionnelles.....	73
C)	Autres conséquences de l'activité sensorimotrice atypique précoce sur l'organisme	73
1)	Conséquences métaboliques	74
2)	Conséquences sur le système cardiovasculaire	74
3)	Conséquences sur le système osseux	74
4)	Conséquences cognitives.....	75
Chapitre 3 : Le dialogue muscle-cerveau : implication des myokines		77
I)	Myokines.....	80
II)	L'irisine, messenger du muscle.....	83
A)	Découverte.....	83
B)	Structure	83
C)	Localisation	84
D)	Signalisation	85
E)	Irisine et exercice, des données contradictoires.....	86
III)	Fonctions de l'irisine	88
A)	Irisine et métabolisme	88
1)	Métabolisme glucidique	89
2)	Métabolisme lipidique.....	90
3)	Augmentation de la dépense énergétique	90
B)	Irisine et tissu osseux	91
C)	Irisine et système cardiovasculaire	94
D)	Irisine et cerveau.....	97
1)	Irisine et développement du système nerveux.....	97
2)	Irisine et BDNF	98
3)	Irisine et maladies neurodégénératives.....	98
4)	Irisine et épilepsie.....	103
5)	Irisine et ischémie cérébrale.....	103
6)	Autres effets de l'irisine au niveau central	105
MATERIEL ET METHODES		107
I)	Modèle	109
A)	Animaux	109
B)	Modèle de restriction sensorimotrice (RSM)	109

C)	Comparaison des configurations de portées	110
II)	Comportement sensorimoteur	111
A)	Développement sensorimoteur (P1 à P28)	111
B)	Comportement sensorimoteur (P28 à P90)	115
III)	Prélèvement des tissus et liquides corporels	116
IV)	Immunohistochimie	116
V)	Analyses moléculaires	117
A)	Extraction protéique	117
B)	Dosage protéique de Bradford	118
C)	SDS-PAGE et Western blot	118
D)	ELISA	120
VI)	Statistiques	120
RESULTATS.....		121
Étude 1 : Conséquences d’une situation de restriction sensorimotrice sur les paramètres morphologiques		123
I)	Introduction	123
II)	Matériel et méthodes	124
III)	Résultats.....	124
A)	Poids corporel	124
B)	Poids des muscles	125
C)	Surface des fibres musculaires	126
IV)	Conclusion.....	128
Étude 2 : Conséquences d’une situation de restriction sensorimotrice sur l’acquisition des réflexes neurodéveloppementaux		129
I)	Introduction	129
II)	Matériel et méthodes	130
III)	Principaux résultats.....	130
IV)	Conclusion.....	131
V)	Article	132
VI)	Résultats complémentaires - Comparaison des souches OFA et CD.....	144
A)	Évolution du poids corporel	144
B)	Analyse des réflexes neurodéveloppementaux	145
C)	Conclusion.....	146
Étude 3 : Conséquences d’une situation de restriction sensorimotrice sur l’irisine et le BDNF, acteurs importants dans le dialogue muscle-cerveau		149
.....		149
I)	Introduction	149
II)	Matériel et méthodes	150
III)	Principaux résultats.....	150
IV)	Article	151
V)	Résultats complémentaires.....	167
A)	Impact d’une situation de RSM sur les taux de FNDC5/irisine dans le gastrocnemius	167
B)	Impact d’une situation de RSM sur les taux de FNDC5/irisine et BDNF dans le cervelet.....	168
C)	Impact d’une situation de RSM sur les taux de cathepsine B dans les muscles des pattes postérieures.....	169
VI)	Conclusion.....	172

Étude 4 : Conséquences à long terme (P60-P90) d'une situation de restriction sensorimotrice :	
données préliminaires	173
I) Introduction	173
II) Matériel et méthodes	173
III) Résultats.....	174
A) Paramètres morphologiques.....	174
B) Coordination motrice	176
C) Activité motrice spontanée	177
IV) Conclusion.....	179
DISCUSSION	181
I) Le modèle de RSM précoce chez le rat est-il pertinent pour mimer les effets d'une hypoactivité précoce chez l'Homme ?	184
II) L'activité physique est nécessaire au développement du muscle	185
III) L'activité physique est nécessaire au développement du système nerveux.....	188
IV) Sécrétion de myokines par les muscles : effets autocrines et paracrines.....	189
V) Sécrétion de myokines par les muscles : rôle dans le dialogue muscle-cerveau ?	191
VI) Les effets délétères de la RSM précoce persistent à long terme (P60-P90)	193
VII) Importance de l'interaction mère-ratons	195
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	199

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, je tiens à exprimer ma sincère gratitude à la région Hauts-de-France pour m'avoir permis de réaliser cette thèse en m'accordant une bourse.

Je remercie les professeurs **Muriel DARNAUDERY, Anne-Emilie DECLEVES, Philippe GARNIER et Olivier COQ** de prendre part à mon jury de thèse et de prendre de leur temps pour examiner mon manuscrit. Je remercie particulièrement les professeurs Muriel DARNAUDERY et Anne-Emilie DECLEVES d'avoir accepté d'être les rapporteuses de ce projet de thèse.

J'exprime mes remerciements envers le Professeur Serge BERTHOIN, pour son soutien en tant que directeur de l'unité, pour m'avoir permis d'effectuer tous mes stages ainsi que ma thèse à EURASPORT. Merci pour votre confiance, votre disponibilité et votre gentillesse.

J'adresse de très sincères remerciements à ma directrice de thèse, la Professeure **Marie-Hélène Canu**. Merci de m'avoir accordée votre confiance, de m'avoir portée jusqu'au concours de l'ED et de m'avoir soutenue au cours de ces 4 années de thèse, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci d'avoir partagé avec moi toutes vos connaissances scientifiques et techniques. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre grande patience, surtout au cours de ces dernières semaines de fin de rédaction, qui sont toujours un peu stressantes. Enfin, outre votre soutien d'un point de vue professionnel, je vous suis extrêmement reconnaissante de ce que vous m'avez apportée dans ma vie personnelle, surtout au cours de cette dernière année !

Je remercie grandement le Docteur **Erwan Dupont**, mon co-encadrant de thèse, sans qui je n'en serais pas arrivée là aujourd'hui. Notre collaboration a débuté en 2018, dans le cadre de mon stage de fin de Licence, et dans quelques semaines, je soutiendrai ma thèse à vos côtés. Merci de votre confiance, depuis le début, et de votre soutien, durant toutes les grandes étapes de mon cursus universitaire. Vous avez toujours su vous rendre disponible et avez été présent lorsque je traversais des périodes difficiles dans ma vie personnelle. Vous m'avez aidée à grandir et à évoluer tant professionnellement qu'humainement, et je n'aurais jamais assez de ces quelques lignes pour vous exprimer toute ma gratitude.

Encore un grand merci à **Philippe et Olivier**, d'avoir accepté de me suivre pendant ma thèse. Merci pour votre grande bienveillance et vos précieux conseils au cours des CSI. Mon séjour à Dijon, enrichissant sur le plan professionnel, m'a également permis de rencontrer une super équipe. J'en profite donc pour remercier **Clémence**, pour le temps que tu m'as accordé, pour les visites, sans oublier notre soirée « mamie » (soupe/télé). Merci également à **Anne, Aurore, Estelle, Alexandre et Rémi**.

Merci à toute l'équipe d'EURASPORT, pour avoir contribué de près ou de loin à mes travaux de thèse, dans cette très bonne ambiance de travail. Je tiens particulièrement à remercier le Docteur **Caroline Cieniewski-Bernard**, pour sa grande gentillesse, pour toutes nos discussions sur des sujets professionnels, mais pas seulement. Merci d'être toujours à l'écoute, et surtout pour ton aide quand

j'ai des soucis avec les cours ! Merci également à **Bruno, Elsa, Laurence, Pierre, Hervé, FX, Clément et Agathe**.

Je remercie également **Valérie, Laetitia et Julie**, pour leur aide au cours de mes manips, dans le labo et à l'animalerie. Merci pour tous ces petits déjeuners et repas papotages ! Et merci pour cette folle soirée de l'AFSTAL (tout ce qui se passe à l'AFSTAL, reste à l'AFSTAL) ! **Annie**, merci pour votre gentillesse et pour tout ce que vous faites afin de nous rendre la vie plus facile au labo.

J'adresse également mes remerciements à **Virginie**, qui nous accueille tous les matins avec le sourire. Merci pour nos séances de sport et nos longues discussions. Merci à **Julien**, pour ta grande disponibilité. Merci de tout gérer (problèmes administratifs, déplacements) et de toujours faire en sorte que tout se passe bien ! Merci pour toutes ces discussions et ta bonne humeur quotidienne. J'espère que je resterais TOP1 dans le classement des doctorants... Enfin, je tiens à remercier **Justine**. Dire que je pensais que tu ne m'aimais pas quand je suis arrivée en L3 ! Tu savais percevoir quand j'étais stressée, quand quelque chose n'allait pas, et tu prenais toujours le temps d'en discuter et de me rassurer. Merci pour tous les événements que tu as organisé au labo, à tous les supers jeux qui sortaient tout droit de ton imagination et qui nous ont bien faire rire !

Nathan, je ne pouvais commencer ce tour des doctorants, que dis-je, des copaincs, que par toi. Dans la même galère (je parle du bateau) depuis le Master, tu auras finalement soutenu avant moi ! Merci pour ton soutien, à travers toutes les étapes de cette thèse, du concours de l'ED à la soutenance, en passant par les cours, l'écriture des articles, du manuscrit. Merci d'avoir toujours su te rendre disponible quand j'avais des soucis avec mes blots. A toutes nos parties de Squizz et à tout ce qu'on aura essayé de faire croire à Eugénie ! Tu as choisi de prendre un chemin bien sombre, celui de la GlycoTeam. Mais tu sais au fond de toi que la NeuroTeam reste la meilleure !

Merci à **Antoine et Antoine**, nos purs produits du Sud (Marcq et Roubaix). L'un réalise des ELISA en 2h et l'autre joue à cache-cache avec son directeur de thèse, « Il est pas là M'sieur Ferrari ? ». Merci à vous deux de mettre cette ambiance dans le bureau. Vous m'avez souvent remonté le moral, sans même en avoir conscience ! J'espère grandement vous voir danser le Kuduro à ma soutenance ! **Angéline**, merci pour ton soutien dans les moments difficiles, tu as toujours été à mon écoute et je t'en suis très reconnaissante ! Merci également de prendre soin de ma santé sentimentale ! J'attends toujours que tu m'emmènes danser jusqu'au bout de la night ! Merci à **Léa**, on ne s'est pas énormément croisée au labo cette année, mais je sais que je peux toujours compter sur toi ! Merci à **Elodie**, pour ton aide précieuse sur les stats et de toujours prendre le temps pour discuter ! Merci à **Valentin**, pour nos trépidantes discussions avec Mélanie ! À **Eugénie**, à toutes ces rumeurs qu'on a réussi à te faire croire (ou pas) et à notre grande culture générale commune. Je remercie également notre Statham international, **Léo** AKA Bibou. Enfin, merci à **Capucine, Maxime, Cassandra et Islem**.

Je tiens également à remercier **Charlotte**, dont le départ laisse un grand vide dans notre bureau ! Tu as toujours été la petite maman du groupe et on a dû apprendre à se débrouiller sans toi quand tu nous a abandonné ! Merci pour tous tes précieux conseils, pour toutes nos discussions mode et beauté, et enfin, merci d'être toujours présente, même à distance. J'espère vraiment te voir à ma soutenance !

Mélanie, à ton arrivée au labo, je ne pensais vraiment pas que notre relation deviendrait ce qu'elle est aujourd'hui. Ce gros caractère, qui cache en réalité une très grande sensibilité, me faisait penser que toi et moi n'aurions jamais pu nous entendre. Le temps a fait les choses et a prouvé le contraire ! Toujours ensemble au labo, on s'est même rendue compte, en Autriche, qu'on était compatible dans la vie quotidienne ! Tu fais aujourd'hui parti de ces gens qui ont marqué ma vie, de par ton soutien infaillible quand j'en avais besoin, dans ma vie professionnelle comme personnelle. Merci de m'avoir aidé à m'en sortir, d'avoir toujours répondu présente pour me remonter le moral. Merci de m'aider à rattraper le temps perdu, je ne pouvais pas rêver meilleure acolyte que toi !

Je remercie également toutes les stagiaires que j'ai eu l'opportunité d'encadrer pendant mes 4 années de thèse : **Elise, Célia, Gabrielle, Marine, Naila, Chloé, Maud et Aliénor**. **Maud**, avec qui j'ai réalisé quasiment tous les blots de mon article ! On aura passé beaucoup, beaucoup de temps ensemble et on aura surtout bien ri ! Et enfin, mention spéciale pour **Aliénor**, mon petit Piou Piou. Plus qu'une stagiaire, elle est devenue une amie, sur qui je peux toujours compter !

A **Julien**, AKA JG, que j'ai également encadré en stage et qui est maintenant doctorant dans la NeuroTeam. Je ne pouvais pas oublier de te remercier, tu avais déjà créé une page « remerciements » dans mon dossier de thèse pour t'auto remercier. Je termine ce tour du labo avec toi. Au moins, tu as pu croire, le temps de quelques lignes, que je t'avais oublié ! Nous qui pensions que tu étais plus calme une fois sorti du labo, notre séjour en Autriche aura prouvé le contraire ! À ta fameuse technique hamburger, qui consistait à me faire des compliments très tôt dans la journée (le pain), pour ensuite pouvoir me critiquer plus en douceur (le steak) ! À toutes les fois où on a pu se liquer contre Mélanie, pour finalement finir par aller dans son sens (le bleu sur les posters, c'était mieux). Plus sérieusement, merci d'être toujours à l'écoute et disponible. Je sais que si j'ai le moindre souci, je n'ai qu'à lever la tête et à dire « Julien, j'ai une question ». Même si parfois tu râles, tu prends toujours le temps de m'aider, surtout pour les stats ! Après, c'est toi qui a choisi ce bureau, il faut assumer !

Merci à tous mes proches, notamment ceux avec qui j'ai renoué récemment : **Benoît, Elodie, Adrien, Mélanie, Louis, Laurine, Cindy**, sans oublier **Isabelle, Martine** et mon **parrain**. Je remercie particulièrement **Didier**, mon super tonton. Je sais que je peux compter sur toi et tu me l'as grandement prouvé ces derniers mois. À tous nos fous rires et à toutes tes bêtises, parce que parfois, je ne sais pas lequel de nous deux à 28 ans et l'autre 62. À ma cousine **Camille**, petit bout de femme exceptionnelle, qui me répète très souvent à quel point elle est fière de moi ! Merci pour ton soutien depuis toujours, et n'oublie pas, 2024, c'est notre année ! Merci à mon cousin **TomTom**, même s'il évite sa grande cousine pour manger le midi sur Cité Scientifique et même s'il se moque toujours de moi, je sais que je suis ta cousine préférée (et pas bibi). Un énorme merci à **ma marraine et mon oncle**, pour tout ce qu'ils m'apportent, depuis petite. Je sais à quel point vous êtes fiers de moi et avec quelle impatience vous attendez ma soutenance (pas sûre que ce soit pour l'exposé de mes travaux scientifiques). Enfin, je tiens à remercier **mes grands-parents**. À toutes ces fois où ils m'ont accueilli chez eux pendant les périodes de révisions, et me traitaient comme une princesse. Je suis reconnaissante pour tout ce que vous m'avez apporté, et très heureuse que vous puissiez assister à ma soutenance. Je sais à quel point vous êtes fiers de votre première petite fille, bientôt docteur.

Lydie, par où commencer ? Tu t'es occupée de moi quand j'étais petite, je te suivais partout en grandissant, et notre lien n'a fait que se renforcer au fil des années. Inutile de le dire, on sait que l'on sera toujours là l'une pour l'autre, quoi qu'il arrive ; et on se l'est d'autant plus prouvé ces derniers mois, qui ont parfois pu être difficiles. Je sais que je n'ai qu'à t'appeler et tu accoures dans la demie heure qui suis. Merci pour ton soutien, pour tout ce que tu m'apportes au quotidien et tout ce que tu représentes pour moi ! Et merci à **Nico**, ton super mari, qui a le courage de te supporter au quotidien (on a le même caractère, donc c'est dur), sans oublier **Timéo et Raphael**, et plus généralement la **famille Zezula** !

A **Max**, mon petit frère, plus grand que moi. Même si tu es très pudique sur ce que tu ressens, je sais à quel point tu es fier de ta grande sœur, et c'est réciproque ! Quoi qu'il advienne, tu seras toujours présent à mes côtés, dans les moments joyeux comme difficiles. Les gens disent souvent qu'il est rare de voir une fratrie aussi soudée que la nôtre, et j'ai conscience de la chance que j'ai de vous avoir, toi et bibi, à mes côtés. Merci à **Romane** AKA bibi, ma petite sœur. Pour ce petit clown que tu es et pour la joie que tu me procures au quotidien, surtout ces dernières semaines. Merci d'être toujours là, peu importe les circonstances, de toujours prendre soin de moi. L'une ne va pas sans l'autre, tout le monde le sait. Saches que je suis extrêmement fière de toi, autant que tu peux l'être de moi. Merci également à **Mathis**. De nature discrète, nos dernières soirées m'auront prouvé à quel point tu es drôle. **Lilou** lmt, que dire ? Merci de ton soutien quotidien, merci de m'écouter tout le temps, même si je radote beaucoup, de ne jamais me juger. Merci de me faire rire, me faire sortir, pour toutes ces virées en voiture... Merci d'être toi, tout simplement, ma deuxième petite sœur. Enfin, mention spéciale pour **Lisa, Tony et Antho**, merci pour tous ces moments de rires, de fous rires partagés, qui m'ont permis de me changer les idées, surtout ces dernières semaines !

Je termine par mes **parents**, sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Je n'aurais pas assez de quelques lignes pour vous dire à quel point je suis reconnaissante de la chance que j'ai de vous avoir auprès de moi. Même si cela paraît normal pour beaucoup, vous êtes d'un soutien sans faille, et j'ai conscience de tous les sacrifices que vous avez fait pour que j'atteigne mes objectifs dans les meilleures conditions. Je vous dois énormément, et j'espère que vous serez fiers de moi autant que je peux l'être de vous et de notre famille. Enfin, Papa, j'espère qu'en voyant ce manuscrit et en participant à ma soutenance, tu comprendras un peu mieux pourquoi je suis toujours à l'école (c'est sa blague préférée).

À **ma grand-mère**, qui ne pourra malheureusement pas être présente à ma soutenance. J'espère que tu es fière de moi...

ABREVIATIONS

6-OHDA : 6-hydroxydopamine

α -syn : α -synuclein

AA : amino acid

Ac I : anticorps primaire

Ac II : anticorps secondaire

AChR : acetylcholine receptor

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor

AMPK : AMP-activated protein kinase

ApoE : apolipoprotéine E

APP : amyloid precursor protein

ARNm : messenger ribonucleic acid

ARNsh : small hairpin ribonucleic acid

ASMA : activité sensorimotrice atypique

ATGL : adipose triglyceride lipase

AVC : accident vasculaire cérébral

BDNF : brain derived neurotrophic factor

BHE : barrière hémato-encéphalique

BSA : bovine serum albumin

CART : cocaine and amphetamine-regulated transcript

CC : acetyl-CoA carboxylase

CFA : caudal forelimb area

COX-2 : cyclo-oxygénase 2

CPG : central pattern generator

CREB : cAMP responsive element binding protein

CTRL : contrôle

CSE : cellules souches embryonnaires

CST : corticospinal tract

DA : cellules dopaminergiques

DMO : densité minérale osseuse

DOHAD : developmental origins of health and disease

DT2 : diabète de type 2

ECL : électrochimiluminescence

EDL : extensor digitorum longus

EGF : epidermal growth factor

eNOS : endothelial nitric oxide synthase

ERK : extracellular signal-regulated kinase

FABP4 : fatty acid-binding protein 4

FAK : Focal adhesion kinase

FAS : fatty acid synthase

FGF21 fibroblast growth factor 21

FL : forelimb

FNDC5 : fibronectin type III domain containing 5

FSTL1 : follistatin-like 1

GAST : gastrocnemius

Gfap : glial fibrillary acidic protein

GLP-1 : glucagon-like peptide 1

GLUT 4 : glucose transporter 4

GM : general movements

HAS : haute autorité de santé

HK2 : hexokinase 2

HL : hindlimb

HSL : hormone-sensitive lipase

I/R : ischémie/re-perfusion

ICV : intracérébroventriculaire

IGF-1 : insulin-like growth factor 1

IL-6 : interleukine 6

IL-15 : interleukine 15

JNM : jonction neuromusculaire

KO : knock out

LCS : liquide cébrospinal

LIF : leukemia Inhibitory factor

LTP : long term potentiation

MA : maladie d'Alzheimer

MAP-2 : microtubulue-associated protein 2

MCAO : middle cerebral artery occlusion

MHC : myosin heavy chain

MLR : mesencephalic locomotor region

MMP-9 : matrix metalloproteinase-9

MN : motoneurone

MP : maladie de Parkinson

MPTP : 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

mTOR : mammalian target of rapamycin

MyD88 : myeloid differentiation factor 88

NLRP3 : NOD-like receptor pyrin 3

NMDA : N-methyl-D-aspartate receptor

NO : nitric oxide

NOR : novel object recognition

NPY : neuropeptide Y

OMS : organisation mondiale de la santé

p38-MAPK : p38 mitogen-activated protein kinase

PA : potentiel d'action

PBS : phosphate buffered saline

PC : paralysie cérébrale

PCR : polymerase chain reaction

PK4 : pyruvate deshydrogenase kinase 4

PFF : preformed fibrils

PGC1 α : peroxisome proliferator-activated
receptor gamma coactivator 1-alpha

PKA : protein kinase A

POMC : pro-opio-melano cortin

PTZ : pentylènetétrazole

PYGM : muscle glycogen phosphorylase

RDD : rate dependent depression

RFA : rostral forelimb area

ROS : reactive oxygen species

RSM : restriction sensorimotrice

SA-HRP : horseradish peroxidase streptavidin

SD : standard deviation

SEM : standard error of the mean

SNC : système nerveux central

SOD : superoxyde dismutase

SOL : soleus

SPARCLE : study of participation of children
with cerebral palsy living in europe

SREBP2 : sterol regulatory element-
binding protein-2

STAT3 : signal transducer and activator
of transcription 3

TA : tibialis anterior

TAC : transverse aortic constriction

TBS : tris-buffered saline

TDAH : trouble du déficit de l'attention avec
ou sans hyperactivité

TDC : trouble développemental de
la coordination

TLR4 : toll like receptor 4

tPA : tissue-type plasminogen activator

Tuj1 : class III beta-tubulin

UCP1 : uncoupling protein 1

VCE : vibration corps entier

vGAT : vesicular GABA transporter

vGLUT1 : vesicular glutamate transporter 1

VPL : ventropostérolatéral
(noyau hypothalamique)

VPM : ventropostéromédian

(noyau hypothalamique)

WT : wild type

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du muscle strié squelettique.

Figure 2 : Répartition (en %) des différents types de fibres musculaires dans le SOL, l'EDL et le TA de rats adultes (A) et marquage par immunohistochimie des différents types de fibres musculaires dans l'EDL d'un rat adulte (B).

Figure 3 : Représentation schématique des voies motrices directes et indirectes.

Figure 4 : Couplage excitation-contraction.

Figure 5 : Les mécanorécepteurs cutanés.

Figure 6 : Les récepteurs proprioceptifs.

Figure 7 : Développement du système nerveux central.

Figure 8 : Développement du CST chez la souris.

Figure 9 : Myogenèse chez la souris.

Figure 10 : Transition des différents isoformes de MHC au cours du développement dans les muscles des pattes postérieures chez le rat.

Figure 11 : Passage de la poly- à la mono-innervation musculaire au cours du développement chez le rongeur.

Figure 12 : Maturation du système moteur associée au développement de la posture et de la locomotion chez le rat.

Figure 13 : Durée d'activité physique recommandée par l'OMS en fonction de l'âge.

Figure 14 : Dialogue muscle-cerveau dans une situation d'ASMA.

Figure 15 : Spirale négative du désengagement.

Figure 16 : Modèle d'alitement prolongé.

Figure 17 : Modèle d'immersion sèche.

Figure 18 : Modèle de suspension d'un membre inférieur.

Figure 19 : Modèle d'élévation du train postérieur par la queue.

Figure 20 : Modèle d'immobilisation des pattes postérieures chez la souris adulte.

Figure 21 : Modèle de restriction sensorimotrice (RSM) chez un rat âgé de 8 jours.

Figure 22 : Etude de la locomotion et des performances motrices chez les rats CTRL et RSM.

Figure 23 : Représentation somatotopique des pattes postérieures dans les cortex moteur et sensoriel et balance excitation-inhibition dans le cortex sensorimoteur des animaux CTRL et RSM.

Figure 24 : Etude du réflexe de Hoffmann chez les animaux CTRL et RSM.

Figure 25 : Etude des muscles chez les rats CTRL et RSM.

Figure 26 : Hypothèses concernant les mécanismes à l'origine de l'augmentation de BDNF au niveau central en réponse à l'exercice physique.

Figure 27 : Rôle des myokines dans la communication muscle – organes.

Figure 28 : Représentation schématique de la structure de FNDC5 (A) et de son clivage permettant de libérer l'irisine (B).

Figure 29 : Expression du gène *fndc5* dans divers tissus humains.

Figure 30 : Voies de signalisation impliquées dans la médiation des effets bénéfiques de FNDC5/irisine dans différents organes.

Figure 31 : Effets métaboliques induits par l'irisine dans le foie, le pancréas, le muscle et le tissu adipeux.

Figure 32 : Effets de l'irisine sur le système osseux.

Figure 33 : Lien FNDC5/irisine – BDNF.

Figure 34 : Mécanismes pouvant expliquer les effets neuroprotecteurs de l'irisine dans la MA.

Figure 35 : Modèle de restriction sensorimotrice (RSM) chez un rat âgé de 8 jours.

Figure 36 : Effets de la configuration de la portée sur l'évolution du poids corporel de P1 à P28.

Figure 37 : Ouverture des yeux.

Figure 38 : Agrippement des pattes antérieures et postérieures.

Figure 39 : Posture d'un raton à P1, P6 et P16.

Figure 40 : Placement des pattes postérieures.

Figure 41 : Redressement.

Figure 42 : Évitement de la falaise.

Figure 43 : Géotaxie négative.

Figure 44 : Muscles des pattes postérieures chez le rat.

Figure 45 : Impact d'une situation de RSM sur l'évolution du poids corporel (g) de P1 à P28.

Figure 46 : Impact d'une situation de RSM sur le poids des muscles des pattes postérieures à différents âges.

Figure 47 : Impact d'une situation de RSM sur la surface des fibres des muscles des pattes postérieures à P15.

Figure 48 : Impact d'une situation de RSM sur la surface des fibres des muscles des pattes postérieures à P28.

Figure 49 : Effets de la souche sur l'évolution du poids corporel (g) de P1 à P28.

Figure 50 : Effets de la souche sur l'apparition des réflexes neurodéveloppementaux des animaux CTRL (A) et RSM (B).

Figure 51 : Impact d'une situation de RSM sur l'expression de FNDC5/irisine dans le muscle GAST à différents âges.

Figure 52 : Impact d'une situation de RSM sur les taux de FNDC5/irisine dans le cervelet à différents âges.

Figure 53 : Impact d'une situation de RSM sur les taux de BDNF dans le cervelet à différents âges.

Figure 54 : Impact d'une situation de RSM sur l'expression de cathepsine B dans les muscles des pattes postérieures à différents âges.

Figure 55 : Synthèse des résultats de l'étude 3.

Figure 56 : Impact de la RSM sur l'évolution du poids corporel (g) jusque P90.

Figure 57 : Impact de la RSM sur la masse du muscle SOL à P90.

Figure 58 : Impact de la RSM sur la coordination motrice évaluée de P42 à P56.

Figure 59 : Impact de la RSM sur l'activité spontanée évaluée de P30 à P90.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques fonctionnelles, structurales et métaboliques des différents types de fibres musculaires.

Tableau 2 : Répartition des différentes isoformes de MHC (en %), analysé par western blot, dans le soleus et l'EDL au cours du développement postnatal et jusqu'à l'âge adulte chez la souris.

Tableau 3 : Impact de différents protocoles d'exercice sur les taux de FNDC5 dans le muscle et sur les taux d'irisine dans le plasma/sérum chez l'Homme et le rongeur.

Tableau 4 : Impact de la FNDC5/irisine sur diverses pathologies cardiovasculaires.

Tableau 5 : Anticorps primaires et secondaires utilisés pour les marquages immunohistochimiques des coupes de muscles.

Tableau 6 : Anticorps primaires et secondaires utilisés pour les Western Blot.

Tableau 7 : Effets de la souche sur l'apparition des réflexes neurodéveloppementaux des animaux CTRL – comparaison avec la littérature.

Tableau 8 : Taux de FNDC5/irisine dans le muscle GAST par sexe et par groupe, valeur P pour les effets sexe et groupe

Tableau 9 : Taux de FNDC5/irisine et de BDNF dans le cervelet par sexe et par groupe, valeur P pour les effets sexe et groupe

Tableau 10 : Taux de cathepsine B dans les muscles des pattes postérieures par sexe et par groupe, valeur P pour les effets sexe et groupe

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des animaux utilisés pour étudier les effets à long terme de la RSM.

RESUME

L'enfance est une période de construction de l'organisme durant laquelle des interactions avec l'environnement et une activité physique régulière sont nécessaires à la maturation des réseaux neuronaux. Ainsi, un dialogue constant entre le muscle et le cerveau assure le développement harmonieux des fonctions motrices. Cependant, une activité sensorimotrice atypique durant l'enfance (qu'elle soit due à un manque d'activité physique, à des troubles neurodéveloppementaux ou à des situations pathologiques telles qu'un alitement prolongé) perturbe le dialogue muscle - cerveau et un cycle délétère et auto-entretenu s'installe : l'activité sensorimotrice atypique génère des mouvements anormaux/atypiques qui induisent une rétroaction somatosensorielle atypique vers le système nerveux central immature. Ceci entraîne une désorganisation des circuits sensorimoteurs et la commande motrice se trouve modifiée. Les propriétés musculaires sont affectées, ce qui impacte la réalisation du mouvement et renforce la production de mouvements anormaux. L'ensemble de ces éléments pourra affecter au final la vie future de l'enfant. Toutefois, les conséquences d'une activité sensorimotrice atypique sur le développement du système neuromusculaire restent parcellaires à ce jour et requièrent un intérêt particulier.

L'objectif principal de cette thèse est d'avancer dans la compréhension des effets de la restriction sensorimotrice sur le dialogue muscle – cerveau. Pour répondre à cette problématique, des études ont été menées à partir d'un modèle animal de RSM qui consiste à immobiliser les pattes postérieures des rats du jour postnatal 1 (P1) à P28. Il reproduit un phénotype moteur proche de celui décrit chez les patients atteints de trouble développemental de la coordination (modifications musculosquelettiques durables, déficits locomoteurs, hyper-réflexie spinale...).

Une première étude s'est intéressée aux effets de la RSM sur la maturation du système neuromusculaire à travers l'analyse des réflexes neurodéveloppementaux, qui dépendent étroitement du développement des muscles et représentent en outre des indicateurs fiables du développement neurologique et comportemental. Outre la voie neuronale sensorimotrice, le muscle et le cerveau communiquent également par voie endocrinienne, et notamment via les myokines, des molécules sécrétées par les muscles squelettiques en réponse à l'activité physique. Parmi ces myokines, l'intérêt s'est porté sur l'irisine et sur son précurseur (FNDC5). L'irisine est considérée comme un véritable médiateur des effets bénéfiques de l'exercice au niveau du système nerveux central, où elle induit notamment l'expression de BDNF. Ainsi, dans une seconde étude, nous avons quantifié les taux de myokines (irisine) dans le muscle et le cerveau. Enfin, nous avons voulu déterminer si la RSM précoce (de P1 à P28) pouvait avoir des effets fonctionnels à long terme (P60-P90).

Ces études démontrent que la RSM induit 1) une diminution du poids corporel ainsi qu'une atrophie des muscles des pattes postérieures, qui touche préférentiellement le soleus ; 2) un retard dans le développement moteur et l'apparition des principaux réflexes neurodéveloppementaux ; 3) une augmentation de FNDC5/irisine dans le soleus, le plasma et certaines structures cérébrales, sans augmentation de BDNF et 4) des effets à long terme et notamment une altération des performances motrices.

Ainsi, la RSM et les faibles interactions avec l'environnement au cours du développement entraînent une altération de la maturation du système neuromusculaire. L'augmentation de FNDC5/irisine dans le soleus suggère l'existence d'un mécanisme adaptatif qui se mettrait en place afin de réduire l'impact de la RSM. Enfin, les conséquences à P60-P90 de la RSM soutiennent l'idée qu'il existe des périodes critiques, de « programmation », pendant lesquelles des facteurs négatifs tels que l'inactivité physique peuvent entraîner des conséquences à court et à long termes.

ABSTRACT

Childhood is a period of construction of the organism, during which interactions with the environment and regular physical activity are necessary for the maturation of neuronal networks. Thus, a constant dialogue between muscle and brain ensures the harmonious development of motor functions. However, atypical sensorimotor activity (whether due to lack of physical activity, neurodevelopmental disorders or pathological situations such as prolonged bed rest) disrupts the muscle-brain dialogue and a deleterious and self-perpetuating cycle is established: atypical sensorimotor activity generates abnormal/atypical movements which induce atypical somatosensory feedback to the immature central nervous system. This leads to disorganization of sensorimotor circuits and motor control is altered. Muscle properties are affected, which impacts movement and reinforces the production of abnormal movements. All of these elements could ultimately affect the child's future life. However, the consequences of atypical sensorimotor activity on the development of the neuromuscular system remain fragmentary to date and deserve special interest.

The main objective of this thesis is to improve our understanding of the effects of sensorimotor restriction (SMR) on muscle-brain dialogue. To address this issue, studies were carried out using an animal model of SMR, which consists of immobilizing hindlimbs of the pups from postnatal day 1 (PND1) to PND28. This model reproduces a motor phenotype close to that described in patients with developmental coordination disorder (long-lasting musculoskeletal changes, locomotor deficits, spinal hyperreflexia, etc.).

A first study focused on the effects of SMR on the maturation of the neuromuscular system through analysis of neurodevelopmental reflexes which are closely related on muscle development and are also reliable indicators of neurological and behavioral development. In addition to the sensorimotor neuronal pathway, muscle and brain also communicate via the endocrine pathway, especially through myokines, molecules secreted by skeletal muscles in response to physical activity. Among these myokines, interest has focused on irisin and its precursor (FNDC5). Irisin is considered to be a true mediator of the beneficial effects of exercise in the central nervous system, where it notably induces BDNF expression. Thus, in a second study, we quantified myokines (irisin) levels in muscle and brain. Finally, we wanted to determine whether early RSM (from P1 to P28) could have long-term functional effects (P60-P90).

These studies demonstrate that SMR induces 1) a decrease in body weight and atrophy of hindlimb muscles, preferentially affecting the soleus; 2) a delay in motor development and in the appearance of the main neurodevelopmental reflexes; 3) an increase in FNDC5/irisin in soleus, plasma and some

brain structures, without any change for BDNF and 4) long-term effects including motor performance impairment.

Thus, SMR and weak interactions with the environment during development lead to impaired maturation of neuromuscular system. The increase in FNDC5/irisin in the soleus suggests the existence of an adaptive mechanism that could reduce impact of SMR. Finally, the effects of SMR at P60-P90 support the idea that there are critical, “programming” periods, during which negative factors such as physical inactivity can lead to short- and long-term consequences.

INTRODUCTION GENERALE

L'enfance, qui s'étend de la naissance à la dixième année de vie, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, est une période de construction de l'organisme sous l'influence de l'environnement et de divers facteurs, tant positifs que négatifs : stress, exposition au tabac, activité physique... Ces facteurs peuvent avoir un impact sur la santé à court et à long terme et certains effets de « programmation » peuvent être irréversibles et affecter la vie future. Dans cette optique, l'UNICEF a introduit le concept des « 1000 jours », correspondant aux deux premières années de vie de l'enfant (UNICEF, 2017). Ce concept vise à sensibiliser les populations et à encourager les gouvernements et entreprises à investir dans des programmes, des services permettant d'accompagner les parents afin de créer des environnements qui soient le plus favorable possible au développement de l'enfant.

L'activité physique, les interactions avec l'environnement ainsi que les interactions sociales sont nécessaires à une maturation typique et harmonieuse de l'organisation et des fonctions du système nerveux central (Luhmann et al., 2016). Ainsi, les durées d'activité physique recommandées par l'Organisation Mondiale de la Santé sont beaucoup plus longues durant les premières années de la vie qu'à l'âge adulte. Cependant, à l'heure actuelle, la majorité des enfants n'atteignent pas ces recommandations, souvent pour des raisons sociétales (mode de vie sédentaire, temps passé devant les écrans, transports passifs...) mais également pathologiques (troubles neurodéveloppementaux). Ce manque d'activité physique met en danger la santé actuelle et future des enfants (Guthold et al., 2020). En effet, plus le manque d'activité physique intervient précocement dans la vie, plus le risque d'émergence de diverses pathologies à l'âge adulte s'accroît : pathologies métaboliques (diabète, obésité...), neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson...) ou encore musculaires (sarcopénie précoce...) (Booth et al., 2012). Ces considérations mettent en évidence le rôle essentiel de l'activité musculaire pour le fonctionnement de l'organisme en général et du cerveau en particulier.

Sédentarité et troubles neurodéveloppementaux sont autant de situations générant une activité sensorimotrice anormale/atypique, au cours de laquelle cerveau et muscle communiquent à travers un cycle délétère et auto-entretenu (Coq et al., 2019). Ces dernières années, l'intérêt s'est porté sur le dialogue entre ces deux organes. Outre la voie neuronale, muscle et cerveau communiquent également par voie endocrine. En effet, des études menées chez l'Homme et l'animal montrent que le muscle est un organe sécrétoire, capable de libérer des myokines (Pedersen et al., 2003). L'irisine a été identifiée comme étant une des myokines sécrétées par les muscles squelettiques en réponse à l'activité physique (Bostrom et al., 2012). Transportée par le sang, elle est considérée comme l'un des médiateurs des effets bénéfiques de l'exercice au niveau central (Lourenco et al., 2019 ; Islam et al., 2021), où elle induit, notamment, l'expression de BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) dans l'hippocampe (Wrann et al., 2013). Ces données suggèrent donc que l'irisine pourrait aussi être un messenger important du dialogue muscle-cerveau en situations d'activité sensorimotrice anormale/atypique.

Ainsi, cette thèse vise à mieux comprendre les effets de l'activité sensorimotrice anormale/atypique précoce sur le dialogue muscle-cerveau. Les études sont réalisées sur un modèle d'immobilisation précoce (de la naissance au 28^e jour postnatal) chez le rat, appelé modèle de restriction sensorimotrice (RSM). Les objectifs sont :

- 1) d'évaluer les effets de la RSM sur le développement sensorimoteur ;
- 2) de déterminer si la RSM précoce modifie l'expression d'irisine au niveau musculaire et cérébral ;
- 3) de déterminer si la RSM précoce (de P1 à P28) peut avoir des effets fonctionnels à long terme (P60-P90).

La première section de ce manuscrit est une revue bibliographique. Elle est composée d'un premier chapitre qui décrit le système neuromusculaire ainsi que son développement chez le rat. Dans un second chapitre, les situations d'activité sensorimotrice anormale/atypique (ASMA) rencontrées chez l'Homme sont exposées ainsi que les modèles expérimentaux développés chez l'Homme et l'animal. Les conséquences de l'ASMA sur le système neuromusculaire sont également développées. Enfin, le troisième chapitre s'intéresse aux myokines et plus particulièrement à l'irisine. Sa structure et ses différentes fonctions dans l'organisme, et particulièrement dans le cerveau, sont détaillées. Après une présentation des matériels et méthodes utilisés, les résultats de ce travail de thèse sont présentés. Une première étude s'intéresse aux **conséquences de la RSM précoce sur le développement du raton de P1 à P28** et notamment sur les paramètres morphologiques (poids du corps, poids de muscles...). La seconde étude aborde la **maturation du système nerveux** à travers la détermination de l'âge d'apparition des principaux réflexes neurodéveloppementaux, indicateurs fiables du développement neurologique et comportemental de l'animal. La troisième étude porte sur **les conséquences de la RSM précoce sur l'expression de FNDC5/irisine (et du BDNF) dans les muscles et le cerveau**, deux facteurs dont l'expression est connue pour être augmentée en réponse à l'activité physique. Enfin, dans l'idée qu'il existe, au cours du développement, des périodes critiques, de « programmation » de la santé, au cours desquelles des facteurs négatifs peuvent avoir des conséquences irréversibles à court et à long terme, nous avons voulu déterminer, dans un dernier travail encore préliminaire, si **la RSM précoce (de P1 à P28) pouvait avoir des effets fonctionnels à long terme (P60-P90)**. La dernière section de ce manuscrit est consacrée à une discussion générale accompagnée de perspectives de recherche.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre 1 : le système moteur et son développement

I) Le système neuromusculaire

A) Le muscle

Les muscles peuvent être classés en trois catégories selon des critères anatomiques et fonctionnels : le muscle cardiaque, les muscles lisses et les muscles striés squelettiques. Organe effecteur de la motricité, le **muscle strié squelettique** est notamment responsable des mouvements ainsi que du maintien de la posture.

Les fibres musculaires striées s'organisent en faisceaux de fibres parallèles. La membrane plasmique de ces fibres est appelée sarcolemme. Sur la face interne de cette membrane, sont retrouvés les noyaux et mitochondries. Les myofibrilles, situées au centre du sarcoplasme, sont constituées de myofilaments fins (actine) et épais (myosine) organisés en sarcomères, les unités contractiles du muscle. Les interactions entre l'actine et la myosine sont à l'origine de la contraction musculaire (**figure 1**).

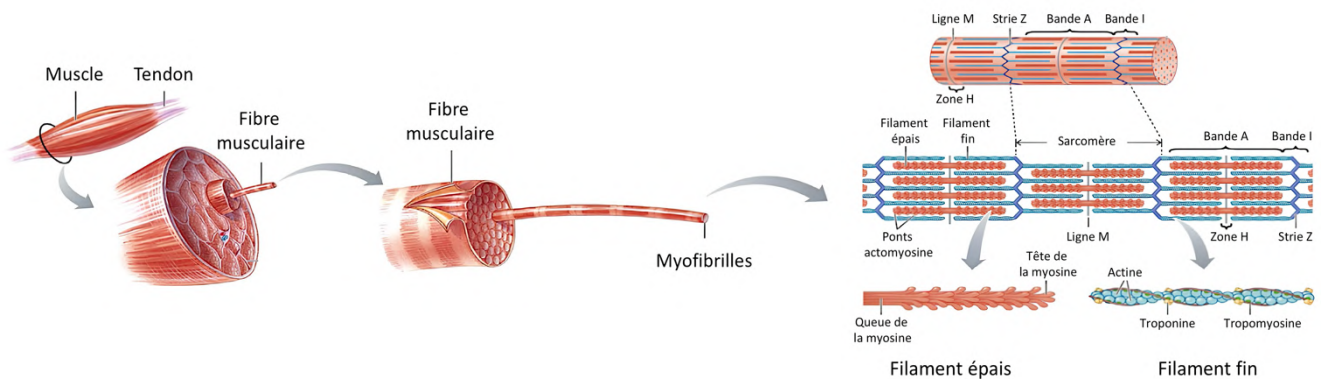


Figure 1 : Structure du muscle strié squelettique.
Adapté de Frontera et Ochala, 2014.

Il existe **trois principaux types de fibres musculaires squelettiques**, classés selon différents critères (Schiaffino et al., 1970; Schiaffino et Reggiani, 2011), tels que la coloration des fibres (rouge/blanc, liée au contenu en myoglobine), la vitesse de contraction, le degré de fatigabilité, ou encore les isoformes de myosine (MHC, *Myosin Heavy Chain*) qui les composent (**tableau 1**) :

- **Les fibres de type I** : fibres à contraction lente, de petit diamètre, composées majoritairement de MHC de type I, qui présentent un métabolisme oxydatif et sont résistantes à la fatigue.
- **Les fibres de type IIB** : fibres à contraction rapide, de gros diamètre, composées majoritairement de MHC de type IIB, qui présentent un métabolisme glycolytique et sont très peu résistantes à la fatigue.
- **Les fibres de type IIA** : fibres à contraction rapide, de diamètre intermédiaire (entre les fibres de type I et IIB), composées majoritairement de MHC de type IIA, qui présentent un métabolisme intermédiaire et sont résistantes à la fatigue.

Type de fibre	I	IIA	IIB
Caractéristiques fonctionnelles			
Force	Faible	Intermédiaire	Forte
Fatigabilité	Faible	Modérée	Forte
Vitesse de contraction	Lente	Rapide	Rapide
Caractéristiques structurales			
Diamètre	Petit	Intermédiaire	Grand
Contenu en myoglobine	Important	Important	+ Faible
Contenu en mitochondries	Important	Important	+ Faible
Densité capillaire	Riche	Intermédiaire	Faible
Caractéristiques métaboliques			
Voie de synthèse de l'ATP	Oxydative	Mixte	Glycolytique
Stockage du glycogène	Faible	Intermédiaire	Elevé

Tableau 1 : Caractéristiques fonctionnelles, structurales et métaboliques des différents types de fibres musculaires.
Adapté de Yang et Chan, 2022.

Les muscles squelettiques sont composés de ces différents types de fibres, en proportions variables en fonction des activités motrices dans lesquelles ils sont sollicités. Les muscles impliqués dans les **activités motrices phasiques** comme l'EDL (*Extensor Digitorum Longus*) sont composés, chez le rat, d'une **majorité de fibres rapides de type II** et peuvent ainsi développer des contractions rapides et puissantes mais de courte durée. En revanche, les muscles impliqués dans des **activités motrices posturales** comme le soleus (SOL) sont composés **presque exclusivement de fibres lentes de type I**, et permettent des contractions plus soutenues sur la durée (Soukup et al., 2002).

Au cours de ce projet, les muscles SOL, EDL et *tibialis anterior* (TA) seront étudiés. La répartition des différents types de fibres musculaires pour ces trois muscles est présentée **figure 2**.

A	Type de fibre (%)	I	IIA	IIB	IID/X
	SOL	84 ± 6	7 ± 0	0	9 ± 6
	EDL	4 ± 1	20 ± 3	38 ± 3	38 ± 3
	TA	7 ± 2	30 ± 3	26 ± 1	37 ± 7

B

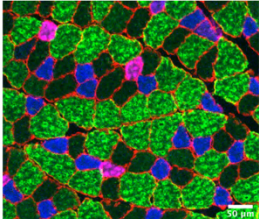


Figure 2 : Répartition (en %) des différents types de fibres musculaires dans le SOL, l'EDL et le TA de rats adultes (A) et marquage par immunohistochimie des différents types de fibres musculaires dans l'EDL d'un rat adulte (B).

A : D'après Delp et Duan, 1996. Les fibres IID/X, rapides, avec une résistance à la fatigue intermédiaire, sont également représentées dans ce tableau. B : Coupe transversale (10 µm) d'un muscle EDL de rat contrôlé, incubé avec des anticorps primaires dirigés contre la laminine (rouge), la MHC-I (rose), la MHC-IIA (bleu) et la MHC-IIB (vert), x20.

B) Les structures et les voies motrices chez les rongeurs

1) Les structures motrices

a. Les aires motrices corticales

Chez le rongeur, les aires motrices comprennent le **cortex moteur primaire (M1)** et le **cortex moteur secondaire (M2)**, qui correspondent respectivement aux aires agranulaires latérale et médiane (Donoghue et Wise, 1982; Paxinos et Watson, 2007). Le caractère agranulaire de ces aires motrices a été remis en question par des études démontrant la projection d'afférences thalamiques entre les couches III et V, suggérant l'existence d'une couche IV de faible épaisseur (Cho et al., 2004; Fujiyama et al., 2001). Les aires motrices comprennent également **l'aire de la patte postérieure (HL, hindlimb)** et la partie médiane de **l'aire de la patte antérieure (FL, forelimb)**. Ces aires avaient initialement été incluses dans le cortex somesthésique primaire (Welker, 1971), mais il est apparu que des stimulations intracorticales de ces zones corticales sensorielles (pourvues d'une couche IV), évoquaient des mouvements des membres avec un seuil très faible, tout comme l'aire M1 (Hall et Lindholm, 1974; Sanderson et al., 1984; Tennant et al., 2011). Plus tard, une étude par stimulation optogénétique (Ayling et al., 2009) a confirmé le **chevauchement des représentations sensorielle et motrice pour HL et FL**.

La représentation motrice de FL est généralement scindée en une partie caudale (CFA pour *caudal forelimb area*) et une partie rostrale (RFA) (Neafsey et Sievert, 1982; Rouiller et al., 1993; Tennant et al., 2011). Les deux aires sont activées lors d'un mouvement volontaire, mais présentent des différences. RFA est notamment sensible au contexte dans lequel s'effectue le mouvement et de ce fait est considérée comme l'équivalent des structures prémotrices des primates. En revanche, CFA

code la commande motrice adressée vers le système musculosquelettique, et s'apparente donc à M1 (Basista et Yoshida, 2020; Ebbesen et al., 2018).

Chez les rongeurs, **le cortex moteur**, outre son rôle dans la commande motrice, jouerait un rôle dans des **processus cognitifs** telle que la mémoire ou la prise de décision (Ebbesen et al., 2018). Il permettrait également **l'intégration des informations sensorielles**, renseignant sur les mouvements en cours et permettant d'ajuster la commande motrice (Ebbesen et al., 2018). A plus long terme, ce feedback sensoriel peut être important pour les apprentissages moteurs.

Il existe au sein du cortex moteur primaire une **représentation somatotopique**. Dans les années 1950, Penfield et son équipe furent les premiers à établir une cartographie du « cerveau moteur » chez des patients humains : l'homoncule moteur (Rasmussen et Penfield, 1948, 1947). En réalisant des associations entre les différentes parties du corps et les régions corticales dont l'activité entraînent leur motricité, il est démontré l'existence au sein du cortex moteur d'une représentation somatotopique des différentes parties du corps, dont la surface corticale est liée à la précision du mouvement réalisé (Neafsey et al., 1986). Depuis, les nouvelles techniques développées (imagerie...) mettent en évidence qu'il existe des regroupements fonctionnels, des clusters de neurones impliqués dans une même tâche motrice (Dombeck et al., 2009). Enfin, l'application de stimulations intracorticales de longue durée (500 ms), plus pertinentes d'un point de vue comportemental, chez le rat (Ramanathan et al., 2006) et la souris (Wolsh et al., 2023), a permis d'évoquer des mouvements complexes, impliquant plusieurs articulations, tels que des mouvements permettant d'atteindre puis de saisir un objet. Ainsi, les études menées ces 20 dernières années ont remis en question la notion de carte topographique, laissant penser que la **représentation somatotopique serait donc plus fonctionnelle que corporelle**.

Le cortex moteur est en communication constante avec d'autres régions corticales et sous-corticales, et **de nombreuses entrées excitatrices convergent vers M1** (Mao et al., 2011; Weiler et al., Wise et Donoghue, 1986 ; 2008; Young et al., 2012). Les couches corticales II et III reçoivent notamment des afférences du cortex M1 ipsi- et controlatéral, d'autres aires corticales telles que M2, du cortex préfrontal, du cortex somesthésique primaire ou visuel primaire, du cortex pariétal... Le cortex M1 reçoit en outre des projections thalamocorticales (qui portent des informations originaires du cervelet ou des noyaux gris centraux via le noyau ventrolatéral, ou diverses informations sensorielles). **Les neurones pyramidaux de la couche V se projettent vers des cibles diverses** : centre moteurs spinaux ou bulbaires, striatum, thalamus, noyau sous-thalamique, noyau rouge et pont. Les voies motrices seront présentées plus bas.

b. Les noyaux gris centraux

Le striatum (noyau caudé et putamen), le pallidum, la substance noire et le noyau sous thalamique représentent un ensemble de noyaux sous-corticaux appelés noyaux gris centraux (ou ganglions de la base). Ces noyaux reçoivent des afférences de l'ensemble du cortex cérébral, de plusieurs noyaux thalamiques et également du tronc cérébral (Castle et al., 2005; Lanciego et al., 2012; Takakusaki et al., 2004).

Le **striatum** représente la principale voie d'entrée des informations vers les noyaux gris centraux. Selon les parties du striatum considérées et l'origine des afférences corticales, les noyaux gris centraux peuvent être divisés en plusieurs boucles cortico-striato-thalamo-corticales fonctionnellement distinctes. On distingue ainsi classiquement trois boucles : sensorimotrice, associative et limbique. Si l'on s'intéresse plus particulièrement à la boucle sensorimotrice, impliquée dans l'exécution des mouvements en lien avec les informations relatives au contexte environnemental, le striatum dorsolatéral (équivalent au putamen des primates) **reçoit des afférences des aires corticales sensorimotrices** qui se projettent selon une somatotopie précise (McGeorge et Faull, 1989). Les informations quittent les noyaux gris centraux par le pallidum interne et se projettent sur le noyau ventrolatéral du thalamus, puis sur le cortex préfrontal et les aires sensorimotrices (Gremel et Lovinger, 2017).

Via la substance noire, les noyaux gris centraux sont également connectés à des régions du tronc cérébral impliquées dans la locomotion telles que la région locomotrice mésencéphalique (Middleton et Strick, 2000), région, qui, lorsqu'elle est stimulée, induit des activités de marche chez le rat (Skinner et Garcia-Rill, 1984). Ainsi, ces données anatomiques suggèrent que les noyaux gris centraux participent à la **régulation de la fonction motrice** par des connexions avec le cortex et le tronc cérébral (Drew et al., 2004; Takakusaki et al., 2003). D'autres études suggèrent également un rôle dans l'**apprentissage moteur** (Cataldi et al., 2022; Dang et al., 2006).

c. Le cervelet

Situé à l'arrière du tronc cérébral, le cervelet est connu pour jouer un rôle dans la **régulation, la coordination et la synchronisation de l'activité motrice**. Le cervelet peut être divisé en trois lobes :

- L'archéocervelet (ou vestibulocervelet) : il reçoit des afférences des organes vestibulaires de l'oreille interne (Kaufman et al., 1996), avant d'envoyer les informations aux noyaux vestibulaires (Barmack, 2003). Les informations cheminent ensuite dans la moelle épinière par la voie vestibulospinale, vers les motoneurones (MN) contrôlant les muscles posturaux, antigravitaires, importants dans le maintien de l'équilibre postural (Horak et al., 2002).

- Le paléocervelet (ou spinocervelet) : il reçoit des afférences en provenance des récepteurs proprioceptifs des muscles, tendons et articulations du tronc et des membres (fuseaux neuromusculaires, organes tendineux de Golgi, récepteurs articulaires). Ces afférences permettent de renseigner la position du corps dans l'espace. L'information est ensuite envoyée aux noyaux vestibulaires, au noyau rouge et à l'olive bulbaire, avant d'être transmise à la moelle épinière. Cette partie du cervelet est impliquée dans le contrôle de la posture (Ouchi et al., 1999) et permet également de corriger les mouvements en comparant le mouvement exécuté au mouvement planifié (Tracy et al., 2001).
- Le néocervelet (cérébrocervelet) : en relation avec les aires motrices, il est impliqué dans la planification des mouvements (Wolpert et al., 1998) mais également dans l'intégration des informations sensorielles (Shih et al., 2009).

2) Les voies motrices

Les informations sont transmises des structures nerveuses supraspinales vers la moelle épinière via des **voies motrices directes ou indirectes (figure 3)**.

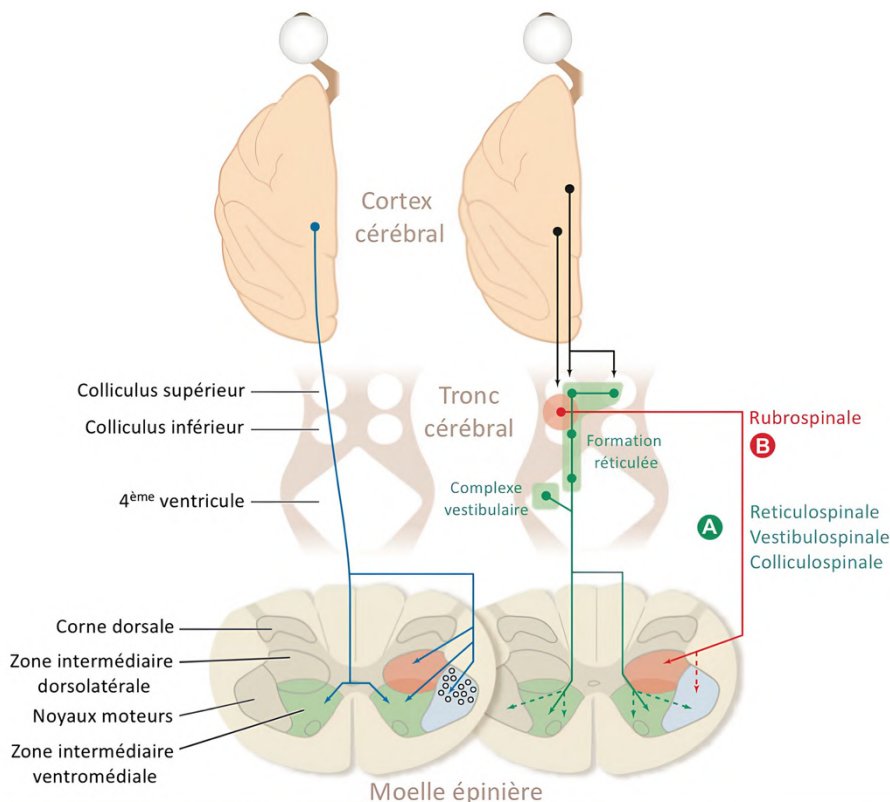


Figure 3 : Représentation schématique des voies motrices directes et indirectes.

À gauche, les projections corticospinales sont représentées en bleu. À droite, les fibres appartenant aux voies du tronc cérébral du groupe A (ventromédial) et du groupe B (dorsolatéral) sont représentées. Les fibres du groupe A (réticulospinales, tectospinales, vestibulospinales) sont représentées en vert, provenant de la formation réticulée, du colliculus supérieur et du complexe vestibulaire. Les fibres du groupe B (rubrospinales) sont représentées en rouge et proviennent du noyau rouge. Adapté de Lemon, 2008.

a. La voie motrice directe

La **voie corticospinale ou voie pyramidale** est considérée comme directe car ses fibres se projettent directement dans la moelle épinière. Cette voie est formée par le **faisceau corticospinal** (CST pour *corticospinal tract*). Dans le CST, la majorité des axones provient des neurones pyramidaux de la couche V du cortex moteur primaire (Li et al., 1990). Chez les rongeurs, les axones du CST sont également originaires de M2, des régions somatosensorielles, fronto-pariétales, frontales et temporales latérales (Basista et Yoshida, 2020; Kamiyama et al., 2015; Tennant et al., 2011).

Dans la partie inférieure du bulbe rachidien, la plupart des fibres du CST traversent la ligne médiane lors de la décussation pyramidale. Ces fibres constituent ainsi le **faisceau corticospinal croisé**, qui cheminent dans le cordon latéral de la moelle épinière et dont les axones aboutissent sur les MN innervant les muscles distaux et appendiculaires. Cette voie est ainsi responsable des **mouvements précis des extrémités distales**. Un petit groupe de fibres descend du côté ipsilatéral de la moelle formant ainsi le **faisceau corticospinal direct**, localisé dans le cordon ventral. Ce faisceau a pour cible les MN les plus internes et notamment les MN responsables de la musculature axiale et proximale. Cette voie est impliquée dans le **maintien postural**.

La voie motrice en provenance de la représentation corticale de la patte postérieure se projette vers les segments lombaires dans lesquels se situent les MN innervant les muscles des pattes postérieures. Chez le rongeur, ces MN sont localisés dans les **segments lombaires L1 à L6** (Bácskai et al., 2014).

b. Les voies motrices indirectes

La voie rubrospinale. Cette voie a pour origine le noyau rouge du mésencéphale rostral. Les fibres de cette voie décussent au niveau du pont puis se projettent vers les MN contrôlant les muscles distaux et intermédiaires des membres (Kchler et al., 2002). Cette voie joue un rôle important dans **l'initiation et l'exécution des mouvements volontaires** et serait également impliquée dans la **coordination entre les membres** au cours de la locomotion (Kchler et al., 2002; Muir et Whishaw, 2000).

La voie vestibulospinale. Cette voie a pour origine les noyaux vestibulaires bulbaires qui relaient les informations sensorielles en provenance des récepteurs vestibulaires de l'oreille interne. Les fibres de cette voie aboutissent sur les MN des muscles antigravitaires des membres et du cou (Brodal, 1974; Wilson et Yoshida, 1969). Cette voie est impliquée dans **l'équilibre postural** (Hamann et Lannou, 1988).

La voie réticulospinale. Cette voie a pour origine la formation réticulée du tronc cérébral. Les fibres de cette voie établissent des connexions avec les MN des muscles axiaux, fléchisseurs et extenseurs des membres (Peterson et al., 1975). Elle est impliquée dans le **maintien de la posture** mais également dans la **locomotion** et notamment la **coordination des membres** (Ballermann et Fouad, 2006; Robbins et al., 1992).

La voie colliculospinale. Cette voie prend son origine au niveau du colliculus supérieur du mésencéphale. Elle est impliquée dans les mouvements réflexes de la tête en réponse aux stimuli visuels (Reynolds et Al Khalili, 2022).

3) La moelle épinière

a. Les motoneurones (MN)

Les voies motrices décrites précédemment vont établir des connexions avec les MN spinaux. Dans chaque segment spinal, et plus précisément dans la corne ventrale, sont situés les corps cellulaires des MN innervant les muscles, selon une organisation somatotopique : les MN situés dorsalement innervent les muscles distaux et ceux situés plus ventralement innervent les muscles proximaux. Les MN innervant les extenseurs sont situés plus latéralement dans les segments spinaux que les MN innervant les fléchisseurs. Enfin, la majorité des **MN fléchisseurs** se trouvent dans les **segments lombaires L1 à L4**, alors que les **MN extenseurs** sont plutôt localisés dans les **segments L3 à L6** (Bácskai et al., 2014).

Les MN peuvent être divisés en **trois groupes** en fonction des fibres qu'ils innervent.

- **Les MN α ou squelettomoteurs** innervent les fibres extrafusales. Ils sont responsables de la contraction musculaire. Caractérisés par un large soma, les MN α peuvent être sous-divisés en trois groupes, selon le type de fibres musculaires qu'ils innervent. En effet, les fibres musculaires sont organisées en unités motrices. L'unité motrice, la plus petite unité fonctionnelle mise en jeu par le système nerveux, correspond à l'ensemble des fibres musculaires innervées par un seul et même MN.
- **Les MN β ou squelettofusimoteur** sont les plus petits, les moins abondants et les moins caractérisés. Ils se projettent à la fois sur les fibres extrafusales et intrafusales.
- **Les MN γ ou fusimoteurs** innervent les fibres intrafusales des fuseaux neuromusculaires. Le diamètre de leur axone est petit et ils interviennent dans le contrôle de la sensibilité des fuseaux neuromusculaires.

Les MN projettent leur axone en dehors de la moelle épinière, en formant des nerfs moteurs, et vont se connecter à leurs cibles musculaires via les jonctions neuromusculaires. Les muscles des pattes postérieures sont principalement innervés par le **nerf tibial et le nerf sciatique**. Le nerf sciatique se divise en différentes branches : le nerf péronier, le nerf tibial, le nerf sural et les nerfs gastrocnémiens médial et latéral (Swett et al., 1986).

b. Générateur central de locomotion

Des études menées au début du siècle dernier montrent que des chats décérébrés (dont la moelle épinière a été totalement déconnectée des centres supraspinaux) sont capables d'effectuer des mouvements de marche (Sherrington, 1910). Ainsi, selon Sherrington, les afférences sensorielles jouent un rôle essentiel dans la locomotion, qui résulte de l'enchaînement de boucles réflexes permettant l'alternance flexion/extension des membres. Cependant, une étude menée peu de temps après montre qu'il est possible d'obtenir des mouvements locomoteurs chez un chat décérébré, avec une section de la moelle épinière au niveau thoracique ainsi qu'une section des racines dorsales (associées au traitement de l'information sensorielle) (Brown, 1912, 1911). Brown fut alors le premier à suggérer qu'il existe, au sein de la moelle épinière, des neurones capables de produire un patron rythmique d'activité en l'absence de toute information supraspinale et sensorielle. Par la suite, d'autres travaux ont mis en évidence un **réseau de neurones spinaux constituant un centre générateur de rythmes appelé le CPG (*central pattern generator*)**, chez diverses espèces telles que la lamproie, le lapin, le chat, le xénope ou encore le rat, et plus récemment chez l'Homme (Dubuc et al., 2023). Le CPG active des groupes de MN de **façon rythmique** et permet la **coordination** des muscles entre les membres (droite/gauche) et au sein d'un même membre (fléchisseur/extenseur), via des mécanismes d'inhibition réciproque.

D'un point de vue fonctionnel, les structures supraspinales semblent jouer un rôle primordial dans la commande motrice. Cependant, comme décrit précédemment, en l'absence d'apports sensoriels et de structures supraspinales, les CPG peuvent générer de façon indépendante un schéma complexe et élaboré de contractions musculaires responsables de la locomotion. Chez le rat, la section de la voie pyramidale conduit à un déficit locomoteur qui régresse assez rapidement (Metz et al., 1998; Muir et Whishaw, 1999). Après quelques semaines, seuls certains rats montrent des déficits mineurs pendant la locomotion comme une hyperflexion pendant la phase d'oscillation (Metz et al., 1998). Cependant, ces observations ont été faites lors de la locomotion sur surface plate. Lors de la locomotion dans un environnement complexe comme l'échelle horizontale, nécessitant des ajustements de la trajectoire des membres, ou lors de la traversée d'une poutre surélevée, nécessitant un maintien de l'équilibre, les animaux lésés (lésion du CST ou du cortex moteur) présentent plus de difficultés (Goldstein, 2003; Metz et Whishaw, 2002). Dans le tronc cérébral, la **région locomotrice mésencéphalique** (MLR, *Mesencephalic Locomotor Region*) joue un rôle crucial dans le **contrôle de la locomotion**, notamment via des projections vers les neurones réticulospinaux. La force de la stimulation de la MLR détermine la vitesse, l'allure (marche, trot, galop) et le mode locomoteur (pas, nage) (Dubuc et al., 2023).

Ainsi, même si les CPG sont capables de générer un pattern locomoteur de façon indépendante, leur activité est modulée, en permanence, par les afférences sensorielles et les voies motrices descendantes. Ces mécanismes permettent une adaptation du pattern locomoteur à l'environnement.

C) La jonction neuromusculaire

La jonction neuromusculaire (JNM) correspond au **site de communication entre l'axone efférent du MN et la fibre musculaire**. La JNM est composée de plusieurs éléments : la terminaison du MN (présynaptique), la myofibre (postsynaptique), la fente synaptique, les cellules de Schwann et les kranocytes (Court et al., 2008; Liu et Chakkalikal, 2018). Le neurotransmetteur principal de la JNM, chez les vertébrés, est l'**acétylcholine**. Cependant, des études démontrent qu'il est possible de retrouver une neurotransmission par le glutamate au niveau de la JNM, dans le cas, par exemple, de processus de dénervation-ré-innervation (Colombo et Francolini, 2019).

Les différentes étapes entre l'arrivée d'un potentiel d'action dans l'axone du MN et la contraction du muscle sont présentées dans la **figure 4**.

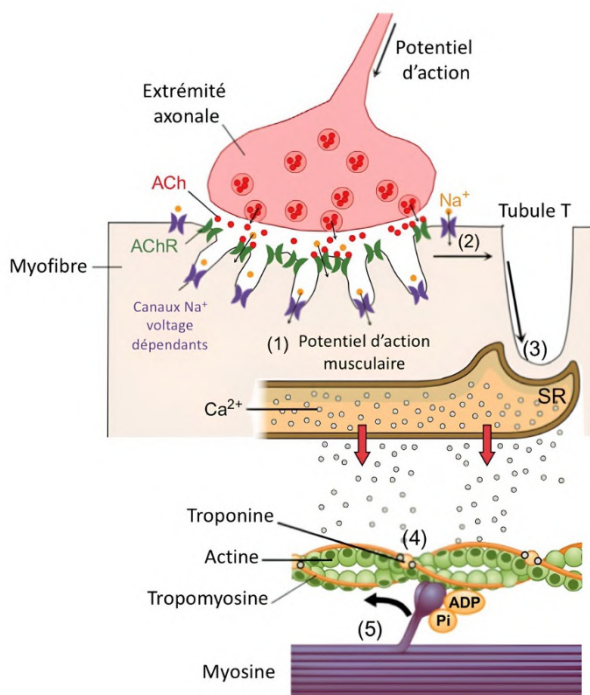


Figure 4 : Couplage excitation-contraction.

L'arrivée d'un potentiel d'action dans l'extrémité axonale d'un motoneurone entraîne la libération d'ACh, qui se fixe sur ses récepteurs (AChR). L'entrée de Na⁺ génère un potentiel de plaque motrice, qui, s'il atteint un certain seuil, active les canaux Na⁺ voltage-dépendants. Un potentiel d'action musculaire est généré (1) et va se propager jusqu'aux tubules T (2). Les stocks calciques présents dans le réticulum sarcoplasmique (SR) sont libérés (3). Le calcium se lie aux protéines contractiles (4), ce qui permet l'interaction actine-myosine (5) et aboutit à la contraction musculaire. Adapté de Liu et Chakkalikal, 2018.

L'arrivée d'un potentiel d'action dans l'extrémité axonale entraîne l'activation des canaux calciques voltage-dépendants. L'entrée de calcium dans le bouton présynaptique stimule la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. Sur l'élément postsynaptique se trouvent des invaginations membranaires contenant un grand nombre de récepteurs nicotiques à l'acétylcholine (AChR). L'activation de ces récepteurs engendre une entrée de cations (principalement de sodium) et la genèse

d'un potentiel de plaque motrice. Si ce potentiel atteint une valeur seuil, il induit l'ouverture de canaux sodiques voltage-dépendant et la genèse un potentiel d'action. Celui-ci se propage le long de la fibre musculaire jusqu'aux tubules T, des invaginations du sarcolemme. Les tubules T, au contact du réticulum sarcoplasmique, présentent des canaux calciques voltage-dépendants. L'ouverture de ces canaux et l'entrée de calcium permet l'activation des récepteurs à la ryanodine situés sur le réticulum sarcoplasmique et la libération des stocks calciques. La liaison du calcium avec les protéines contractiles permet l'interaction actine-myosine et aboutit à la contraction musculaire (**figure 4**).

Les cellules de Schwann situées à l'extrémité terminale de l'axone moteur expriment des facteurs trophiques, d'adhérence et de croissance. Ces cellules sont importantes pour la croissance de la JNM au cours du développement, pour son maintien et sa régénération en cas de lésion (Barik et al., 2016; Kang et al., 2014; Reddy et al., 2003). Elles participent également à la modulation de la transmission neuromusculaire, notamment via des gliotransmetteurs. Les kranocytes, cellules de type fibroblastiques, joueraient également un rôle dans la régénération de la JNM (Court et al., 2008).

D) Les afférences sensorielles

Les **informations sensorielles proprioceptives et extéroceptives** permettent un **ajustement des activités motrices**. Les afférences extéroceptives fournissent des informations sensorielles suite à l'activation de mécanorécepteurs cutanés. Les afférences proprioceptives permettent une perception de la position des différentes parties du corps grâce à des récepteurs présents dans les muscles, les tendons et les articulations.

1) Les récepteurs

a. Les mécanorécepteurs cutanés

Au sein de l'épiderme, il existe différents types de **mécanorécepteurs**, pouvant être classés selon leur vitesse d'adaptation aux stimuli mécaniques et à la taille des champs récepteurs (**figure 5**). Le champ récepteur est la région corporelle dont la stimulation active une cellule réceptrice ou un neurone sensoriel.

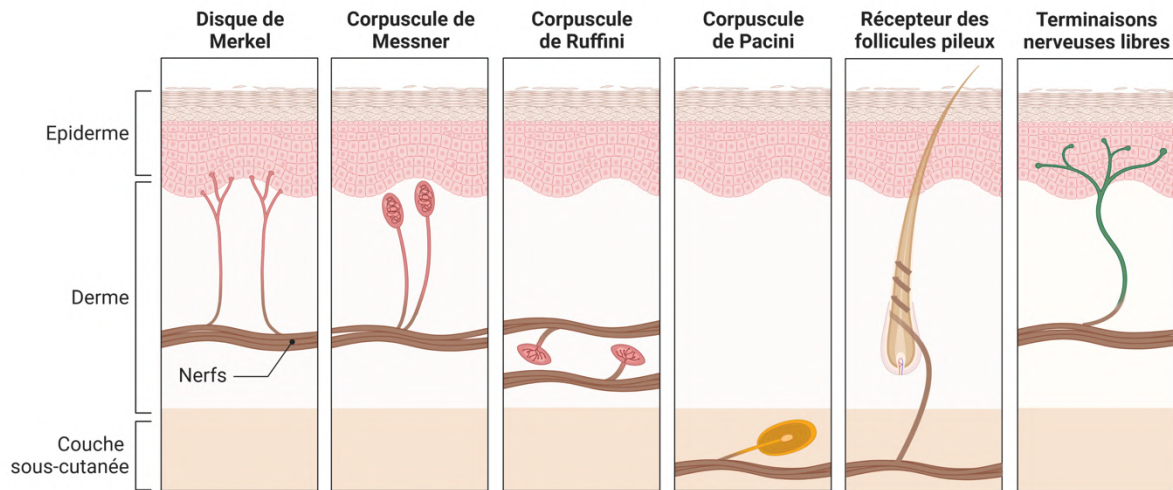


Figure 5 : Les mécanorécepteurs cutanés.
D'après Canu et Dupont, 2023.

Parmi les mécanorécepteurs à adaptation lente, on distingue les **disques de Merkel**, qui sont impliqués dans la discrimination tactile fine, et les **corpuscules de Ruffini**, connus pour être sensibles aux étirements cutanés (Leem et al., 1993). Les mécanorécepteurs à adaptation rapide comprennent les **corpuscules de Meissner**, récepteurs du toucher fin et des vibrations, les **corpuscules de Krause**, qui ont un rôle semblable aux corpuscules de Meissner, ou encore les **corpuscules de Pacini**, sensibles aux vibrations (Leem et al., 1993). On retrouve également les **récepteurs du follicule pileux**, pour le toucher grossier, et les **terminaisons nerveuses libres**, qui interviennent en tant que nocicepteurs ou thermorécepteurs (Hamann, 1995).

b. Les récepteurs proprioceptifs

Les récepteurs proprioceptifs (**figure 6**) réagissent à la position des articulations ou encore au degré de contraction musculaire.

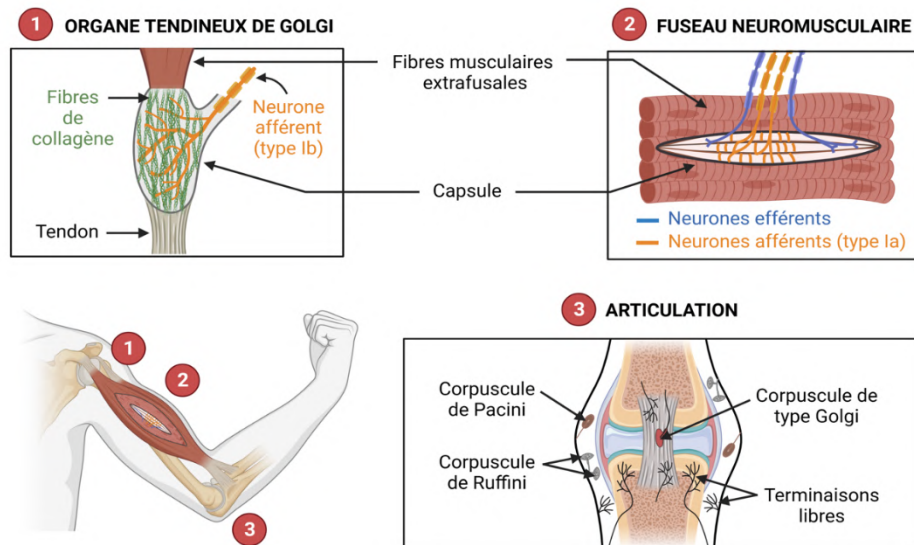


Figure 6 : Les récepteurs proprioceptifs.
D'après Canu et Dupont, 2023.

Le **fuseau neuromusculaire** est constitué de fibres intrafusales, des fibres musculaires modifiées. Il reçoit une double innervation, sensitive et motrice. L'innervation sensitive est assurée par des fibres afférentes de type Ia et II. Les fibres de type Ia renseignent sur la vitesse d'étirement du muscle et la variation de longueur. Les fibres de type II renseignent uniquement sur les variations de longueur (Hunt, 1990). Les **organes tendineux de Golgi** sont situés à l'interface entre les fibres musculaires et le tissu tendineux et sont innervés par les fibres de type Ib. Ces fibres sont sensibles aux variations de tension dans le muscle et renseignent donc sur les variations de force musculaire (Jami, 1992). Enfin, il existe au niveau des articulations, des **récepteurs articulaires**, activés par un angle articulaire précis (Strasmann et al., 1990).

2) Les neurones sensoriels

Les fibres afférentes des neurones sensoriels associés aux membres rejoignent la moelle épinière par la racine dorsale, leurs somas étant localisés dans les ganglions de la racine dorsale. Il existe deux types de neurones : des neurones de grande taille associés aux mécanorécepteurs à faible seuil d'activation et des neurones de petite taille associés aux nocicepteurs et thermorécepteurs (Harper et Lawson, 1985). Chez le rat, les pattes postérieures sont innervées par le **nerf saphène** et le **nerf sciatique** dont les projections se situent respectivement dans les **segments lombaires L2 à L4** et **L4 à L6** (Wall et Cusick, 1984).

3) Les voies sensorielles

Les informations sensorielles atteignent les structures supraspinales via deux voies principales : la voie des colonnes dorsales et la voie spinothalamique.

La voie des colonnes dorsales assure la transmission des **informations sensorielles proprioceptives** et liées à la **sensibilité tactile fine** des membres et du tronc. Les axones provenant des mécanorécepteurs et dont les corps cellulaires sont situés dans le ganglion spinal constituent la voie directe des colonnes dorsales. Ces fibres nerveuses établissent des connexions avec les noyaux gracile et cunéiforme (noyaux de Goll et Burdach) situés dans le tronc cérébral (Bolton et Tracey, 1992). Les informations sont ensuite transmises au thalamus somesthésique avant d'atteindre le cortex somesthésique primaire. Il existe une voie indirecte appelée voie post-synaptique des colonnes dorsales, dans laquelle les fibres nerveuses effectuent un premier relais avec des neurones localisés dans la corne dorsale de la moelle épinière avant de se projeter sur les noyaux du tronc cérébral.

La voie spinothalamique propage des **informations sensorielles thermiques et nociceptives** mais également du **toucher non discriminatif** (Pubols et Haring, 1995). Les axones des mécanorécepteurs font synapse avec un neurone situé dans la moelle épinière avant d'établir un relais direct avec le thalamus somesthésique, sans passer par les noyaux du tronc cérébral.

4) Les structures supraspinales

Le thalamus somesthésique. Après relais dans le tronc cérébral, les afférences sensorielles se projettent dans la partie ventrobasale du thalamus. Dans cette zone, on distingue le noyau ventropostérolatéral (VPL) et le noyau ventropostéromédian (VPM). Il existe une organisation somatotopique du corps au niveau de ces noyaux. Le VPL reçoit des afférences du tronc et des membres alors que le VPM reçoit des afférences de la tête. Le thalamus postérieur reçoit également des informations sensorielles en provenance des noyaux des colonnes dorsales mais également de la moelle épinière (Lund et Webster, 1967a,b). Chez le rat, tous les neurones du thalamus ventrobasal se projettent sur le cortex somesthésique primaire.

Le cortex somesthésique. Les neurones thalamiques envoient des projections vers la couche IV du cortex somesthésique primaire. Les informations sont ensuite transmises vers les couches plus superficielles II et III (Armstrong-James et al., 1992). Des **interactions** s'établissent ensuite entre le cortex somesthésique primaire et d'autres aires corticales telles que le cortex somesthésique secondaire ou le **cortex moteur** (Bernardo et al., 1990; Colechio et Alloway, 2009). Il existe également une représentation somatotopique du corps au sein de cette structure corticale, représentation proportionnelle à l'importance fonctionnelle. Chez le rat, les vibrisses et la face sont fortement représentées.

II) Le développement du système moteur

Dès les premières étapes de la vie prénatale, le système nerveux central (SNC) commence à se développer à partir du **tube neural**, structure formée suite au processus de neurulation subi par le feuillet ectodermique. Ce tube neural est à l'origine de l'encéphale et de la moelle épinière. La partie antérieure du tube neural présente un renflement, ébauche du système nerveux céphalique. Au cours de l'organogénèse, cette vésicule unique se différencie, dans un premier temps, en **trois vésicules : prosencéphale, mésencéphale et rhombencéphale**. Le prosencéphale se différencie, ensuite, en **téleencéphale et diencéphale**, tandis que le rhombencéphale se différencie en **métencéphale et myéleencéphale**. Les cinq vésicules formées aboutissent à la formation des structures cérébrales : cortex, thalamus, hypothalamus, cervelet... (**figure 7**). La mise en place du SNC va dépendre de plusieurs facteurs : programmes génétiques intrinsèques, activité électrique spontanée produite par les neurones en développement ou encore signaux extracellulaires (Blankenship et Feller, 2010; Clotman et Tissir, 2018; Spitzer, 2006, 2002). Des processus de maturation vont se poursuivre au cours de la période postnatale et on considère que, chez les rongeurs, **la maturité du SNC est atteinte peu après P21** (Cirelli et Tononi, 2015).

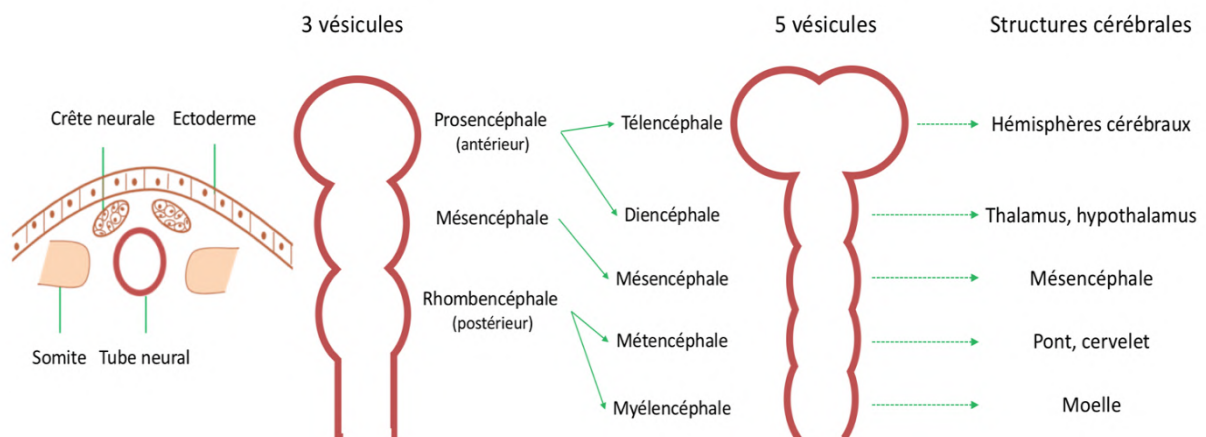


Figure 7 : Développement du système nerveux central.

Le tube neural, formé suite à la neurulation, se différencie en trois vésicules puis cinq, qui aboutiront à la formation des différentes structures cérébrales. Adapté de Poaty et al., 2016

A) Développement des voies motrices descendantes

1) Voie corticospinale directe ou voie pyramidale

Chez les rongeurs, les axones du faisceau corticospinal (CST, *corticospinal tract*) parviennent au tronc cérébral au 17^e jour embryonnaire (E17) et atteignent la partie caudale du bulbe à E20 (Canty et Murphy, 2008; Kort et al., 1985), l'**invasion spinale du CST s'effectuant principalement pendant le développement postnatal**. À la naissance (P0), la plupart des axones croisent la ligne médiane (décussation pyramidale). Puis, ces axones rejoignent la substance blanche des différentes régions lombaires selon un **gradient rostrocaudal** : région cervicale à P2, région thoracique à P4-P7 et région lombaire à P9

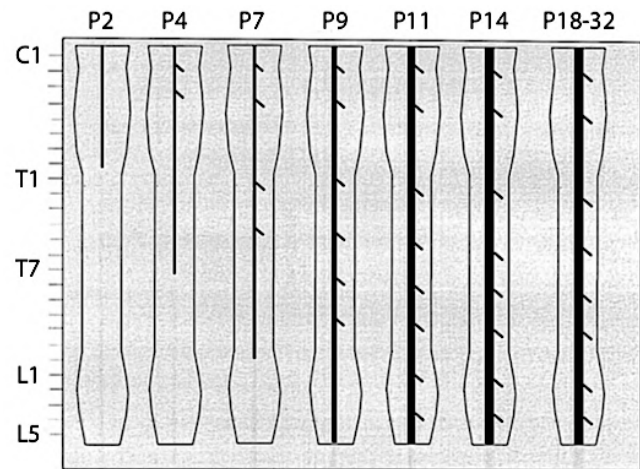


Figure 8 : Développement du CST chez la souris.

Schéma récapitulatif montrant la croissance des axones du CST ainsi que leurs ramifications dans la substance grise spinale au cours du développement (P2-P32) chez la souris. L'échelle située à gauche représente les différents segments spinaux. C : cervical, T : thoracique, L : lombaire. Adapté de Gianino et al., 1999.

(Gianino et al., 1999) (**figure 8**). Deux à trois jours sont nécessaires pour que les fibres du CST colonisent la substance grise pour établir des connexions avec les interneurons. Le CST continue de se densifier dans les régions thoraciques basse et lombaire jusqu'à **P14, stade auquel son développement est considéré comme achevé** (Gianino et al., 1999) (**figure 8**). Dans les stades précoces du développement, les fibres du CST établissent des connexions non spécifiques au sein de régions plus larges que celles de leurs projections finales. Au cours de la maturation postnatale, ces projections sont éliminées (Curfs et al., 1994).

2) Voies extrapyramidales

Les **projections des voies extrapyramidales** dans la moelle épinière s'établissent au cours de la **vie foetale** chez les rongeurs. Ces projections atteignent la substance blanche de la moelle épinière thoracique à E14-E15 et sont présentes au niveau lombaire avant la naissance (Auclair et al., 1993; Kudo et al., 1993; Leong et al., 1984; Vinay et al., 2000b), suivant toujours un **gradient rostrocaudal**. Ces projections continuent d'envahir la moelle épinière jusqu'à la fin de la deuxième semaine de vie (Lakke, 1997). Même si elles sont présentes dès la naissance, ces fibres descendantes ne sont pas forcément matures d'un point de vue fonctionnel. Des études suggèrent que les **connexions entre les MN et les fibres s'établissent au cours de la première semaine de vie postnatale** (Brocard et al., 1999).

B) Développement des réseaux moteurs au sein la moelle épinière

1) Les CPG locomoteurs

Chez le rongeur, des préparations de moelle épinière *in vitro* au stade embryonnaire ou néonatal permettent d'étudier le fonctionnement des CPG locomoteurs. Les études montrent l'apparition de bouffées rythmiques de potentiel d'action (PA) synchronisés entre les deux côtés de la moelle épinière, chez le rat, entre E14 et E16,5 (Iizuka et al., 1998). À E18,5, les premières alternances droite/gauche sont observées et les alternances fléchisseur/extenseur apparaissent à partir de E20 (Iizuka et al., 1998; Nishimaru et Kudo, 2000).

À la naissance, les CPG sont fonctionnels (Cazalets et al., 1992, 1990). Toutefois, les rongeurs n'expriment véritablement la marche qu'à partir de P12 en raison de leur immaturité posturale. De plus, le développement des voies motrices au sein de la moelle épinière va permettre **un contrôle supraspinal des CPG**, améliorant le comportement moteur qui sera plus fin et plus précis car guidé par les différents centres moteurs (cortex sensorimoteur, cervelet...) (Clarac et al., 2004).

2) Les motoneurones (MN)

Au cours du développement embryonnaire, les MN des segments cervicaux sont générés plus précocement (E11-E12) que les MN lombaires (E13-E14), suivant un gradient rostrocaudal (Altman et Bayer, 1984).

Les MN subissent une **maturation morphologique** au cours des premières semaines de vie. Chez le rat, le diamètre ainsi que l'aire du soma des MN augmentent rapidement au cours des deux premières semaines postnatales jusqu'à atteindre leur **taille quasiment définitive** au cours de la **troisième semaine postnatale** (Kerai et al., 1995; Tanaka et al., 1992; Westerga et Gramsbergen, 1992). Cette évolution morphologique suit, là encore, une **progression rostrocaudale** (Cameron et al., 1989). En ce qui concerne les dendrites, le nombre de dendrites primaires est établi dès la naissance et n'évolue pas en période postnatale (Filipchuk et Durand, 2012; Li et al., 2005). En revanche, avec l'âge, la longueur ainsi que le diamètre des arborisations dendritiques intermédiaires et terminales augmente (Li et al., 2005).

Outre cette maturation morphologique, une **maturation fonctionnelle** a lieu au cours des **trois premières semaines de vie**. Elle concerne les propriétés électrophysiologiques des MN. Les propriétés passives de la membrane sont modifiées. La capacitance, qui dépend de la taille du neurone, augmente durant la première semaine puis se stabilise (Smith et Brownstone, 2020). La résistance d'entrée, qui dépend de la conductance respective des canaux membranaires et de la densité de ces derniers, diminue durant le développement postnatal (Durand et al., 2015; Smith et Brownstone, 2020). Enfin,

le potentiel de repos demeure généralement stable avec l'âge, bien qu'une légère hyperpolarisation puisse être observée (Durand et al., 2015; Smith et Brownstone, 2020).

En ce qui concerne le potentiel d'action (PA), son amplitude ne change pas ou peu dans les MN lombaires au cours des deux premières semaines postnatales alors que sa durée diminue avec l'âge (Durand et al., 2015; Smith et Brownstone, 2020). La rhéobase, qui correspond à l'intensité de courant minimale nécessaire pour déclencher un PA, augmente de P0 à P8 dans les MN lombaires, puis présente des valeurs variables, reflet de la diversité des MN (Durand et al., 2015; Nakanishi et Whelan, 2010).

Enfin, il existe différents profils de décharge des MN. Notamment, le profil de décharge transitoire (une stimulation déclenche un PA ou une bouffée de PA qui ne dure pas), considéré comme un profil de décharge de MN immature, disparaît progressivement après la naissance au profit du profil de décharge soutenu (une stimulation déclenche un PA maintenu tout au long de la dépolarisation) (Durand et al., 2015; Vinay et al., 2000b). Entre P3 et P8, les MN présentant un profil de décharge soutenu sont majoritaires et leur proportion augmente jusqu'à atteindre 100% à P9 (Durand et al., 2015).

Des différences de maturation sont retrouvées entre les MN innervant les muscles fléchisseurs (MN-F) et extenseurs (MN-E). Chez des rats, entre P0 et P5, la résistance et le potentiel de repos sont similaires entre les MN-F et les MN-E. En revanche, les valeurs de rhéobase sont plus importantes pour les MN-F (Vinay et al., 2000a). La proportion de MN présentant un profil de décharge soutenu est plus importante dans les MN-F.

C) Développement du muscle

1) La myogenèse

La myogenèse correspond à l'ensemble des processus nécessaires à la formation du tissu musculaire au cours du développement embryonnaire (ou lors de la régénération musculaire). Chez les mammifères, la myogenèse des muscles squelettiques commence peu après la gastrulation et se poursuit jusqu'à la fin de la croissance postnatale. Les cellules musculaires ont pour origine embryonnaire les **somites mésodermiques**. Les somites correspondent aux premières unités métamérisées de l'embryon chez les vertébrés (Christ et al., 1977; Ordahl et Le Douarin, 1992). Les cellules des somites sont multipotentes, et sont à l'origine des cellules de la lignée myogénique mais également d'autres types cellulaires. La destinée de ces cellules est régie par des signaux émis dans l'environnement tissulaire ainsi que par certaines molécules telles que Wnt, EGF (*Epidermal Growth Factor*)... (Buckingham, 2001).

La myogenèse débute par une étape de **prolifération** importante des précurseurs musculaires dérivés des somites, qui se différencient en **myoblastes**, ce qui permet d'engendrer un nombre suffisant de cellules pour la formation du muscle. Les myoblastes se divisent plusieurs fois avant de quitter le cycle cellulaire, grâce au contrôle des régulateurs positifs et négatifs du cycle cellulaire (Walsh et Perlman, 1997), pour se différencier en **myocytes**. Les myocytes sont des cellules mononucléées, capables de fusionner et de synthétiser des protéines contractiles. Après cette étape de **différentiation**, les myocytes fusionnent ensuite en **myotubes**, des cellules allongées de forme tubulaire, plurinucléées et avec des noyaux en position centrale. Ce mécanisme de **fusion** comporte plusieurs étapes (Wakelam, 1985) : (1) l'alignement des myocytes, (2) la reconnaissance et l'adhésion intercellulaire des myocytes, (3) l'association entre les membranes plasmiques, (4) la fusion des myocytes et (5) la formation des myotubes.

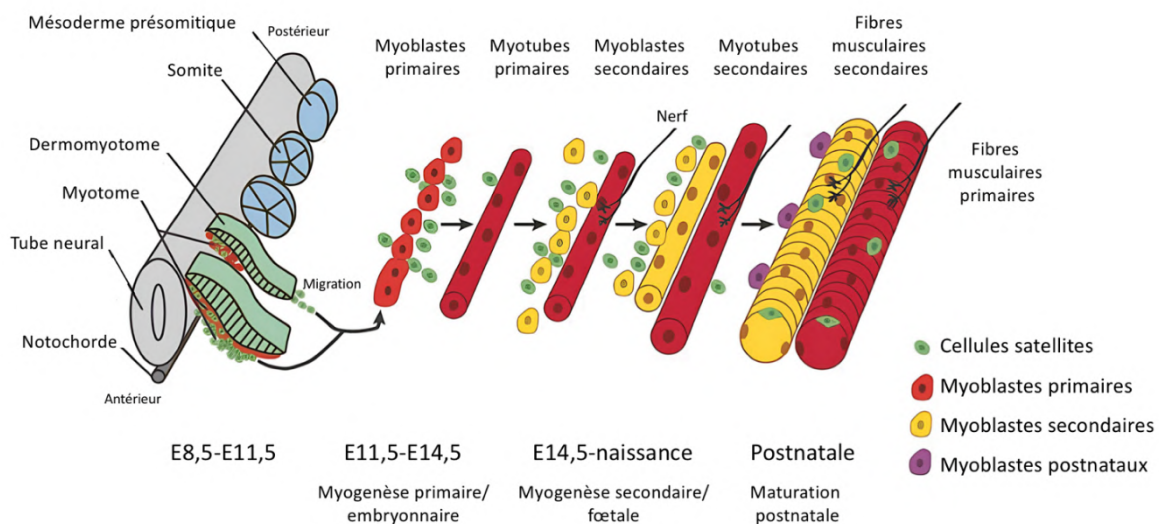


Figure 9 : Myogenèse chez la souris.

Les précurseurs musculaires dérivés des somites (verts) prolifèrent puis se différencient en myoblastes primaires (rouges) puis secondaires (jaunes) et enfin postnatals ou adultes (violets), en fonction du moment où ils entrent dans le programme de différenciation. Les myoblastes se différencient en myocytes (non représentés sur le schéma). Au cours de la myogenèse primaire, les myocytes primaires fusionnent pour former des myotubes primaires (rouges) et les myotubes secondaires (jaunes) sont formés au cours de la myogenèse secondaire. Au cours de la maturation postnatale, les fibres musculaires primaires et secondaires sont formées. Certaines cellules progénitrices restent indifférenciées et entourent les cellules musculaires matures : les cellules satellites. Adapté de Deries et al., 2020.

Toutes ces étapes (prolifération, différenciation et fusion) se déroulent lors de deux phases : 1) la **myogenèse primaire ou embryonnaire**, du jour embryonnaire E11,5 à E14,5 chez la souris, qui aboutit à la formation des **myotubes de première génération ou myotubes primaires** ; 2) la **myogenèse secondaire ou fœtale**, du jour embryonnaire E14,5 à la naissance chez la souris, qui aboutit à la formation de **myotubes de deuxième génération ou myotubes secondaires** (Biresi et al., 2007; Duprez, 2002; Ontell et al., 1988) (figure 9).

Enfin, la différenciation morphologique se termine par la synthèse du système contractile, qui occupe le centre des fibres, et le positionnement des noyaux en périphérie : **les fibres musculaires primaires et secondaires**. Au cours des premières semaines postnatales, ces fibres musculaires vont acquérir leurs caractéristiques adultes, notamment sous l'influence de facteurs hormonaux et nerveux : **maturation postnatale (figure 9)**.

La formation des contacts synaptiques entre les axones des MN et les myotubes n'arrive qu'à la fin de la myogenèse primaire, ce qui sous-entend que la myogenèse primaire, au moins dans son commencement, ne dépend pas de l'innervation. Des études démontrent notamment que la dénervation précoce ne modifie pas le nombre de myotubes primaires formés. En revanche, elle inhibe la formation des myotubes secondaires (DiMario et Stockdale, 1997; McLennan, 1994).

Alors que la plupart des cellules progénitrices se différencient, certaines d'entre elles restent indifférenciées et entourent les cellules musculaires matures : ce sont les **cellules satellites** (Biresi et al., 2007) (**figure 9**). Ces cellules apparaissent en fin de myogenèse fœtale et adoptent une position spécifique entre la lame basale des fibres et la membrane cellulaire (Mauro, 1961). Au repos, ces cellules sont dans un état de quiescence, en arrêt mitotique. Lors d'un stress ou une lésion musculaire, les cellules satellites passent du stade quiescent au stade actif, prolifèrent, se différencient et fusionnent pour réparer les fibres endommagées.

Le nombre de fibres musculaires est constant une fois le développement embryonnaire achevé (Timson et Dudenhoefter, 1990). L'accroissement de la taille du muscle après la naissance (Baldwin, 1984) est dû à une augmentation de la taille des fibres (hypertrophie) plutôt qu'une augmentation de leur nombre (hyperplasie). En outre, l'augmentation de longueur du muscle s'explique par l'ajout de sarcomères à chaque extrémité des fibres musculaires. Cette croissance des fibres semble avoir une signification fonctionnelle puisqu'elle coïncide avec le développement des fonctions posturales et le passage à la mono-innervation (voir D) De la poly- à la mono-innervation musculaire).

Pour résumer, les principaux processus permettant la mise en place du tissu musculaire sont : (1) la prolifération des myoblastes, (2) la différenciation en myocytes, (3) la fusion des myocytes en myotubes, (4) la différenciation en fibres musculaires et (5) la maturation des fibres musculaires. Ces différentes étapes se déroulent durant la vie embryonnaire et fœtale mais également au début de la vie postnatale, notamment chez les rongeurs. Ainsi, des études démontrent que dans l'EDL d'un raton âgé de deux jours, 40 % des fibres musculaires correspondent à des agrégats de fibres primaires et secondaires groupés sous une membrane basale commune (Rubinstein et Kelly, 1981). Ces agrégats ne représentent plus qu'1 % de la population des fibres musculaires à P8.

2) Développement phénotypique du muscle

Dès E16, différents types de fibres sont retrouvées au sein du muscle, qui expriment différentes isoformes de MHC. À ce stade, toutes les fibres expriment la **MHC embryonnaire** et certaines expriment la **MHC néonatale et la MHC de type I** (Condon et al., 1990). Durant les premières semaines postnatales, la différenciation des fibres va s'affiner. D'une manière générale, les fibres primaires (issues de la myogenèse primaire) sont majoritairement lentes et expriment de ce fait la MHC de type I, mais elles peuvent être converties en fibres rapides (Blagden et Hughes, 1999), alors que les fibres secondaires (issues de la myogenèse secondaire) peuvent être lentes ou rapides, exprimant alors les MHC IIA, IIX et IIB (Wigmore et Evans, 2002; Zhang et McLennan, 1998) (**figure 10**).

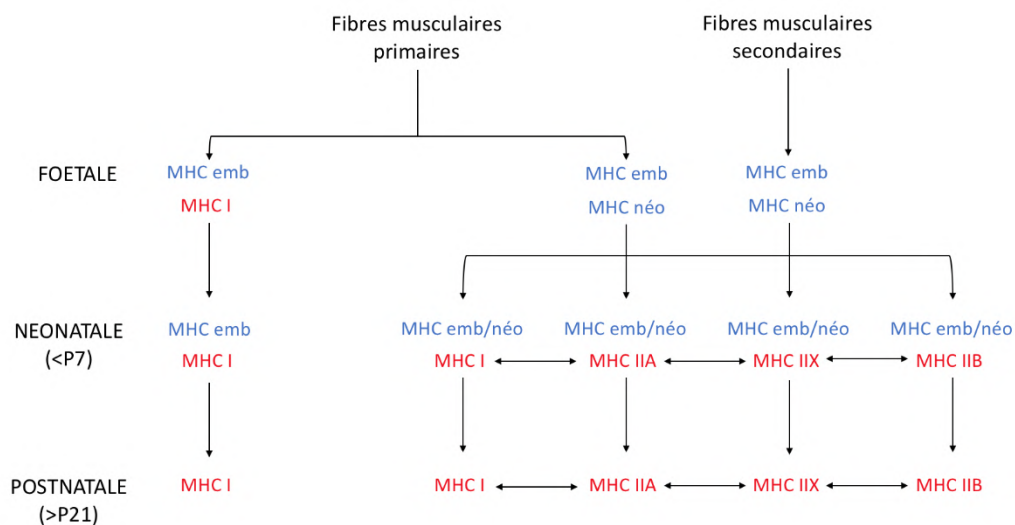


Figure 10 : Transition des différents isoformes de MHC au cours du développement dans les muscles des pattes postérieures chez le rat.

La phase foetale est caractérisée par la distinction des fibres musculaires primaires en une population de fibres exprimant les MHC embryonnaires (*emb*) et MHC I et une autre population exprimant les MHC *emb* et néonatales (*néo*). Les fibres musculaires secondaires expriment les MHC *emb* et *néo*. La phase néonatale est caractérisée par la diversification des fibres musculaires qui expriment toujours les MHC *emb* et *néo* mais avec l'émergence de sous populations de MHC II. La phase postnatale est définie par la disparition des MHC *emb* et *néo*. Adapté de De Nardi et al., 1993.

La **MHC embryonnaire** est retrouvée dès E14 de façon abondante dans l'ensemble des fibres primaires et secondaires des muscles des pattes postérieures chez le rat (Condon et al., 1990). Après la naissance, l'expression de cette isoforme embryonnaire décroît graduellement jusqu'à disparition totale après la première semaine de vie (Butler-Browne et Whalen, 1984; LaFramboise et al., 1990) (**figure 10**).

La **MHC néonatale** est retrouvée dans l'EDL et le TA à E18 (Narusawa et al., 1987), de façon préférentielle dans les fibres secondaires (Thompson et al., 1990). Exprimée au cours des 2 premières semaines postnatales, son expression diminue progressivement entre la 2^{ème} et la 3^{ème} semaine

postnatales (Butler-Browne et Whalen, 1984) (**figure 10**). La cinétique d'expression de la MHC néonatale semble dépendante du type de muscle. En effet, elle est totalement absente dans un EDL à P30 alors qu'il est possible de la retrouver occasionnellement dans le SOL à P60 (LaFramboise et al., 1990).

Retrouvée dès E16 dans le SOL, la **MHC I** est exprimée conjointement avec la MHC embryonnaire dans les myotubes primaires (Narusawa et al., 1987) (**figure 10**). Dans l'EDL, à E19, le nombre de fibres exprimant la MHC I est proche du nombre retrouvé dans l'EDL adulte (Rubinstein et Kelly, 1981). La synthèse de la MHC I débute avant que les premiers contacts neuromusculaires ne soient établis (Condon et al., 1990), ce qui sous-entend un processus de pré-détermination du type de fibre indépendant de l'innervation. Cependant, les expériences de dénervation entraînent une diminution de l'expression de MHC I dans le muscle, et suggèrent que l'innervation permet le maintien de la synthèse des MHC I (DiMario et Stockdale, 1997; McLennan, 1994). Après l'établissement de la poly-innervation (voir D De la poly- à la mono-innervation musculaire), le SOL acquiert progressivement son phénotype adulte et montre une accumulation de MHC lentes et une diminution des isoformes développementales (Butler-Browne et Whalen, 1984).

Les gènes des **MHC rapides** sont exprimés au cours de la vie fœtale puis une répression transitoire est observée à la naissance (DeNardi et al., 1993). L'analyse par western blot montre que les MHC IIA et IIB sont présentes dans le SOL et l'EDL dès P7 et leur proportion augmente jusqu'à ce que l'animal atteigne l'âge adulte (Agbulut et al., 2003) (**tableau 2**).

L'évolution des proportions des différentes isoformes de MHC dans le SOL et l'EDL, deux muscles d'intérêt pour ce projet, chez la souris au cours du développement, sont présentées dans le **tableau 2**.

MHC	Isoformes développementales		Isoforme lente I	Isoformes rapides			
	emb	néo		IIA	IIX	IIB	
Soleus	Naissance	28,3	65,4	6,3	0	0	0
	P7	25,5	38,2	15,2	11,8	9,3	0
	P21	0	6,6	31,8	35,8	24,6	1,2
	P90	0	0	53,6	31,2	15,2	0
EDL	Naissance	31,5	64,8	3,7	0	0	0
	P7	8,4	50,6	5,7	0	10,5	24,8
	P21	0	0	4,1	10,5	31,3	54,1
	P90	0	0	3,9	0	9,3	86,8

Tableau 2 : Répartition des différentes isoformes de MHC (en %), analysé par western blot, dans le soleus et l'EDL au cours du développement postnatal et jusqu'à l'âge adulte chez la souris.
Adapté de Agbulut et al., 2003.

D) De la poly- à la mono-innervation musculaire

Comme indiqué précédemment, la formation des jonctions neuromusculaires, c'est-à-dire des sites de communication entre les MN α et les cellules musculaires, n'arrive qu'à la **fin de la myogenèse primaire**. Avant l'arrivée des axones des MN, des **amas de récepteurs à l'acétylcholine (AChR)** se forment au niveau des myotubes (Kummer et al., 2006). Les axones des MN forment un nerf intramusculaire principal qui s'étend à travers la région centrale du muscle (Burden, 2002) et atteignent ces clusters d'AChR pour former des synapses avec les myotubes. Ainsi, chaque fibre musculaire reçoit plusieurs terminaisons nerveuses, ce qui la maintient dans un état indifférencié.

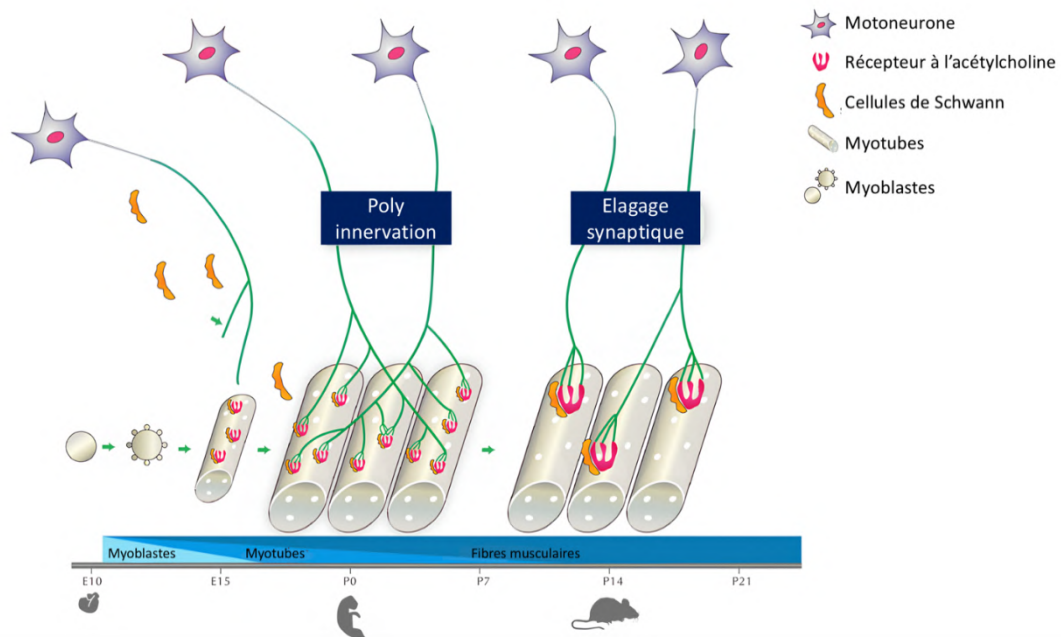


Figure 11 : Passage de la poly- à la mono-innervation musculaire au cours du développement chez le rongeur. Les récepteurs à l'acétylcholine sont exprimés sur toute la surface des myotubes avant la formation des synapses. Les axones atteignent ces clusters de récepteurs et la fibre musculaire est poly-innervée. Après la naissance, un remodelage important se produit et le processus d'élimination des synapses est atteint 2 semaines postnatales. Adapté de Bloch-Gallego, 2015

Chez le rat, cette **poly-innervation** régresse progressivement au cours des **deux premières semaines postnatales**, pour laisser place à une **mono-innervation** (Bennett et Pettigrew, 1974; Brown et al., 1976) (**figure 11**). Le passage de la poly- à la mono-innervation dans le muscle est une étape clé du développement postnatal. Cet élagage synaptique repose sur un processus de **compétition entre les multiples terminaisons nerveuses**. La stabilisation ou l'élimination des synapses est liée à leur activité, autrement dit le nombre de stimulations par unité de temps. Les synapses les moins actives sont éliminées, ce qui renforce l'activité des synapses « efficaces », qui vont perdurer (Changeux et Danchin, 1976; Ridge et Betz, 1984). En outre, l'activité asynchrone entre les différentes synapses améliore la compétition et favorise la mise en place de la mono-innervation (Favero et al., 2012).

Ce passage de la poly- à la mono-innervation est important notamment **dans la différenciation des types de fibres musculaires**. Chaque MN innerve un certain nombre de fibres musculaires présentant un phénotypage semblable. Les MN présentent eux-mêmes un typage qui influence le contenu en myosine des fibres musculaires qu'ils innervent (Burke, 1981). À P8, la poly-innervation est encore présente dans le SOL d'un raton et le phénotypage montre que ce muscle contient 55% de fibres lentes et 45% de fibres rapides exprimant des MHC développementales (Thompson et al., 1984). Il est démontré que les unités motrices (l'ensemble des fibres musculaires innervées par un même MN) ne sont pas homogènes, avec 50 à 70% de fibres musculaires de même type (Fladby et Jansen, 1990). À P16, la poly-innervation a majoritairement disparu et les unités motrices ne sont plus composées que d'un seul type de fibres musculaires, en accord avec les propriétés du MN (Fladby et Jansen, 1990)

Les muscles dits « lents » et « rapides » (autrement dit majoritairement composés de fibres lentes ou rapides) ne sont pas influencés de la même manière par la mise en place de l'innervation définitive. Ainsi, la dénervation des membres postérieurs de ratons à P7 entraîne une atrophie musculaire mais ne modifie pas la cinétique d'apparition des MHC rapides et de disparition des MHC néonatales (Butler-Browne et al., 1982). En revanche, dans les muscles squelettiques lents, la dénervation provoque une diminution de la synthèse de MHC lente et induit l'apparition d'isoformes rapides (Gauthier et Hobbs, 1982). Les modifications de l'innervation semblent donc impacter préférentiellement les fibres de type lentes.

E) Développement des voies sensorielles afférentes

Les CPG locomoteurs sont capables de produire leur activité en l'absence d'influences extérieures. Cependant, les **informations sensorielles** vont permettre **d'ajuster, corriger et affiner les mouvements**. C'est pourquoi le développement des voies sensorielles est également important dans la maturation de la commande motrice.

Les ratons nouveau-nés présentent une sensibilité accrue reflétée par des réponses aux stimuli sensoriels exagérées (Stelzner, 1971). Au cours des premières semaines de vie, ces réponses se modulent et s'affinent, suggérant une maturation postnatale des projections afférentes (Smith et al., 2017). Durant le développement embryonnaire du rat, les fibres présentes dans les racines dorsales pénètrent dans la substance blanche à E14 ; elles envahissent la substance grise à E15, se trouvent à proximité de l'arborisation dendritique des MN à E16 et forment les premiers boutons synaptiques sur les MN à E17 (Ziskind-Conhaim, 1990). Au cours des stades précoces de la synaptogenèse, des connexions aberrantes sont établies et représentent 29% des synapses entre MN et afférences

sensorielles primaires entre E18 et E21 (Seebach et Ziskind-Conhaim, 1994). À la naissance, entre P3 et P5, ce nombre de connexions aberrantes diminue fortement.

La stimulation des racines dorsales à E15-E16 chez le rat entraîne des réponses polysynaptiques. Les connexions monosynaptiques entre les afférences proprioceptives Ia et les MN sont observées autour de E18 (Kudo et Yamada, 1987; Ziskind-Conhaim, 1990). **À la naissance, le réflexe myotatique est donc fonctionnel.** L'amplitude de la réponse monosynaptique augmente jusqu'à devenir maximale à P2-P3 (Kudo et Yamada, 1987).

F) Comportement moteur : posture et locomotion

La maturation de la posture et de la locomotion reflète bien la maturation du système moteur.

Chez la plupart des espèces, les mécanismes à la base de la locomotion commencent à se développer pendant la période prénatale. Cependant, chez des espèces altriciales comme l'Homme et le rat, une grande partie de ce développement se poursuit après la naissance.

Dans la plupart des espèces animales et notamment chez le rat, des mouvements sont observés dès les stades précoces du développement embryonnaire (Narayanan et al., 1971). Au jour **embryonnaire 16 (E16), une motilité est observée chez le rat.** L'embryon montre des phases d'activité courtes, entrecoupées par des phases d'inactivité longues, dont la fréquence augmente jusqu'à E18 (Narayanan et al., 1971). L'apparition de ces mouvements suit un gradient rostrocaudal : ils commencent par la tête puis s'étendent progressivement, les mouvements des pattes postérieures étant observés après ceux des pattes antérieures (Narayanan et al., 1971). À E20, les mouvements observés sont aléatoires et non coordonnés (Bekoff et Lau, 1980; Narayanan et al., 1971). À cette période, une activité nerveuse comparable à la locomotion est observée au niveau de la moelle épinière lombaire (Nishimaru et Kudo, 2000; Vinay et al., 2002). Cette activité est générée par les CPG locomoteurs.

Après la naissance, cette **motilité spontanée** est encore observée au cours des **phases actives du sommeil** et correspond à des **mouvements convulsifs des membres appelés twitches** (Blumberg et Lucas, 1994; Narayanan et al., 1971). Ces *twitches* auraient deux origines, mises en évidence suite à la section thoracique de la moelle épinière de rats P5-P8 : (1) locale, liée à une activité spontanée des MN spinaux ; (2) supraspinale, liée à l'activation des MN spinaux par des voies descendantes supraspinales (Blumberg et Lucas, 1994). Ces mouvements spontanés entraînent un retour proprioceptif, impliqué dans la **construction des représentations corticales et spinales du corps**. Ces afférences proprioceptives sont également importantes dans la formation et la maturation des réseaux neuronaux et contribuent au remodelage des circuits sensorimoteurs (Blumberg et al., 2015; Brumley et Robinson, 2013). Enfin, ces informations sensorielles permettent de corriger les mouvements

réalisés et de développer un **répertoire de mouvements plus fluides, plus précis et de plus en plus complexes** (Hadders-Algra, 2018).

Chez l'Homme, l'évaluation des **mouvements généraux ou *General Movements*** (GM) (de Vries et al., 1985, 1982; Prechtl, 1990; Prechtl et al., 1979) permet d'évaluer l'intégrité du fonctionnement cérébral chez le nouveau-né. Ces GM, qui apparaissent dès la vie fœtale, sont des mouvements spontanés et fréquents qui impliquent l'ensemble du corps (de Vries et al., 1985, 1982). Ils vont disparaître progressivement à partir de 20 semaines après la naissance, conjointement à l'apparition des mouvements volontaires (Einspieler et Prechtl, 2005). Pendant le développement, le répertoire des GM va évoluer vers des mouvements fluides, précis et de plus en plus complexes (Hadders-Algra, 2018). Les mouvements « agités » ou « *fidgety movements* » représentent des mouvements de faible amplitude, de vitesse modérée avec des accélérations variables impliquant le tronc et les membres dans toutes les directions (Einspieler et Prechtl, 2005). Ces mouvements sont observés chez l'enfant de 9 à 20 semaines.

À la naissance, malgré la présence de CPG locomoteurs matures et fonctionnels, les rongeurs ne sont pas capables de marcher en raison d'une immaturité de la posture (Cazalets et al., 1990; McEwen et al., 1997). La **maturation de la posture suit également un gradient rostrocaudal** au cours des 10 premiers jours de vie (Altman et Sudarshan, 1975; Brocard et al., 1999; Clarac et al., 2004, 1998; Geisler et al., 1993; Westerga et Gramsbergen, 1990) :

- P0 : le raton rampe, il ne possède pas la force musculaire et le contrôle postural nécessaires pour supporter son poids.
- P2 : le raton pivote sur lui-même, tourne la tête et commence à utiliser les pattes antérieures.
- P7 : seule la partie antérieure du corps présente des adaptations posturales.
- Après P10 : le raton se dresse en posture quadrupède et le ventre s'élève du sol.
- P12-P13 : le raton marche mais les mouvements sont lents, il présente une posture immature et une instabilité.
- P14 : le raton parvient à effectuer des manipulations avec ses pattes antérieures en se maintenant sur ses pattes postérieures.
- P15 : le raton présente des comportements moteurs plus complexes et fluides, et la locomotion présente les caractéristiques adultes.

Cette maturation rostrocaudale de la posture et la locomotion reflète la maturation rostrocaudale des différentes structures nerveuses impliquées dans le contrôle moteur (**figure 12**).

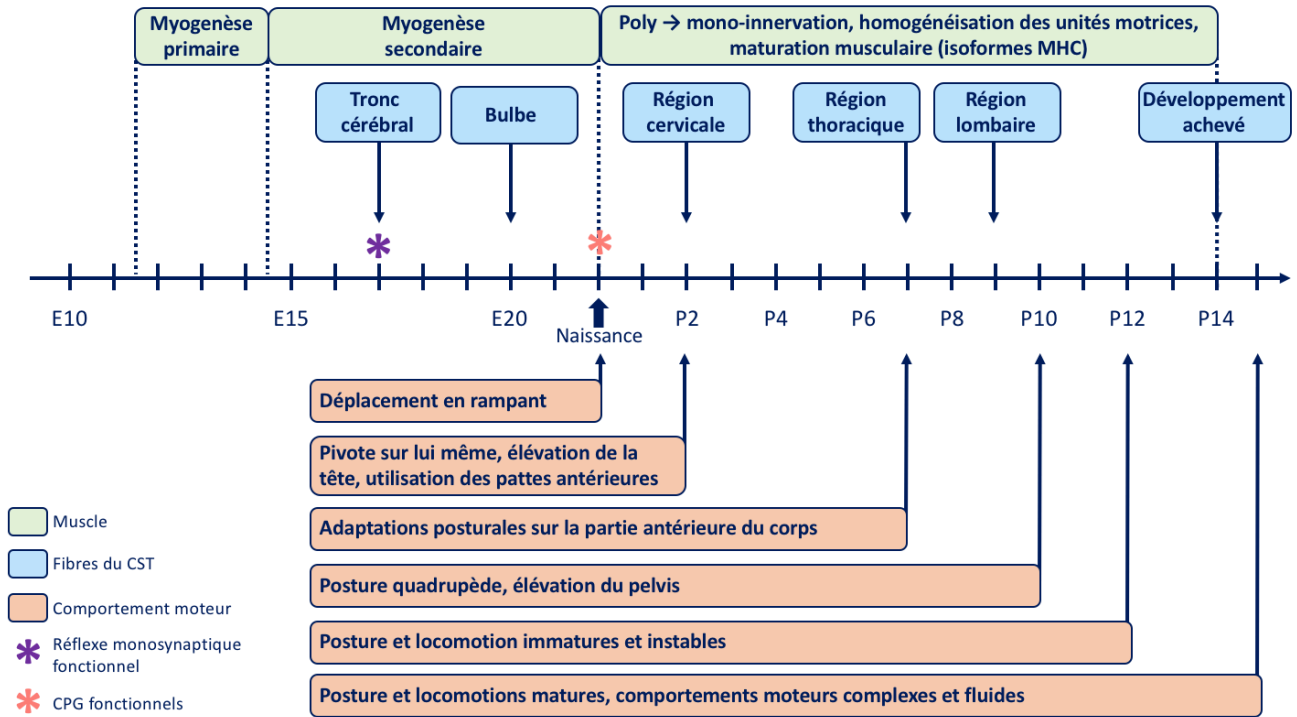


Figure 12 : Maturation du système moteur associée au développement de la posture et de la locomotion chez le rat.

La maturation de la posture et de la locomotion chez le rat reflète la maturation du muscle et des voies supraspinales impliquées dans le contrôle moteur.

Chapitre 2 : activité sensorimotrice atypique

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'**activité physique** comme « *tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui requiert une dépense énergétique* ». Il existe plusieurs façons de pratiquer une activité physique : marcher, jardiner... L'OMS préconise des volumes d'activité physique à pratiquer afin de maintenir une bonne santé, la **santé** étant définie comme un « *état de complet bien-être physique, mental et social, qui ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* ». Ainsi, pour un adulte âgé entre 18 et 64 ans, l'OMS recommande de pratiquer au moins 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée par semaine (**figure 13**). À distinguer de l'activité physique, l'**exercice physique** est quant à lui *planifié, répété et pratiqué dans le but d'améliorer la condition physique, la santé*. Ainsi, tout exercice physique sera considéré comme une activité physique, mais toutes les activités physiques ne sont pas des exercices physiques.

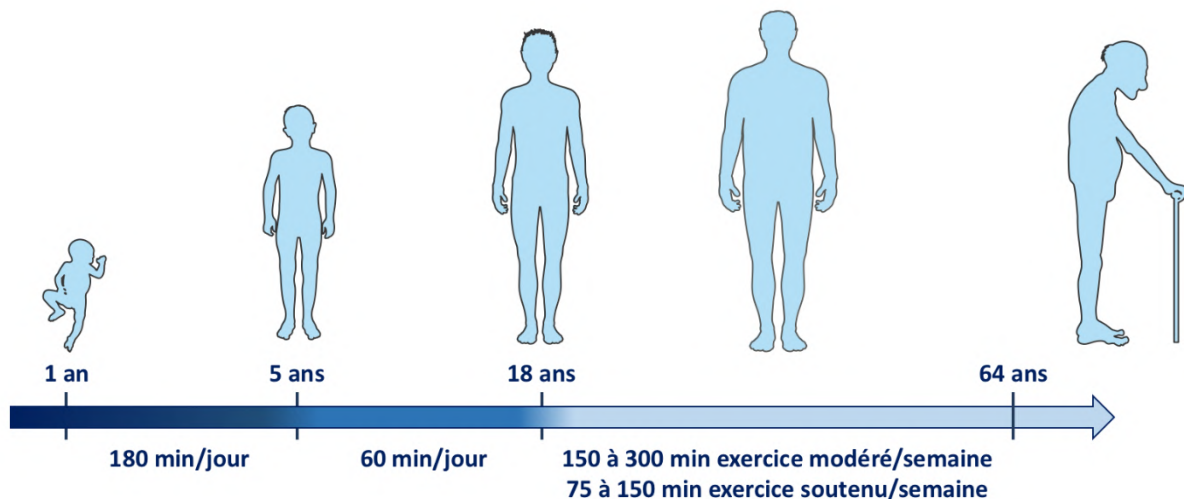


Figure 13 : Durée d'activité physique recommandée par l'OMS en fonction de l'âge.

Célèbre médecin de la Grèce antique, Hippocrate fut le premier à fournir une prescription d'exercice à un patient malade. Il écrivait : « l'homme, mangeant, ne peut se bien porter, s'il ne fait aussi de l'exercice ». Depuis, de nombreuses études menées chez l'Homme et l'animal démontrent les effets bénéfiques de l'activité physique et notamment de l'exercice sur l'organisme : amélioration de la prise en charge des maladies métaboliques comme l'obésité ou le diabète (Irving et al., 2008; Lee et al., 2012; Zhang et al., 2017), amélioration de la fonction cardiaque (Bernardo et al., 2010; McMullen et al., 2007), augmentation de la force et de la masse musculaire (Lixandrão et al., 2018; Schoenfeld et al., 2016)... Les effets bénéfiques de l'exercice au niveau central et notamment sur les fonctions cognitives sont largement documentés : amélioration de la mémoire ((Griffin et al., 2011; Stroth et al., 2009), ralentissement du déclin cognitif (Richards et al., 2003)... Ainsi, l'exercice physique pratiqué tout

au long de la vie est associé à une augmentation de la durée de vie et retarde notamment l'apparition de maladies chroniques ou de pathologies neurodégénératives.

L'activité physique semble également jouer un rôle crucial dans les premières années de la vie, au cours du développement de l'enfant et de l'adolescent. En 2010, l'UNICEF lance le **concept des « 1000 premiers jours »**, période allant de la conception de l'enfant, comprenant les 9 mois de gestation et couvrant les 2 premières années de vie. Ces 1000 premiers jours représenteraient une phase de **« programmation de la santé »** et constitueraient une **fenêtre de vulnérabilité** pendant laquelle l'individu serait sensible aux facteurs environnementaux positifs (ex : activité physique) et négatifs (ex : stress). Le concept de **l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD, *Developmental origins of health and disease*)** a émergé et soutient l'hypothèse selon laquelle l'apparition de maladies chroniques à l'âge adulte a, au moins partiellement, une origine précoce (Bruné Drisse, 2016). Ce constat justifie que la durée d'activité physique recommandée par l'OMS est d'autant plus importante que l'individu est jeune. Ainsi, un enfant âgé entre 1 et 5 ans doit pratiquer 180 minutes d'activité par jour, ce temps étant réduit à 60 minutes par jour entre 5 ans à 18 ans (**figure 13**).

L'activité physique pendant l'enfance est particulièrement importante car impliquée dans le développement du système neuromusculaire. Au cours du développement typique, le répertoire des **mouvements généraux ou *General Movements* (GM)**, observés chez l'enfant de 9 à 20 semaines, se complexifie avec l'âge jusqu'à l'acquisition de mouvements fluides, précis et de plus en plus complexes (Hadders-Algra, 2018). La variation et la complexité accrues de ces mouvements généraux permettent le développement et le raffinement des réseaux sensorimoteurs, sur la base de l'existence d'une boucle d'intégration sensorimotrice. La production du mouvement est initiée par le cortex moteur. Les informations cutanées et proprioceptives sur les mouvements effectués sont intégrées par le cortex somesthésique avant transmission au cortex moteur. Ceci va permettre de corriger, d'affiner les mouvements afin de constituer un répertoire moteur plus fluide et plus complexe. Ainsi, le développement des réseaux sensorimoteurs nécessite le développement du système musculaire (permettant notamment le soutien du corps), un contrôle moteur efficace, la maturation du système vestibulaire (nécessaire à l'équilibre) et un retour somatosensoriel (Jamon, 2006). Toutes ces étapes ont lieu durant les premières semaines de la vie et sont sous l'influence des conditions environnementales.

Le manque d'activité physique ou une certaine hypoactivité et la faible interaction avec l'environnement pendant l'enfance se traduisent par des **activités sensorimotrices atypiques (ASMA)**, entraînant des conséquences sur l'organisme tout entier et en particulier des modifications du système

neuromusculaire. En effet, lorsqu'un individu interagit avec son environnement, les boucles sensorimotrices se renforcent. Lors d'ASMA, les interactions de l'individu avec son environnement sont affaiblies/modifiées, ce qui se répercute sur les **boucles sensorimotrices** et le système neuromusculaire. Les conséquences sont d'autant plus importantes lorsqu'elles surviennent très précocement dans la vie, durant des périodes importantes de construction et de maturation du système neuromusculaire. Les mouvements réduits/atypiques entraîneraient un retour sensoriel anormal et des conséquences sur le

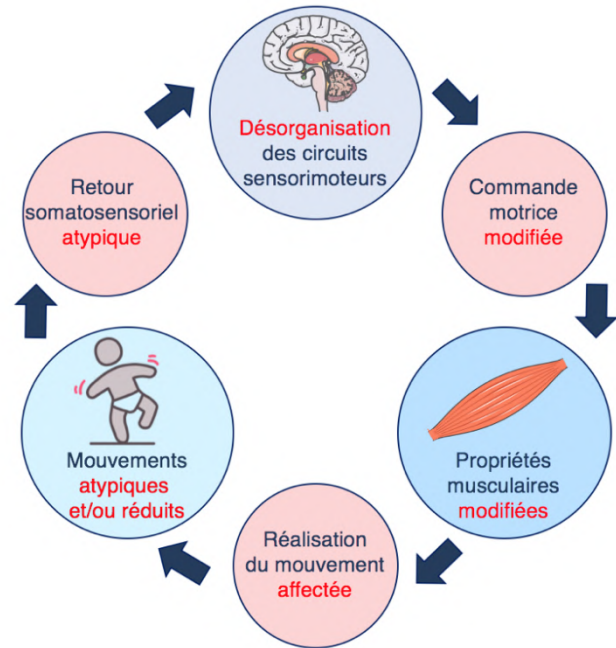


Figure 14 : Dialogue muscle-cerveau dans une situation d'ASMA.

système nerveux immature, notamment sur les cortex somesthésique et moteur. Ceci se répercuterait sur le système musculaire, renforçant la production de mouvements réduits/atypiques. Dans le cas d'ASMA, le cerveau et les muscles communiqueraient donc à travers un **cycle délétère et auto-entretenu** (figure 14) (Coq et al., 2020).

I) Situations d'activité sensorimotrice atypique

A) Situations d'activité sensorimotrice atypique rencontrées chez l'Homme

Il existe dans la vie courante, des situations d'**hypoactivité**, situations au cours desquelles un individu n'est pas suffisamment actif physiquement. Chez l'adulte comme chez l'enfant, ces situations peuvent être d'ordre sociétal (sédentarité, inactivité physique). Ces situations peuvent également être subies comme lors d'un plâtre, d'un alitement prolongé ou encore dans le cas de certaines pathologies neurodéveloppementales comme la paralysie cérébrale (PC) ou le trouble développemental de la coordination (TDC).

1) Sédentarité et inactivité physique

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la **sédentarité** est définie comme « *une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique inférieure ou égale à la dépense énergétique en position assise ou allongée* ». Qualifié de « cause majeure de maladies et d'incapacités », ce mode de vie constitue un problème de santé publique mondial à l'origine d'environ 3,2 millions de décès par an. La sédentarité est à distinguer de l'inactivité physique. Toujours selon la HAS, l'**inactivité physique** se définit comme « *un niveau insuffisant d'activité physique d'endurance d'intensité modérée et/ou élevée, qui ne respecte pas les recommandations fixées par l'OMS pour la santé* ». Ainsi, il existe plusieurs profils. On peut être physiquement actif mais sédentaire, mais également sédentaire et inactif, ce qui constitue un profil à haut risque pour la santé.

En 2008, 31% de la population mondiale âgée de plus de 15 ans ne respectait pas les recommandations de l'OMS en termes d'activité physique. Ce phénomène n'a fait que s'accroître puisqu'en 2019, une étude a alerté sur le fait que plus de 80% des adolescents scolarisés dans le monde ne sont pas assez actifs physiquement, et que ce manque d'activité physique met en danger leur santé actuelle et future (OMS, 2019). En effet, nous passons de plus en plus de temps devant les écrans avec le développement de nouvelles technologies mais également en raison des nouvelles habitudes de travail mises en place suite à l'épidémie de Covid-19 (télétravail, cours en visioconférence). Même chez les enfants âgés de 2-3 ans, les recommandations en terme de temps d'écran ne sont pas respectées (Bernard et al., 2022). Nous marchons également de moins en moins : l'offre des transports en commun est de plus en plus importante et étendue, des mobilités douces (notamment le vélo à assistance électrique, trottinette électrique) se développent, les enseignes de supermarché mettent en place le Drive pour la récupération des courses, la livraison de repas à domicile est en plein essor...

2) Alitement prolongé et plâtrage

L'**alitement prolongé** est un exemple d'hypoactivité subie. Dans certaines conditions (traumatismes, cancer, chirurgie), l'alitement prolongé peut s'avérer nécessaire. Dans ces situations, les périodes de repos sont importantes et permettent, notamment, d'éviter les efforts physiques inutiles. Les ressources métaboliques de l'organisme sont utilisées pour la guérison et la cicatrisation des tissus endommagés. Les muscles étant moins sollicités, la consommation en oxygène par ces derniers est réduite, permettant une délivrance préférentielle de l'oxygène aux organes endommagés. Enfin, cette position permet également de réduire les demandes métaboliques au niveau cardiaque et de prévenir les problèmes d'ischémie et d'arythmie (Brower, 2009). Ce phénomène concerne les adultes mais également les enfants. En France, environ 11 000 enfants malades ou accidentés sont

scolarisés chaque année dans les établissements hospitaliers et sanitaires, avec en général, un impact sur la progression scolaire.

L'immobilisation par **plâtre d'un membre inférieur ou supérieur** est également considérée comme une situation d'hypoactivité subie. Lors d'une fracture, le plâtre permet au membre cassé de guérir et se régénérer par le maintien au repos. Le plâtre des membres, supérieurs comme inférieurs, entraîne une réduction de l'activité physique générale chez les adolescents (mesurée par le port d'un accéléromètre durant le plâtre) (Ceroni et al., 2011). Dans la même population, le plâtre suite à une fracture de la jambe ou de la cheville entraîne une diminution de la densité osseuse des os du membre inférieur touché (Ceroni et al., 2012). Chez l'adulte, le plâtre entraîne des conséquences au niveau musculaire (atrophie, perte de force...) (Campbell et al., 2019).

3) Troubles neurodéveloppementaux

La **paralysie cérébrale (PC)** représente la **première cause d'incapacité physique chez l'enfant**. Cette pathologie concerne 17 millions de personnes dans le monde, 125 000 en France. La PC résulte d'un épisode hypoxo-ischémique survenu chez le fœtus (pendant la grossesse) ou le nourrisson (autour de la naissance, jusqu'à l'âge de 2 ans), entraînant des **lésions irréversibles de la substance blanche périventriculaire**, parfois associées à des atteintes de la substance grise et des lésions axonales dans le cortex, la plaque sous-corticale, le thalamus, les noyaux gris centraux et le cervelet (Boog, 2010). Cette pathologie est responsable d'un **développement moteur anormal** entraînant des conséquences plus ou moins impactantes, allant d'une légère difficulté à marcher à une atteinte sévère de la motricité nécessitant l'usage d'un fauteuil roulant. Ces conséquences motrices sont souvent accompagnées de difficultés cognitives ou sensorielles : troubles visuels, troubles d'apprentissage, déficience intellectuelle... (Patel et al., 2020).

Le **trouble développemental de la coordination (TDC)**, ou dyspraxie, est une pathologie neurodéveloppementale qui concerne 5 à 6% des enfants d'âge scolaire. La **cause** exacte du TDC reste **inconnue**, les déficiences motrices ne pouvant pas être attribuées à une affection neurologique ou un handicap intellectuel. Ce trouble se caractérise par des **déficits dans l'acquisition et l'exécution d'habiletés motrices coordonnées**, qui se traduisent par des compétences motrices altérées (maladresse, lenteur, imprécision), responsables de difficultés dans les activités de la vie quotidienne. Sous le terme TDC, une grande diversité de populations est regroupée. Il existe une hétérogénéité importante en termes de sévérité et de forme du trouble : déficiences fonctionnelles, répercussions sur les activités de la vie quotidienne... Considéré comme un « handicap invisible » jusqu'à l'âge de 5-6 ans, ce trouble devient totalement perceptible à l'entrée en école primaire et la perception des difficultés chez l'enfant entraîne souvent la première consultation chez un professionnel de santé. Le

diagnostic s'établit selon les critères du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5-TR). Ces enfants présentent également des troubles cognitifs et des troubles des fonctions exécutives (Ip et al., 2021).

Les problèmes sensorimoteurs ne concernent pas que les enfants dyspraxiques. Ils sont mis en évidence dans les autres **troubles des DYS**, tels que la dyslexie, la dysorthographe et la dyscalculie (Marchetti et al., 2022; Westendorp et al., 2011), mais également chez les enfants qui souffrent d'un **Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité** (TDAH) (Egeland et al., 2013; Mokobane et al., 2019). Enfin, les enfants présentant un **trouble du spectre autistique** peuvent également montrer des difficultés motrices : hypotonie, retard dans la marche... (Ming et al., 2007) ;

Ainsi, que l'origine soit liée à une lésion cérébrale, à un trouble du neurodéveloppement, ou qu'elle soit sociétale, le point commun entre ces différentes situations est que ces enfants présentent une activité sensorimotrice insuffisante (au regard des recommandations de l'OMS) et atypique, et sont donc moins susceptibles d'être physiquement actifs. Dans une étude européenne intitulée SPARCLE (*Study of Participation of Children with Cerebral Palsy Living in Europe*), il est démontré que 52% des adolescents atteints de PC ne participent pas à des activités de groupe et 60% ne participent pas à des activités dans des installations de loisirs. De même, les enfants présentant un TDC participent moins aux activités physiques que les enfants au développement typique (Fong et al., 2011). Plus généralement, les enfants présentant des compétences motrices faibles ont tendance à être moins actifs physiquement (Barnett et al., 2009; Robinson et al., 2012). Ces enfants entrent dans une « **spirale négative de désengagement** » (figure 15) (Stodden et al., 2008) : les faibles compétences motrices entraînent un manque de confiance en soi, la peur du ridicule, l'enfant ne participe plus aux jeux physiques et activités sportives, ce qui renforce les altérations motrices.

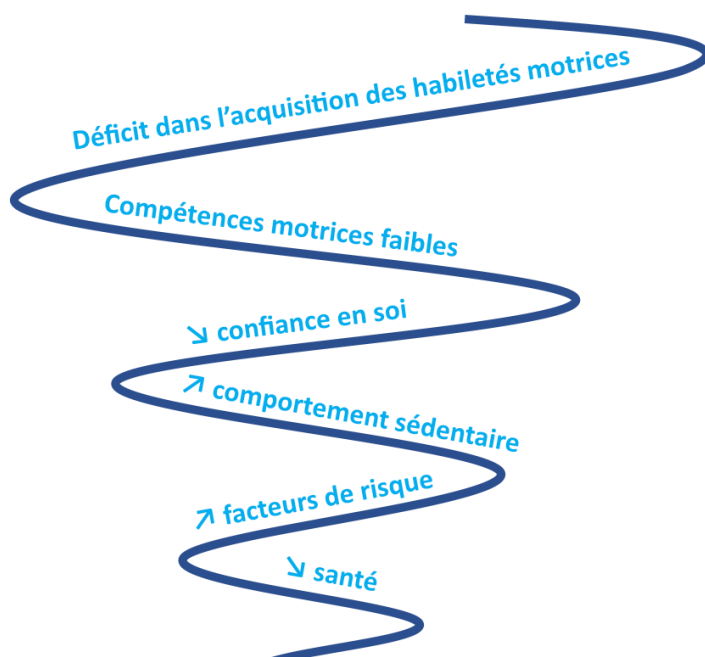


Figure 15 : Spirale négative du désengagement. Les enfants porteurs de PC ou de TDC présentent des déficits dans l'acquisition et l'exécution des habiletés motrices. Ceci entraîne des compétences motrices faibles, responsables d'un manque de confiance en leur capacité à effectuer divers mouvements. L'enfant est moins susceptible de participer aux jeux physiques et activités sportives. Cette hypoactivité augmente les facteurs de risque de maladie et les conséquences négatives sur la santé. Adapté de Faigenbaum et Myer, 2012.

Des modèles ont été développés chez l'Homme et l'animal afin de mieux comprendre les mécanismes de plasticité neuromusculaire mis en place dans le cadre d'ASMA.

B) Modèles expérimentaux d'activité sensorimotrice atypique chez l'Homme

Les modèles expérimentaux d'ASMA chez l'Homme ont principalement été développés pour la **recherche spatiale**. L'**alitement prolongé** ou « *bed rest* » est un des premiers protocoles utilisés pour permettre d'étudier les changements physiologiques induits par un vol spatial. Cette méthode consiste à placer les sujets en position anti-orthostatique, tête légèrement plus basse que les pieds, avec une inclinaison du lit de -6° par rapport à l'horizontale (**figure 16**). Le protocole peut durer de quelques jours à plusieurs mois. Cette position particulière du corps permet d'induire la mise en place de mécanismes similaires à ceux observés lorsque l'organisme s'adapte à la microgravité : perte de poids, redistribution des liquides de l'organisme vers la partie thoracocéphalique, disparition de la pression hydrostatique... (Longnecker et Molins, 2006).



Figure 16 : Modèle d'alitement prolongé.
(Source : German Space Agency's (DLR))

L'**immersion sèche** ou « *dry immersion* » est un autre modèle expérimental utilisé par les scientifiques en recherche spatiale. Ce protocole peut durer de quelques jours à quelques mois. Une bâche étanche et élastique est tendue à la surface d'une piscine remplie d'eau dont la température est maintenue à 37°C (**figure 17**). Cette bâche permet au sujet d'être isolé de l'eau et de paraître « en apesanteur ». En effet, cette situation mime une absence totale de force gravitationnelle et réduit considérablement la charge imposée aux muscles posturaux. Ce protocole entraîne de nombreuses conséquences sur l'organisme, telles qu'une atrophie musculaire, une spasticité, une redistribution des fluides de l'organisme, une résorption osseuse... (Navasiolava et al., 2011).

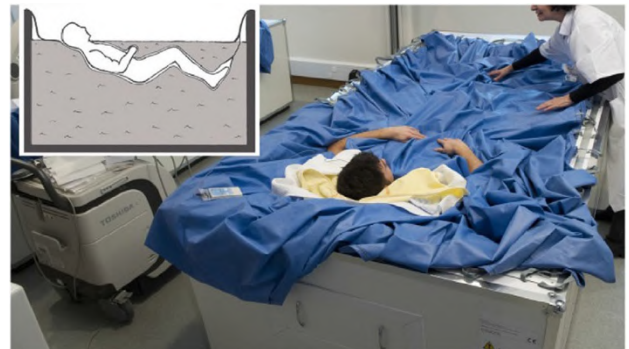


Figure 17 : Modèle d'immersion sèche.
(Source : Demangel et al., 2017)

Le modèle de suspension du membre inférieur (figure 18-A)

mis au point en 1991 consiste en une suspension unilatérale de la jambe vers l'arrière, au moyen d'un harnais porté sur l'épaule et attaché à la chaussure (Berg et al., 1991). La semelle de la chaussure de l'autre jambe est épaissie (50 mm), afin de permettre l'extension du membre suspendu. Le sujet se déplace à l'aide de béquilles. Ce modèle permet de limiter la charge corporelle, sans entraîner un blocage total de l'articulation. Dans un modèle plus récent (**figure 18-B**), le harnais n'est plus utilisé et la semelle de la chaussure a une épaisseur plus importante (100 mm) (Tesch et al., 2016). Ce modèle permet au membre suspendu de rester en position droite et de garder une liberté de déplacement passif autour de la hanche.

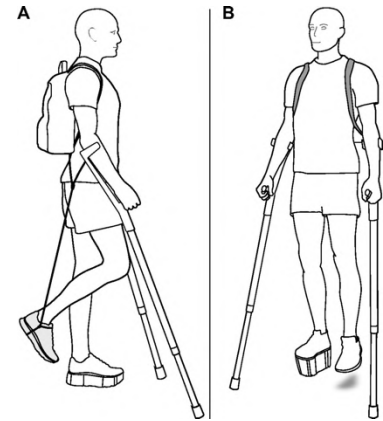


Figure 18 : Modèle de suspension d'un membre inférieur.

(Source : Tesch et al., 2016)

Il existe également des modèles **d'immobilisation d'un membre inférieur ou supérieur par plâtrage**. Dans ce cas, le membre et son articulation sont complètement immobilisés. Ce protocole entraîne une inactivité du membre plâtré plus importante que dans le cas d'une suspension unilatérale ou un alitement prolongé.

Pour des raisons éthiques évidentes, **il n'existe pas de modèles expérimentaux d'ASMA précoce chez l'Homme**. Les études menées chez les enfants consistent à évaluer l'activité physique via différents appareils : capteur de fréquence cardiaque, accéléromètre ou encore en positionnant un moniteur à l'intérieur d'un matelas pour enregistrer l'activité des nourrissons (Pate et al., 2019). L'activité peut aussi être évaluée par des questionnaires destinés aux parents ou aux enfants selon l'âge, ou encore par l'observation directe, mais sur de courtes périodes (quelques heures) (Pate et al., 2019). Ainsi, il était important de développer des modèles animaux d'ASMA précoce afin de pouvoir en étudier les effets sur l'organisme.

C) Modèles expérimentaux d'activité sensorimotrice atypique chez l'animal

1) Modèles animaux d'activité sensorimotrice atypique chez l'adulte



Figure 19 : Modèle d'élévation du train postérieur par la queue.
(Source : Marzuca-Nassr et al., 2017)

Des modèles d'ASMA ont été développés chez l'adulte. Pour la **recherche spatiale** et l'étude des effets de la **microgravité**, le modèle mis en place chez le rat ou la souris consiste en **une surélévation du train postérieur** de l'animal par la queue pendant 14 jours (**figure 19**) (Morey et al., 1979) ou via un système de harnais (Chowdhury et al., 2013). Ce système empêche tout contact des pattes postérieures avec le sol, tout en laissant à l'animal une liberté de mouvements, lui permettant de se déplacer, manger et se toiletter à l'aide des pattes antérieures. Ce protocole constitue le modèle

de référence pour étudier les effets de la microgravité. En effet, il permet d'induire les réponses physiologiques telles que l'atrophie musculaire ou le déplacement des liquides corporels vers la partie thoracocéphalique.

L'hypoactivité peut également être induite par **contention**. Les rongeurs sont placés dans une cage (12 cm de long x 8 cm de large x 12 cm de hauteur) dont le volume présente environ 80 % de réduction par rapport à une cage standard utilisée pour un rat adulte (Marmonti et al., 2017).

Des modèles **d'immobilisation des pattes postérieures** ont également été développés chez le rat ou la souris. Un des protocoles consiste à immobiliser par plâtrage une ou les deux pattes postérieures (**figure 20**) (Booth et Kelso, 1973; Williams, 1988). Des alternatives au plâtre consistent en l'utilisation de dispositifs en maille d'acier et de coton (Coutinho et al., 2002) ou de fermetures auto-agrippantes (bande Velcro) (Aihara et al., 2017).

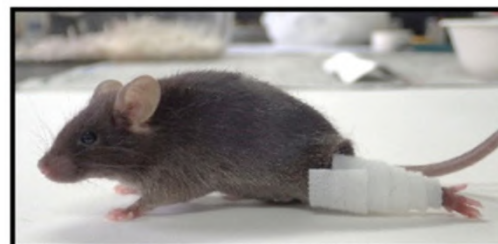


Figure 20 : Modèle d'immobilisation des pattes postérieures chez la souris adulte.
(Source : Aihara et al., 2017)

2) Modèles animaux d'activité sensorimotrice atypique précoce

La **surélévation du train postérieur** peut être utilisée **au cours du développement**. Suivant le même principe que chez l'animal adulte, les animaux peuvent être suspendus par la queue du jour postnatal 10 (P10) à P30 (Serradj et al., 2013), voire dès P2 (Walton et al., 1992). Toutefois, contrairement à l'adulte où la suspension est continue, les jeunes animaux sont régulièrement remis à leur mère pendant des périodes de 2h, après 6h de suspension (Serradj et al., 2013). **L'immobilisation d'un membre postérieur**, cité précédemment, est également utilisée en **période postnatale**, soit au moyen d'une botte fabriquée en matériau thermoplastique (Westerga et Gramsbergen, 1993), soit par plâtrage (Picquet et al., 1998). Dans ce cas, la contrainte est de changer régulièrement le dispositif pour l'adapter à la taille de l'animal.

Plus récemment, ce système a été adapté pour permettre **l'immobilisation des deux membres postérieurs en extension** de façon discontinue (16h par jour), dès la naissance (P1) et pendant une durée de 4 semaines (jusqu'à P28), tout en permettant aux rats de se déplacer à l'aide de leurs pattes antérieures, d'uriner, déféquer, de téter et de recevoir les soins maternels (**figure 21**) (Delcour et al., 2018a, 2018b). De P1 à P7, les membres postérieurs sont attachés à l'aide d'adhésif médical. À partir de P8, les membres postérieurs sont immobilisés en position étendue et attachés à un cadre en résine époxy adapté à la taille de l'animal. Le dispositif d'immobilisation est mis en place essentiellement pendant la phase d'obscurité (de 16h à 8h le lendemain). Les animaux peuvent donc se déplacer librement 8h/jour. Ce modèle est appelé **modèle de restriction sensorimotrice (RSM)**.



Figure 21 : Modèle de restriction sensorimotrice (RSM) chez un rat âgé de 8 jours.

Enfin, un **modèle de paralysie cérébrale (PC)** a été développé chez le rat. Ce modèle consiste à reproduire **l'hypoxie/ischémie prénatale** qui est, chez l'enfant, souvent à l'origine de la PC. Au jour embryonnaire 17 (E17), une sténose par ligature est réalisée sur les artères utérines, ce qui induit une ischémie prénatale et une hypoxie (Delcour et al., 2011). Un autre modèle consiste en l'utilisation de microbobines en acier enroulées autour des artères intra-utérines à E17 afin de produire l'ischémie intra-utérine (Coq et al., 2018; Ohshima et al., 2016). Dans ces deux procédures, une réduction de 15% à 20% du flux sanguin dans le placenta et le fœtus est observée quelques heures après la sténose. À la naissance, les rats avec un retard de croissance (poids corporel plus faible) sont considérés comme

des animaux ayant subi l'ischémie. Ce modèle induit des lésions de la substance blanche similaires à celles observées chez les enfants souffrant de PC (Olivier et al., 2005).

Ainsi, paralysie cérébrale (PC) et trouble développemental de la coordination (TDC) sont deux atteintes responsables d'une ASMA précoce. Alors que la PC a pour origine des lésions cérébrales irréversibles survenues chez le fœtus ou le nourrisson, les enfants porteurs de TDC ne présentent pas de lésions cérébrales et les causes de ces troubles demeurent encore inconnues aujourd'hui. Cependant, certaines études avancent le fait que TDC et PC pourraient s'inscrire dans un **continuum de troubles du mouvement** (Pearsall-Jones et al., 2010; Williams et al., 2014). Les paragraphes suivants présentent les conséquences de ces deux atteintes cérébrales sur le système neuromusculaire ainsi qu'à l'échelle du corps entier, à la fois chez l'Homme et dans les modèles animaux présentés précédemment. Dans les figures présentées, le choix a été fait de se focaliser sur le modèle de restriction sensorimotrice (RSM), modèle d'étude pour ce projet de thèse.

II) Conséquences de l'activité sensorimotrice atypique précoce sur l'organisme

A) Conséquences de l'activité sensorimotrice atypique précoce sur le système nerveux

1) Troubles moteurs

L'enfant porteur de TDC peut présenter un développement moteur normal (délai d'acquisitions posturolocomotrices dans la « norme » ou dans les limites) ou montrer des anomalies discrètes (spasticité, hypotonie, hyperextension axiale) (Amiel-Tison et al., 1996; Vaivre-Douret, 2006). 77% des enfants porteurs de TDC acquièrent la posture assise et 67% acquièrent la marche dans un délai dit « normal » (aux alentours de 6 mois pour la posture assise, et entre 9 et 18 mois pour la marche). Les enfants vont présenter des difficultés de motricité fine, un retard dans les coordinations visuomanuelles (Vaivre-douret, 2004) et des difficultés dans les praxies manuelles, souvent plus lentes (Vaivre-Douret, 2006). L'intégration spatiale du corps est perturbée et des difficultés peuvent apparaître par rapport à l'orientation des objets (Vaivre-Douret, 2006). Ces enfants présentent des difficultés à coordonner deux membres, que ce soit dans les coordinations bimanuelles ou les coordinations main-pied (Volman et al., 2006; Volman et Geuze, 1998). Ils possèdent également des difficultés dans la synchronisation des mouvements en réponse à des stimulations environnementales (de Castelneau et al., 2007). Ainsi, les enfants atteints de TDC ont des **activités motrices plus lentes, moins précises, moins fluides et moins coordonnées** : locomotion, écriture... (Geuze, 2005; Wilson et

al., 2013). Les apprentissages moteurs nécessitent un temps plus long chez ces enfants et le développement spontané d'habiletés motrices est moins présent. Ils présentent des difficultés lorsqu'ils doivent anticiper, planifier le mouvement et s'adapter à des changements (Geuze, 2005). En général, ces enfants comprennent les consignes, mais c'est la réalisation du mouvement qui pose problème.

Généralement suspecté entre le 12^{ème} et le 24^{ème} mois de vie de l'enfant (Novak et al., 2017), le diagnostic de la PC s'établit après recherche d'une atteinte motrice. Afin de permettre ce diagnostic précoce, une méthode d'évaluation chez le fœtus et le jeune enfant a été mise au point : l'évaluation des mouvements généraux ou *General Movements* (GM) (de Vries et al., 1985, 1982; Prechtl, 1990). Ces mouvements sont observés chez l'enfant de 9 à 20 semaines et l'absence ou l'anormalité de ces derniers permettent de prédire de manière fiable le développement d'une PC (Bosanquet et al., 2013). D'autres critères pourront être recherchés : anomalie neuroanatomique par IRM (Novak et al., 2017) et historique clinique renseignant un facteur de risque de PC. Chez les adultes, 30% des patients atteints de PC ne peuvent pas marcher et 20% ont besoin d'une locomotion assistée (Beckung et al., 2008; Jahnsen et al., 2004). **Les troubles de la locomotion** retrouvés chez les enfants souffrant de PC peuvent être expliqués par plusieurs facteurs. L'activation musculaire excessive et les co-contractions entraînent des déficits posturaux (Hadders-Algra et al., 1999) contribuant à l'altération de la locomotion. Au cours de la marche, les enfants atteints de PC montrent une coordination musculaire anormale du tronc et de la hanche mais présentent également des pas plus courts, plus lents avec une variabilité importante. La coordination des membres inférieurs est également perturbée ce qui altère l'équilibre (Prosser et al., 2010a, 2010b, 2010c). Enfin, les **mouvements anormaux, stéréotypés, moins fluides**, gênent également les tâches de préhension (Domellöf et al., 2009; Rönqvist et Rösblad, 2007).

Le modèle animal de TDC, correspondant à une situation de RSM, induit également des troubles moteurs. Des **dégradations des performances motrices et notamment de la locomotion** sont retrouvées dès P17 et P24 (**figure 22**) (Delcour et al., 2018a; Strata et al., 2004). Les membres postérieurs sont étendus vers l'arrière, les cycles de pas sont irréguliers, des difficultés à coordonner les membres antérieurs et postérieurs sont retrouvées. Ces animaux présentent **une élévation de leur train postérieur** pendant la démarche, certains trainent les pieds et/ou orteils et se propulsent à l'aide de leurs membres antérieurs. Ces troubles persistent jusqu'à l'âge adulte. L'étude des empreintes montre que les rats RSM adoptent une **locomotion digitigrade** alors qu'une locomotion plantigrade est adoptée chez les animaux contrôles (CTRL) (**figure 22**). Dans le modèle animal de PC, l'analyse de la locomotion met en évidence une flexion accrue de la hanche, une surextension du genou et une flexion dorsale de la cheville au cours de la marche pour les animaux PC (Delcour et al., 2011, 2012a). Les variations dans la locomotion sont moins importantes chez les rats juvéniles que les jeunes adultes.

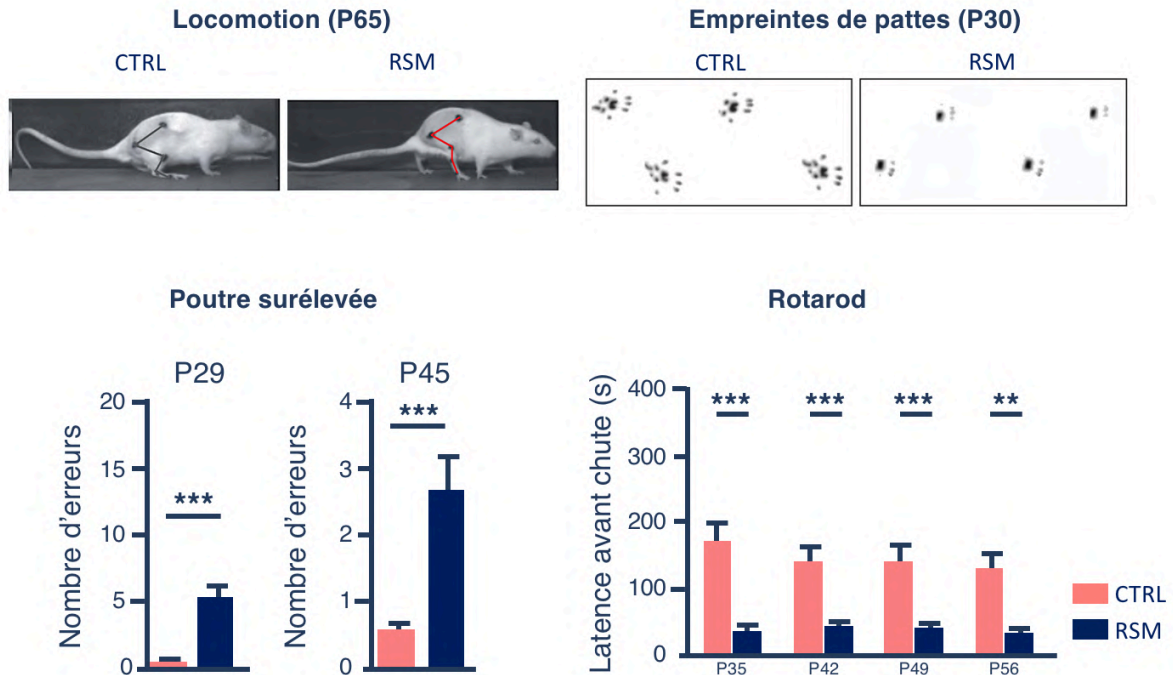


Figure 22 : Étude de la locomotion et des performances motrices chez les rats CTRL et RSM).

L'étude de la locomotion montre que les animaux RSM présente une hyperextension des pattes postérieures pendant la marche, et l'étude des empreintes montre que ces animaux adoptent une locomotion digitigrade (Delcour et al., 2018a). Dans le test de la poutre surélevée, le nombre d'erreurs est plus important pour les animaux RSM (Stigger et al., 2011). Enfin, dans le test du rotarod, la latence avant chute est plus importante pour les animaux RSM (Canu et al., 2022).

Les **habiletés motrices** des rats RSM ont été évaluées par différents tests (**figure 22**), notamment le **test de la poutre surélevée**. Ce test évalue la capacité du rat à marcher sur une poutre de 2 cm de large, élevée à 30 cm du sol. Pendant le test, le nombre d'erreurs de pas est comptabilisé. À P17, les animaux RSM sont à peine capables de rester sur la barre et leurs **performances sont moins bonnes** que celles des rats CTRL jusqu'à P45 (**figure 22**) (Stigger et al., 2011; Strata et al., 2004). La **coordination motrice** est également évaluée avec le **rotarod**, qui correspond à un cylindre rotatif où l'on place l'animal. La latence avant chute est enregistrée. En comparaison aux animaux CTRL, à P17, les rats RSM ne parviennent pas à rester sur le cylindre et tiennent à peine quelques secondes à P24 et P31 (Stigger et al., 2011; Strata et al., 2004). Cette **altération des performances sur le rotarod** persiste jusque P56 (**figure 22**) (Canu et al., 2022). En outre, les animaux RSM montrent une **hyperactivité locomotrice** spontanée à P56 lorsqu'ils sont placés dans des cages avec un libre accès à une roue d'activité (Canu et al., 2022). Enfin, le test de **l'open field** ou champ ouvert permet d'étudier l'activité exploratoire spontanée de l'animal ainsi que son activité locomotrice. Dans ce test, les **rats PC montrent une hyperactivité exploratoire et motrice** (Delcour et al., 2012b).

2) Troubles sensoriels

Les enfants atteints de TDC présentent des **perturbations dans le traitement des informations sensorielles** : déficits dans l'intégration visuelle (Cheng et al., 2014; Prunty et al., 2016), l'intégration tactile (Nobusako et al., 2021; Tseng et al., 2019) et l'intégration proprioceptive (Chen et al., 2020; Tseng et al., 2019). Des déficits sensoriels sont également rencontrés chez enfants atteints de PC. Une revue avance que 90% des enfants souffrant de PC présentent une dysfonction d'au moins une fonction somatosensorielle (Bleyenheuft et Gordon, 2013). Une atteinte de la détection tactile est retrouvée chez 77% des enfants atteints de PC (Auld et al., 2012), associée à des difficultés dans des tâches de discrimination spatiale (Lesný et al., 1993) mais également de discrimination de texture (Wingert et al., 2008). Le test de discrimination des deux points met en évidence un élargissement des champs récepteurs cutanés chez les enfants souffrant de PC (Auld et al., 2012), responsable d'une diminution de l'acuité tactile. Ces altérations de la perception cutanée pourraient contribuer aux déficits moteurs. La PC peut également entraîner des déficits proprioceptifs et notamment une altération de la perception des mouvements (Cooper et al., 1995). Ceci peut contribuer aux perturbations du contrôle postural et empêcher les ajustements de l'activité des muscles posturaux (Brogren Carlberg et Hadders-Algra, 2005).

3) Modifications structurales

Chez les enfants atteints de PC, les données IRM suggèrent des modifications structurales. L'utilisation de l'imagerie par tenseur de diffusion, qui permet un suivi des fibres axonales, montre des **atteintes des fibres dans le tractus corticospinal** (Son et al., 2007; Thomas et al., 2005) et la voie thalamocorticale (Hoon Jr et al., 2009; Thomas et al., 2005). Des altérations du tractus corticospinal sont également mises en évidence chez les enfants porteurs de TDC (Zwicker et al., 2012). Chez les enfants atteints de PC, les études démontrent une **diminution de l'épaisseur/volume du cortex sensorimoteur** (Lee et al., 2011; Peterson et al., 2000) et plus précisément de la couche V du cortex moteur (Amunts et al., 1997). Des lésions sont également observées dans le thalamus (Volpe, 2009; Yokochi, 2004). D'autres structures cérébrales impliquées dans la fonction motrice semblent également atteintes dans le cadre de la PC : **lésions du cortex cérébelleux** (Bodensteiner et Johnsen, 2005; Davis, 2000) **et des noyaux gris centraux** (Folkerth, 2005).

Dans le modèle animal de PC, des altérations du développement structural du cerveau sont retrouvées. Dès P15, les rats PC présentent des **zones cérébrales plus petites au niveau striatal** mais également hippocampique. **L'épaisseur du cortex et du corps calleux est réduite** (Ohshima et al., 2016). Une **dégénérescence axonale** est observée dans les zones de substance blanche sous-jacentes au cortex somatosensoriel (Delcour et al., 2011). En revanche, aucune dégénérescence n'est retrouvée

dans le cortex moteur et le tractus corticospinal. En effet, la densité de neurones dans le cortex moteur est similaire entre les rats CTRL et PC (Delcour et al., 2012a). Toutefois, dans le cortex somatosensoriel, la densité totale de neurones est inférieure avec un impact plus important sur les neurones GABAergiques, inhibiteurs (Delcour et al., 2012a).

Enfin, dans le modèle animal RSM, les auteurs soulignent qu'**aucune lésion n'est retrouvée dans les cortex moteur et somatosensoriel** et que la densité de neurones est équivalente aux animaux CTRL (Delcour et al., 2018b).

4) Modifications fonctionnelles

Chez les enfants porteurs de TDC, plusieurs études ont cherché à mettre en évidence des altérations fonctionnelles au niveau de plusieurs structures cérébrales, en se basant sur des analyses comportementales ou des techniques d'imagerie.

L'altération de la coordination bimanuelle chez les enfants atteints de TDC pourrait être due à un **dysfonctionnement de la communication entre les deux hémisphères**. Un des tests consiste en la localisation d'une cible et un appariement pied-main. Le sujet est assis, il doit localiser une cible avec le pied et faire correspondre l'emplacement de la cible avec la main, sans visibilité sur les pieds. Ce test montre des performances moins bonnes chez les enfants atteints de TDC (Sigmundsson et al., 1999). Un autre test consiste en une transition d'un mouvement symétrique des deux mains vers un mouvement d'une seule main. Le mouvement d'une main doit donc être inhibé tout en continuant le mouvement de l'autre main. Ce test est réalisé avec plus de difficultés pour les enfants atteints de TDC, qui ne présentent pas d'amélioration au fil des essais (Tallet et al., 2013). Les résultats de ces études reflètent un dysfonctionnement de la communication inter-hémisphérique, même si les conclusions restent indirectes car basées sur des tests comportementaux.

La technique d'IRM fonctionnelle a permis d'étudier les régions, réseaux et circuits impliqués dans la réalisation des tâches motrices chez les enfants atteints de TDC. Les études ont montré une **moindre activation des régions cérébrales** associées au traitement spatial, au contrôle moteur et à l'apprentissage lors d'une tâche de motricité fine (Zwicker et al., 2010) et une **sous-activation des réseaux** cervelet-cortex pariétal et cervelet-cortex préfrontal, associés à l'apprentissage visuospatial lors d'une pratique motrice de traçage (Zwicker et al., 2011). En outre, des dysfonctionnements des boucles corticostriatales pourraient expliquer les difficultés dans les apprentissages moteurs (Nicolson et Fawcett, 2007). Enfin, une étude démontre que ces enfants présentent une **diminution de connectivité fonctionnelle** entre le cortex moteur primaire et le striatum (McLeod et al., 2014).

5) Représentation somatotopique

Il existe une représentation topographique du corps dans les cortex moteur et sensoriel (somatotopie). Ces **cartes somatotopiques** peuvent être réorganisées sous l'influence de l'environnement ou suite à des lésions (Merzenich et al., 1978; Nudo et Milliken, 1996). Des études ont mis en évidence des **réorganisations des représentations motrice et sensorielle** chez les patients (enfants et adultes) atteints de PC (Burton et al., 2009; Kurz et Wilson, 2011; Vry et al., 2008). Par exemple, chez des enfants atteints de PC spastique, hémipariétiques ou dipariétiques, des chevauchements dans les représentations motrices du pouce et de la cheville sont retrouvés (Wittenberg, 2009). De même, la représentation sensorielle du pied est réduite chez les enfants atteints de PC dipariétiques (Kurz et Wilson, 2011).

Chez les animaux PC, une étude s'est intéressée à la représentation somatotopique des pattes postérieures dans les cortex somatosensoriel et moteur chez les animaux âgés de plus de 60 jours (Delcour et al., 2012a). Pour le cortex moteur, aucune différence entre CTRL et PC n'est retrouvée au niveau de la surface de représentation de la patte postérieure, ni dans la représentation de chaque articulation. Les seuils d'excitabilité permettant d'induire une réponse neuronale ne sont pas modifiés. Dans le **cortex somatosensoriel** en revanche, **la surface de représentation de la patte postérieure est 1,6 fois plus petite** chez les animaux PC. Les auteurs observent également une augmentation de la taille des champs récepteurs, ainsi qu'un plus grand chevauchement de ces derniers, ce qui traduit des altérations de la discrimination tactile.

Enfin, dans le modèle RSM, **la surface de représentation des pattes postérieures est réduite à la fois dans les cortex somatosensoriel et moteur**, à P90 et P120 (**figure 23**). Les auteurs montrent une augmentation de la taille des champs récepteurs ainsi qu'une plus grande superposition de ces derniers (Delcour et al., 2018b).

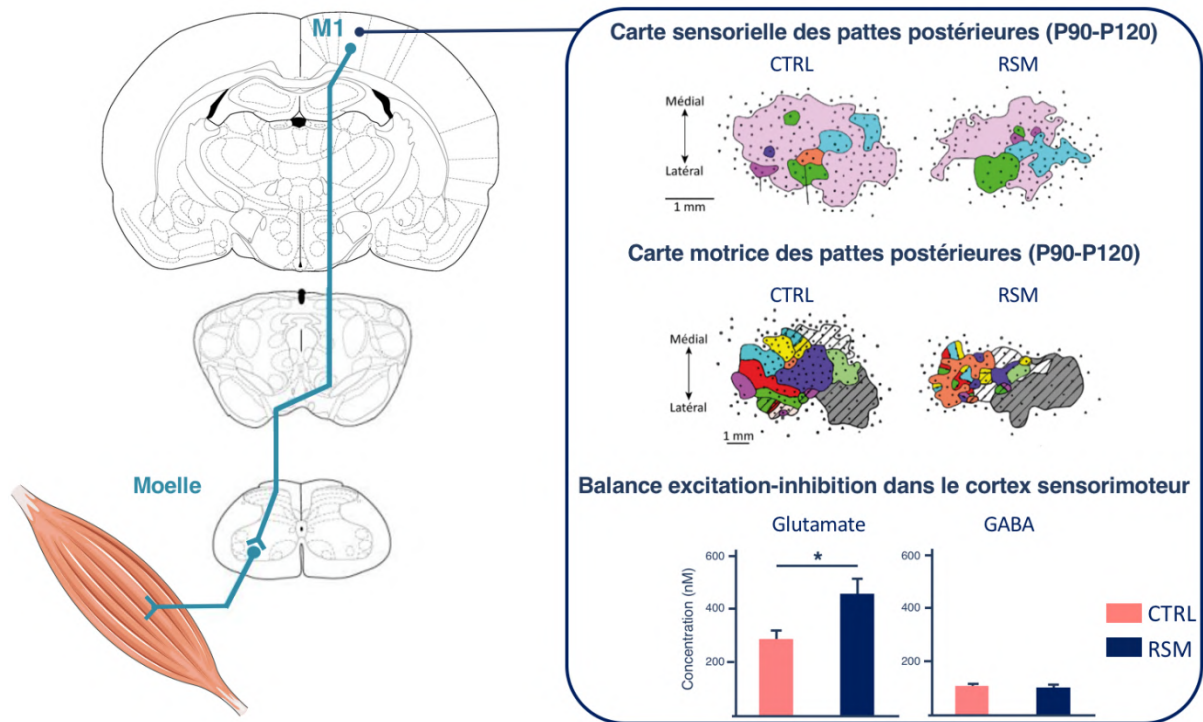


Figure 23 : Représentation somatotopique des pattes postérieures dans les cortex moteur et sensoriel et balance excitation-inhibition dans le cortex sensorimoteur des animaux CTRL et RSM.

Dans le modèle RSM, la surface de représentation des pattes postérieures est réduite à la fois dans les cortex somatosensoriel et moteur. L'étude par microdialyse montre une augmentation de la concentration de glutamate, sans modification pour le GABA dans le cortex sensorimoteur des animaux RSM (Delcour et al., 2018b).

6) Balance excitation/inhibition

Chez l'Homme comme chez l'animal, les données témoignent d'un **déséquilibre de la balance excitation/inhibition** qui se caractérise globalement par un degré d'excitation plus fort. En effet, une **perte de neurones GABAergiques** est observée post-mortem chez les individus souffrant de PC (Robinson et al., 2006). Chez l'animal, les concentrations extracellulaires de glutamate et de GABA, qui sont respectivement les principaux neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs du système nerveux, ont été étudiés dans le cortex sensorimoteur par microdialyse. Les résultats montrent une **augmentation de la concentration de glutamate, sans modification pour le GABA** (Coq et al., 2018), aussi bien dans le modèle de PC que dans le modèle RSM (**figure 23**). Chez le rat PC, la quantité de transporteurs vésiculaires du glutamate (vGLUT1), un marqueur fiable de la transmission excitatrice, est augmentée alors que la quantité de vGAT, transporteur vésiculaire du GABA, est diminuée (Coq et al., 2018). Dans le modèle RSM en revanche, la quantité de vGLUT1 est augmentée de 90%, sans modification de la quantité de vGAT (Delcour et al., 2018b). Enfin, la réactivité neuronale à la stimulation tactile est accrue chez les rats RSM, et le seuil nécessaire pour induire une réponse motrice est réduit, signe d'une **augmentation de l'excitabilité** (Delcour et al., 2018b).

7) Réflexe de Hoffmann

Au sein de la moelle épinière, l'activité du motoneurone est régulée à la fois par des entrées sensorielles en provenance de la périphérie et par des entrées supraspinales. Le **réflexe de Hoffmann** ou réflexe H est un analogue électrique du réflexe d'étirement ou réflexe myotatique : l'activation des fibres sensorielles la est obtenue par la stimulation électrique d'un nerf et ne nécessite pas l'intervention de propriocepteurs (**figure 24**) (Schieppati, 1987). Le réflexe H permet ainsi d'étudier l'excitabilité des motoneurones spinaux (Renshaw, 1940).

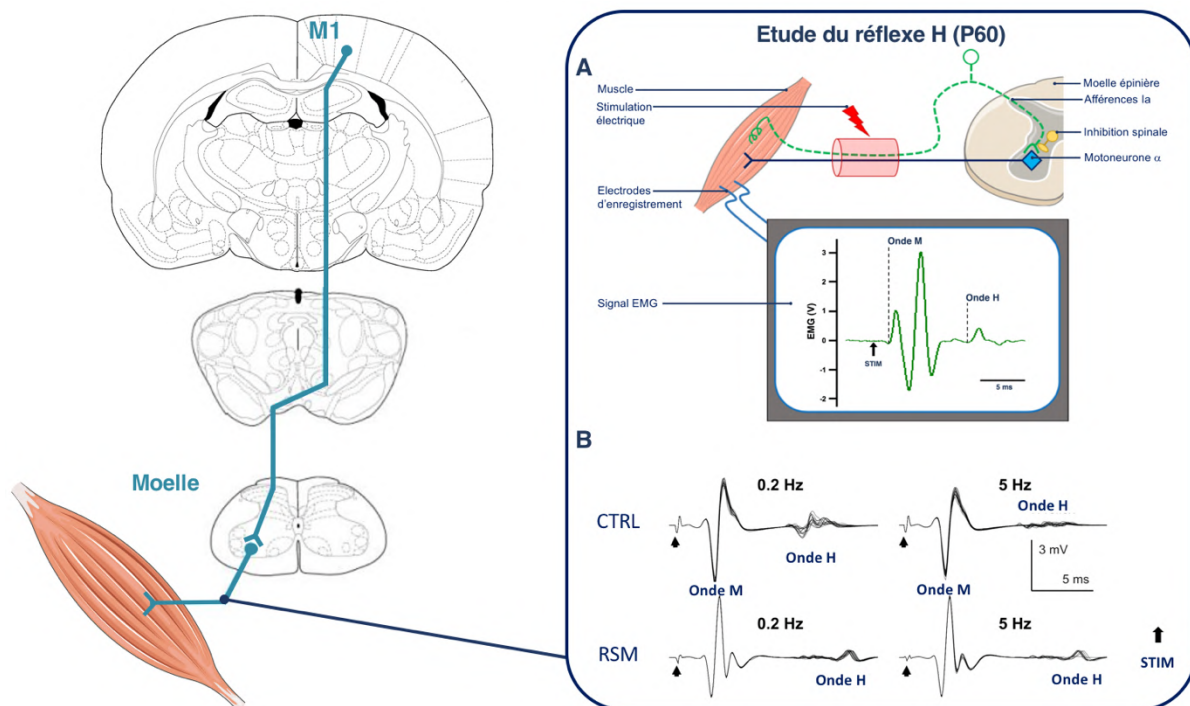


Figure 24 : Etude du réflexe de Hoffmann chez les animaux CTRL et RSM.

A : protocole permettant l'étude du réflexe H. La stimulation du nerf tibial, nerf mixte, donne naissance à deux ondes sur le tracé EMG du muscle court fléchisseur des orteils : (1) l'onde M (motrice), qui survient à très courte latence (environ 5 ms) correspond à la stimulation directe du motoneurone α ; (2) l'onde H, plus tardive (latence d'environ 10 ms) est la réponse réflexe due à la stimulation des fibres sensorielles Ia. B : Des stimulations répétées du nerf entraînent une diminution de l'amplitude de la réponse H, comme observée chez les animaux CTRL. Cette dépression dépendante de la fréquence (RDD pour Rate Dependent Depression) est moins importante chez les animaux RSM (Delcour et al., 2018a).

L'étude de ce réflexe chez les enfants souffrant de PC montre une **hyperexcitabilité des motoneurones spinaux**, caractéristique de la **spasticité** (Futagi et Abe, 1985; Tekgül et al., 2013).

Des stimulations répétées du nerf entraînent une diminution de l'amplitude de la réponse. Cette **dépression dépendante de la fréquence** (RDD pour *Rate Dependent Depression*) du réflexe H est due aux systèmes inhibiteurs de la moelle épinière (Curtis et Eccles, 1960) et permet de fournir des informations sur l'inhibition spinale. Chez les animaux PC, la **RDD est moins importante**, ce qui traduit une **hyperexcitabilité des circuits spinaux**. Cette hyperexcitabilité est observée très tôt, dès P4 (Coq

et al., 2018). Elle est également retrouvée chez les animaux RSM à P28 et P60 (**figure 24**) (Canu et al., 2022; Delcour et al., 2012a).

B) Conséquences de l'activité sensorimotrice atypique précoce sur le système musculaire

1) Modifications structurales

Dès l'âge de 15 mois, les enfants atteints de PC présentent des **volumes musculaires plus faibles** notamment pour le GAST (Herskind et al., 2016). Ces altérations persistent plus tard dans la vie, avec un volume musculaire pouvant être jusqu'à 43% plus faible chez les adolescents atteints de PC en comparaison aux sujets sains (Handsfield et al., 2016; Noble et al., 2014). **Une diminution de la taille des fibres** est notamment retrouvée dans l'*adductor longus* et le *triceps surae* (Marbini et al., 2002). L'expression de la myostatine, régulateur négatif de la masse musculaire, est accrue dans les muscles des enfants souffrant de PC (Smith et al., 2009). D'autres paramètres morphologiques sont également impactés avec notamment une augmentation de la longueur des tendons, qui sont jusqu'à 10% plus longs chez les enfants atteints de PC (Gao et al., 2011; Wren et al., 2010). Enfin, il est montré dans ces muscles une **diminution de la teneur en cellules satellites**, cellules souches impliquées dans la régénération musculaire (Smith et al., 2013). Les muscles des enfants atteints de PC présentent une teneur en lipides augmentée (Marbini et al., 2002; Rose et al., 1994) mais également une augmentation de la teneur en collagène corrélée à une rigidité accrue du faisceau de fibres musculaires, pouvant expliquer un manque de souplesse (Booth et al., 2001; Smith et al., 2011). Au sein des muscles d'adultes atteints de PC, **la densité en capillaires est inférieure** de 30% (Pontén et Stål, 2007). Des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires sont également rapportés chez les enfants porteurs de PC (Von Walden et al., 2018). Enfin, dans le cadre du TDC, la masse maigre des membres inférieurs est plus faible (Yam et Fong, 2018).

Dans le modèle animal de PC, les paramètres morphologiques du GAST (P70-P90) (largeur, longueur et circonférence) ne diffèrent pas entre les animaux CTRL et PC. En revanche, le nombre de myofibres au sein du muscle est réduit et la surface des fibres est plus importante, indiquant une **hypertrophie** (Delcour et al., 2011). **Une augmentation du nombre de cellules satellites** est également retrouvée dans ce muscle, suggérant une régénération musculaire. Dans le SOL, à P28, aucune différence entre CTRL et PC n'est retrouvée en termes de cellules satellites ou de taille du muscle.

Enfin, des atteintes musculaires sont également retrouvées dans le modèle RSM. Chez les animaux RSM âgés de plus de 3 mois, le GAST montre une **réduction de sa largeur, sa longueur et sa circonférence** (**figure 25**) (Delcour et al., 2018a). La **surface des fibres des muscles GAST, *rectus femoris* et TA est diminuée**, sans différence dans le nombre de myofibres. Enfin, **le nombre de cellules**

satellites est augmenté dans le GAST (Delcour et al., 2018a). Dans le SOL, une **atrophie** chez le rat RSM est retrouvée dès P28 (diminution du poids du muscle et de la surface des fibres). Cette atrophie est partiellement compensée à P60 (**figure 25**) (Canu et al., 2022).

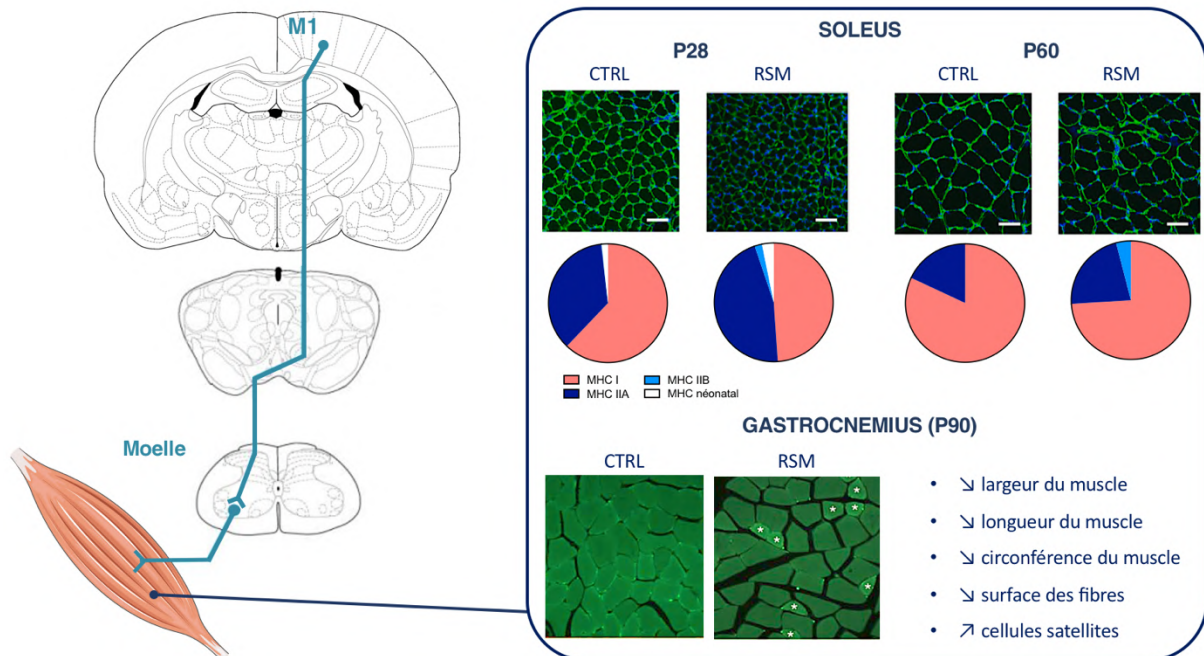


Figure 25 : Étude des muscles chez les rats CTRL et RSM.

L'étude du SOL montre une atrophie chez le rat RSM à P28, reflétée par une diminution de la surface des fibres (analyse par immunohistochimie et marquage de la laminine (en vert)). Cette atrophie est partiellement compensée à P60. À P28, dans le SOL RSM, la proportion des fibres de type I diminue au profit d'une augmentation des fibres IIA, des formes néonatales de MHC persistent au sein de ce muscle. À P60, l'isoforme néonatale a disparu mais le SOL RSM présente toujours une plus grande proportion de fibres IIA (analyse par western blot) (Canu et al., 2022). L'étude du GAST à P90 montre une diminution de la largeur, de la longueur, de la circonférence du muscle, ainsi qu'une diminution de la surface des fibres musculaires chez les rats RSM. Une augmentation du nombre de cellules satellites est également rapportée (Delcour et al., 2018a).

2) Répartition des fibres musculaires

En ce qui concerne la distribution des différents types de fibres au sein du muscle, les études sont assez contradictoires et les résultats peuvent dépendre du muscle étudié. Ainsi, chez les individus atteints de PC, en comparaison aux individus sains, la proportion des fibres de type I est plus importante dans le GAST (Ito et al., 1996), l'*adductor longus* et le *triceps surae* (Marbini et al., 2002). Dans le *biceps brachii*, une augmentation des fibres de type II est observée (Pontén et Stål, 2007). D'autres muscles ne montrent aucune différence dans la distribution des différents types de fibres, c'est le cas pour le *flexor carpi ulnaris* (De Bruin et al., 2014). L'activation musculaire continue due à la spasticité pourrait être une explication de la prédominance des fibres de type I dans certains muscles.

Dans le modèle animal de PC, les propriétés mécaniques du SOL sont inchangées à P28 (Coq et al., 2018). En revanche, en comparaison aux animaux CTRL, **la proportion de fibres de type I tend à diminuer au profit des fibres de type IIA** chez les animaux PC. **Les formes néonatales de MHC** (Coq et al., 2018) persistent plus longtemps, signe d'un **retard de maturation**. Enfin, dans le *rectus femoris* et le TA (P70-P90), aucune différence n'est constatée (Delcour et al., 2011).

Chez les animaux RSM, dans le SOL à P28, la **proportion des fibres de type I diminue au profit d'une augmentation des fibres de type II**. Des **formes néonatales de MHC** persistent au sein de ce muscle. À P60, les formes néonatales de MHC ont disparu et la répartition des différents types de fibres montre une évolution vers un phénotype lent (**figure 25**) (Canu et al., 2022).

3) Altérations fonctionnelles

Les enfants atteints de TDC présentent des **co-activations musculaires** mais également des **déficits de force et de puissance** dans les membres inférieurs lors de tâches d'extension/flexion du genou (Raynor, 2001). D'autres auteurs montrent également une diminution de la force musculaire au niveau des membres inférieurs (Morrison et al., 2013). Chez les enfants avec un développement typique, la force musculaire augmente avec la croissance (augmentation de la taille et de la masse corporelle). Les enfants porteurs de TDC montrent une moindre augmentation de la force avec la croissance dans les muscles fléchisseurs et extenseurs de la hanche, fléchisseur/extenseur du genou et fléchisseur dorsal de la cheville (Demers et al., 2020). Les modifications des propriétés contractiles du muscles SOL sont modérées voire absentes à P28 et P60 chez les animaux RSM (Canu et al., 2022).

Chez les enfants souffrant de PC, une diminution de la force est observée dans les muscles notamment dans le *quadriceps femoris* (Moreau et al., 2012; Tammik et al., 2008) et des études révèlent l'existence de co-contractions des muscles antagonistes (Ikeda et al., 1998).

C) Autres conséquences de l'activité sensorimotrice atypique précoce sur l'organisme

La PC et les TCD sont des pathologies responsables de difficultés motrices, et les enfants porteurs de ces pathologies présentent un profil sédentaire, avec des activités physiques réduites (au regard des recommandations de l'OMS). Or, il est bien admis maintenant que la sédentarité augmente les risques de développer des maladies cardiovasculaires, métaboliques...

1) Conséquences métaboliques

Les enfants atteints de TDC présentent un risque plus élevé de développer un **surpoids** ou une **obésité** (Cairney et al., 2010, 2005). Le risque de développer un **syndrome métabolique** semble également plus élevé puisque les enfants atteints de TDC présentent un excès de graisse abdominale, une augmentation du taux de triglycérides sérique ainsi qu'une augmentation de la pression artérielle, caractéristiques du syndrome métabolique (Wahi et al., 2011). Chez les enfants atteints de PC, la forte prévalence des **troubles gastro-intestinaux** (dysphagie, reflux gastro-œsophagien et constipation chronique) augmente le risque de mauvais état nutritionnel (Dahl et al., 1996; Del Giudice et al., 1999).

2) Conséquences sur le système cardiovasculaire

Les enfants souffrant de TDC présentent des facteurs de risque pour les **maladies cardiovasculaires** (graisse corporelle, forme cardiorespiratoire) (Faught et al., 2005) et la proportion de patients atteints de troubles du système circulatoire est multipliée par 3 chez les adultes atteints de PC (Ryan et al., 2019). L'athérosclérose représente un des troubles cardiovasculaires dont l'apparition est favorisée par un état d'inflammation chronique. Or, des études démontrent que les réponses inflammatoires sont altérées chez les enfants souffrant de PC (Lin et al., 2010; Zareen et al., 2020). Enfin, chez ces enfants, les **troubles respiratoires** sont fréquents et constituent une des principales causes de décès prématuré (Boel et al., 2019).

3) Conséquences sur le système osseux

Le système osseux semble également impacté par ces pathologies neurodéveloppementales. En effet, les patients présentant des TDC ont un risque accru d'apparition d'une **ostéoporose précoce** (Tan et al., 2021) et la PC représente la maladie infantile la plus courante associée à l'ostéoporose (Helenius et al., 2020; Houlihan et Stevenson, 2009). La **scoliose et la luxation de la hanche** sont des problèmes couramment rencontrés chez les enfants atteints de PC (Rutz et Brunner, 2013). La scoliose pourrait être liée à un mauvais tonus du tronc ainsi qu'à une faiblesse musculaire (McCarthy et al., 2006) alors que la luxation de la hanche se développerait en raison des contractures et de la spasticité musculaire (Miller et al., 1999). Dans le modèle animal de RSM, une diminution de la longueur du tibia ainsi que de sa densité osseuse est rapportée (Delcour et al., 2018a). Des modifications au niveau des cartilages de l'articulation du genou suggère une chondromalacie (Delcour et al., 2018a). En revanche, dans le modèle animal de PC, aucune déformation osseuse n'est observée (Delcour et al., 2011).

4) Conséquences cognitives

Au-delà des troubles moteurs caractéristiques, ces pathologies sont également responsables de **troubles cognitifs**. Les enfants souffrant de PC peuvent présenter des **déficiences intellectuelles ou retards mentaux** (Bottcher et al., 2010; Pueyo et al., 2009; Shaunak et Kelly, 2018). Les enfants mais aussi les adultes atteints de PC montrent des **capacités mnésiques altérées**, dans les mémoires déclaratives (Pueyo et al., 2009) mais également dans la mémoire de travail (Kiessling et al., 1983; Peeters et al., 2009). Les études rapportent des **déficiences auditives** (Weir et al., 2018) et **visuelles** (Deramore Denver et al., 2016) mais également des **dyslexies** ou encore des difficultés dans l'apprentissage de l'écriture (Biotteau et al., 2019). Un autre déficit cognitif retrouvé chez les enfants souffrant de PC et TDC est le **trouble du langage** et de son acquisition (Flapper et Schoemaker, 2013; Pueyo et al., 2009). Ces pathologies peuvent également être associées à d'autres troubles neurologiques tels que **l'épilepsie**, dont la prévalence atteint 38% chez les enfants souffrant de PC contre 4 à 5% dans la population générale (Carlsson et al., 2003). De même, des études démontrent des associations entre le TDC ou la PC et des TDAH (Bottcher et al., 2010; Goulardins et al., 2017).

Le modèle animal de PC montre des **altérations de la mémoire à court et à long terme** dans le test de reconnaissance d'objet mais pas de déficit dans l'apprentissage spatial ou la mémoire de travail spatiale dans le test de la piscine de Morris (Delcour et al., 2012b).

Enfin, il est important de souligner que les déficits moteurs et sensoriels représentent un véritable frein à l'activité motrice, ce qui limite l'autonomie de l'enfant mais également ses interactions sociales, voire impacte sa scolarité et empêche un développement cognitif optimal. De par leur impact sur la vie quotidienne, ces pathologies entraînent également des conséquences psychologiques : manque d'estime de soi, augmentation de l'anxiété, troubles de l'humeur, dépression... (Green et al., 2006; Kirby et al., 2013).

Chapitre 3 : Le dialogue muscle-cerveau : implication des myokines

Comme évoqué au chapitre précédent, l'activité physique entraîne de nombreux effets bénéfiques sur l'organisme et sur la santé (Kramer, 2020), et notamment sur le muscle et le cerveau. Ces données sont bien documentées et de nombreuses revues sur le sujet sont parues récemment. Sans citer les effets de l'exercice de façon exhaustive, ce qui sortirait du cadre de cette thèse, soulignons qu'un entraînement en résistance augmente la masse musculaire ainsi que la capacité du muscle à produire une force (Lixandrão et al., 2018; Schoenfeld et al., 2016) ; ces changements s'accompagnent de modifications phénotypiques, avec une prédominance des fibres de type II chez les athlètes sollicitant la puissance (haltérophiles...) (Plotkin et al., 2021). L'entraînement en endurance, quant à lui, permet d'augmenter la capacité du muscle à utiliser l'oxygène pour produire de l'énergie (Hawley et al., 2018). Il augmente la densité capillaire (Murias et al., 2011) et entraîne des transitions phénotypiques caractérisées par une plus grande proportion de fibres de type I chez les athlètes d'endurance (coureurs de fond, cyclistes...). Les effets de l'exercice physique sur le cerveau, et notamment sur les capacités cognitives, sont également bien connus : amélioration de la mémoire, des résultats scolaires chez les enfants et adolescents, de la prise en charge des maladies neurodégénératives... (Pujari, 2024). La santé mentale est également fortement impactée par la pratique de l'activité physique (Mahindru et al., 2023).

De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs impliqués dans la médiation des effets bénéfiques de l'exercice sur le cerveau. C'est en 1996 que Neeper et collaborateurs ont démontré, pour la première fois, que l'expression du gène *bdnf* (*brain-derived neurotrophic factor*) est augmenté dans l'hippocampe de rat ayant accès à une roue d'activité (2 à 7 nuits/semaine) (Neeper et al., 1996). Depuis, ce **lien entre exercice physique et BDNF cérébral** a été largement étudié et confirmé (Liu et Nusslock, 2018; Oliff et al., 1998), laissant penser que le BDNF est un véritable médiateur des effets bénéfiques de l'exercice au niveau central, en plus de ses rôles importants dans la régulation du développement du SNC, des mécanismes de plasticité cérébrale ou encore des fonctions cognitives. Les mécanismes à l'origine de cette élévation de BDNF central en réponse à l'exercice ont également suscité beaucoup d'intérêt et trois mécanismes possibles se distinguent (**figure 26**) : **augmentation de l'activité neuronale, élévation du flux sanguin cérébral (hypothèse hémodynamique) et action de facteurs périphériques (exerkines)** (Cefis et al., 2023).

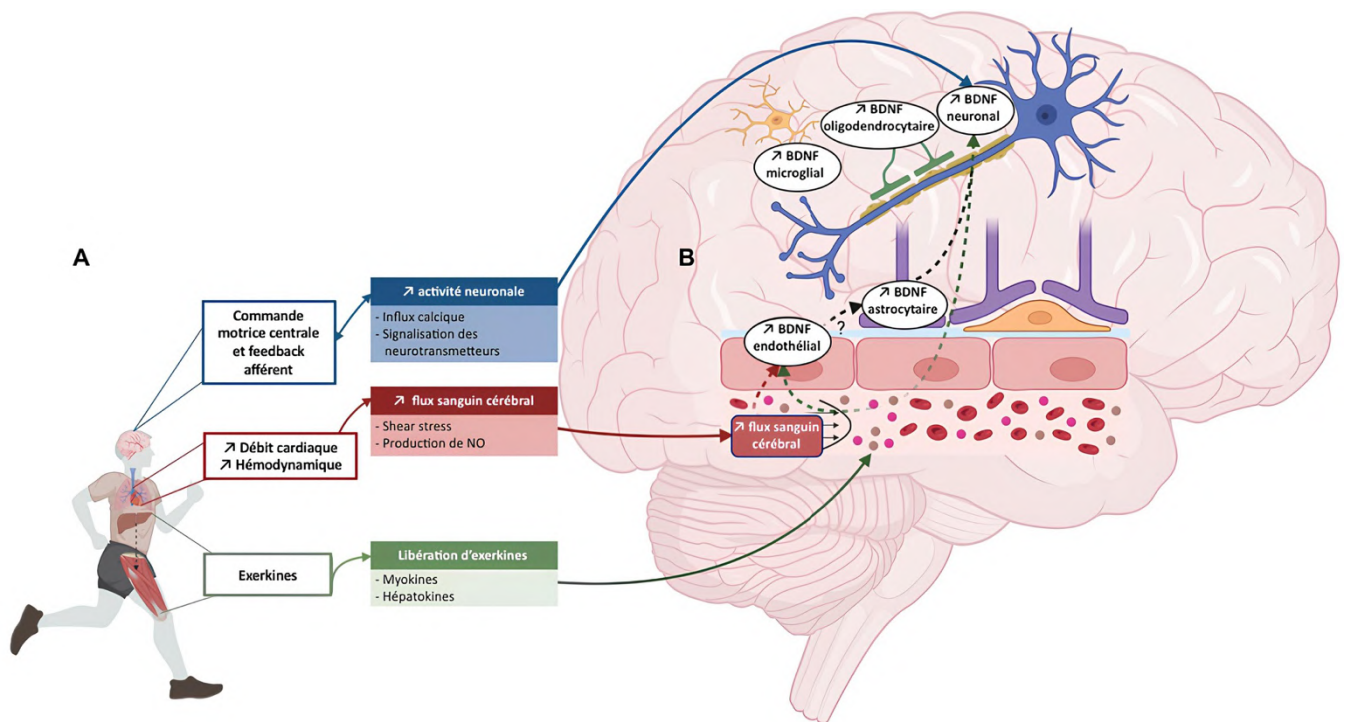


Figure 26 : Hypothèses concernant les mécanismes à l'origine de l'augmentation de BDNF au niveau central en réponse à l'exercice physique.

A : Trois mécanismes possibles concernant l'augmentation de BDNF au niveau central se distinguent : augmentation de l'activité neuronale, élévation du flux sanguin cérébral (hypothèse hémodynamique) et augmentation de facteurs périphériques (exerkines). B : l'augmentation de l'expression de BDNF ne se limite pas aux neurones, mais également aux cellules endothéliales et aux oligodendrocytes. L'implication des cellules microgliales et des astrocytes nécessitent d'autres études. Adapté de Cefis et al., 2023.

L'augmentation de l'activité neuronale en réponse à l'exercice a été démontrée dans plusieurs régions cérébrales telles que l'hippocampe ou les noyaux gris centraux (Nishijima et al., 2012; Shi et al., 2004). Notamment, l'augmentation de l'expression d'un marqueur de l'activité neuronale (c-fos) est corrélée à l'augmentation de BDNF dans l'hippocampe (Tsai et al., 2019). Par ailleurs, l'influx de calcium semble être important dans le lien entre activité neuronale et BDNF. En effet, au niveau de la membrane cellulaire des neurones, il existe des canaux voltage-dépendants mais également des récepteurs ionotropes activés par le glutamate (AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor et NMDA, *N-methyl-D-aspartate receptor*). L'activation de ces canaux par dépolarisation membranaire (canaux voltage-dépendants) et fixation du ligand (NMDA et AMPA) entraîne un afflux de calcium dans la cellule, qui favorise, *in fine*, la transcription de *bdnf* (Shen et al., 2001; Zheng et al., 2011). D'autres neurotransmetteurs que le glutamate sont également impliqués dans l'expression du *bdnf* cérébral : sérotonine, noradrénaline, dopamine ou encore acétylcholine (Da Penha Berzaghi et al., 1993; Ivy et al., 2003; Williams et Undie, 2009).

Concernant **l'hypothèse hémodynamique**, l'exercice est connu pour augmenter le débit sanguin dans certaines régions cérébrales, notamment l'hippocampe et le cortex préfrontal (Endo et al., 2013;

Nishijima et Soya, 2006). L'augmentation du débit sanguin cérébral accroît le **shear stress**, autrement dit les forces de cisaillement : le flux sanguin produit des forces de friction mécaniques sur la paroi endothéliale des vaisseaux. Ce mécanisme stimule l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS, *endothelial nitric oxide synthase*), enzyme permettant la synthèse de monoxyde d'azote (NO, *nitric oxide*) (Rubanyi et al., 1986). Dans les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine, l'expression du BDNF endothélial est proportionnelle à l'intensité du flux (Prigent-Tessier et al., 2013) et dans les microvaisseaux cérébraux, il existe une corrélation positive entre la phosphorylation de eNOS et l'expression de BDNF, en réponse à l'exercice (Cefis et al., 2019). Ces résultats indiquent que le NO produit par l'endothélium régule l'expression du BDNF endothélial. Enfin, l'élévation du *shear stress* peut également augmenter l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA), qui permet de cliver le plasminogène en plasmine, elle-même impliquée dans la conversion du proBDNF en BDNF (Ding et al., 2011; Pang et al., 2004).

La dernière hypothèse concerne l'**implication de facteurs périphériques, nommés exerkinés**. Ce terme introduit en 2016 (Safdar et al., 2016), désigne différentes molécules (hormones, métabolites, protéines, acides nucléiques) qui sont libérées par différents organes en réponse à un exercice aigu et/ou chronique et qui exercent leurs effets par les voies endocrines, paracrines et/ou autocrines. L'existence de facteurs libérés par les organes en réponse à l'exercice et médiant les effets bénéfiques de l'activité sur le corps était connue bien avant 2016. En effet, l'hypothèse selon laquelle le muscle squelettique pouvait sécréter des facteurs humoraux a été avancée dans les années 60, basée sur le fait que lors de la contraction d'un muscle, des changements (physiologiques, métaboliques) sont observés dans d'autres organes (Goldstein, 1961). Dans les années 2000, des études ont démontré que le muscle squelettique produit et libère dans la circulation l'interleukine 6 (IL6) (Steensberg et al., 2000), ce qui entraîne une augmentation de la production de glucose au niveau hépatique (Febbraio et al., 2004). Le muscle est donc identifié comme étant un organe sécrétoire et « les cytokines et autres peptides produits, exprimés et libérés par les fibres musculaires et qui exercent des effets autocrines, paracrines ou endocrines doivent être classés comme **myokines** » (Pedersen et al., 2003).

Les myokines peuvent exercer leurs effets par les voies autocrine, paracrine ou endocrine. Les effets autocrines et paracrines permettent une régulation sur le muscle lui-même (croissance musculaire, métabolisme). Les effets endocrines médient, quant à eux, les effets bénéfiques de l'exercice sur le corps entier, et participent notamment au dialogue muscle-cerveau. Des études ont également démontré que certaines myokines, telles que l'irisine (Islam et al., 2021; Wrann et al., 2013) et la cathepsine B (Moon et al., 2016), sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et d'induire une augmentation de BDNF au niveau central.

Dans un premier temps, quelques myokines ainsi que leurs principaux effets seront exposés. Ensuite, l'irisine, une myokine sur laquelle ont porté les travaux de cette thèse sera présentée de façon détaillée.

I) Myokines

Depuis la découverte de l'interleukine 6 (IL6) en tant que myokine, l'intérêt pour le secrétome musculaire, aussi appelé « myokinome », n'a cessé de grandir, de même que le nombre d'études décrivant les myokines et permettant une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels les muscles communiquent avec d'autres organes (**figure 27**). Toutefois, les protéines sont souvent qualifiées de myokines prématurément, et la validation d'une protéine candidate reste un défi. Dans cette partie, une liste non exhaustive de myokines et de leurs principaux effets va être exposée. Le choix s'est porté sur des myokines largement étudiées et pertinentes dans le cadre de ce projet de thèse.

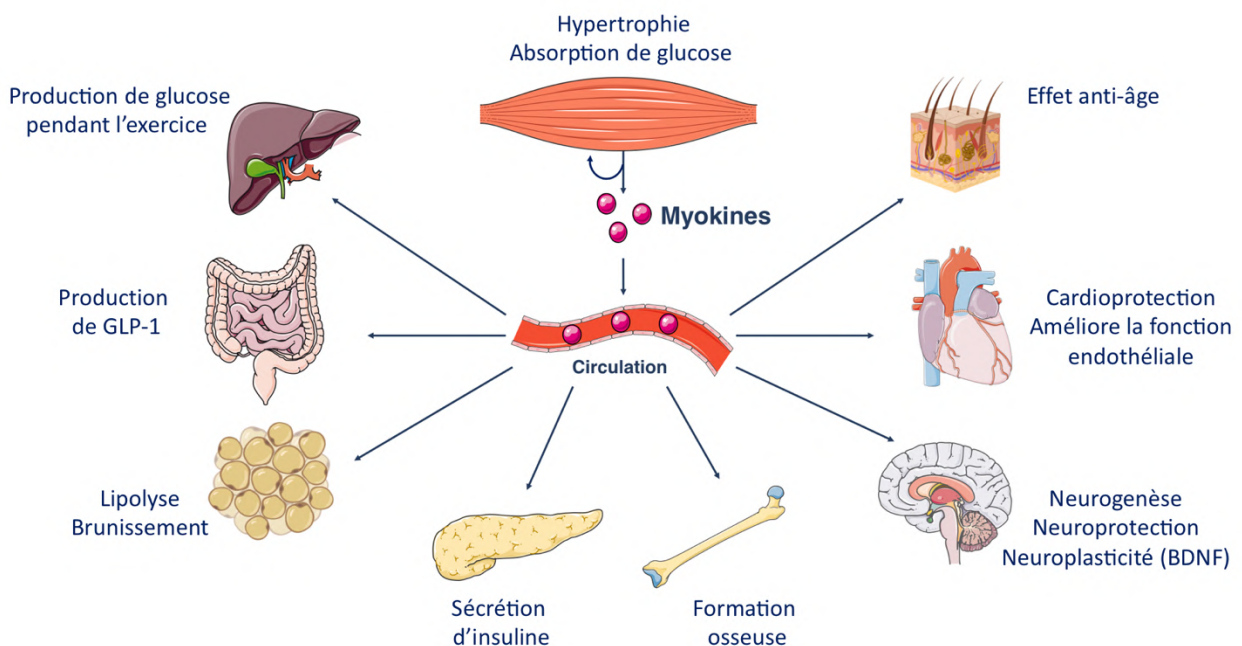


Figure 27 : Rôle des myokines dans la communication muscle – organes.

Les myokines produites par le muscle exercent des effets autocrines et paracrines sur le muscle mais également des effets endocrines sur de nombreux autres organes. Les principaux effets sont présentés dans cette figure (Pedersen, 2015 ; Romagnoli et al., 2019 ; Severinsen et Pedersen, 2020).

L'IL-6 est une myokine dont l'expression et la libération par les fibres musculaires squelettiques peut être induite en réponse à un stimulus hypertrophique. Par ses effets autocrines et paracrines, cette interleukine permet la croissance musculaire, notamment via son action sur la prolifération et la migration des cellules satellites (Serrano et al., 2008). IL-6 régule la production de glucose par le foie

pendant l'exercice (Febbraio et al., 2004), l'absorption du glucose par le muscle ou encore la translocation du transporteur de glucose GLUT4 (Carey et al., 2006), améliore la lipolyse et l'oxydation des graisses (Pedersen et Febbraio, 2008; Van Hall et al., 2003) ou encore augmente l'expression de l'ARNm d'UCP1 (Uncoupling protein 1) dans le tissu adipeux, UCP jouant un rôle central dans la fonction thermogénique du tissu (Knudsen et al., 2014). Dans l'intestin, IL-6 stimule la sécrétion de GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) (Ellingsgaard et al., 2011), qui stimule, à son tour, la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas. L'augmentation d'IL-6 induite par l'exercice favorise également la production de cytokines anti-inflammatoires (Steensberg et al., 2003).

L'**interleukine 15 (IL-15)**, quant à elle, stimule l'accumulation de protéines contractiles dans les myocytes différenciés et les fibres musculaires (Quinn et al., 1995). Cette interleukine favorise également l'absorption du glucose par le muscle (Krolopp et al., 2016). En outre, des effets endocrines sur la peau sont rapportés. En effet, des injections d'IL15 permettraient d'imiter certains effets anti-âge de l'exercice sur la peau des rongeurs (Crane et al., 2015).

La **cathepsine B**, myokine également étudiée dans ce projet de thèse, est une cystéine protéase lysosomale étudiée pour la première fois en 1957 (Greenbaum et Fruton, 1957). Exprimée de façon ubiquitaire (Turk et al., 2012), la fonction physiologique principale de la Cathepsine B est de participer à la dégradation lysosomale des différentes protéines. Cette protéase est surexprimée dans de multiples formes de cancers (Aggarwal et Sloane, 2014), et des études montrent que les cathepsines jouent un rôle important dans plusieurs mécanismes cancéreux : invasion tumorale, métastases, angiogenèse et mort cellulaire (Wang et al., 2023). Les résultats cliniques montrent également que les taux de cathepsine B sont augmentés dans de nombreuses affections neurologiques et notamment la maladie d'Alzheimer (Batkulwar et al., 2018; Sun et al., 2015) ou la sclérose latérale amyotrophique (Saris et al., 2013).

En 2016, la cathepsine B a été identifiée comme étant une myokine induite par l'exercice (Moon et al., 2016). En effet, chez les souris ayant un libre accès à une roue d'activité, une augmentation de l'expression du gène et de la protéine est observée dans le GAST, de même qu'une augmentation de la protéine dans le plasma. Des résultats similaires sont retrouvés chez l'Homme et le singe (Moon et al., 2016). Chez l'Homme, des niveaux accrus de cathepsine B dans le plasma sont positivement corrélés à de meilleures performances cognitives. Chez les souris, l'exercice induit une augmentation de la neurogenèse dans l'hippocampe ainsi qu'une amélioration de la mémoire spatiale (évaluée par le test de la piscine de Morris), effets abolis chez les souris *cathepsine B*^{-/-}. Ainsi, ces résultats soutiennent l'hypothèse que la cathepsine B est un médiateur des effets bénéfiques de l'exercice au niveau central. Dans cette idée, les auteurs démontrent notamment que cette protéase est capable de traverser la BHE et que l'application de cathepsine B sur des cellules progénitrices de l'hippocampe en culture augmente les taux d'ARNm et de protéine BDNF (Moon et al., 2016).

Le **lactate** est un métabolite libéré par les muscles squelettiques en réponse à l'exercice physique et capable de traverser la BHE (Bergersen, 2015). Le lactate semble être un médiateur des effets bénéfiques de l'exercice au niveau central. L'administration intrapéritonéale de lactate chez la souris induit une augmentation de BDNF dans l'hippocampe, similaire à l'augmentation de BDNF retrouvée chez des souris entraînées (El Hayek et al., 2019). L'expression de BDNF est également augmentée *in vitro*, lorsque des cultures de neurones primaires murins sont incubées avec du lactate (El Hayek et al., 2019).

L'**Insulin-like growth factor 1 (IGF1)** exerce des effets anabolisants sur le muscle (Adams et McCue, 1998) et stimule la synthèse des protéines dans le muscle squelettique via les voies PI3K/AKT/mTOR et PI3K/AKT/GSK3 β (Yoshida et Delafontaine, 2020). L'IGF1 est impliqué dans la régénération musculaire via l'activation des cellules satellites (Chakravarthy et al., 2000) et favorise également la formation osseuse (Yakar et al., 2002). Ce facteur est capable de traverser la BHE, il stimulerait la production de BDNF hippocampique et exercerait des effets neuroprotecteurs (Carro et al., 2001; Ding et al., 2006).

Le **facteur LIF (Leukemia Inhibitory factor)**, autre myokine dont l'expression est augmentée par l'exercice (Broholm et al., 2011, 2008), stimule également la prolifération des cellules satellites et est impliquée dans l'hypertrophie et la régénération musculaire (Broholm et al., 2011). LIF favorise également l'absorption du glucose par le muscle (Brandt et al., 2015). Sur le système osseux, LIF stimule la différenciation des ostéoblastes (Sims et Johnson, 2012).

La **myostatine**, est une myokine dont la sécrétion est réduite en réponse à l'exercice (McPherron et al., 1997; Saremi et al., 2010). Cette myokine régule négativement la myogenèse, en inhibant notamment la prolifération et la différenciation des cellules satellites de manière autocrine et paracrine (McPherron et al., 1997).

La **météorine**, myokine dont l'expression est augmentée dans le muscle après l'exercice, améliore la tolérance au glucose et régule positivement des gènes liés au brunissement des adipocytes (Rao et al., 2014). La météorine est un facteur important dans le développement du squelette et est notamment impliquée dans la différenciation des ostéoblastes (Huang et al., 2022).

Enfin, la **Follistatin-like 1 (FSTL1)** exerce des effets cardioprotecteurs et favorise notamment la revascularisation dans des modèles animaux de lésions cardiaques (Oshima et al., 2008; Ouchi et al., 2008).

II) L'irisine, messenger du muscle

A) Découverte

En 2012, dans le cadre d'une étude sur le **coactivateur transcriptionnel PGC1 α** (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*) dans le muscle squelettique, Boström et collaborateurs ont identifié l'une de ses cibles, la protéine **FNDC5 (Fibronectin Type III Domain Containing 5)** ; ils ont montré que cette dernière est capable d'agir sur le tissu adipeux et d'en induire le brunissement (Boström et al., 2012). FNDC5 était déjà connue comme étant une protéine membranaire, mais Boström et collaborateurs ont montré, pour la première fois, que FNDC5 pouvait être clivée et sécrétée en un polypeptide, et retrouvé dans le plasma. Ce nouveau facteur sera nommé **irisine**, pour son rôle en tant que **messenger du muscle**, en référence à Iris, déesse messagère grecque.

B) Structure

Le gène *Fndc5* est localisé sur le chromosome 1 chez l'Homme et le chromosome 4 chez la souris. La protéine FNDC5 (aussi appelée FRCP2 ou PeP) est une protéine membranaire de 209 résidus d'acides aminés (AA). Elle contient une séquence signal N-Terminale de 29 AA, suivie du domaine fibronectine III, d'un peptide de liaison, d'un domaine transmembranaire et d'un segment cytoplasmique de 39 AA (**figure 28-A**). La forme clivée, l'irisine, contient **112 AA** (domaine fibronectine III + une partie du peptide de liaison). Elle est générée par clivage protéolytique et libérée dans la circulation (**figure 28-B**). La protéase/sheddase responsable de ce clivage n'a pas encore été identifiée.

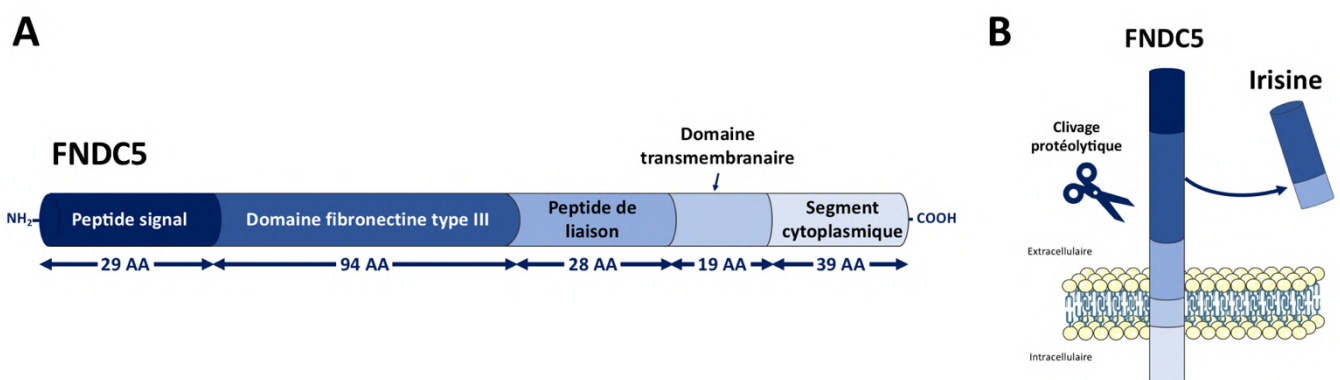


Figure 28 : Représentation schématique de la structure de FNDC5 (A) et de son clivage permettant de libérer l'irisine (B).

Le poids moléculaire de **FNDC5** varie de **20 à 32 kDa** en fonction du nombre et de la structure des oligosaccharides ajoutés au cours de la modification post-traductionnelle (Boström et al., 2012). En effet, FNDC5 est une protéine **N-glycosylée** qui contient des oligosaccharides attachés aux résidus

asparagine Asn36 et Asn81 (Nie et Liu, 2017). Le processus de glycosylation est encore mal compris mais semble indispensable à la stabilité et à la localisation de FNDC5. L'élimination d'un site de N-glycosylation réduit la demi-vie de FNDC5 à 7h, alors qu'elle est de 12h lorsque la protéine est entièrement glycosylée. De plus, lorsque la N-glycosylation est enlevée, le FNDC5 n'est pas incorporé dans la membrane cellulaire mais il est retenu dans le réticulum endoplasmique, affectant la sécrétion d'irisine (Nie et Liu, 2017).

L'**irisine** possède également **deux sites de N-glycosylation** (Asn7 et Asn52), faisant varier son poids moléculaire entre **12 et 25 kDa** (Zhang et al., 2014). Enfin, les données biochimiques montrent que l'irisine est un **dimère** (Schumacher et al., 2013).

C) Localisation

Afin d'étudier la distribution tissulaire de l'ARNm de *Fndc5*, une PCR quantitative en temps réel a été effectuée sur 47 tissus humains différents (Huh et al., 2012).

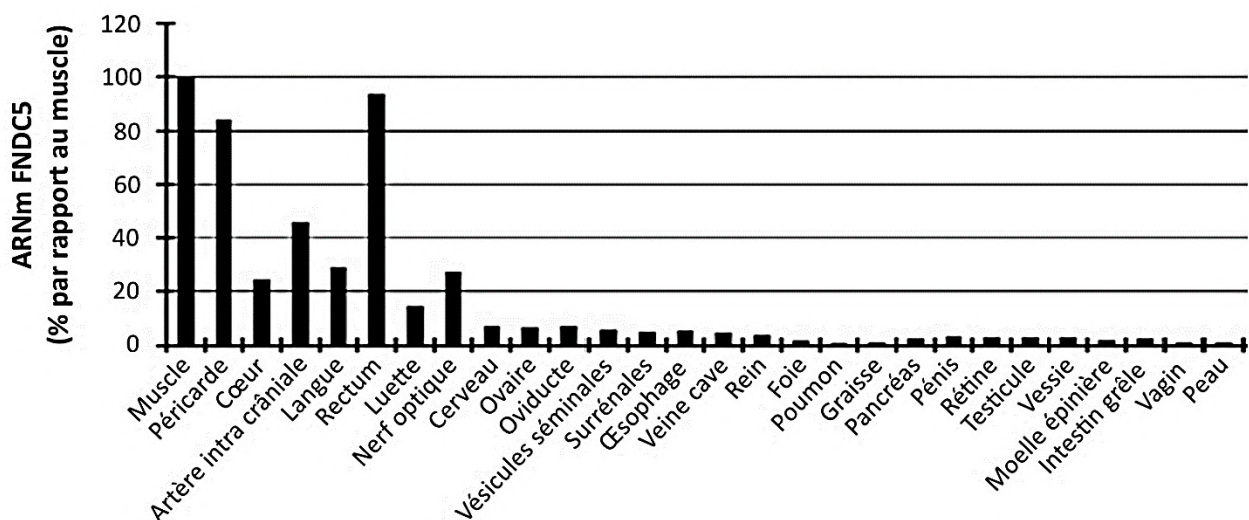


Figure 29 : Expression du gène *fndc5* dans divers tissus humains.

La PCR quantitative en temps réel a été utilisée pour analyser le niveau d'ARNm de FNDC5 dans différents tissus humains. Les résultats sont présentés en pourcentage par rapport à l'expression du gène dans le muscle (modifié d'après Huh et al., 2012)

Les résultats montrent que l'ARNm de *Fndc5* est exprimé à des **niveaux élevés dans les muscles squelettiques**. Il est également retrouvé, mais à des niveaux plus faibles, dans d'autres tissus tels que le cœur ($\approx 20\%$ du niveau d'expression dans le muscle), le **cerveau** ($\approx 5\%$), les ovaires ($\approx 5\%$), ou encore les reins, le foie, les poumons, la vessie, la glande thyroïde ($< 5\%$)... (**figure 29**). Chez le rongeur, l'ARNm de *Fndc5* est également présent dans le muscle, le cœur, le cerveau, les poumons ou encore les reins, avec toujours une expression plus importante dans le muscle que dans les autres organes (Ferrer-Martínez et al., 2002).

La distribution tissulaire de l'irisine a quant à elle été déterminée par des études immunohistochimiques à la fois chez l'Homme et le rongeur. Les résultats montrent une immunoréactivité à l'irisine dans **le muscle squelettique**, le muscle cardiaque, le **cerveau**, l'estomac, le pancréas, le foie, la rate... (Aydin et al., 2014; Dun et al., 2013). Enfin, l'irisine est également détectée dans la salive, le **sérum** et le **liquide cérobrospinal** (LCS) (Aydin et al., 2013; Boström et al., 2012; Piya et al., 2014).

Ainsi, ces résultats démontrent qu'il existe une production endogène de la protéine FNDC5 dans de nombreux tissus. Cependant, la détection de l'irisine dans le sérum et le LCS suggère également un rôle endocrine de cette protéine.

D) Signalisation

Jusqu'à aujourd'hui, **aucun récepteur** spécifique à l'irisine n'a été identifié mais de récentes recherches suggèrent une interaction de l'irisine avec les intégrines et en particulier les **intégrines αV** (Kim et al., 2018). Les intégrines sont des récepteurs transmembranaires jouant un rôle important dans la signalisation cellulaire. Elles permettent les interactions cellule-matrice, cellule-cellule et sont également capables de reconnaître des ligands solubles. Dans une étude portant sur les effets bénéfiques de l'irisine sur les os et sur les mécanismes sous-jacents, Kim et collaborateurs (2018) ont démontré que le traitement des ostéocytes avec l'irisine augmente la phosphorylation de **FAK** (*Focal adhesion kinase*) (Kim et al., 2018). FAK est une tyrosine kinase cytoplasmique connue pour être un médiateur clé de la signalisation des intégrines, supposant une possible interaction de l'irisine avec les intégrines. Le blocage, dans les ostéocytes, de la signalisation et des effets bénéfiques de l'irisine par l'inhibition chimique des intégrines αV confirme cette hypothèse. Les mêmes auteurs ont également démontré que l'interaction irisine/intégrine est impliquée dans les effets thermogéniques de l'irisine sur le tissu adipeux. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si ces résultats se confirment dans d'autres tissus et notamment dans le muscle.

Deux voies de signalisation des MAPK (*mitogen-actiated protein kinase*) semblent être importantes dans la médiation des effets bénéfiques de l'irisine dans les adipocytes primaires, les cellules musculaires et les ostéoblastes : la **voie p38-MAPK** (*p38 mitogen-actiated protein kinase*) et la **voie ERK** (*extracellular signal-regulated kinase*). En effet, dans ces organes, un traitement avec l'irisine augmente la phosphorylation de **p38-MAPK et ERK** (Lee et al., 2015; Qiao et al., 2016; Zhang et al., 2014). Dans le foie et le pancréas, la **voie de signalisation AMPK** (*AMP-activated protein kinase*) est impliquée dans les effets bénéfiques de l'irisine (Tang et al., 2016; Zhang et al., 2018). Enfin, dans le système cardiovasculaire, plusieurs facteurs médient les effets bénéfiques de l'irisine tels que

AMPK, p38, ERK, AKT ou encore mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (Deng et al., 2020; Q. Peng et al., 2017)

Les voies de signalisation et leur implication dans les effets de l'irisine sont présentées brièvement dans la **figure 30** et seront précisées pour chaque organe, dans les paragraphes suivants.

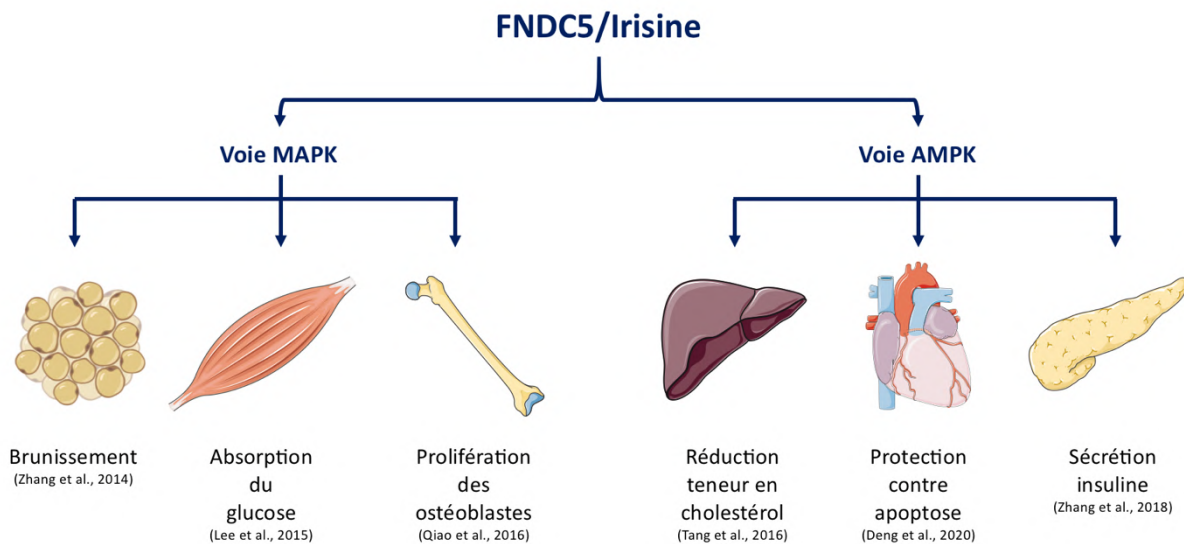


Figure 30 : Voies de signalisation impliquées dans la médiation des effets bénéfiques de FNDC5/irisine dans différents organes.

E) Irisine et exercice, des données contradictoires

Comme indiqué précédemment, la protéine FNDC5 est l'une des cibles de PGC1 α , et le gène *Fndc5* est régulé par PGC1 α dans le muscle squelettique et les neurones *in vivo* et *in vitro* (Boström et al., 2012; Wrann et al., 2013). PGC1 α a initialement été décrit comme un coactivateur de PPAR γ capable de moduler l'expression de la protéine UCP1 (*Uncoupling protein 1*) et la thermogénèse dans la graisse brune (Puigserver et al., 1998). Ce facteur est également connu pour être impliqué dans la biogénèse mitochondriale et le métabolisme oxydatif dans de nombreux types cellulaires, tels que les cellules musculaires (Wu et al., 1999) ou cardiaques (Lehman et al., 2000). Plus récemment, il a été montré que l'exercice induit la synthèse de PGC1 α (Finck et Kelly, 2006) et qu'en retour, ce facteur induit de nombreux effets bénéfiques sur le muscle lui-même (angiogénèse, biogénèse mitochondriale...) (Handschin et Spiegelman, 2008) mais aussi sur d'autres tissus. De ce fait, il était logique de penser que l'expression de FNDC5/irisine pourrait elle aussi être en relation avec le niveau d'activité physique. De fait, Boström et collaborateurs (2012) ont mis en évidence une augmentation des taux circulants d'irisine après entraînement physique chez la souris (+65% après 3 semaines de roue d'activité) et l'Homme (taux multipliés par 2 après 10 semaines d'entraînement aérobie), et ont qualifié l'irisine de véritable **protéine de l'activité physique**. Plus tard, d'autres études ont confirmé

ce lien (**tableau 3**). Chez l'animal, une augmentation de l'expression de l'ARNm *Fndc5* est retrouvée dans le muscle quadriceps des souris ayant accès à une roue d'activité (Morton et al., 2016) et les taux sérique d'irisine sont augmentés par un entraînement de nage pendant 8 semaines chez le rat (Lu et al., 2016). Chez l'Homme, au cours de la première heure d'entraînement sur tapis roulant, la concentration en irisine dans le sang augmente (Kraemer et al., 2014). Un exercice aigu entraîne également une élévation des taux d'irisine circulante, 30 minutes après la fin de l'exercice (Huh et al., 2012). Enfin, des études comparant des individus actifs et sédentaires montrent que les taux d'irisine circulante sont plus importants pour les individus actifs (Moreno et al., 2015).

Cependant, certains auteurs ont montré des **résultats contradictoires (tableau 3)**. Des études menées chez le rat démontrent que les taux d'irisine sérique sont inchangés après un exercice sur tapis roulant (Czarkowska-Paczek et al., 2014) et que 9 semaines d'entraînement sur le même dispositif n'entraînent aucun effet sur l'expression de *Fndc5* dans le muscle (Peterson et al., 2014). Chez l'Homme, un exercice unique ou un entraînement à long terme ne modifient pas l'expression de *Fndc5* dans les muscles squelettiques ni les taux d'irisine sérique (Pekkala et al., 2013). De même, un entraînement de 26 semaines à raison de 3 séances par semaine ne conduit à aucune variation de la concentration sérique d'irisine (Hecksteden et al., 2013). Pour expliquer l'absence de protéine sérique, Raschke et al., (2013) s'appuient sur le fait que le *Fndc5* humain a un **début de traduction atypique** par rapport au *Fndc5* murin (ATA à la place de ATG). Ainsi, chez l'Homme, ce gène pourrait être un **pseudo-gène** transcrit qui a perdu la capacité d'être traduit en protéine FNDC5. Cette mutation empêcherait donc la production et la libération d'irisine dans le sang.

Cette controverse a été alimentée en 2015 par Albrecht et collaborateurs qui se sont intéressés aux méthodes utilisées pour quantifier les taux d'irisine circulants. La plupart des études menées chez l'Homme reposent sur des kits ELISA utilisant des anticorps polyclonaux. Parmi ces anticorps, quatre ont été testés et ont présenté des réactions croisées importantes avec des protéines autres que l'irisine (ex : apolipoprotéine A1) dans le sérum ou le plasma de différentes espèces (Albrecht et al., 2015). Ces résultats ont remis en question les données rapportées dans les études antérieures, suggérant que l'irisine n'aurait pas de rôle physiologique chez l'Homme et serait donc un mythe.

Pour mettre un terme à cette controverse, Jedrychowski et collaborateurs ont utilisé la **spectrométrie de masse** afin d'identifier et quantifier l'irisine dans le sang humain. Cette étude a montré que l'irisine était principalement traduite à partir de son codon d'initiation ATA chez l'Homme et qu'elle était retrouvée à une concentration d'environ $3,6 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ dans le sang des individus sédentaires. L'entraînement aérobie par intervalles a permis d'augmenter ce taux circulant à $4,3 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ (Jedrychowski et al., 2015). Ces données fournissent la preuve que **l'irisine existe, circule et est régulée par l'exercice physique chez l'Homme**. L'utilisation de la spectrométrie de masse a également permis de mettre en évidence la présence d'irisine dans le liquide cébrospinal (à des

concentrations variant de 0,26 à 1,86 ng·ml⁻¹) (Ruan et al., 2018). Chez l'animal et notamment chez la souris, la spectrométrie de masse met également en évidence la présence d'irisine dans le sérum (H. Peng et al., 2017).

Espèce	Echantillon	Protocole	Résultat	Source
Souris	Plasma	Roue d'activité (3 semaines)	↗ irisine	Bostrom et al., 2012
	Muscle (quadriceps)	Roue d'activité (6 semaines)	↗ ARNm <i>FNDC5</i>	Morton et al., 2016
Rat	Sérum	Nage (8 semaines)	↗ irisine	Lu et al., 2016
	Plasma	Entraînement (10 semaines)	↗ irisine	Bostrom et al., 2012
	Plasma	Tapis roulant (1h)	↗ irisine	Kraemer et al., 2013
Homme	Plasma	Comparaison actifs vs. sédentaires	↗ irisine chez individus actifs	Moreno et al., 2015
	Sang	Exercice aigu (course sur piste)	↗ irisine	Huh et al., 2012
	Plasma	Entraînement (12 semaines)	↗ irisine	Jedrychowki et al., 2015
Rat	Sérum	Tapis roulant (6 semaines)	= irisine	Czarkowska-Paczek et al., 2014
	Muscle (diaphragme)	Tapis roulant (9 semaines)	= ARNm <i>FNDC5</i>	Peterson et al., 2014
Homme	Muscle (vaste latéral)	Exercice aigu unique ou entraînement (21 semaines)	= ARNm <i>FNDC5</i>	Pekkala et al., 2013
	Sérum		= irisine	
	Sérum	Entraînement (26 semaines)	= irisine	Hecksteden et al., 2013

Tableau 3 : Impact de différents protocoles d'exercice sur les taux de *FNDC5* dans le muscle et sur les taux d'irisine dans le plasma/sérum chez l'Homme et le rongeur.

Une distinction est faite entre, d'une part, les études montrant une augmentation de *FNDC5*/irisine en réponse à l'activité physique et, d'autre part, les études ne montrant pas de variation de cette myokine.

L'existence de l'irisine chez l'Homme a longtemps été remise en question, certains auteurs affirmant même que cette protéine était un mythe et que « mesurer l'irisine revenait à chasser les ombres ». Les nombreuses études menées depuis permettent d'affirmer que l'irisine est présente et fonctionnelle chez l'Homme ; et que l'exercice est un régulateur clé dans la sécrétion de cette protéine par les muscles squelettiques.

III) Fonctions de l'irisine

A) Irisine et métabolisme

Après sa découverte, de nombreuses études se sont intéressées aux **effets métaboliques** de l'irisine et notamment à son action thérapeutique dans les troubles tels que l'obésité ou le diabète. Dans un modèle de souris obèses, la surexpression de *FNDC5* ou la perfusion sous-cutanée d'irisine permettent de prévenir efficacement les dérèglements métaboliques : réduction de la pression artérielle, augmentation de la dépense énergétique, de la lipolyse et de la sensibilité à l'insuline, réduisant ainsi l'hyperlipidémie et le diamètre des adipocytes dans le tissu adipeux, l'hyperglycémie et

l'hyperinsulinémie (Xiong et al., 2015). Dans des modèles murins diabétiques, l'injection intrapéritonéale d'irisine recombinante réduit la prise alimentaire et augmente les taux d'insuline (Duan et al., 2016; Liu et al., 2017). Résistance à l'insuline et dysfonctionnement des cellules β pancréatiques (lié à la glucotoxicité) sont deux caractéristiques retrouvées chez les personnes atteintes du diabète de type 2 (DT2). Dans un modèle *in vitro*, il est démontré que l'irisine induit la prolifération de cellules β pancréatiques de rat, réduit l'apoptose lorsque ces cellules sont en condition glucotoxique (prétraitées avec des concentrations élevées de glucose) et améliore la sécrétion d'insuline (Liu et al., 2017). L'irisine exercerait son action de prolifération dans les cellules β pancréatiques via la voie de signalisation p38-MAPK/ERK (Liu et al., 2017) et améliorerait la sécrétion d'insuline d'une manière dépendante de **AMPK** (Zhang et al., 2018).

L'irisine montre donc un potentiel thérapeutique important dans les troubles métaboliques et son effet dans les différents organes impliqués dans la régulation du métabolisme a suscité beaucoup d'intérêt.

1) Métabolisme glucidique

L'irisine joue un rôle dans le métabolisme du glucose. Dans des modèles murins diabétiques, l'administration orale ou l'injection intrapéritonéale d'irisine recombinante **améliore l'homéostasie du glucose**, notamment en diminuant le taux de glucose plasmatique (Duan et al., 2016; Liu et al., 2017).

Dans le muscle, la plupart des études *in vitro* sont réalisées à la fois dans des cellules humaines et animales. Le traitement de myotubes humains ou murins avec l'irisine **augmente l'absorption de glucose** (Huh et al., 2014b; Lee et al., 2015) et module l'expression de gènes liés au métabolisme du glucose chez l'Homme : régulation à la hausse du transporteur de glucose GLUT4 et de HK2 (*Hexokinase 2*) et régulation à la baisse de PDK4 (*pyruvate deshydrogenase kinase 4*) et PYGM (*muscle glycogen phosphorylase*) (Huh et al., 2014b). L'irisine facilite **l'utilisation du glucose comme source d'énergie dans les cellules musculaires** (Huh et al., 2014b). Dans ces cellules, les effets de l'irisine sont médiés par la voie **p38-MAPK** (Lee et al., 2015). En effet, le traitement avec l'irisine augmente la phosphorylation de p38-MAPK et ERK, alors que l'inhibition de cette voie empêche les effets de l'irisine sur l'absorption de glucose et la translocation à la membrane de GLUT4 (Lee et al., 2015; Xin et al., 2016).

Le traitement d'adipocytes humains avec l'irisine augmente l'expression de GLUT4 ainsi que sa translocation à la membrane (Huh et al., 2014a). Enfin, chez les souris diabétiques, l'injection d'irisine réduit la néoglucogénèse dans le foie (Xin et al., 2016).

2) Métabolisme lipidique

L'irisine est capable d'**augmenter la lipolyse**. Chez les souris obèses, la surexpression de FNDC5 entraîne une diminution de la taille des adipocytes dans le tissu adipeux sous-cutané et améliore la lipolyse (augmentation des taux plasmatiques d'acides gras libres) (Xiong et al., 2015). Dans les cellules adipeuses murines, l'irisine peut réguler l'expression de FABP4 (*fatty acid-binding protein 4*), ATGL (*adipose triglyceride lipase*) et HSL (*hormone-sensitive lipase*), impliquées dans le mécanisme de lipolyse (Gao et al., 2016).

Toujours chez la souris obèse, la perfusion sous-cutanée d'irisine entraîne une réduction du dépôt de graisse dans les hépatocytes. En outre, elle **diminue significativement la teneur en cholestérol** hépatique (Tang et al., 2016) ainsi que l'expression de l'ARNm de gènes impliqués dans la synthèse du cholestérol (ex : SREBP2, *sterol regulatory element-binding protein-2*), tout en augmentant l'ARNm des gènes liés à l'excrétion du cholestérol. La voie de signalisation **AMPK – SREBP2** est impliquée dans les effets bénéfiques de l'irisine. En effet, le traitement à l'irisine augmente la phosphorylation de AMPK et le blocage de cette kinase empêche la réduction de la teneur en cholestérol hépatique induite par l'irisine (Tang et al., 2016). Enfin, les souris *Fndc5*^{-/-} présentent une accumulation excessive de lipides hépatiques et les souris obèses *Fndc5*^{-/-} présentent une stéatose hépatique aggravée en comparaison aux souris obèses WT (*wild type*) (Liu et al., 2016).

Dans les cellules hépatiques de souris traitées pour imiter la stéatose hépatique, l'incubation d'irisine **empêche l'accumulation de lipides**. Elle prévient également l'augmentation des niveaux d'ARNm et de protéines de marqueurs de la lipogenèse (ACC : *acetyl-CoA carboxylase* et FAS : *fatty acid synthase*), caractéristique de la stéatose (Park et al., 2015). Enfin, en condition glucolipotoxique, l'irisine inverse l'accumulation de lipides dans les cellules β pancréatiques de rat et réduit l'expression de l'ARNm des principales enzymes liées à la lipogenèse (ACC et FAS) (Zhang et al., 2018).

3) Augmentation de la dépense énergétique

En 2012, Boström et collaborateurs, à l'initiative de la découverte de l'irisine, ont mis en évidence son rôle dans le **brunissement des cellules adipeuses**. En effet, chez la souris, l'injection de vecteurs adénoviraux permettant d'exprimer FNDC5 induit le brunissement du tissu adipeux blanc. Dix jours après injection, les souris présentent des taux d'ARNm d'**UCP1** (protéine responsable de la thermogenèse) multipliés par 13 dans le dépôt adipeux sous-cutané (Boström et al., 2012), résultats confirmés plus tard dans une autre étude menée chez la même espèce (Xiong et al., 2015).

De même, *in vitro*, le traitement de cellules adipeuses blanches murines par FNDC5 ou avec de l'irisine recombinante entraîne une augmentation (x7) de l'ARNm d'*Ucp1* (Zhang et al., 2014). À l'inverse, le brunissement du tissu adipeux et l'augmentation de l'ARNm d'*Ucp1* induits par l'exercice

sont atténués chez des souris *Fndc5^{-/-}*, confirmant le rôle de l'irisine dans le processus de brunissement (Xiong et al., 2019). Le traitement des adipocytes primaires avec l'irisine augmente la phosphorylation de **p38-MAPK et ERK** alors que l'inhibition de p38-MAPK et ERK abolit presque complètement l'effet de l'irisine sur les taux d'ARNm d'*Ucp1* (Zhang et al., 2014). Chez l'humain, le traitement par FNDC5 d'adipocytes primaires (obtenus à partir de biopsies de la graisse du cou ou tissu adipeux sous-cutané) augmente l'expression d'UCP1 ainsi que la production de chaleur par les adipocytes (mesurée directement par thermographie infrarouge) (Lee et al., 2014). En revanche, ces résultats ne sont pas retrouvés à partir de tissu adipeux viscéral.

Largement étudiée pour son rôle dans le brunissement du tissu adipeux blanc, l'irisine exerce également d'autres effets métaboliques (**figure 31**). Cette myokine améliore l'homéostasie du glucose, notamment en régulant son absorption ainsi que l'expression de gènes liés au métabolisme de ce monosaccharide. Également impliquée dans le métabolisme lipidique, l'irisine module l'expression de gènes impliqués dans les mécanismes de lipolyse, de lipogénèse ou encore de synthèse du cholestérol.

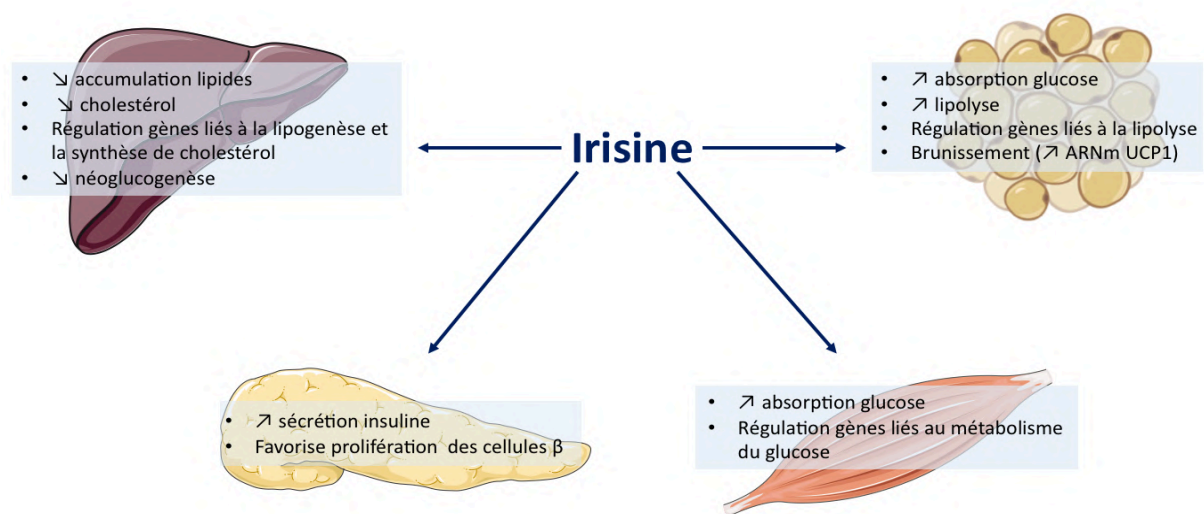


Figure 31 : Effets métaboliques induits par l'irisine dans le foie, le pancréas, le muscle et le tissu adipeux.

B) Irisine et tissu osseux

Outre ses actions métaboliques, plusieurs études cliniques ont montré que l'irisine est également capable d'induire des effets sur le système osseux. Chez les athlètes, le taux d'irisine sérique est corrélé à deux paramètres osseux : la densité minérale osseuse et la rigidité osseuse (Singhal et al., 2014). Chez les femmes ménopausées, les fractures ostéoporotiques sont associées à des concentrations réduites d'irisine sérique (Anastasilakis et al., 2014). Ce lien est confirmé chez des sujets

atteints d'au moins une fracture vertébrale ostéoporotique, qui présentent une diminution de la concentration sérique d'irisine (Palermo et al., 2015). Une étude menée en 2017 a mesuré les taux d'irisine sérique avant et après une opération de fixation osseuse chez des patients présentant des fractures des membres inférieurs. En comparaison aux valeurs avant opération, les taux d'irisine sérique sont significativement plus élevés deux semaines après opération, jusqu'à doubler à 60 jours post-opératoires, laissant penser que cette myokine pourrait avoir des **effets anabolisants** (Serbest et al., 2017).

Les données obtenues chez l'animal confirment les effets bénéfiques de l'irisine sur le système osseux. Chez des jeunes souris mâles, l'injection d'irisine recombinante (une fois par semaine, 4 semaines) **améliore plusieurs paramètres osseux : masse, résistance et densité minérale de l'os cortical**. Il est également rapporté une augmentation de l'expression de l'ARNm de l'ostéopontine, protéine structurale de l'os (Colaïanni et al., 2015). Chez des souris suspendues par la queue pendant 4 semaines, le traitement préventif par l'irisine (pendant la suspension) prévient la diminution de la densité minérale osseuse des membres postérieurs. Administrée en traitement curatif (après la période de suspension), l'irisine permet une restauration de ce paramètre osseux (Colaïanni et al., 2017). Dans un modèle de souris KO (suppression de FNDC5/irisine spécifiquement dans la lignée des ostéoblastes), le développement et la minéralisation osseuses sont significativement retardés et la densité osseuse est plus faible. De plus, il est rapporté une diminution de l'expression des gènes liés aux ostéoblastes (Zhu et al., 2021).

Les études *in vitro* ont permis une meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'irisine sur les cellules osseuses. En 2014, Colaïanni et collaborateurs ont démontré que l'ostéoblastogenèse induite par l'exercice est médiée par l'irisine. Des myoblastes récupérés chez des souris préalablement soumises à un exercice (roue d'activité) ont été mis en culture. Ce milieu de culture, contenant les myokines, a été utilisé pour traiter les ostéoblastes et a permis **d'améliorer la différenciation des ostéoblastes** et d'augmenter l'expression de l'ARNm de la phosphatase alcaline (un marqueur de l'ostéoblastogenèse) et du collagène I (la protéine osseuse la plus abondante). L'ajout d'anticorps neutralisant l'irisine dans le milieu a empêché les effets positifs sur les ostéoblastes, démontrant que ces effets sont médiés par l'irisine (Colaïanni et al., 2015). Ces résultats ont été confirmés par Qiao et al., (2016), qui ont montré que le traitement par l'irisine d'ostéoblastes en culture **favorise la prolifération et la différenciation** de ces derniers, et augmente l'expression de l'ARNm de la phosphatase alcaline, du collagène I et de l'ostéopontine. La voie de signalisation impliquée semble être la voie **p38-MAPK** puisque l'ajout d'inhibiteur de p38 ou ERK réduit les effets de l'irisine sur la prolifération des ostéoblastes et l'expression de l'ARNm de la phosphatase alcaline.

Inversement, le traitement avec l'irisine augmente la phosphorylation des acteurs de cette voie (Qiao et al., 2016).

Enfin, l'intérêt s'est aussi porté sur les ostéocytes (cellules dérivées des ostéoblastes), dont la disparition liée à l'âge est un facteur important dans l'ostéoporose. Le traitement des ostéocytes par le peroxyde d'hydrogène entraîne leur apoptose. La combinaison de ce traitement avec l'irisine **protège les ostéocytes contre l'apoptose** et entraîne une augmentation de l'ARNm de la sclérostine, protéine responsable du remodelage osseux (Kim et al., 2018). À noter que dans cette étude, les auteurs mettent également en évidence l'interaction irisine/intégrine.

Les études cliniques suggèrent des effets anabolisants de l'irisine sur le système osseux, confirmés par les données obtenues chez l'animal. En effet, l'irisine améliore plusieurs paramètres osseux (masse, densité minérale...), en régulant notamment l'expression d'ARNm de protéines structurales et responsables du remodelage osseux. De plus, cette myokine favorise la prolifération et la différenciation des ostéoblastes et permet également de protéger les ostéocytes contre l'apoptose, phénomène impliqué dans l'ostéoporose (**figure 32**).

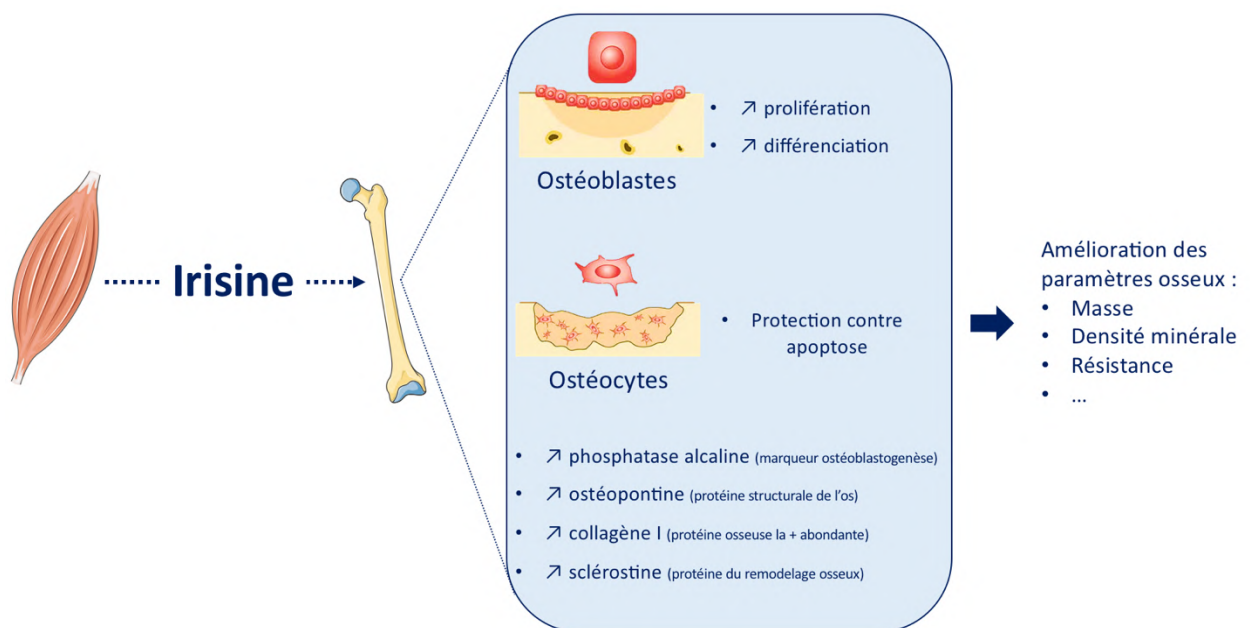


Figure 32 : Effets de l'irisine sur le système osseux.

C) Irisine et système cardiovasculaire

Plusieurs études établissent un lien entre maladies cardiovasculaires et taux circulants d'irisine, mais les données sont souvent contradictoires. Ainsi, dans des pathologies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle ou l'athérosclérose, des niveaux plus élevés d'irisine circulante sont retrouvés (Chen et al., 2019; Sesti et al., 2014); une autre étude ne confirme aucun lien entre irisine et syndrome coronarien (Aronis et al., 2015), et d'autres auteurs montrent des concentrations d'irisine sérique significativement plus faibles chez les patients atteints de coronaropathie (Deng, 2016). Toutefois, une méta-analyse récente basée sur les études de plus de 800 sujets pathologiques et 700 sujets sains met en évidence des taux d'irisine circulant plus faibles chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires en comparaison aux sujets sains (Guo et al., 2020).

Cependant, il existe une variabilité individuelle. De façon intéressante, chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque aigue, de coronaropathie ou ayant déjà subi un infarctus du myocarde, ceux qui présentent les taux d'irisine dans le sang les plus élevés présentent un risque plus important de mortalité cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance cardiaque (Aronis et al., 2015; Hsieh et al., 2018) et de mortalité dans l'année suivante (Shen et al., 2017).

Chez l'animal, des **modèles d'ischémie/re-perfusion (I/R)** entraînent un infarctus du myocarde, une apoptose des cardiomyocytes mais également un stress oxydant dans les cellules du myocarde. Les conséquences de l'I/R sont plus sévères chez les souris KO *Fndc5*^{-/-} en comparaison aux souris WT (Xin et al., 2020). À l'inverse, un pré-traitement par injection d'irisine **diminue la taille de l'infarctus** ainsi que **l'apoptose myocardique et le stress oxydant** chez les souris ayant subi une I/R (Wang et al., 2017). Des résultats similaires sont retrouvés dans un modèle de souris diabétique et chez le rat (Z. Wang et al., 2018; Xin et al., 2020). Les effets protecteurs de l'irisine contre l'apoptose des cardiomyocytes induite par l'hyperglycémie sont abolis par l'ajout d'un inhibiteur de l'**AMPK** (Deng et al., 2020). En traitement curatif, l'injection d'irisine pendant les deux semaines suivant l'infarctus du myocarde chez la souris montre également des effets bénéfiques : réduction de la taille de l'infarctus, diminution de l'apoptose des cardiomyocytes mais également **augmentation de l'angiogenèse** dans la zone frontalière de l'infarctus (Liao et al., 2019).

L'**hypertrophie cardiaque** peut également être induite chez l'animal par une chirurgie de constriction aortique transversale (TAC, *transverse aortic constriction*). Chez la souris KO *Fndc5*^{-/-}, la chirurgie TAC entraîne une hypertrophie cardiaque plus importante que chez la souris WT (observée par une augmentation de la section transversale des cardiomyocytes). En revanche, une surexpression de *FNDC5* réduit les dommages de la chirurgie TAC (Li et al., 2018). Chez le rat, l'injection quotidienne d'irisine pendant les 6 semaines suivant la chirurgie TAC permet de **diminuer l'hypertrophie cardiaque**

mais également **le stress oxydant** au sein des cardiomyocytes (réduction de l'expression de l'ARNm de marqueurs du stress oxydant) (Peng et al., 2021).

L'**athérosclérose** peut être étudiée chez les souris déficientes en apolipoprotéine E (ApoE^{-/-}). L'injection d'irisine chez ces souris diminue la sévérité de la pathologie notamment au niveau aortique : **diminution de l'apoptose endothéliale, réduction de la surface de la plaque athérosclérotique et de la réponse inflammatoire** (Lu et al., 2015; Zhang et al., 2016). Enfin, chez des rats spontanément **hypertendus**, l'injection intraveineuse d'irisine **diminue la pression artérielle et augmente la vasorelaxation** induite par l'acétylcholine dans les artères mésentériques (Fu et al., 2016). Des résultats similaires sont retrouvés chez la souris obèse (Han et al., 2015). Ces études démontrent également que l'irisine augmente la phosphorylation de eNOS, enzyme permettant la synthèse de NO, vasodilatatrice, dont la production est également augmentée par le traitement à l'irisine (Fu et al., 2016; Han et al., 2015).

Des modèles cellulaires sont également utilisés afin de mieux comprendre les effets de l'irisine sur le système cardiovasculaire. Une des premières études démontrant que l'irisine exerce des effets sur les cellules cardiaques a été menée par Xie et collaborateurs en 2015, sur des cellules H9C2 (possédant les propriétés électrophysiologiques et biochimiques des tissus cardiaques). Le traitement par l'irisine a permis de réguler l'expression de gènes impliqués dans **la croissance et la différenciation des cardiomyocytes** tels que la myocardine ou la follistatine. L'irisine a également amélioré la **biogenèse mitochondriale** et a augmenté la concentration intracellulaire de calcium, suggérant un rôle important de cette myokine dans la fonction cardiaque (Xie et al., 2015).

Des phénomènes d'apoptose et de stress oxydant dans les cellules cardiaques peuvent être induits par un protocole d'**anoxie/hypoxie-réoxygénation**, par un traitement des cellules cardiaques avec le **peroxyde d'hydrogène** (H₂O₂) ou encore en plaçant des cellules dans des **conditions hyperglycémiantes**. Dans ces différentes conditions, les cardiomyocytes présentent une augmentation importante de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS, *reactive oxygen species*) par les mitochondries, responsable du stress oxydant, accompagnée d'une diminution de l'activité enzymatique de la *superoxyde dismutase* (SOD), enzyme antioxydante. Le traitement par l'irisine **diminue cette augmentation de la production de ROS et restaure l'activité de la SOD, réduisant ainsi le dysfonctionnement mitochondrial** (Deng et al., 2020; Q. Peng et al., 2017; Wang et al., 2017; Z. Wang et al., 2018). Les effets protecteurs de l'irisine contre l'apoptose des cardiomyocytes induite par l'hyperglycémie sont abolis par l'ajout d'un inhibiteur de l'**AMPK** (Deng et al., 2020). Le traitement des cellules cardiaques par le H₂O₂ entraîne une diminution de la phosphorylation de AKT et mTOR, phénomène inversé par le traitement à l'irisine (Q. Peng et al., 2017).

Enfin, l'irisine exerce également des effets bénéfiques au niveau endothélial. L'incubation de cellules endothéliales primaires de la veine ombilicale humaine dans certaines conditions (milieu hyperglycémiant, ajout de lipoprotéines de basse densité oxydées) entraîne un stress oxydant ainsi qu'une apoptose cellulaire. L'ajout d'irisine permet de prévenir ces deux processus (Lu et al., 2015; Zhang et al., 2016; Zhu et al., 2015). De plus, l'incubation de cellules endothéliales coronaires humaines avec l'irisine entraîne une augmentation de la production de NO et stimule la phosphorylation de eNOS (Fu et al., 2016). Dans les cellules endothéliales, l'irisine entraîne une augmentation de la phosphorylation de AMPK et AKT, facteurs en amont de la phosphorylation de eNOS (Fu et al., 2016; Lu et al., 2015). L'irisine exerce donc des effets bénéfiques sur les cellules endothéliales via la voie de signalisation AMPK/AKT/eNOS/NO.

Ainsi, l'irisine induit des effets bénéfiques dans le cœur et notamment dans le cadre de pathologies cardiovasculaires (**tableau 4**) telles que l'infarctus du myocarde, l'hypertrophie cardiaque ou encore l'athérosclérose, en diminuant, par exemple, l'apoptose cellulaire, la réponse inflammatoire ou encore le stress oxydant. Cette myokine permet également la régulation de l'expression de gènes impliqués dans la croissance et la différenciation des cardiomyocytes et est impliquée dans la biogénèse mitochondriale.

Pathologie	Traitement	Conséquences	Source
Infarctus cardiaque (modèle ischémie/re-perfusion)	Souris KO <i>Fndc5</i> ^{-/-}	↗ sévérité des symptômes	Xin et al., 2020
	Pré traitement : injection irisine	↘ sévérité des symptômes	Wang et al., 2017
	Traitement curatif : injection d'irisine	↘ sévérité des symptômes ↗ angiogénèse	Liao et al., 2019
Hypertrophie cardiaque (modèle TAC)	Souris KO <i>Fndc5</i> ^{-/-}	↗ hypertrophie	Li et al., 2018
	Surexpression FNDC5	↘ dommages de la chirurgie	Li et al., 2018
	Traitement curatif : injection irisine	↘ hypertrophie ↘ stress oxydant	Peng et al., 2020
Athérosclérose	Traitement curatif : Injection irisine	↘ sévérité des symptômes	Lu et al., 2015 Zhang et al., 2017
Hypertension	Traitement curatif : injection irisine	↘ pression artérielle	Fu et al., 2016

Tableau 4 : Impact de la FNDC5/irisine sur diverses pathologies cardiovasculaires.

D) Irisine et cerveau

1) Irisine et développement du système nerveux

L'irisine semble avoir un rôle développemental dans le système nerveux. L'expression génique de *Fndc5* a été mesurée dans des **cerveaux de rats** prélevés à P0, P10, P20, P25 et P30. Une première **augmentation de *Fndc5*** est observée entre P0 et P10 suivie d'une deuxième augmentation entre P10 et P20 (Wrann et al., 2013). Dans une culture de **neurones corticaux primaires en maturation**, une augmentation de l'expression du gène *Fndc5* est remarquée entre le 1^{er} et le 6^{ème} jour *in vitro* (Wrann et al., 2013). Dans les neurones en culture, la surexpression de FNDC5 **améliore la survie cellulaire** et son administration **augmente la prolifération** cellulaire (Moon et al., 2013; Wrann et al., 2013).

De nombreuses études ont également été réalisées sur des **cellules souches embryonnaires** (CSE). Les CSE engendrent des cellules progénitrices capables de se différencier en neurones ou en cellules gliales (astrocytes et oligodendrocytes). Dans les CSE humaines, **l'ARNm de la protéine FNDC5 augmente** pendant la **formation des cellules progénitrices** et de manière plus importante lors de la **différenciation en cellules neuronales** (Ghahrizjani et al., 2015). L'inactivation de FNDC5 dans les CSE de souris affecte la maturation des neurones et des astrocytes et entraîne une réduction significative des marqueurs neuronaux (*Map2, microtubule-associated protein 2* et *Tuj1, class III beta-tubulin*) et astrocytaires (*Gfap, glialfibrillary acidic protein*) (Hashemi et al., 2013). En revanche, l'expression de ces marqueurs neuronaux et astrocytaires augmente lors de la surexpression de la protéine FNDC5 dans les CSE murines (Forouzanfar et al., 2015). De plus, cette surexpression de FNDC5 affecte également la morphologie des neurones puisque ceux-ci présentent des neurites plus étendues (Forouzanfar et al., 2015).

Enfin, en ce qui concerne les voies de signalisation potentiellement impliquées dans ces effets développementaux de l'irisine, l'administration d'irisine à des cellules neuronales hippocampiques de souris entraîne une augmentation de la phosphorylation de **STAT3** (*signal transducer and activator of transcription 3*) (Moon et al., 2013). D'autres avancent l'implication de **ERK1/2** (Hosseini Farahabadi et al., 2015).

2) Irisine et BDNF

En 2013, une étude démontre qu'un entraînement en endurance mené quotidiennement chez la souris pendant 30 jours entraîne une augmentation de l'expression des gènes *Fndc5* et *Bdnf* dans l'hippocampe (Wrann et al., 2013).

Comme décrit précédemment, le BDNF est un médiateur important des effets bénéfiques de l'exercice dans le cerveau. L'augmentation de cette neurotrophine spécifiquement dans la région où le gène *Fndc5* est également augmenté suggère un lien entre ces deux facteurs. Dans les neurones corticaux, **l'expression forcée de FNDC5 augmente significativement l'expression du gène *Bdnf*** (taux multiplié par 4) tandis que l'inactivation de FNDC5

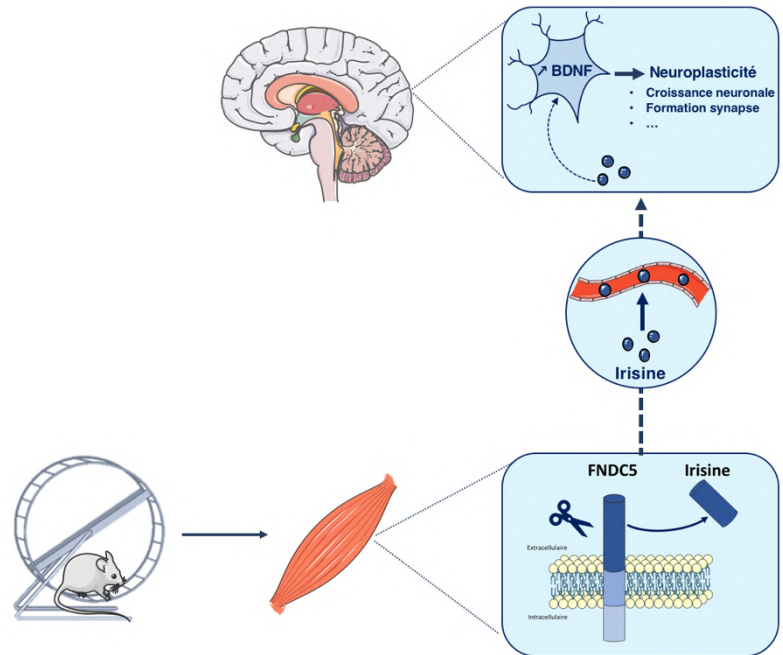


Figure 33 : Lien FNDC5/irisine – BDNF.

entraîne les effets inverses. De plus, **l'administration périphérique de FNDC5 augmente les niveaux circulants d'irisine et induit l'expression de *Bdnf* dans l'hippocampe** (Wrann et al., 2013). Ces expérimentations sont les premières à démontrer le lien entre FNDC5 et BDNF (figure 33).

Plus récemment, une étude menée chez le rat a confirmé le lien entre ces deux protéines. L'injection de vecteurs de surexpression de l'irisine augmente l'expression de BDNF (détectée par immunohistochimie) dans l'hippocampe alors que l'injection de vecteurs d'interférence la diminue (L. Huang et al., 2019). Enfin, l'incubation de tranches corticales humaines ou de tranches d'hippocampe murines avec de l'irisine (Lourenco et al., 2019) montre que cette protéine stimule la voie AMPc-PKA (*protein kinase A*)-CREB (*cAMP responsive element binding protein*). CREB est un facteur de transcription impliqué dans la plasticité synaptique et la mémoire. Il est capable d'induire notamment la transcription du BDNF (Tao et al., 1998; Wood et al., 2005).

3) Irisine et maladies neurodégénératives

a. Maladie d'Alzheimer

Quelques études menées chez l'Homme démontrent un lien entre irisine et fonctions cognitives. Ainsi, chez de jeunes athlètes comme chez des personnes vieillissantes, des **taux d'irisine sérique élevés sont corrélés à de meilleures fonctions cognitives** (Belviranli et al., 2016; Küster et al.,

2017). À l'inverse, chez des patients atteints de **maladie d'Alzheimer (MA)**, des **taux réduits d'irisine sont retrouvés dans l'hippocampe et le LCS** (Lourenco et al., 2019). De plus, on sait que l'exercice physique, inducteur d'irisine, améliore l'évolution de certaines pathologies neurodégénératives telle que la MA. L'irisine pourrait donc exercer des effets bénéfiques dans le cas de la MA, d'autant plus que cette myokine est capable d'induire l'expression de BDNF au niveau central, neurotrophine connue pour être régulée à la baisse dans différentes zones du cerveau des patients atteints de MA (Budni et al., 2015).

Chez la souris, des taux faibles d'irisine ou de FNDC5 sont corrélés à une **altération de la potentialisation à long terme (LTP, long term potentiation)** dans l'hippocampe, un processus de renforcement synaptique à l'origine de l'apprentissage et de la mémoire, et à des problèmes cognitifs. Ainsi, une inactivation de FNDC5 dans le cerveau de souris WT, par utilisation d'ARN interférents (ARNsh, *small hairpin*), entraîne une altération de la LTP. Ces souris présentent également de **moins bonnes performances dans le test de reconnaissance d'un nouvel objet (NOR, novel object recognition)** (Lourenco et al., 2019). De même, à un âge avancé, les souris KO *Fndc5*^{-/-} présentent un déclin cognitif plus significatif que leurs homologues WT ainsi qu'une altération de la LTP (Islam et al., 2021). Il est également à noter que le taux de FNDC5 hippocampique est diminué dans un modèle murin de MA (Islam et al., 2021; Lourenco et al., 2019).

À l'inverse, **l'augmentation des taux d'irisine prévient les altérations liées à la MA**. En effet, la perfusion intra-hippocampique bilatérale d'irisine, la surexpression de FNDC5 dans le cerveau ou encore l'administration périphérique d'irisine chez la souris MA préviennent l'altération de la LTP et améliorent des performances dans le test NOR (Islam et al., 2021; Lourenco et al., 2019). Ainsi, ces résultats démontrent que l'irisine peut **empêcher les altérations synaptiques (LTP) dans l'hippocampe et prévenir les déficits mnésiques induits par la MA**. De plus, l'administration périphérique d'irisine permet une augmentation de cette protéine dans l'hippocampe, sans augmentation de l'ARNm *Fndc5* LTP (Islam et al., 2021). Ceci suggère que **l'irisine délivrée en périphérie est capable de traverser la BHE** afin d'atteindre l'hippocampe.

Quels sont les mécanismes par lesquels l'irisine exerce ses effets neuroprotecteurs dans la MA (**figure 34**) ? L'une des principales causes de la MA pourrait être l'agrégation excessive d'A β dans le cerveau, à l'origine d'une dégénérescence neuronale. Ces plaques A β sont générées par le clivage du précurseur amyloïde (APP, *amyloid precursor protein*) (Cuellar, 2005; Lammich et al., 1999). Or, une étude menée en 2018 démontre pour la première fois une **interaction entre APP et FNDC5**. FNDC5 se lie à un domaine spécifique de l'extrémité N-terminale de la séquence A β , ce qui affecte le clivage de l'APP et contribue à réduire la production d'A β (Noda et al., 2018). En outre, l'irisine pourrait atténuer

la perte de cellules neuronales induite par l'agrégation d'A β en **inhibant la libération de cytokines pro-inflammatoires par les astrocytes** (K. Wang et al., 2018). En effet, la neuro-inflammation est également un mécanisme pathologique important dans le développement de la MA, certaines cytokines pro-inflammatoires étant impliquées dans les lésions cellulaires induites par A β (Uddin et al., 2021). Le traitement des cellules neuronales hippocampiques avec A β entraîne une perte de viabilité cellulaire, qui ne peut être prévenue par le co-traitement à l'irisine. En revanche, la viabilité cellulaire est améliorée lorsque ces neurones exposés à A β reçoivent un milieu de culture provenant d'une culture d'astrocytes prétraités par l'irisine (K. Wang et al., 2018). Ces résultats suggèrent que l'irisine pourrait exercer un effet neuroprotecteur sur les neurones hippocampiques via une modulation astrocytaire. Les auteurs ont notamment démontré que le traitement par A β induit une libération de cytokines (interleukines 6 et 1 β) par les astrocytes, libération inhibée par le co-traitement à l'irisine (K. Wang et al., 2018). Des effets similaires de l'irisine sont également observés pour la cyclooxygénase 2 (COX-2), un autre facteur pro-inflammatoire. Enfin, **un déficit en FNDC5 altère les propriétés (morphologiques et transcriptionnelles) des neurones formés dans l'hippocampe à l'âge adulte**. L'exercice physique induit une neurogenèse au sein de l'hippocampe. En effet, l'accès libre à une roue d'activité augmente le nombre et la morphologie des neurones nouvellement formés chez la souris (augmentation de la longueur et de la complexité des dendrites, augmentation du nombre d'épines dendritiques...) (Islam et al., 2021). En revanche, chez la souris KO-*Fndc5* soumise à une activité physique, les neurones nouvellement formés présentent une morphologie anormale, notamment au niveau des épines dendritiques : arborisation dendritique moins développée, densité des épines dendritiques plus faible, diminution de la taille de la tête des épines dendritiques... (Islam et al., 2021). Des différences dans le profil transcriptionnel de ces neurones néoformés sont également retrouvées. En effet, un total de 459 gènes sont exprimés de manière différentielle chez les souris KO-*Fndc5*, notamment des gènes impliqués dans le développement neuronal (Islam et al., 2021).

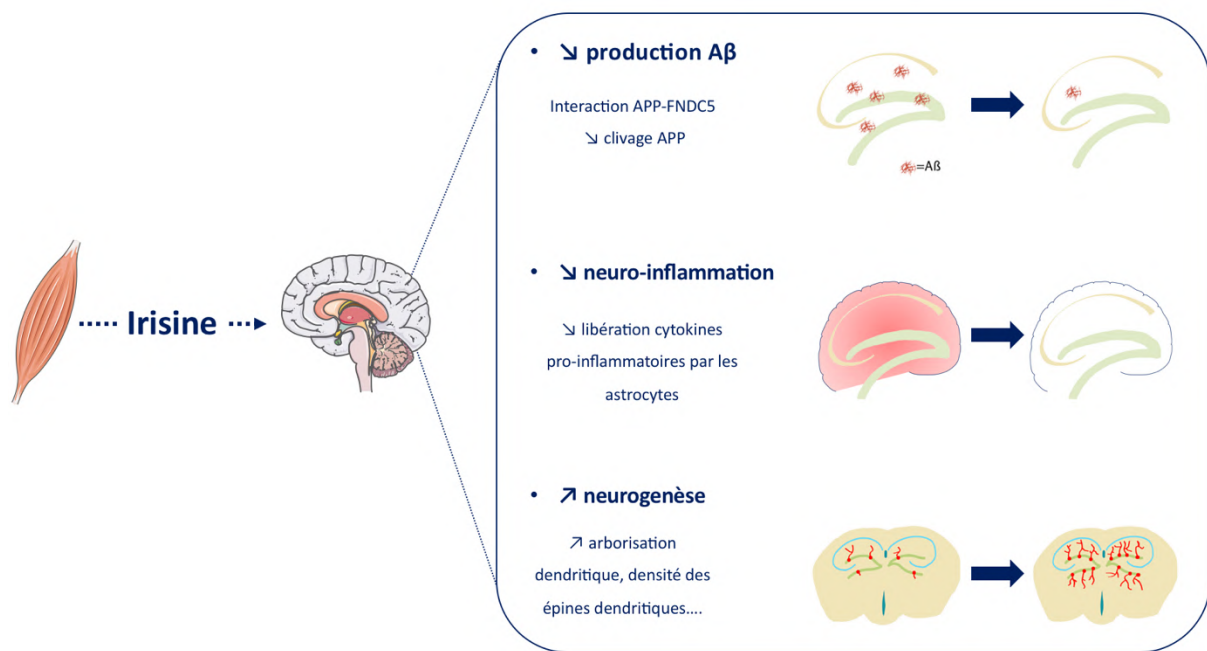


Figure 34 : Mécanismes pouvant expliquer les effets neuroprotecteurs de l'irisine dans la MA. Adapté de Young et al., 2019.

Une étude suggère que **l'irisine est un médiateur des effets centraux de l'exercice** (Lourenco et al., 2019). Nous avons vu précédemment que l'exercice permettait d'augmenter les niveaux circulants d'irisine chez les animaux sains. De même, dans le modèle murin de MA, la diminution de FNDC5 hippocampique peut être inversée par l'exercice (Choi et al., 2018; Lourenco et al., 2019). L'inactivation de FNDC5 dans le cerveau par utilisation d'ARNsh ou l'administration périphérique d'un anticorps neutralisant l'irisine chez la souris MA réduit les effets positifs liés à la pratique d'une activité physique sur la plasticité synaptique et la mémoire (Lourenco et al., 2019). Enfin, l'exercice ne permet pas d'améliorer l'apprentissage et la mémoire chez les souris KO *Fndc5*^{-/-}, contrairement aux souris WT.

b. Maladie de Parkinson

L'irisine montre également des effets bénéfiques dans le cadre d'une autre pathologie neurodégénérative : la **maladie de Parkinson (MP)**. Une étude réalisée sur un modèle de MP chez le rat (injection de 6-hydroxydopamine ou 6-OHDA) a mis en évidence une altération de l'apprentissage spatial et de la mémoire (piscine de Morris), ainsi qu'une **diminution de l'expression des ARNm *Fndc5* et *Bdnf* dans l'hippocampe** (Rezaee et al., 2019). L'entraînement physique (tapis roulant, 16 semaines, 5 séances par semaine) préalable à l'injection de 6-OHDA permet de prévenir la diminution d'expression des ARNm *Fndc5* et *Bdnf* dans l'hippocampe et empêche l'altération de la mémoire spatiale (Rezaee et al., 2019).

Dans un autre modèle de MP (injection intranasale de MPTP, 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) (Zarbaksh et al., 2019), les animaux présentent une réduction de plus de 70% des cellules dopaminergiques (DA) dans la substance noire et le striatum, un nombre de cellules apoptotiques multiplié par 3 en comparaison au groupe témoin, et des altérations dans un test permettant d'évaluer la coordination motrice et la bradykinésie (*pole test*, dans lequel l'animal doit s'agripper, se retourner tête vers le bas puis descendre une tige cylindrique). Un traitement à l'irisine (injection intrapéritonéale pendant 7 jours) après l'administration de MPTP a permis de **prévenir la mort cellulaire**, de réduire le nombre de cellules apoptotiques, en plus **d'améliorer les performances motrices** (Zarbaksh et al., 2019).

Chez la souris, l'injection de fibrilles préformées (PFF, *preformed fibrils*) d' α -synucléine (α -syn) entraîne également une perte des neurones DA dans le striatum ainsi que des déficits neurocomportementaux (*pole test*, test d'agrippement), tous deux partiellement prévenus par l'injection périphérique d'irisine (Kam et al., 2022). Pour aller plus loin dans la compréhension des mécanismes cellulaires, ces auteurs ont réalisé une étude *in vitro* : l'administration d' α -syn PFF à des neurones corticaux en culture entraîne une **mauvaise conformation de l' α -syn endogène**, observable par la phosphorylation de la sérine 129 (pSer129- α -syn), qui devient toxique pour les cellules. L'injection d'irisine réduit de manière significative les taux de pSer129- α -syn et **empêche la mort cellulaire induite par l' α -syn PFF** (Kam et al., 2022). L'irisine empêcherait l'internalisation de l' α -syn PFF et favorisait la dégradation endolysosomale de cette dernière.

L'implication de l'irisine dans les maladies neurodégénératives telle que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson a été largement étudiée. Chez l'Homme, comme chez l'animal, les sujets atteints de ces pathologies présentent des taux réduits d'irisine dans l'hippocampe et le LCS. L'augmentation des taux d'irisine dans les modèles animaux permettent (1) de réduire les altérations synaptiques dans l'hippocampe (LTP) et les déficits mnésiques dans le modèle MA ; (2) de prévenir la mort cellulaire des neurones dopaminergiques et d'améliorer les performances de coordination motrice dans le modèle MP. En ce qui concerne les mécanismes d'action, certains auteurs suggèrent un rôle de cette myokine dans la neurogenèse hippocampique, d'autres avancent des effets protecteurs contre la neuro-inflammation, caractéristique de la MA. Enfin, des études importantes menées au cours des cinq dernières années sur la MA ont permis de mettre en évidence que l'irisine est un véritable médiateur des effets centraux de l'exercice et que cette myokine est capable de traverser la BHE.

4) Irisine et épilepsie

Concernant l'épilepsie, les données cliniques sont parfois contradictoires. Des études menées chez des enfants atteints d'épilepsie idiopathique montrent que ces patients présentent des taux d'irisine sérique plus importants que les témoins sains. De plus, l'irisine sérique semble être liée à l'intensité des crises et pourrait être un facteur prédictif de crises incontrôlées (Elhady et al., 2018). Dans une autre étude, des niveaux d'irisine sérique réduits sont retrouvés chez les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal pharmaco-résistante en comparaison aux sujets sains et aux patients atteints d'épilepsie temporale non pharmaco-résistante (Erkec et al., 2021).

Chez le rat, l'injection intrapéritonéale de pentylènetétrazole (PTZ) est inductrice de crise épileptique. Dans ce modèle, les taux sériques et cérébraux d'irisine/FNDC5 sont significativement accrus (Ergul Erkec et al., 2018). Un autre modèle expérimental consiste en l'injection cérébrale d'acide kaïnique, responsable d'une augmentation du stress oxydant, de l'apoptose cellulaire, de la dégénérescence neuronale ainsi que de la diminution de l'expression de BDNF et UCP2 (régule la production de ROS) dans le cortex et l'hippocampe (Cheng et al., 2021). L'injection cérébrale d'irisine avant l'injection d'acide kaïnique prévient, en partie, les altérations induites par l'acide kaïnique sur tous les paramètres cités précédemment. En outre, l'administration d'un inhibiteur de UCP2 empêche l'effet anti-oxydant de l'irisine, de même que ses effets sur l'apoptose et la dégénérescence cellulaire (Cheng et al., 2021). L'irisine pourrait donc exercer ses **effets neuroprotecteurs en atténuant les lésions induites par le stress oxydant via la voie UCP2**.

5) Irisine et ischémie cérébrale

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une autre atteinte neurologique dont la prise en charge peut être améliorée par la pratique de l'exercice physique. Deux études menées chez un grand nombre de patients victimes d'un AVC montrent que des taux d'irisine circulant plus faibles sont associés à des atteintes fonctionnelles plus importantes (Tu et al., 2018; Wu et al., 2019).

L'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (MCAO, *middle cerebral artery occlusion*) est un modèle d'ischémie cérébrale couramment utilisé chez le rongeur. Chez la souris MCAO, la concentration plasmatique d'irisine ainsi que l'expression intramusculaire de FNDC5 sont réduites. **Des niveaux faibles d'irisine plasmatique** sont associés à un **volume d'infarctus cérébral, une altération des fonctions neurologiques et des niveaux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires plus importants** (Li et al., 2017). L'injection intraveineuse ou intracérébroventriculaire (ICV) d'irisine recombinante quelques minutes après l'opération MCAO montre des effets bénéfiques sur les paramètres cités précédemment (réduction du volume de l'infarctus cérébral, amélioration des déficits neurologiques...) (Asadi et al., 2018; Li et al., 2017). De plus, l'injection d'irisine **diminue**

significativement le nombre de cellules apoptotiques, régule négativement l'expression de protéines pro-apoptotiques (Bax et caspase-3) et positivement l'expression de protéines anti-apoptotique (Bcl-2). Enfin, l'injection ICV d'irisine augmente l'immunoréactivité du BDNF dans le cortex cérébral ischémique et **préserve la perméabilité de la BHE** (quantifiée par la fuite de Bleu Evans dans le tissu cérébral) (Asadi et al., 2018).

La **neuro-inflammation** est un facteur important dans la mortalité suite à un AVC. La MMP-9 (*matrix metalloproteinase-9*), dont la concentration est augmentée suite à l'ischémie, est un facteur connu pour être impliqué dans la neuro-inflammation mais également dans la mort neuronale et la perméabilisation de la BHE. Le *toll like receptor 4* (TLR4) et le facteur de différenciation myéloïde 88 (MyD88) sont d'autres composants importants de l'inflammation et impliqués dans les lésions cérébrales. Comme dit précédemment, l'injection d'irisine sur des souris MCAO permet de **réduire l'expression de cytokines inflammatoires**. Le prétraitement à l'irisine dans ce modèle entraîne en outre une diminution de l'expression de MMP-9 (Guo et al., 2019), TLR4 et MyD88 (Yu et al., 2020).

L'intérêt s'est également porté sur les **inflammasomes**, des complexes multiprotéiques qui contribuent aux lésions cérébrales ischémiques. L'inflammasome NLRP3 (*NOD-like receptor pyrin 3*) est connu pour entraîner la pyroptose, processus de mort cellulaire pro-inflammatoire. Dans un modèle *in vitro* de lésions ischémiques par privation de glucose et d'oxygène, l'expression de l'irisine diminue et l'expression de NLRP3 augmente (J. Peng et al., 2017). Comme dans les modèles *in vivo*, on retrouve *in vitro* l'augmentation du stress oxydant et de la libération de cytokines inflammatoires. L'administration d'irisine à ces cellules ayant subi un stress ischémique **diminue le stress oxydant, inverse la libération de cytokines inflammatoires et diminue l'expression des composants de l'inflammasome NLRP3** (J. Peng et al., 2017).

Enfin, des études se sont intéressées aux voies de signalisation impliquées dans les effets neuroprotecteurs de l'irisine. Chez la souris MCAO, l'administration d'irisine entraîne une augmentation de la phosphorylation d'AKT et **ERK1/2** et l'injection d'inhibiteur d'AKT et ERK1/2 réduit les effets positifs de l'irisine dans ce modèle. Ces résultats suggèrent une implication de AKT et ERK1/2 dans la médiation des effets neuroprotecteurs de l'irisine (J. Peng et al., 2017). Le prétraitement à l'irisine dans un modèle de souris MCAO permet également d'atténuer l'augmentation de l'expression de *Notch1* et *Hes1*, un gène cible de la signalisation Notch (Jin et al., 2019). La **signalisation Notch** est connue pour réguler la différenciation neuronale et la gliogenèse dans des conditions saines mais également pathologiques telles que l'AVC ischémique.

6) Autres effets de l'irisine au niveau central

D'autres effets comportementaux de l'irisine sont rapportés. L'irisine est notamment capable d'exercer un **effet antidépresseur**. Chez des rats présentant un comportement de type dépressif (induit par exposition à un stress chronique imprévisible), des niveaux réduits d'irisine sont retrouvés dans le cortex préfrontal et le LCS (Wang et Pan, 2016). L'injection sous-cutanée d'irisine ou l'injection ICV d'irisine 1h avant la réalisation de tests classiquement employés afin d'évaluer le comportement de type dépressif chez le rongeur (nage forcée, suspension par la queue, préférence au sucrose) permet d'inverser les déficits comportementaux observés chez les animaux dépressifs. Ainsi, l'irisine augmente l'appétence pour le sucrose et diminue le temps passé immobile dans le test de nage forcée ou de suspension par la queue (Siteneski et al., 2018; Wang et Pan, 2016).

L'irisine influence également le **comportement alimentaire**, mais les études dans ce domaine sont contradictoires. L'administration intra-hypothalamique d'irisine chez le rat diminue l'apport alimentaire et augmente l'expression génique des peptides anorexigènes POMC (*pro-opio-melanocortin*) et CART (*cocaine and amphetamine-regulated transcript*) dans l'hippocampe (Ferrante et al., 2016). D'autres auteurs (Tekin et al., 2017) montrent que l'administration ICV d'irisine entraîne une augmentation de la consommation alimentaire ainsi qu'une augmentation de l'ARNm du peptide orexigène NPY (*neuropeptide Y*) et une diminution de l'ARNm du peptide anorexigène POMC dans l'hypothalamus. Dans la circulation, une augmentation des taux de ghréline (hormone de la faim) et une diminution des taux de leptine (hormone de la satiété) sont observés (Tekin et al., 2017).

Enfin, l'irisine exerce des effets sur le **comportement locomoteur**. En effet, l'injection ICV d'irisine à des rats entraîne une augmentation de l'activité locomotrice (augmentation de la distance totale parcourue, augmentation du temps passé en mouvement et du temps passé en position verticale) (Zhang et al., 2015).

Outre ses effets neurodéveloppementaux et son implication dans les maladies neurodégénératives, l'irisine est également impliquée dans d'autres pathologies telles que l'épilepsie ou l'AVC. Cette myokine montre des effets neuroprotecteurs importants via divers mécanismes : réduction des lésions induites par le stress oxydant, régulation de l'expression de protéines pro et anti-apoptotiques, diminution de la neuro-inflammation... Enfin, l'irisine influence également le comportement alimentaire ainsi que le comportement locomoteur, en plus de ses effets antidépresseurs.

Les données de la littérature démontrent ainsi que l'activité physique pendant l'enfance est particulièrement importante. En effet, elle participe à la structuration et la maturation du système nerveux et du système musculaire via les différentes voies citées précédemment : les boucles sensorimotrices, la voie neuronale et la voie humorale. On pourrait, ainsi, supposer que l'hypoactivité précoce puisse affecter le développement neuromusculaire. **L'objectif principal de ces travaux est de comprendre comment l'hypoactivité précoce affecte le développement de la fonction sensorimotrice.**

Pour mener ces travaux, le modèle de restriction sensorimotrice (RSM) précoce chez le rat est utilisé. Les études menées précédemment sur le modèle démontre que la RSM précoce induit des altérations à la fois structurales et fonctionnelles du système neuromusculaire, après la période de restriction de 28 jours. Cependant, à l'heure actuelle, peu de données sont disponibles concernant les conséquences de la RSM précoce pendant la période de restriction. **Un des objectifs du projet est de déterminer les impacts du modèle, pendant la restriction, sur le développement de la fonction motrice.** Pour ce faire, des tests permettant d'évaluer les réflexes neurodéveloppementaux sont réalisés. Ces tests représentent des indicateurs du développement neurologique et comportemental de l'animal.

Ces réflexes neurodéveloppementaux dépendent, en partie, de la maturation du tractus corticospinal, voie motrice directe. Cependant, certains réflexes nécessitent également un soutien postural et par conséquent, sont dépendants du développement musculaire. **Ainsi, les travaux menés ont également pour objectif d'étudier l'impact de la RSM précoce sur les muscles des pattes postérieures.**

Les muscles sont capables de produire, exprimer et libérer des myokines, qui exercent des effets bénéfiques sur le muscle lui-même mais également sur l'ensemble de l'organisme. Parmi ces myokines, l'irisine, produite par les fibres musculaires en réponse à l'activité physique, est connue pour exercer des effets bénéfiques au niveau central, notamment en induisant la production de BDNF. **Le dernier objectif de ces travaux est de déterminer l'impact de la RSM précoce sur les taux d'irisine dans les muscles, la circulation et le cerveau.**

Nos hypothèses sont les suivantes :

- **La RSM précoce induirait des retards dans le développement de la fonction motrice, traduit par des retards dans l'apparition des principaux réflexes neurodéveloppementaux.**
- **Ces retards pourraient, en partie, être expliqués par des altérations musculaires, et notamment une atrophie musculaire.**
- **À l'inverse de l'activité physique, la RSM précoce induirait une diminution de la sécrétion d'irisine dans le muscle, qui participerait, en partie, aux altérations neuromusculaires induites par le modèle.**

MATERIEL
ET
METHODES

I) Modèle

A) Animaux

Cette étude est réalisée sur des rats Sprague Dawley OFA et CD (Charles River Laboratories). Toutes les manipulations sont en accord avec la Directive 2010/63/UE du Parlement Européen et du Conseil, et ont été approuvées par le Comité d’Ethique en Expérimentation Animale (CEEA 75, 2021-020818231865). Les conditions d’hébergement des rats sont les suivantes : maintien d’un environnement social (cage commune, disposition des animaux en batterie), accès à l’eau et la nourriture *ad libitum*, environnement à $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 51 % d’humidité, rythme circadien classique 12h de lumière/12h d’obscurité. Nourriture et boisson sont contrôlées quotidiennement afin de s’assurer que les animaux ont accès à des quantités suffisantes. Après accouplement, les femelles gestantes sont transférées dans des cages individuelles. A la naissance (P1 – jour postnatal 1), le sexe des ratons est déterminé et les portées sont normalisées à 10 ratons (5 mâles + 5 femelles dans la mesure du possible). Les ratons sont affectés au groupe CTRL ou au groupe RSM.

B) Modèle de restriction sensorimotrice (RSM)

Les animaux du groupe RSM sont immobilisés tous les jours de P1 à P28, 16h/jour, entre 16h et 8h, c’est-à-dire essentiellement pendant la phase d’obscurité (Delcour et al., 2018b, 2018a). De P1 à P7, les membres postérieurs des ratons sont attachés délicatement avec de l’adhésif médical (Sparadrap Micropore silicone, 3M). A partir de P8, ils sont immobilisés en position étendue et attachés au moyen d’adhésif médical (Sparadrap blanc Micropore, 3M) à un cadre en résine adapté à la taille de l’animal (**figure 35**). Ce cadre est bien toléré par les animaux ; il leur permet de se déplacer, d’uriner, de déféquer, de téter et de recevoir des soins maternels. Le matin, les cadres sont retirés et les animaux peuvent se déplacer librement (8h/jour). Le poids corporel est relevé quotidiennement. Pour la procédure d’immobilisation et de retrait du cadre, les animaux sont séparés de la mère pour une durée qui n’excède pas 15 minutes. Les animaux CTRL sont manipulés quotidiennement, matin et soir, de la même façon que les animaux RSM (séparation de la mère...).



Figure 35 : Modèle de restriction sensorimotrice (RSM) chez un rat âgé de 8 jours.

Au sevrage (P28), mâles et femelles sont séparés. Les animaux CTRL et RSM sont répartis aléatoirement dans des cages conventionnelles selon les conditions d'hébergement explicitées précédemment (voir le paragraphe précédent), jusqu'à P60 ou P90.

C) Comparaison des configurations de portées

Pour la souche CD, deux configurations de portées ont été comparées :

- (1) portées 50% CTRL/50% RSM, qui présentent l'avantage de comparer des animaux issus d'une même portée.
- (2) portées 100 % CTRL ou 100 % RSM, qui permettent d'éviter une éventuelle compétition entre CTRL et RSM pour la nourriture. En effet, les rats RSM pourraient avoir plus de difficultés à accéder aux mamelles en raison du dispositif d'immobilisation, en comparaison aux animaux CTRL, ce qui introduirait un biais dans nos résultats.

Ainsi, nous avons comparé le poids corporel de 40 animaux issus de 4 portées constituées comme suit :

- 10 rats CTRL (CTRL-100%)
- 10 rats RSM (RSM-100%)
- 5 rats CTRL et 5 rats RSM (CTRL-50%/RSM-50%) (2 portées).

L'évolution du poids corporel (**figure 36**) est assez similaire entre les rats CTRL-100% et CTRL-50%. À P28, les CTRL-100% pèsent en moyenne 101.7 ± 1.3 g et les CTRL-50% 96.5 ± 1.3 g (n.s.). En ce qui concerne le groupe RSM, l'évolution du poids corporel est différente entre les configurations RSM-100% et RSM-50% ($p < 0.05$, two-way ANOVA). Le poids corporel est plus élevé pour la configuration RSM-100% que pour les RSM-50%. Cette différence devient significative à partir de P19 ($p < 0.05$, Tukey). À P28, les rats RSM-100% atteignent un poids de 73.5 ± 1.7 g et les RSM-50% un poids de 66.2 ± 1.9 g ($p < 0.001$, Tukey).

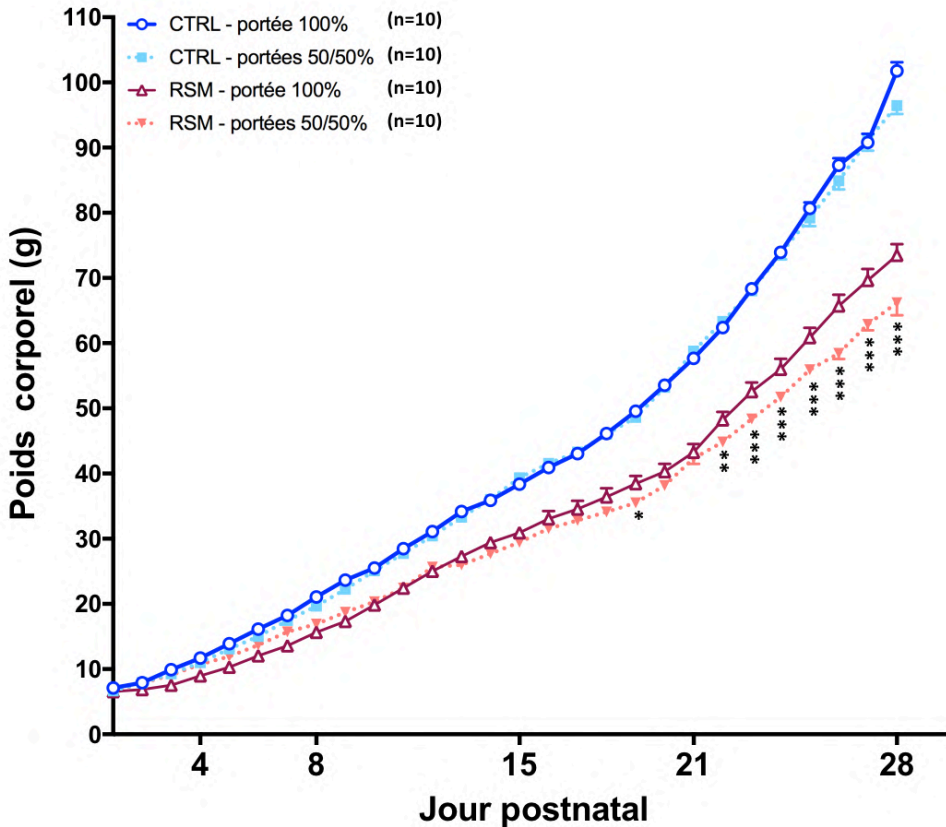


Figure 36 : Effets de la configuration de la portée sur l'évolution du poids corporel de P1 à P28.

Le poids corporel (g) est relevé chaque jour durant toute la durée de l'immobilisation, de P1 à P28. L'effectif (n) est indiqué pour chaque groupe. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ RSM-50% vs. RSM-100% (two-way ANOVA, suivie d'un test post-hoc de Tukey).

Ainsi, la configuration de portées exerce une influence sur l'évolution du poids corporel des rats RSM. En outre, en observant le comportement des femelles, nous avons constaté que certaines mères dans la configuration 50/50 avaient tendance à faire deux nids séparés et à isoler les animaux RSM. Par conséquent, pour la suite des expérimentations, les configurations 100% CTRL et 100% RSM ont été utilisées afin de minimiser le biais introduit par la distinction des rats CTRL et RSM, mais aussi et surtout pour le bien-être des rats.

II) Comportement sensorimoteur

A) Développement sensorimoteur (P1 à P28)

L'âge d'apparition des principales étapes du développement néonatal est déterminé au moyen de différents tests sensorimoteurs, effectués quotidiennement à partir de P1 et jusqu'à l'acquisition du comportement. Les tests sont réalisés à horaires standardisés : entre 9h00 et 11h00 pour le redressement, la posture, la géotaxie négative et l'évitement de la falaise, et entre 16h00 et 17h00 pour le réflexe de clignement des paupières, l'agrippement et le placement. Ces tests sont effectués dans la pièce d'hébergement ou dans une pièce voisine aménagée dans ce but afin de réduire les déplacements et le stress occasionné aux animaux. Pour éviter l'hypothermie, les rats sont testés sous une lampe chauffante. Certains tests ont été filmés au moyen d'une caméra (Webcam

professionnelle C930e, Logitech, 1080p) afin de permettre l'analyse a posteriori de différents paramètres (ex : temps nécessaire à l'animal pour se redresser). Enfin, le matériel utilisé a été adapté pour assurer le confort des animaux (ex : modification de la surface utilisée pour le test de géotaxie négative afin d'éviter que les rats ne glissent).

Un réflexe est considéré comme acquis si l'animal obtient le score maximum sur deux jours consécutifs. La description des tests ci-dessous est adaptée de Lubics et al., (2005).

Ouverture des yeux (figure 37).

- Score 0 : aucune paupière n'est ouverte.
- Score 1 : une des paupières est ouverte.
- Score 2 : les 2 paupières sont ouvertes.



Figure 37 : Ouverture des yeux.

Clignement des paupières. Les paupières sont touchées successivement avec l'extrémité arrondie d'une tige métallique flexible.

- Score 0 : il n'y a pas de contraction des paupières.
- Score 1 : il y a contraction d'une paupière.
- Score 2 : les deux paupières se contractent.

Agrippement (figure 38). Une légère pression est appliquée au niveau de la paume (patte antérieure) ou de la sole plantaire (patte postérieure) avec une tige métallique. L'agrippement se caractérise par une flexion des doigts autour de la tige.

- Score 0 : aucune saisie de la tige.
- Score 1 : saisie de la tige par une seule patte.
- Score 2 : saisie de la tige par les 2 pattes.

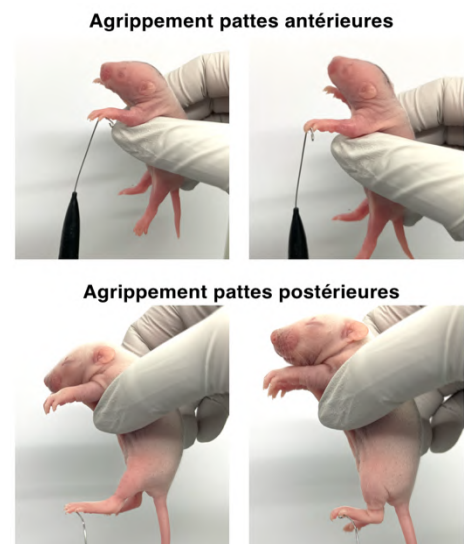


Figure 38 : Agrippement des pattes antérieures et postérieures.

Posture (figure 39). L'animal est placé sur une surface non glissante (tapis en silicone) et sa posture est observée.

- Score 0 : le raton ne bouge pas.
- Score 1 : le raton présente une posture immature, qui se traduit par un étirement de l'abdomen lors des mouvements et un positionnement des pattes antérieures et postérieures latéralement par rapport à l'axe du corps. L'abdomen reste en contact avec le sol.
- Score 2 : la posture est considérée comme mature lorsque l'animal peut soulever l'abdomen et que les pattes antérieures et postérieures sont positionnées sous le corps et supportent le poids de l'animal.

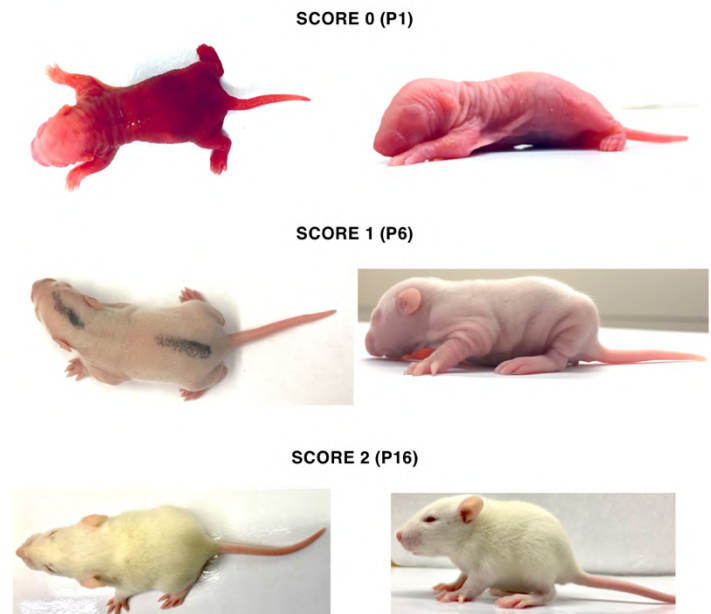


Figure 39 : Posture d'un raton à P1, P6 et P16.

Placement des pattes postérieures (figure 40). La partie dorsale du pied est mise en contact avec le bord d'une surface plane tandis que l'animal est maintenu par le tronc en position verticale. Un réflexe de placement consiste en une flexion de la patte suivie d'une extension afin de poser le pied sur la surface.

- Score 0 : réflexe absent.
- Score 1 : réflexe présent pour 1 patte.
- Score 2 : réflexe présent pour les 2 pattes.

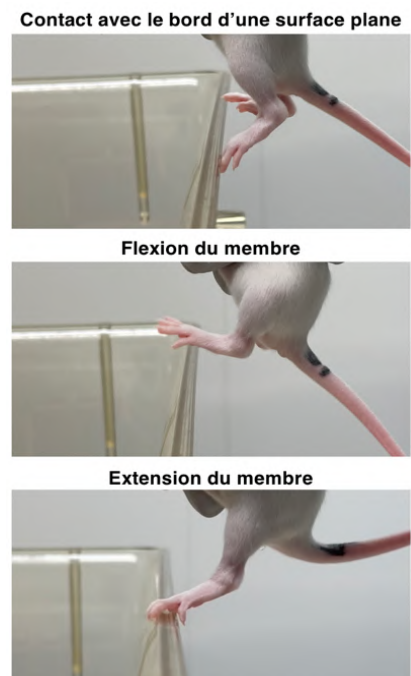


Figure 40 : Placement des pattes postérieures.

Redressement (figure 41). Le raton est placé en position de décubitus dorsal. Le redressement est réussi (score 1) lorsque le raton arrive à se retourner pour se retrouver en décubitus ventral. Un maximum de 15 s est accordé à chaque animal pour atteindre cet objectif. A posteriori, l'enregistrement vidéo est analysé afin de déterminer le temps nécessaire à l'animal pour se redresser au cours des deux derniers essais validés.



Figure 41 : Redressement.

Évitement de la falaise (figure 42). Le raton est placé au bord d'une surface plane avec les pattes antérieures et le museau au-dessus du bord.

- Score 0 : le raton ne bouge pas ou tombe.
- Score 1 : le raton essaie de s'éloigner de la falaise.
- Score 2 : le raton fait demi-tour et s'éloigne complètement du bord de la falaise.



Figure 42 : Évitement de la falaise.

Un maximum de 30 s est accordé à chaque raton pour atteindre cet objectif. A posteriori, l'enregistrement vidéo est analysé afin de déterminer le temps nécessaire à l'animal pour s'éloigner du bord au cours des deux derniers essais validés.

Géotaxie négative (figure 43). Le raton est placé la tête vers le bas sur une plateforme inclinée à 25° recouverte d'un grillage fin (maille de 4 mm).

- Score 0 : le raton ne bouge pas.
- Score 1 : le raton se réoriente de telle sorte que la tête soit vers le haut.
- Score 2 : le raton se retourne et monte pour atteindre le bord supérieur.

Un maximum de 30 s est accordé à chaque raton pour atteindre cet objectif. Une fois le test validé par l'animal, une analyse vidéo est réalisée afin de déterminer le temps nécessaire à l'animal pour se retourner et grimper au cours des deux derniers essais validés.

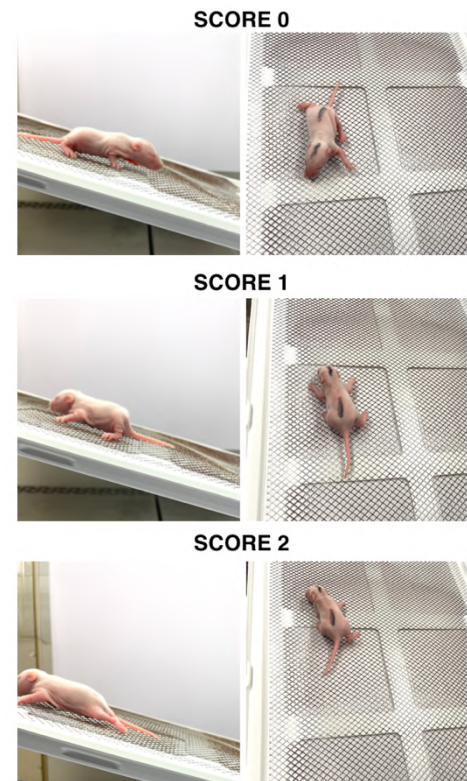


Figure 43 : Géotaxie négative.

B) Comportement sensorimoteur (P28 à P90)

Rotarod. Ce test permet l'évaluation de la coordination motrice. Le dispositif (Panlab – Harvard Apparatus) est composé d'un cylindre rotatif compartimenté par des disques de séparation, permettant de réaliser le test sur plusieurs animaux en même temps. Les animaux sont familiarisés avec l'appareil (1 min par jour, à une vitesse de 4 tours par minute) pendant 3 jours. Les tests sont ensuite réalisés une semaine sur deux, de P40 à P60. Le dispositif suit une rampe d'accélération allant de 4 à 40 tours par minute pendant 3 minutes. Le temps pendant lequel le rat est capable de rester sur le cylindre en rotation avant de tomber est enregistré. Pour cette étude, le choix a été fait de ne pas laisser les rats aller au-delà des 3 minutes.

Roue d'activité. Les rats sont placés dans des cages avec un accès libre à une roue d'activité en acier inoxydable (diamètre de la roue : 34 cm, largeur de course : 9 cm) (BIO-ACTIVW-R, Bioseb), qui peut tourner dans les deux sens. Les animaux y sont placés à raison de 2 nuits/semaine (de 17h à 8h), de P28 à P90. Les roues sont connectées à un ordinateur et un logiciel (ACTIVW-SOFT, Bioseb) qui permet de recueillir et d'enregistrer différents paramètres (temps total d'activité, distance parcourue...). Pour notre étude, nous analysons la distance parcourue par chaque rat sur la nuit.

III) Prélèvement des tissus et liquides corporels

Des prélèvements sont réalisés à différents âges : P8, P15, P21 et P28. Après anesthésie à l'isoflurane (induction 3 % dans 1.4 L/min d'air), les animaux reçoivent une injection intrapéritonéale létale de T61 (0.3 mL/kg de poids corporel). Le T61 est composé de 3 principes actifs : l'embutramide (anesthésique général, narcotique et dépresseur respiratoire), le mébézonium (curarisant) et la tétracaïne (anesthésique local). Le liquide cérébrospinal (LCS) est récupéré à l'aide d'une seringue (0.3 mL, 30G, SOL-VET) dans la citerne cérébello-médullaire (ou *cisterna magna*). Le sang est collecté dans des tubes héparinés directement par ponction intracardiaque après ouverture de la cage thoracique. Après centrifugation des échantillons de sang (4000 rpm, 10 min, 4°C), le plasma est récupéré et stocké à -20°C. Une perfusion intracardiaque de NaCl 0.9 % est réalisée afin de limiter la détection de l'irisine présente dans le sang lors des dosages réalisés sur les différents tissus. Après craniotomie, le cortex sensorimoteur, le cortex préfrontal, le cervelet, l'hippocampe et le striatum sont prélevés, placés dans des cryotubes et plongés dans l'azote liquide. Les muscles des pattes postérieures sont prélevés : *soleus* (SOL), *extensor digitorum longus* (EDL), *gastrocnemius* (GAST) et *tibialis anterior* (TA). Ceux de la patte postérieure droite sont directement plongés dans l'azote liquide après avoir été placés dans les cryotubes et serviront aux analyses moléculaires. Les muscles de la patte postérieure gauche sont immergés à plat dans un bain d'isopentane refroidi pendant 5 min puis placés en cryotubes et plongés dans l'azote liquide. Ces muscles serviront à l'analyse immunohistochimique. Les échantillons de muscles et de cerveau, ainsi que le LCS sont conservés à -80°C.

IV) Immunohistochimie

Coupes. Des coupes transversales des muscles (SOL, EDL et TA) de 10 µm d'épaisseur sont réalisées à l'aide d'un cryotome (LEICA CM3050S) à -20°C. Ces coupes sont déposées sur des lames spécialement traitées pour les coupes de tissus congelés (Lames Superfrost Plus, Thermo Scientific).

Marquages. Les coupes sont entourées à l'aide d'un stylo hydrophobe pour faciliter l'application des anticorps et bloquées dans une solution à 3 % de BSA (*Bovine Serum Albumin*, Sigma-Aldrich) diluée dans du PBS (*Phosphate Buffered Saline*, Sigma Aldrich), pendant une heure à température ambiante. Les anticorps primaires (Ac I), dilués dans une solution de BSA 3 %, sont incubés pendant 1h, à 37°C (**tableau 5**). Après incubation avec l'Ac I, des rinçages sont réalisés au PBS (3 x 10 min). Selon les combinaisons de marquages fluorescents souhaitées, les anticorps secondaires (Ac II), dilués dans du PBS, sont alors incubés pendant 30 min, à l'obscurité et à 37°C (**tableau 5**). Après rinçage au PBS (3 x 10 min), le montage entre lame et lamelle est réalisé à l'aide d'un milieu de montage (*Prolong Gold Antifade Mountant*, Invitrogen). Les lames sont stockées à 4°C.

Observations et analyses. Les coupes sont observées avec un microscope à fluorescence inversé (LEICA DMI8, objectif x20). Les temps d'exposition sont ajustés en fonction des Ac I et II utilisés. La surface des fibres (marquage laminine) est analysée à l'aide de l'algorithme d'analyse *Cellpose* (<https://www.cellpose.org/>), sur une machine virtuelle. Ce logiciel génère un « masque » qui permet de segmenter l'image et d'isoler les différentes fibres musculaires. Puis, le logiciel d'analyse d'image Fiji/imageJ couplé au *plug-in LabelsToROIs* est utilisé afin de déterminer la surface de chacune des fibres au sein des muscles.

ANTICORPS PRIMAIRE			
	Dilution dans la BSA 3%	Source / Isotype	Référence
Laminine	1:100	Rabbit / IgG	L9393 (Sigma Aldrich)
Fibre type I	1:100 / 1:200*	Mouse / IgG2b	BA-D5 (DSHB)
Fibre type IIA	1:100 / 1:200*	Mouse / IgG1	SC-71 (DSHB)
Fibre type IIB	1:100	Mouse / IgM	BF-F3 (DSHB)
FNDC5	1:200	Rabbit / IgG	Ab174833 (Abcam)

ANTICORPS SECONDAIRE			
	Dilution dans le PBS	Source / Cible	Référence
Anti-Rabbit Alexa 405	1:250	Goat / Rabbit IgG	A31556 (Invitrogen)
Anti-Rabbit Alexa 488	1:250	Goat / Rabbit IgG	A11008 (Invitrogen)
Anti-Mouse Alexa 488	1:250	Goat / Mouse IgG1	BLE406625 (OZYME)
Anti-Mouse Alexa 555	1:250	Goat / Mouse IgM	1021-32 (CliniSciences)
Anti-Mouse Alexa 647	1:250	Goat / Mouse IgG2b	1090-31 (CliniSciences)

Tableau 5 : Anticorps primaires et secondaires utilisés pour les marquages immunohistochimiques des coupes de muscles.

* : dans le cas des co-marquages avec FNDC5, les anticorps primaires sont dilués au 1/200.

V) Analyses moléculaires

A) Extraction protéique

Les muscles sont placés dans une enceinte métallique entourée de carboglace, puis recouverts d'un cylindre. Ce dernier est percuté avec un marteau afin d'assurer un broyage mécanique et d'obtenir une poudre du tissu musculaire.

Les échantillons (muscle ou cerveau) sont pesés et 10 à 30 mg de tissus (selon l'échantillon) sont introduits dans un tampon de solubilisation RIPA (Tris/HCl 10mM, pH 7.4, NaCl 150 mM, EDTA 1mM, T-X100 1 %, Sodium désoxycholate 0.5 %, SDS 0.1 %) contenant un cocktail d'anti-protéases (*EDTA free protease inhibitor cocktail*, cat# 11873580001, Roche) et d'anti-phosphatases (PhosStop, cat# 04906837001, Roche), selon 10 µL de tampon / mg de tissu. Une sonication est ensuite réalisée sur l'ensemble des lysats cellulaires avant homogénéisation pendant 1h, à 4°C et sous agitation lente.

Après centrifugation (13 000 rpm, 10 min, 4°C), les surnageants (fractions protéiques solubilisées des tissus) sont collectés et stockés à -20°C avant le dosage protéique.

B) Dosage protéique de Bradford

Afin de déterminer les concentrations en protéines de nos échantillons, un dosage de Bradford est réalisé. Il s'agit d'un dosage colorimétrique basé sur une analyse des densités optiques obtenues par la réaction du bleu de Coomassie, dont la couleur change (du rouge au bleu) proportionnellement à la quantité de protéines présente. Une gamme étalon de quantités connues d'albumine sérique bovine (0 à 20 mg/mL) est réalisée. Le dosage de chaque échantillon est effectué en duplicat afin de limiter les erreurs de mesure. Après ajout du réactif (*Protein Assay Dye Reagent Concentrate*, cat#5000006, Biorad), les échantillons ainsi que la gamme étalon sont incubés 10 min, à température ambiante et à l'obscurité. Après incubation, 200 µL de solution (gamme étalon et échantillons) sont ajoutés dans les puits d'une plaque 96 puits et l'absorbance est mesurée à la longueur d'onde de 595 nm à l'aide d'un spectrophotomètre (SpectraMax M2, Molecular Devices). La densité optique de chaque échantillon est comparée à la gamme étalon afin d'en déterminer la concentration en protéines.

C) SDS-PAGE et Western blot

Les fractions protéiques solubilisées des tissus sont diluées dans un tampon Laemmli (Tris/HCl 62.5 mM pH 6.8, glycérol 10 %, SDS 2 %, β-mercaptoéthanol 5 %, bleu de bromophénol 0.02 %) et dénaturées à 95°C pendant 10 min.

SDS-PAGE. La migration des échantillons s'effectue sur des gels de polyacrylamide (Criterion TGX Stain Free, Any kD, 18 well, cat#5678124, Biorad). 20 µg d'échantillon sont déposés dans chaque puits. La migration des protéines est réalisée dans un tampon composé de Tris base 25 mM, glycine 190 mM et SDS 0.1 % en appliquant un voltage constant de 280 V. Une fois la migration terminée, le gel est placé dans un imageur (ChemiDoc MP, Biorad). Les gels TGX ont la particularité d'être constitués d'un composé se liant de manière covalente aux résidus tryptophane des protéines. En réalisant une activation aux UV, les protéines présentes dans le gel émettent un signal fluorescent détectable immédiatement par l'imageur sans coloration (technologie *Stain-Free*). Les profils protéiques globaux sont utilisés pour standardiser les résultats obtenus à la suite des western blots.

Western blot. Pour les échantillons de muscle, le transfert des protéines est réalisé sur une membrane de nitrocellulose 0.2 μm (*Trans-Blot® TurboTM RTA Midi Nitrocellulose Transfer Kit*, cat#1704271, Biorad). Le transfert s'effectue avec un voltage constant de 25 V pendant 10 min dans un Transblot Turbo Transfer System (cat# 1704150, Biorad). L'efficacité du transfert est alors évaluée par l'acquisition du signal de l'ensemble des protéines à l'imageur (*BioRad ChemiDocTM MP*).

Pour les échantillons de cerveau, le transfert des protéines est réalisé sur une membrane de polyfluorure de vinylidène 0.2 μm (*Immun-Blot® PVDF Membrane*, cat#1620175, Biorad). Le transfert s'effectue dans un tampon composé de NaHCO_3 10 mM, Na_2CO_3 3 mM, méthanol 20 % en appliquant un ampérage constant de 200 mA pendant 2 h, sous agitation et dans une cuve reliée à un système de refroidissement. L'efficacité du transfert est alors évaluée par l'acquisition du signal de l'ensemble des protéines à l'imageur (*BioRad ChemiDocTM MP*).

Après transfert, la membrane est lavée dans du *TBS-Tween* (15 mM Tris/HCl, pH 7.6 ; 140 mM NaCl ; Tween-20 0.05 %) puis mise à incuber dans une solution de saturation composée de lait écrémé en poudre 5 % dans le *TBS-Tween* 0.05 %, pendant 1 h, à température ambiante. Une fois saturée, la membrane est incubée avec l'Ac I (dilué dans le lait 5 %) pendant une nuit, à 4°C, sous agitation (**tableau 6**). Les conditions de saturation et d'incubation des anticorps (dilution, durée, température) ont été optimisées pour chaque anticorps. Le lendemain, la membrane est lavée au *TBS-Tween* 0.05 %, 3 x 10 min sous agitation. L'Ac II (rabbit-HRP, dilué dans le lait 5 %) est incubé pendant 2 h, à température ambiante, sous agitation. Enfin, la membrane est de nouveau lavée au *TBS-Tween* 0.05 %, 3 x 10 min sous agitation.

ANTICORPS PRIMAIRES ET SECONDAIRES		
Anticorps primaire	Dilution dans le lait 5%	Référence
FNDC5	1:1000	ab174833 (abcam)
Cathepsine B	1:1000	ab214428 (abcam)
BDNF	1:3000	ab108319 (abcam)
Anticorps secondaire	Dilution dans le lait 5%	Référence
HRP anti Rabbit	1:2000	7074 (Cell Signaling Technology)

Tableau 6 : Anticorps primaires et secondaires utilisés pour les Western Blot.

Révélation. La membrane est incubée pendant 5 min, à l'obscurité, dans le réactif ECL (*ClarityTM Western ECL Substrate*, cat#1705061, BioRad). L'acquisition du signal chemiluminescent est réalisée avec l'imageur Chemidoc MP. Les signaux obtenus sont analysés et quantifiés à l'aide du logiciel Image Lab (Biorad). Pour chaque échantillon, les valeurs de densité des signaux sont normalisées à la densité globale du profil protéique obtenue sur l'image du *Stain-Free* (protéome total).

D) ELISA

Les concentrations d'irisine dans le sang et dans le LCS sont analysées à l'aide de dosages immuno-enzymatiques (ELISA). Un kit ELISA est utilisé (EK-067-29, Phoenix Pharmaceuticals) en suivant les instructions du fabricant. L'immunoplaque est pré-incubée avec un anticorps secondaire, pouvant se lier au fragment Fc (fragment cristallisable, capable d'interagir avec les cellules et les molécules effectrices) de l'anticorps primaire (Ac I). Une gamme étalon de concentration croissante d'irisine est préparée. Après ajout de l'Ac I, les solutions de la gamme étalon ainsi que les échantillons sont ajoutés dans les puits. Enfin, le peptide biotinylé est ajouté. Le fragment Fab (*fragment antigen binding*, capable de fixer l'antigène) de l'Ac I pourra se lier de manière compétitive à la fois au peptide biotinylé et à l'irisine présente dans l'échantillon et la gamme étalon. La streptavidine conjuguée à l'enzyme de peroxydase de raifort (SA-HRP) est incubée et interagit avec le peptide biotinylé. Enfin, le substrat est ajouté et catalysé par ce complexe peptide biotinylé/SA-HRP, entraînant un changement de couleur. Ce changement de couleur est directement proportionnel à la quantité de peptide biotinylé mais inversement proportionnel à la quantité d'irisine. L'absorbance est mesurée à 450 nm. La concentration en irisine de chaque échantillon est déterminée grâce à son absorbance et à la courbe d'ajustement de la gamme étalon.

VI) Statistiques

Les statistiques sont réalisées avec le logiciel Prism 8 (Graphpad Software, San Diego, Etats-Unis). Les résultats graphiques sont présentés sous forme de moyennes affectées de l'écart standard à la moyenne (SEM). La normalité des données a été déterminée avec le test de Shapiro-Wilk. L'effectif (n) pour chaque groupe ainsi que les tests statistiques sont précisés dans les légendes des figures. Les valeurs aberrantes ($\pm 2 \times SD$) ont été supprimées. Les valeurs de $P < 0.05$ sont considérées comme statistiquement significatives.

RESULTATS

Étude 1 : Conséquences d'une situation de restriction sensorimotrice sur les paramètres morphologiques

Principaux résultats de l'étude 1

- Une situation de restriction sensorimotrice induit :
- Une diminution du poids corporel
 - Une atrophie des muscles des pattes postérieures (diminution du poids du muscle ainsi que de la surface des fibres).

I) Introduction

Des travaux antérieurs se sont intéressés aux conséquences d'une situation de RSM sur les paramètres morphologiques : poids corporel, poids des muscles des pattes postérieures, surface des fibres musculaires... Ainsi, il a été démontré qu'une situation de RSM entraîne un retard de croissance reflété par une diminution du poids corporel des animaux RSM par rapport aux animaux CTRL dès P15 et jusqu'à P28 (Canu et al., 2022; Delcour et al., 2018a). Une atrophie du SOL, caractérisée par une diminution du poids du muscle ainsi que de la surface des fibres musculaires, est observée à P28 et P60 pour les animaux RSM (Canu et al., 2022). Deux mois après arrêt de la restriction, une réduction de la largeur, de la circonférence et de la longueur du muscle ainsi qu'une diminution de la surface des fibres musculaires est observée dans les muscles GAST des animaux RSM (Delcour et al., 2018a).

Ainsi, peu de données sont disponibles sur les paramètres morphologiques des muscles (poids et surface des fibres) au cours de la RSM. L'objectif de cette première étude est d'étudier les conséquences de la RSM sur ces paramètres à différents âges au cours de la RSM : P8, P15, P21 et P28. Cette étude est réalisée sur différents muscles des pattes postérieures : le muscle lent postural *soleus* (SOL) et les muscles rapides *extensor digitorum longus* (EDL), *tibialis anterior* (TA) et *gastrocnemius* (GAST).

II) Matériel et méthodes

Cette étude est réalisée sur 90 rats CTRL et 86 rats RSM. Le poids corporel des animaux est relevé quotidiennement de P1 à P28. Après euthanasie, les muscles des pattes postérieures (SOL, EDL, TA et GAST) (**figure 44**) sont prélevés aux quatre périodes d'intérêt, pesés et congelés. Des coupes transversales (10 μm d'épaisseur) sont réalisées pour les muscles à P15 et P28 et sont incubées avec un anticorps spécifique, dirigé contre la laminine (protéine de la lame basale). Les coupes sont observées avec un microscope à fluorescence inversé et les images sont ensuite analysées afin de déterminer la surface des fibres. (Voir Matériel et Méthodes, IV) Immunohistochimie).

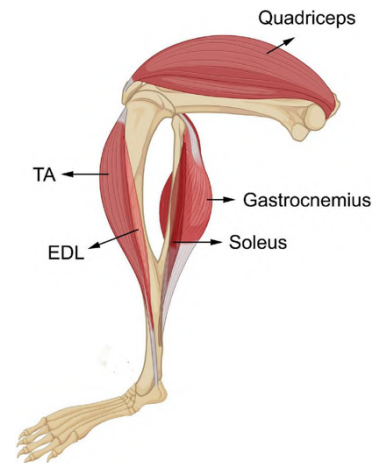


Figure 44 : Muscles des pattes postérieures chez le rat.

III) Résultats

A) Poids corporel

Le poids corporel a été relevé tous les jours de P1 à P28 (**figure 45**). À la naissance, le poids corporel des rats est de 6.5 ± 0.1 g. Les rats RSM montrent un retard de croissance qui devient significatif à P14 pour les mâles ($p < 0.05$, Sidak) et P12 pour les femelles ($p < 0.05$, Sidak). À P28, le poids corporel des rats RSM est plus faible que celui des rats CTRL aussi bien pour les mâles (-22%, $p < 0.001$, Sidak) que les femelles (-28% ; $p < 0.001$, Sidak). Pour les 2 groupes, aucune différence significative n'est observée entre mâles et femelles, quel que soit l'âge.

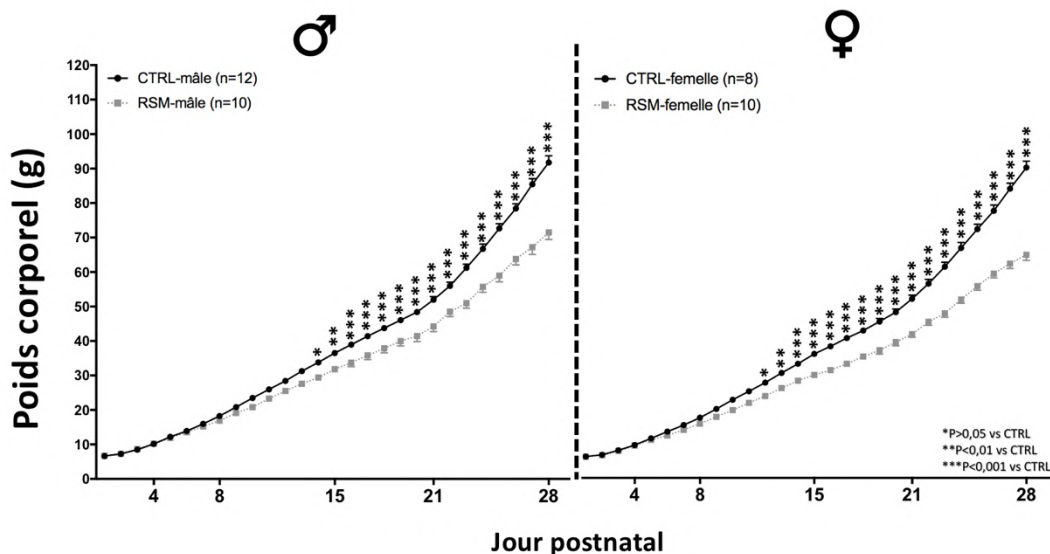


Figure 45 : Impact d'une situation de RSM sur l'évolution du poids corporel (g) de P1 à P28. Le poids corporel est relevé chaque jour durant toute la durée de l'immobilisation, de P1 à P28. L'effectif (n) est indiqué pour chaque groupe et chaque sexe. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. CTRL (two-way ANOVA, test post-hoc de Sidak)

B) Poids des muscles

Le rapport poids du muscle (mg)/poids corporel (g) est utilisé comme indicateur de l'atrophie musculaire (**figure 46**). Pour les 2 groupes, le rapport ne diffère pas selon le sexe, les données ont donc été cumulées (mâles + femelles).

Une diminution du rapport poids du muscle/poids corporel est observée dans le SOL des rats RSM [effet GROUPE : F (1, 168) = 187.9, $p < 0.0001$]. Cette atrophie du SOL est retrouvée à partir de P8 (-28%, $p < 0.01$) et augmente avec le temps (P15 : -32 %, $p < 0.001$; P21 : -36 %, $p < 0.001$; P28 : -39%, $p < 0.001$). Un effet GROUPE est également observé dans les autres muscles des pattes postérieures : EDL [F (1,168) = 22.2, $p < 0.0001$], TA [F (1,168) = 15.6 $p < 0.001$] et GAST [F (1,167) = 151.3 $p < 0.001$]. Néanmoins, la différence entre CTRL et RSM est moins prononcée dans ces muscles comparativement au SOL. Elle n'est significative qu'à P21 pour l'EDL (-21%, $p < 0.001$) et à P21 et P28 pour le TA (-11%, $p < 0.01$; -13%, $p < 0.001$) et le GAST (-27%, $p < 0.001$; -21%, $p < 0.001$).

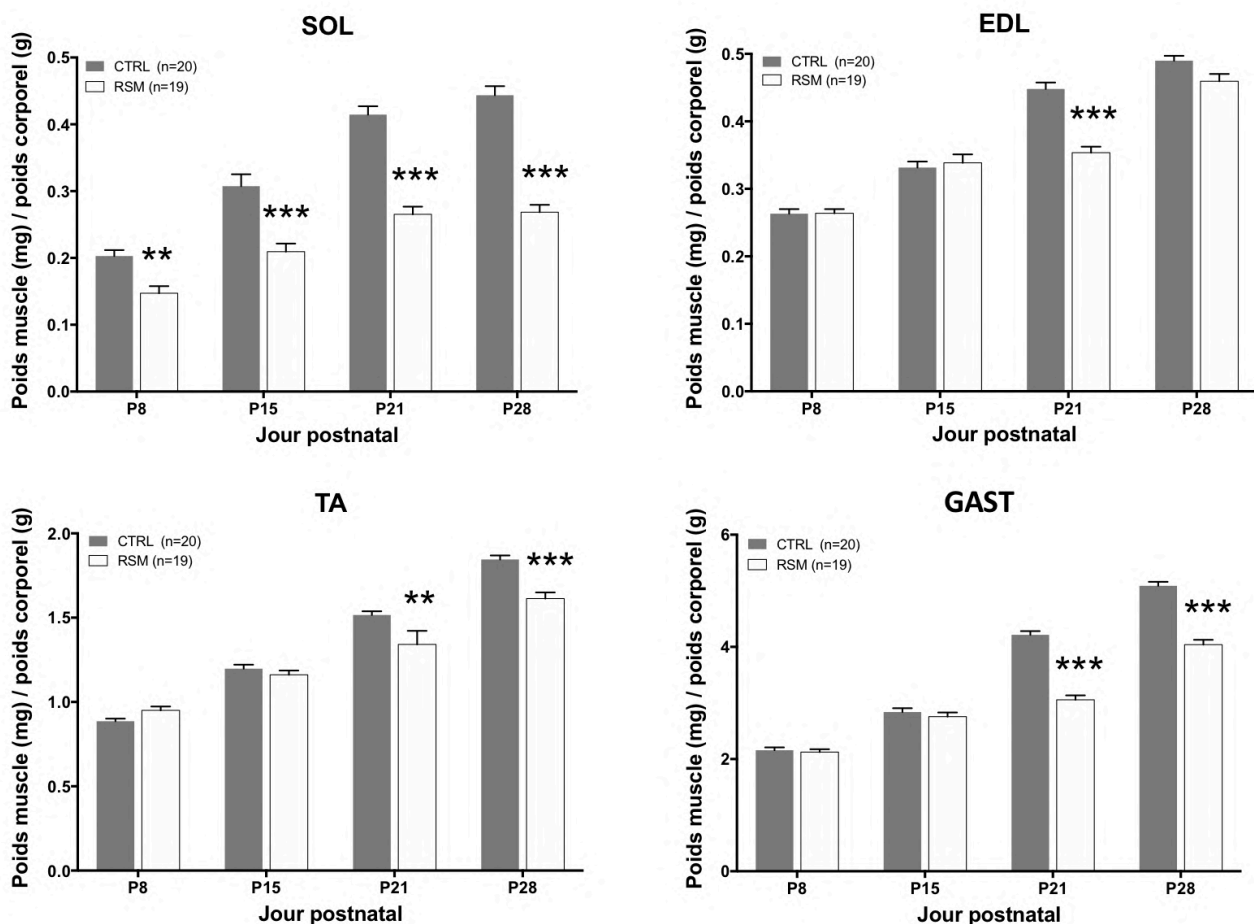


Figure 46 : Impact d'une situation de RSM sur le poids des muscles des pattes postérieures à différents âges. Le poids des muscles SOL, EDL, TA et GAST est relevé à P8, P15, P21 et P28 et rapporté au poids corporel des animaux. L'effectif (n) est indiqué pour chaque groupe et chaque muscle. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. CTRL (two-way ANOVA, test post-hoc de Sidak)

C) Surface des fibres musculaires

La surface des fibres musculaires a été analysée dans les muscles SOL, EDL et TA à P15 et P28 grâce au marquage de la laminine par immunohistochimie. À P15, les analyses χ^2 montrent que la surface des fibres musculaires du SOL est plus faible pour le groupe RSM (**figure 47**). En effet, pour le groupe RSM, 50% des fibres présentent une surface $<300 \mu\text{m}^2$, avec une surface moyenne de $239 \pm 21 \mu\text{m}^2$. Cette surface est en moyenne de $379 \pm 34 \mu\text{m}^2$ pour le groupe CTRL (30% des fibres présentent une surface $<300 \mu\text{m}^2$). Au même âge, il n’y a pas de différence significative entre CTRL et RSM dans la répartition des tailles de fibres musculaires de l’EDL (surface moyenne CTRL = $248 \pm 17 \mu\text{m}^2$, RSM = $225 \pm 22 \mu\text{m}^2$) et du TA (surface moyenne CTRL = $313 \pm 29 \mu\text{m}^2$, RSM = $290 \pm 33 \mu\text{m}^2$).

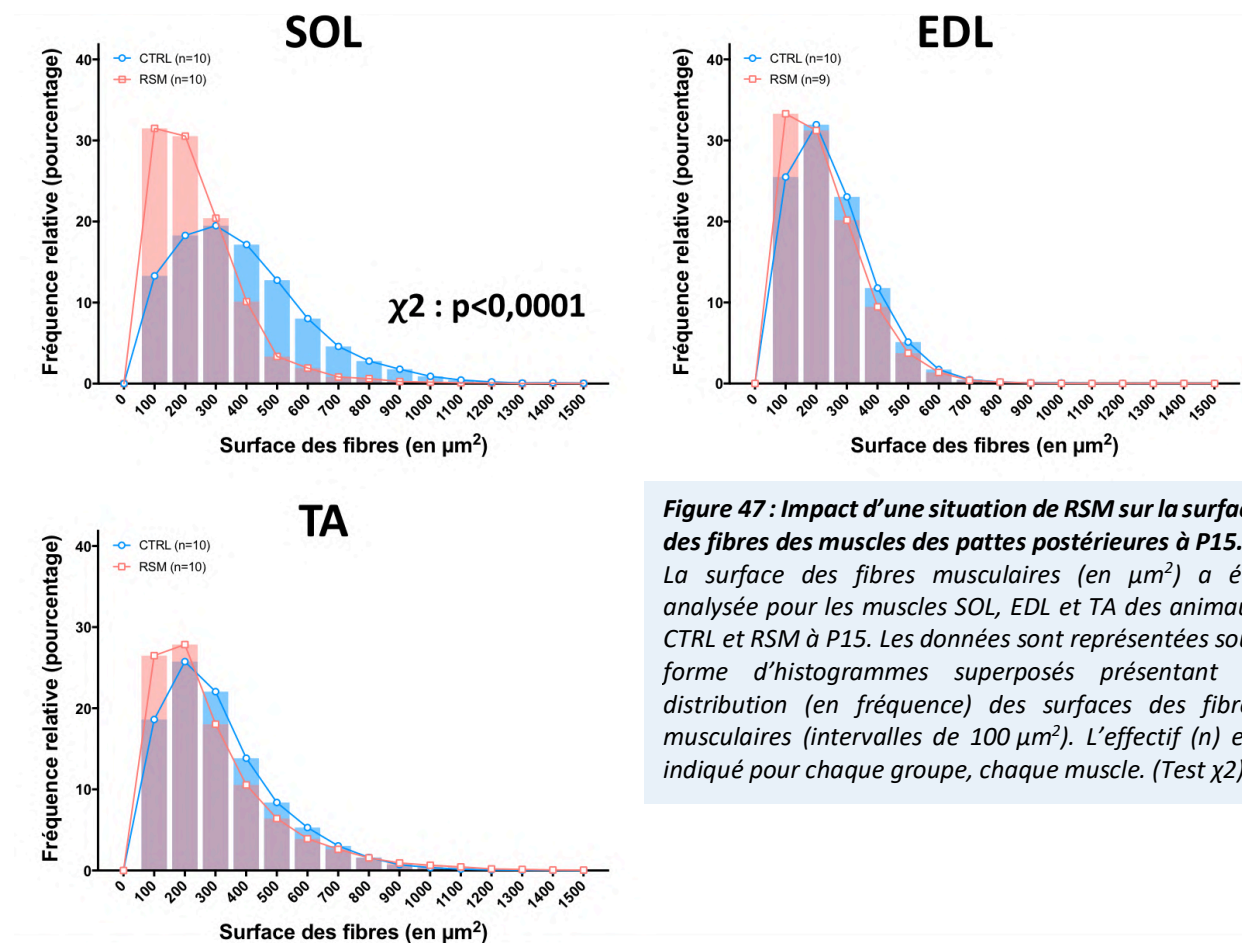


Figure 47 : Impact d’une situation de RSM sur la surface des fibres des muscles des pattes postérieures à P15. La surface des fibres musculaires (en μm^2) a été analysée pour les muscles SOL, EDL et TA des animaux CTRL et RSM à P15. Les données sont représentées sous forme d’histogrammes superposés présentant la distribution (en fréquence) des surfaces des fibres musculaires (intervalles de $100 \mu\text{m}^2$). L’effectif (n) est indiqué pour chaque groupe, chaque muscle. (Test χ^2)

Les analyses χ^2 montrent que la surface des fibres musculaires du SOL est également plus faible pour le groupe RSM à P28 (**figure 48**). La surface moyenne est d'environ $597 \pm 19 \mu\text{m}^2$ pour le groupe RSM (50% des fibres $<700 \mu\text{m}^2$) contre $924 \pm 32 \mu\text{m}^2$ pour le groupe CTRL (25% des fibres $<700 \mu\text{m}^2$). Comme à P15, il n'y a pas de différence significative entre CTRL et RSM dans la répartition des tailles de fibres musculaires de l'EDL (surface moyenne CTRL = $670 \pm 17 \mu\text{m}^2$, RSM = $630 \pm 17 \mu\text{m}^2$) et du TA (surface moyenne CTRL = $822 \pm 18 \mu\text{m}^2$, RSM = $876 \pm 20 \mu\text{m}^2$).

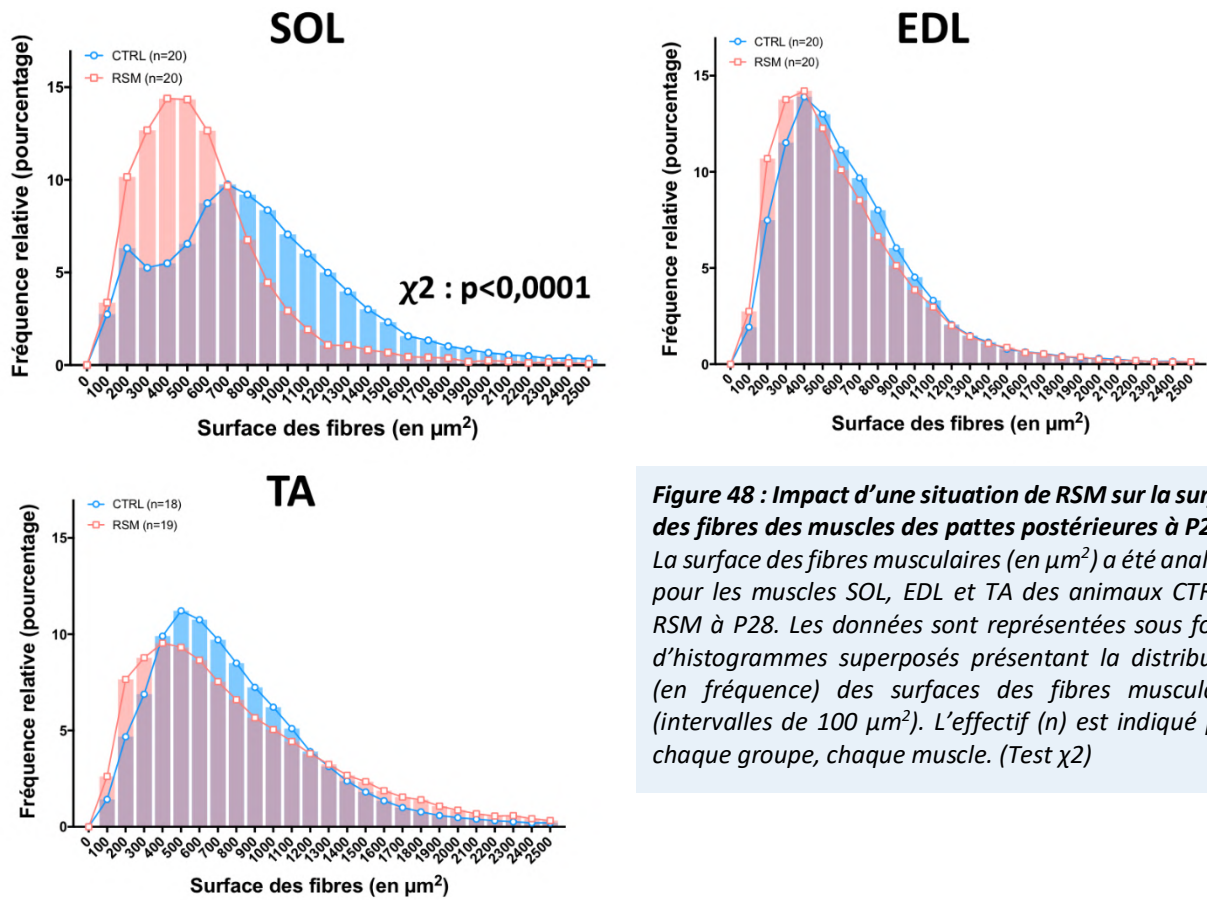


Figure 48 : Impact d'une situation de RSM sur la surface des fibres des muscles des pattes postérieures à P28. La surface des fibres musculaires (en μm^2) a été analysée pour les muscles SOL, EDL et TA des animaux CTRL et RSM à P28. Les données sont représentées sous forme d'histogrammes superposés présentant la distribution (en fréquence) des surfaces des fibres musculaires (intervalles de $100 \mu\text{m}^2$). L'effectif (n) est indiqué pour chaque groupe, chaque muscle. (Test χ^2)

IV) Conclusion

En conclusion, nos résultats en accord avec les résultats obtenus par d'autres auteurs (Canu et al., 2022; Delcour et al., 2018a), nos analyses confirment une diminution du poids corporel chez les animaux RSM ainsi qu'une atrophie du SOL. Le rapport poids du muscle/poids corporel est significativement plus faible pour le SOL des animaux RSM dès P8. Cependant, notre étude démontre que l'atrophie musculaire ne touche pas uniquement le SOL, mais d'autres muscles des pattes postérieures (EDL, TA et GAST) dont le rapport poids du muscle/poids corporel devient significativement différent entre CTRL et RSM à partir de P21. Les analyses de la surface des fibres musculaires montrent également que la RSM impacte de façon plus importante le muscle SOL puisqu'une différence dans la répartition des fibres est observée uniquement dans le SOL à P15 et P28, sans différence significative pour l'EDL et le TA.

Étude 2 : Conséquences d'une situation de restriction sensorimotrice sur l'acquisition des réflexes neurodéveloppementaux

Principaux résultats de l'étude 2

- Une situation de restriction sensorimotrice induit :
 - Un retard du développement moteur.
 - Un retard dans l'apparition des principaux réflexes neurodéveloppementaux.
- La souche animale influence l'apparition des réflexes neurodéveloppementaux.

I) Introduction

Des travaux antérieurs ont montré que la RSM a des conséquences délétères sur la fonction sensorimotrice. De façon intéressante, certains effets persistent à long terme, même lorsque la situation de RSM est levée et que les jeunes rats peuvent retrouver des niveaux normaux d'activité (Canu et al., 2022; Delcour et al., 2018b, 2018a). Cela suggère que les premières semaines postnatales sont essentielles pour la mise en place des réseaux neuronaux impliqués dans les fonctions sensorimotrices.

L'acquisition d'une fonction sensorimotrice adaptée nécessite le développement du système musculaire, d'une commande motrice efficace, d'un retour somatosensoriel adéquat ainsi que de la maturation du système vestibulaire (Jamon, 2006). Ces étapes ont lieu durant les premières semaines de la vie, périodes critiques dans le développement et la maturation du système neuromusculaire, et sont sous l'influence des conditions environnementales. Ainsi, une expérience sensorimotrice anormale/atypique ainsi que de faibles interactions avec l'environnement risquent d'affecter le développement neurologique et comportemental.

Il existe de nombreux tests permettant d'évaluer les réflexes neurodéveloppementaux. Ces tests représentent des indicateurs fiables du développement neurologique et comportemental (Fox, 1965). Ils permettent de mettre en évidence la maturation des réseaux corticaux et spinaux (myélinisation, synaptogenèse...) nécessaire à l'apparition des réflexes. Ces réflexes neurodéveloppementaux comprennent le clignement, l'agrippement des membres antérieurs et postérieurs, la réaction de placement des membres postérieurs, le redressement, la géotaxie négative ou encore l'évitement de la falaise. Ces différents réflexes sont le reflet de réseaux neuronaux complexes et dépendent, pour la plupart, de la maturation du système postural.

L'objectif de cette première étude est d'analyser le développement des ratons de P1 à P28 et de déterminer si la RSM affecte l'ontogenèse postnatale précoce. Le développement du système nerveux est ainsi étudié à travers la détermination de l'âge d'apparition des principaux réflexes neurodéveloppementaux cités précédemment. Notre hypothèse est la suivante : la situation de RSM perturberait la mise en place des réseaux sensorimoteurs, reflétée par un retard dans l'acquisition des réflexes neurodéveloppementaux. Ces altérations de la fonction sensorimotrice seraient, au moins en partie, responsables des conséquences délétères de la RSM sur le système neuromusculaire.

II) Matériel et méthodes

Cette étude est réalisée sur 40 ratons CTRL et 70 ratons RSM. Les tests sensorimoteurs sont réalisés chaque jour jusqu'à l'acquisition du réflexe. Un réflexe est considéré comme acquis si l'animal obtient le score maximum sur deux jours consécutifs. (Voir Matériel et Méthodes, II) A) Développement sensorimoteur (P1 à P28)).

III) Principaux résultats

Cette étude a montré que :

- (1) La RSM induit un retard du développement moteur, illustré par un retard de plusieurs jours dans l'acquisition d'une posture mature.
- (2) La RSM induit un retard dans l'acquisition de plusieurs réflexes : agrippement des membres postérieurs, redressement, placement des membres postérieurs, évitement de la falaise et géotaxie négative.
- (3) Plus les tests neurodéveloppementaux sont validés tardivement, plus le retard est important pour les animaux RSM.
- (4) Même quand le réflexe est acquis, la RSM entraîne une altération de la performance (temps accru pour valider le test).

IV) Conclusion

Ces résultats suggèrent que la RSM a des conséquences dans les premiers stades de développement et que les premières semaines postnatales sont essentielles pour l'intégration des entrées sensorielles et la maturation des réflexes. Chez les rats RSM, la perturbation sensorimotrice altérerait la structuration et la maturation du SN, ce qui entraînerait des retards dans l'apparition des réflexes neurodéveloppementaux étudiés. Il est important de souligner que ce retard de maturation apparaît alors que le protocole de RSM n'est pas appliqué constamment dans une journée, les rats pouvant se déplacer librement 8h par jour. Toutefois, durant cette période d'activité, les rats présentent des mouvements atypiques (par exemple la marche en équin, (Delcour et al., 2018a)). Ainsi, nos résultats renforcent l'idée que la qualité du retour sensoriel proprioceptif est aussi importante que la quantité d'activité motrice pour permettre un développement optimal de la fonction motrice. Cette étude permet une meilleure compréhension des mécanismes mis en place dans le cadre de l'hypoactivité et pourrait permettre d'offrir, à terme, des perspectives thérapeutiques pour favoriser l'acquisition de performances motrices efficaces chez les enfants atteints de troubles développementaux de la coordination

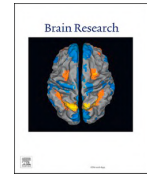
V) Article

Early movement restriction affects the acquisition of neurodevelopmental reflexes in rat pups.

Dupuis, O., Van Gaever, M., Montel, V., Dereumetz, J., Coq, J. O., Canu, M. H., & Dupont, E. (2024). Early movement restriction affects the acquisition of neurodevelopmental reflexes in rat pups. *Brain research*, 1828, 148773. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148773>

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Brain Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/brainres

Research paper

Early movement restriction affects the acquisition of neurodevelopmental reflexes in rat pups

Orlane Dupuis^a, Melanie Van Gaeve^a, Valerie Montel^a, Julie Dereumetz^a,
Jacques-Olivier Coq^{b,c}, Marie-Helene Canu^{a,*}, Erwan Dupont^a

^a Univ Lille, Univ Artois, Univ Littoral Côte d'Opale, ULR 7369, URePSSS – Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F59000 Lille, France

^b Aix Marseille Univ, Marseille, France

^c Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), UMR 7287, Institut des Sciences du Mouvement (ISM), Marseille, France



ARTICLE INFO

Keywords:

Postnatal development
Developmental milestones
Motor skills
Primitive reflex
Sensorimotor integration
Sedentary behavior

ABSTRACT

Childhood is a period of construction of the organism, during which interactions with the environment and regular physical activity are necessary for the maturation of the neuronal networks. An atypical sensorimotor activity during childhood (due to bed-rest or neurodevelopmental disorders) impacts the development of the neuromuscular system. A model of sensorimotor restriction (SMR) developed in rats has shown that casting pups' hind limbs from postnatal day 1 (P1) to P28 induced a severe perturbation of motor behavior, due to muscle weakness as well as disturbances within the central nervous system. In the present study, our objective was to determine whether SMR affects the early postnatal ontogenesis. We explored the neuromuscular development through the determination of the age for achievement of the main neurodevelopmental reflexes, which represent reliable indicators of neurological and behavioral development. We also evaluated the maturation of postural control. Our results demonstrate that SMR induces a delay in the motor development, illustrated by a several days delay in the acquisition of a mature posture and in the acquisition reflexes: hind limb grasping, righting, hind limb placing, cliff avoidance, negative geotaxis. In conclusion, impaired physical activity and low interactions with environment during early development result in altered maturation of the nervous system.

1. Introduction

Childhood is a period of organism construction, subject to environmental influences, and it is now well established that physical activity, interactions with the environment and social interactions are necessary for a typical and harmonious maturation of the organization and functions of the central nervous system (Luhmann et al., 2016). Being physically active early in life has structural consequences on the brain (Valkenborghs et al., 2019), reduces the risk of dementia and preserves cognitive functions later in life (Hotting and Roder, 2013). Therefore, the durations of physical activity recommended by the World Health Organization are much longer during the first years of life compared to adulthood. However, many children do not meet these recommendations, which puts their current and future health at risk. Indeed, the earlier the lack of physical activity occurs, the greater the risk of the emergence of various pathologies in adulthood (Booth et al., 2012). Beyond the sedentary lifestyle, hypoactivity might be the consequence

of accidents or illnesses requiring prolonged bed rest. In addition, reduction in physical activity and low interaction with the environment is a common observation in children that display developmental coordination disorder (Paquet et al., 2019; Vaivre-Douret et al., 2016). Developmental coordination disorder, which concerns about 5–6 % of age-school children (WHO, 2023), is a neurodevelopmental disorder corresponding mainly to motor impairment ranging from gross to fine skill deficits that interfere with daily social and academic activities. Developmental coordination disorder generates an abnormal/atypical sensorimotor experience and low interactions with the environment that impact the entire sensorimotor pathway. Due to the existence of close relationships between muscle and central nervous system, sensorimotor restriction generates an atypical sensory input that affects the somatosensory pathway. In return, motor command is altered, which affects muscle properties (Canu et al., 2019). Thus, brain and muscle communicate through a deleterious, self-sustaining cycle: abnormal movements would affect the immature nervous system, which would have

Abbreviations: BW, body weight; CTRL, control; MWW, muscle wet weight; SMR, sensorimotor restriction.

* Corresponding author at: URePSSS, bâtiment euraspport, 413 rue Eugène Avinée, 59120 Loos, France.

E-mail address: marie-helene.canu@univ-lille.fr (M.-H. Canu).

<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148773>

Received 25 April 2023; Received in revised form 19 December 2023; Accepted 15 January 2024

Available online 18 January 2024

0006-8993/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

consequences on the muscular system and would reinforce the production of abnormal movements (Canu et al., 2019; Coq et al., 2020).

In rodents, the central nervous system is very immature at birth and physical activity is essential for its maturation. The latter triggers processes facilitating neuroplasticity such as neurogenesis, synaptogenesis, and angiogenesis (Hotting and Roder, 2013). During typical development, the repertoire of general movements in limbs becomes more complex with age until fluid, precise and increasingly complex movements are acquired (Hadders-Algra, 2018). The increased variation and complexity of these general movements allows the development and refinement of the sensorimotor networks. The acquisition of an adequate sensorimotor function requires the development of muscle system to ensure the support of the body weight, an efficient motor command, the maturation of vestibular system for equilibrium and of somatosensory feedback as well (Jamon, 2006). All these steps take place in the first weeks of life and changes in the activity or environmental conditions at this period, for instance by immobilization or exposure to hyper- or hypogravity, has irreversible effects, supporting the existence of critical periods in the neuromuscular development (Jamon, 2006; Visco et al., 2024; Walton et al., 1992). In the same way, early movement deprivation has deleterious consequences. The sensorimotor restriction model (SMR) consists of immobilizing pup hind limbs from postnatal day 1 (P1) to P28 (Coq et al., 2008; Strata et al., 2004). Briefly, SMR induces a muscle atrophy characterized by a reduction in fiber surface, loss of strength, persistence of neonatal and fast myosin heavy chain isoform to the detriment of the slow one; hyperreflexia of the lumbar spinal cord; cortical disorganization with reduction of cortical representation maps of the hind limb in both sensory and motor cortex and cortical hyperexcitability; alteration in sensorimotor tasks such as rotarod or locomotion in juvenile or adult rats (Canu et al., 2022; Coq et al., 2020; Delcour et al., 2018a; Delcour et al., 2018b).

In the present paper, our objective was to determine whether SMR affects the early postnatal reflex ontogeny. To that purpose, we used a series of tests to assess neurodevelopmental reflexes and determine the age of achievement of developmental milestones. These tests represent reliable indicators of neurological and behavioral development and can be used to highlight the reflexes of the spinal cord as well as the maturation of the cortical networks (myelination, synaptogenesis, etc.) (Fox, 1965; Nguyen et al., 2017; Visco et al., 2024). Neurodevelopmental reflexes include eyelid reflex, fore limb/hind limb grasping, hind limb placing, righting, negative geotaxis and cliff avoidance. We also evaluated the maturation of postural control. Our results demonstrate that a SMR situation induces a delay in the acquisition of the main neurodevelopmental parameters.

2. Results

Statistical analysis (Supplementary Table 1) revealed no effect of Sex. In addition, it highlights a Day effect for all tests except fore limb grasping (which was validated as soon as P2 for most rats). In consequence, both sexes will be pooled in the result description and we will focus on the Group effect.

2.1. General developmental observation

At birth, litters were randomly assigned to the CTRL or SMR groups. The body weight (BW) of pups was 6.50 ± 0.08 g and 6.45 ± 0.13 g in CTRL and SMR groups, respectively (*t*-test: ns) (Fig. 1A). At P28, BW increased to 91.49 ± 1.38 g and 68.50 ± 1.58 g for the CTRL and SMR groups, respectively. Compared to controls, SMR pups thus showed a growth retardation that reached -25% at P28 (Group effect: $\beta = -5.511$; $p < 0.001$).

A previous study has provided evidence for a muscle atrophy at P28 (Canu et al., 2022). Thus, in a series of rats, we assessed whether soleus muscle was atrophied as soon as P8, and then at P15, P21 and P28. We observed a strong decrease in muscle wet weight (MWW) in SMR rats

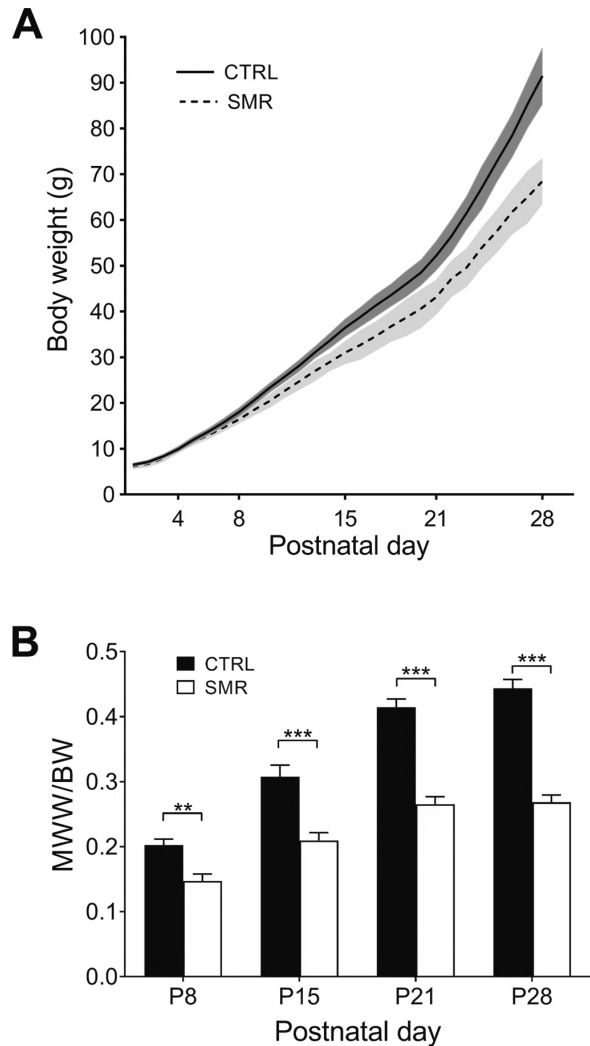


Fig. 1. Morphological parameters. A. Growth curve over time. Body weight was recorded daily from P1 to P28 for CTRL ($n = 20$) and SMR ($n = 20$) animals. Values are mean \pm SD. P6: $p < 0.05$; P7: $p < 0.01$; P8 to P28: $p < 0.001$, with respect to CTRL. B. Muscle wet weight / Body weight ratio for soleus muscle at P8, P15, P21 and P28. Muscles were sampled in 20 CTRL and 20 SMR at each age. Values are mean \pm SEM. **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ with respect to CTRL.

(Group effect: $e = -8.425$; $p < 0.001$). When MWW was normalized to BW (Fig. 1B), a Group effect was still detected ($e = -0.115$; $p < 0.001$). The difference was significant at P8 (-27% , $t = 4.035$, $p < 0.001$) and become more pronounced over time (P15: -32% , $t = 4.576$, $p < 0.001$; P21: -36% , $t = 8.779$, $p < 0.001$; P28: -39% , $t = 9.919$, $p < 0.001$), indicating that SMR rats displayed a severe atrophy of soleus muscle, that cannot be attributed to the lower BW.

Eye opening began at P13 for CTRL whereas it began as soon as P11 for SMR pups (Fig. 2, Table 1). The difference tended to be significant (Group effect: $e = +0.920$, $p = 0.063$). However, all CTRL and SMR rats had both eyes opened at P15.

2.2. Effect of SMR on postural development

We first evaluated the postural development of pups, i.e. whether

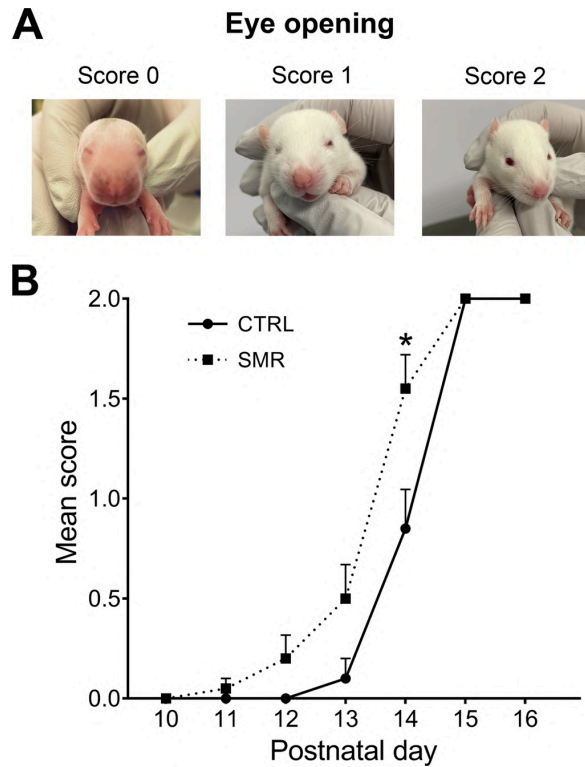


Fig. 2. Eye opening. A. Photograph showing eye opening evolution on CTRL pups. Score 0 corresponds to no eyelid opened (P10), 1 to one eyelid opened (P13) and 2 to both eyelids opened (P15). B. Mean score from P10 to P16 obtained in 20 CTRL and 20 SMR animals. Values are mean \pm SEM. *: $p < 0.05$ with respect to CTRL.

Table 1
Postnatal day of maturation of postural development and neurodevelopmental reflexes. The day of validation is presented as median (min–max). Statistical comparison was carried out using Mann-Whitney test. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Measure	CTRL	SMR
Eye opening	15 (13–15)	14 (11–15) *
Posture	14 (11–15)	18 (15–20) ***
Neurodevelopmental reflexes		
Fore limb grasping	2 (2–2)	2 (2–4)
Hind limb grasping	4 (2–8)	5 (2–10) **
Hind limb placing	5 (2–9)	3.5 (2–10) ***
Surface righting reflex	2 (2–6)	2 (2–8)
Cliff avoidance	3 (2–6)	6 (2–10) ***
Negative geotaxis	12 (5–13)	17 (11–20) ***
Eyelid reflex	2 (2–3)	2 (2–4)

they can extend their limbs to lift the abdomen from the surface and exhibit locomotor movements. We observed two main phases in postural support acquisition (Fig. 3). First, CTRL rats evolved from a score of 0 (i.e. no movement) to 1 (crawling without pelvis elevation) from P1 to P3. At P4, the crawling step was acquired for 100 % of CTRL animals. The second phase extended from P11 to P14 where pups progressively reached the maximum score of 2, corresponding to a mature posture with limb support. In SMR rats, acquisition of postural control was delayed ($\beta = -1.309$, $p < 0.001$). The first phase was prolonged until P8 whereas the second phase began at P15 and lasted until P20. In

particular, we observed that hind limbs were frequently extended, lying passively with dorsal paw in contact with the floor, i.e. without plantar placement. Mature bilateral plantar placement occurred later in SMR rats. Thus, the mean score reached a maximum value of 2.0 ± 0.0 for CTRL rats at P15 whereas it was only 1.2 ± 0.1 ($p < 0.001$) for SMR rats at this age (Supplementary material, Fig. S1-A). In summary, the acquisition of crawling (first phase) and of limb support (second phase) were delayed by 4 and 5 days respectively for SMR.

2.3. Effect of SMR on neurodevelopmental reflexes

2.3.1. Grasping

Most rats exhibited the grasping reflex with one or two fore limbs very early since all CTRL rats obtained the maximum score at P2 (data not shown) while SMR rats completed the test at P4 (Supplementary material, Fig. S1-B). The difference was not significant.

Achievement of hind limb grasping reflex appeared later (Fig. 4). At P2, the reflex was acquired for both hind limbs in 15 % of CTRL rats vs. only 5 % of SMR ones and the mean score (Supplementary material, Fig. S1-C) was significantly lower by 41 % for SMR pups. At P4, 74 % of CTRL animals obtained a score of 2 (mean score: 1.75 ± 0.07) against 49 % for SMR (mean score: 1.35 ± 0.12 , $p < 0.05$). SMR group totally validating this test with a 2-day delay (P10 vs. P8). However, statistical analysis revealed no difference between groups (Group effect for mean score: $\beta = -0.490$; $p = 0.537$).

2.3.2. Hind limb placing

The back of the foot was touched with the edge of a flat surface while the animal was suspended by the torso (Fig. 5A). A correct placing reflex corresponds to a paw withdrawal followed by contact on the surface after the dorsal face has been put in contact with the edge of that surface. A response was detected at P2 for a few CTRL rats. It consisted mainly of a paw withdrawal, without paw placement. However, 5 % of CTRL and 2 % of SMR rats exhibited a correct placing reaction as soon as P2 (Fig. 5B). The mean score at P2 was then 0.27 ± 0.09 and 0.19 ± 0.1 in CTRL and SMR groups, respectively (n.s.) (Supplementary material, Fig. S1-D). In CTRL rats, the evolution of scores over time followed a sigmoid curve to reach a maximum value at P9. Multiple linear regression model showed no Group effect ($\beta = 0.017$, $p = 0.970$). However, in SMR rats, the score increased very strongly from P2 to P3: at P3, SMR animals have a significantly higher mean score than CTRL (+214 %, $p < 0.001$). At P4, the mean score of SMR group was still significantly higher (+75 %, $p < 0.05$), with 60 % of SMR pups validating the test against only 24 % of CTRL animals. From P5, there was no longer any significant difference between the 2 groups. Nevertheless, 100 % of SMR pups passed the test at P12 while this test was completely validated at P9 for CTRL pups.

2.3.3. Surface righting reflex

The surface righting reflex evaluates the capacity of the animal to roll over and to recover a prone position when placed in a supine position in less than 15 s (Fig. 6). At birth, pups first exhibited an ineffective corkscrew tactic (Harding et al., 2017), in which the head and shoulder rotate in one direction while pelvic girdle rotate in the opposite direction. Then, a mature axial tactic appeared, with shoulder and pelvic girdles rotating in the same direction. At P2, 78 % of CTRL rats validated the test with a mean time of 8 ± 1 s in CTRL group. Rats in CTRL group showed a progressive and steady increase in performance between P2 and P6, when considering for the percentage of animals validating the test (Fig. 6B) as well as the mean score (Supplementary material, Fig. S1-E). At P6, 100 % of rats were able to recover a prone position with a mean duration of 3 ± 1 s. In SMR rats, no difference was detected in score (Group effect: $\beta = -0.192$, $p = 0.795$) with respect to CTRL group, despite the fact that some animals did not validate the test before P9, i.e. with a 3-day delay.

Rats were tested until they obtained the maximum score for two

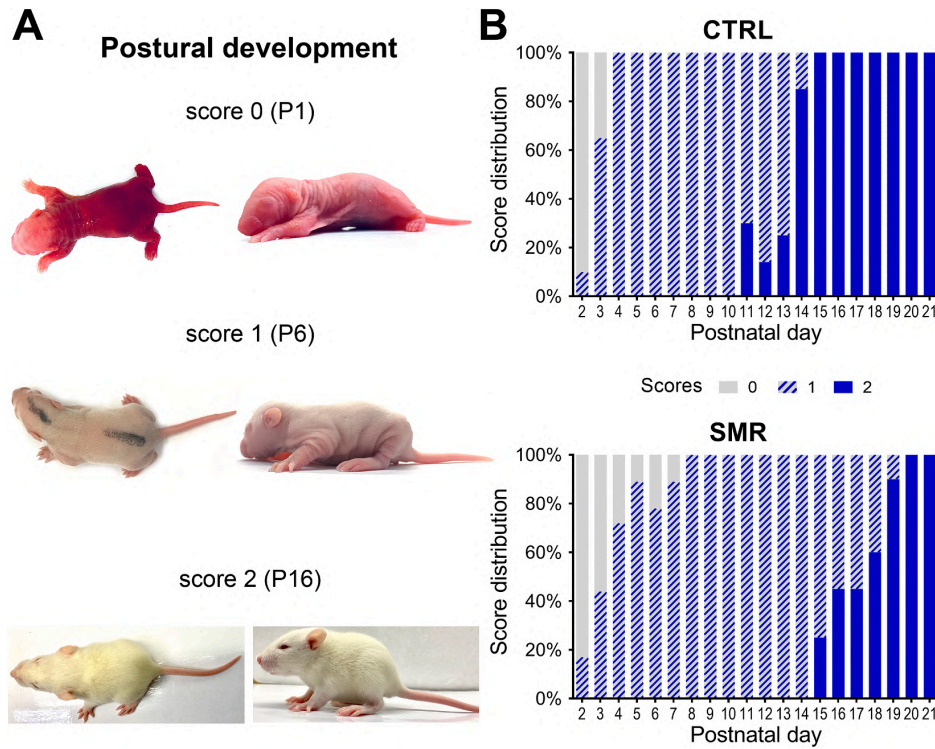


Fig. 3. Effect of SMR on postural development. A. Photograph showing pup characteristic posture (CTRL pups). Score 0 corresponds to an absence of movements, score 1 to abdomen dragging with paws perpendicular to the body, and score 2 to mature posture (elevated abdomen, limbs parallel to the body). B. Stacked bar chart showing the distribution (%) of the scores from P2 to P21. Data obtained in 20 CTRL and 20 SMR animals.

consecutive days. When the time to achieve the test for these two last essays was compared, we observed that the righting duration was higher in SMR rats than in CTRL ones (+50 %, $p < 0.01$) (Fig. 6C). Video recording reveals that, although the maximum score was reached and then the test was achieved, SMR had difficulties in coordinating shoulder and pelvic girdles and in acquisition of the axial tactive, and they persisted longer in the corkscrew strategy (Supplementary material, Video S1).

2.3.4. Cliff avoidance

The cliff avoidance test evaluates a reflex to avoid a dangerous situation, in this case to avoid falling into the void (Fig. 7A). At P2, 63 % of CTRL animals and 44 % of SMR ones detected the cliff and tried to move away from it (score 1, Fig. 7B). The strategy consisted to rotate the whole body by pushing on fore and hind limb on one side (most often the right side) to move the body toward the opposite side, and then lifting the other limbs to place them further away (supplementary material, Video S2). 15 % of CTRL animals obtain the maximum score (corresponding to rotating followed by moving away from the edge) as soon as P2 against 5 % in SMR pups. The reflex was acquired for all rats at P6 for CTRL and P10 for SMR rats. The delay can be explained by the fact that for some SMR rats, hind limbs were lying passively and pups had no body support, and thus cannot exert a push. Other rats seem to present a deficit in the independent control of hind limbs. If that case, they exerted a bilateral push, moving the body forward instead of rotating. The mean score was lower in SMR rats (Group effect: $\beta = -1.968$, $p < 0.001$) (Supplementary material, Fig. S1-F). In CTRL rats, for the two last essays, the test was achieved in 9.6 ± 0.7 s and the latency was increased in SMR rats (+52 %, $p < 0.001$).

2.3.5. Negative geotaxis

Negative geotaxis is a test classically used to evaluate vestibular system and to measure sensorimotor ability in pups. Animals were left 30 s on an inclined platform and their capacity to rotate and climb was observed (Fig. 8A).

Some animals began to move and to rotate at P2, suggesting that they correctly detected the slope (25°) (P2, score 1: 40 % in CTRL, 20 % in SMR, χ^2 : $p < 0.001$) (Fig. 8B). This performance was rapidly improved in CTRL rats, since more than 80 % reached a score of 1 as soon as P4 whereas this percentage was not reached before P9 in SMR ones. Video recording analysis showed that most SMR rats suffered from a lack of stabilization of their hindquarter, generating a lateral instability (Supplementary material, Video S3). This problem was due to the absence of plantar support on hind limbs as well as to a poor coordination between hind limbs. As a result, the pups fell and rolled down the inclined platform when they tried to turn around to get the head up.

In CTRL rats, there was a step at P5, where 30 % of pups suddenly reached the score of 2, corresponding to platform climbing. Such a step was also observed in SMR rats, but later on, at P12. Finally, all CTRL rats succeeded in the test at P13 while it was not until P20 for SMR rats, thus with a 7-day delay.

The difference between CTRL and SMR score was significant from P3 until P17 (Group effect: $\beta = -2.520$, $p < 0.001$) with a mean score for SMR rats corresponding to ~60 % of CTRL one (Supplementary material, Fig. S1-G). The mean time to achieve the test was 16.1 ± 0.8 s in CTRL rats. It was greatly increased in SMR ones (+37 %, $p < 0.001$).

In conclusion, there is a delay in acquisition of main reflexes (hind limb grasping: +2 days, righting and hind limb placing: +3 days, Cliff avoidance: +4 days, negative geotaxis: +7 days) and an alteration in motor performance (time to perform the test: +37 to +52 % increase).

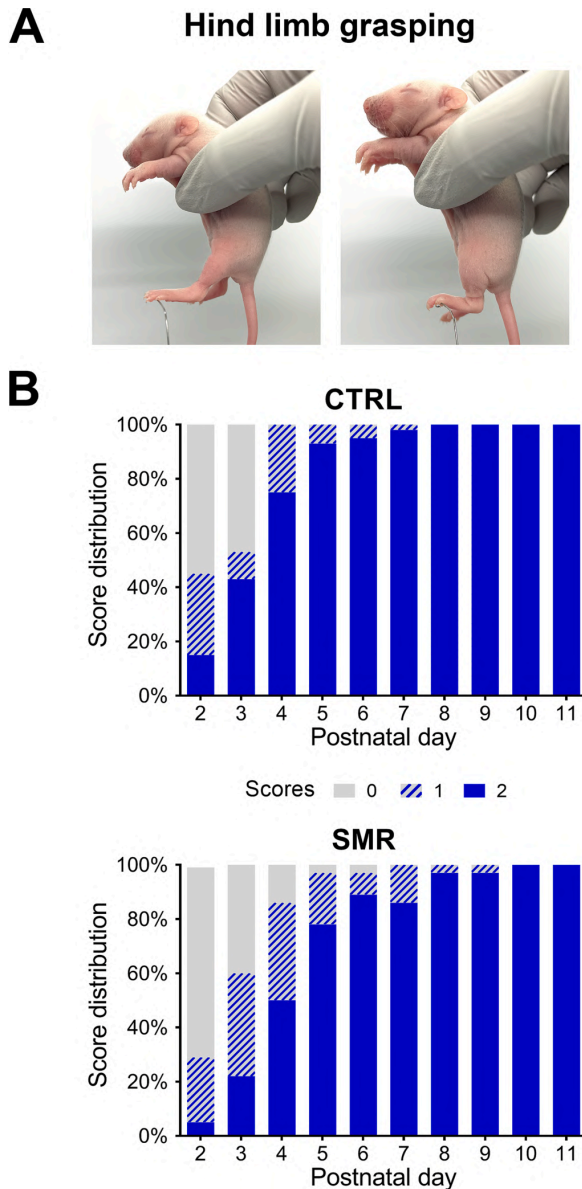


Fig. 4. Effect of SMR on grasping reflex. A. Photograph showing hind limb reflex testing on CTRL pup at P10. A score of 0, 1 and 2 corresponds to a grasping reflex observed in 0, 1 or 2 hind limbs respectively. B. Stacked bar chart showing the distribution (%) of the scores from P2 to P11 for hind limb grasping reflex. Data obtained in 40 CTRL and 40 SMR animals.

2.3.6. Eyelid reflex

Eyelid reflex appeared within the first days. At P2, the reflex was already present bilaterally in ~80 % of rats (mean score: 1.7 ± 0.1 for CTRL; 1.8 ± 0.1 for SMR, [Supplementary material, Fig. S1-H](#)). Animals reached the maximum score (i.e. 2) as soon as P3 for CTRL and P4 for SMR rats. No difference was detected between groups ($\beta = 0.082$, $p = 0.884$).

3. Discussion

Previous studies showing deleterious consequences of SMR on the

neuromuscular system were conducted after the 28-day restriction period (Canu et al., 2022; Delcour et al., 2018a; Delcour et al., 2018b). Our objective was to assess the pup’s development from P1 to P28. We explored the development of the nervous system through the determination of the age for achievement of the main neurodevelopmental reflexes. We demonstrated that SMR affects the early postnatal reflex ontogeny. In particular, it induces a delay in the motor development, illustrated by a several days delay in the acquisition of a mature posture and in the acquisition of several reflexes: hind limb grasping (+2 days), righting (+3 days), hind limb placing (+3 days), cliff avoidance (+4 days), negative geotaxis (+7 days). The later the neurodevelopmental tests were validated after birth, the greater the delay for the SMR group (Fig. 9). In addition, the time to perform the test was increased (+37 % for negative geotaxis, +52 % for cliff avoidance), suggesting an alteration of performance. We also observed that SMR induced a body growth restriction with a severe atrophy of soleus muscle, and an earlier eye opening.

3.1. Primitive reflexes are delayed

This study first indicates that SMR can have consequences in the early stages of development, i.e. in the very first days after birth, at a period where motor activity of pups is restricted to episodic spontaneous twitch-like movements (Robinson et al., 2000). This result is in accordance with Visco et al. (2024), who also reported a delayed motor development in a rat model of cerebral palsy, combining SMR and perinatal anoxia. Secondly, it also indicates that the whole P1-P15 period is sensitive for acquisition of developmental milestones. Indeed, all reflexes whose maturation normally occurs within this developmental period are affected by SMR. Moreover, sensorimotor reflexes devoid of postural support and/or that do not require high levels of force development (fore- and hind limb grasping reflex, placing, eyelid) are less affected by SMR than developmental tests requiring whole body movement (righting reflex, cliff aversion and negative geotaxis test) with limb coordination.

The grasping (fore- and hind limbs) and placing reflexes are primitive reflexes that appears very early and then disappear during postnatal development (Fox, 1965; Laliberte et al., 2021); they are frequently used in children to detect pathologies such as cerebral palsy (Zafeiriou, 2004). Primitive reflexes depend on spinal circuits that are refined during development by descending pathways, sensory feedback and maturation of intrinsic properties of spinal neurons (Clarac et al., 2004). In humans, grasping can be observed in utero, in particular by grasping the umbilical cord (Jakobovits, 2009). We observed in the present study that grasping appeared first in fore limbs and then in hind limbs. Such a rostrocaudal gradient in maturation of spinal cord is well known. It reflects the maturation of the corticospinal tract with cervical spinal cord reaching functional maturity earlier than lumbar one (Vinay et al., 2000; Vinay et al., 2002). The growth of corticospinal axons is also in close relationship with the appearance of the placing reflex (Donatelle, 1977). The importance of primary motor cortex (M1) activity in shaping the early postnatal refinement of corticospinal terminations is well established. Indeed, in cat, inactivation of the motor cortex by GABA agonists during the infantile period results in aberrant pattern of cortical projections within the spinal cord (Martin et al., 2007 for review). In SMR rats, the delay in reflex appearance might reflects a change in the refinement of spinal circuitry due to a change in M1 activity (Delcour et al., 2018b). In the same way, the organization of spinal network is dependent on peripheral activity since muscle blockade by Botulinum toxin A in newborn cats affects corticospinal projections (Martin et al., 2007). Thus, the atypical sensorimotor experience (absence of postural support and of stepping movements of hind limbs) in SMR rats might induce changes in proprioceptive feedback and in consequence affect the organization of corticospinal endings.

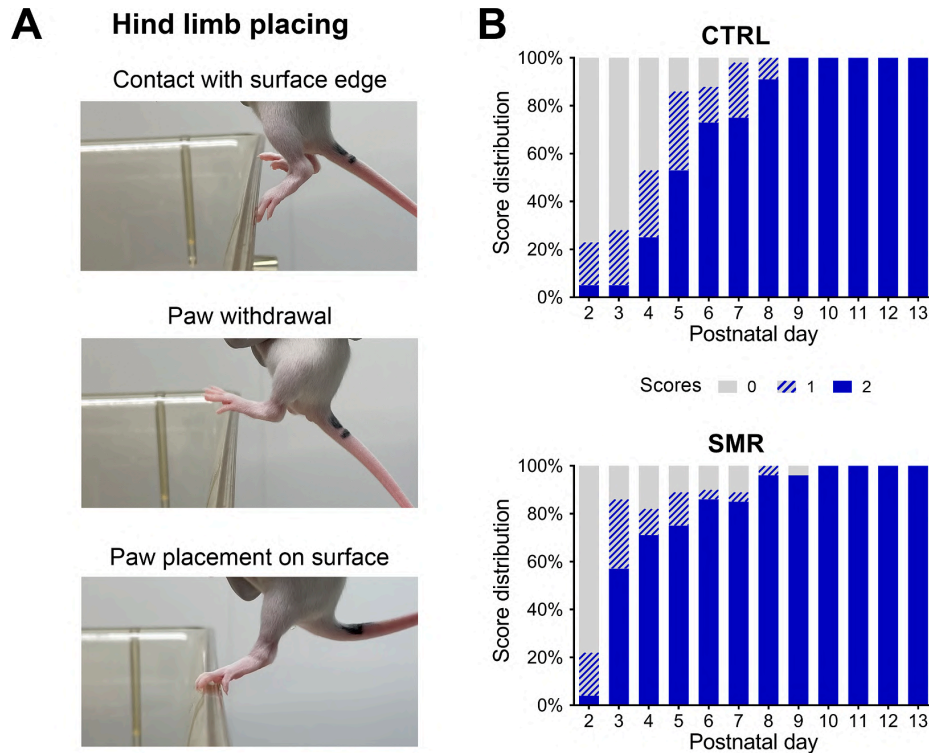


Fig. 5. Effect of SMR on hind limb placing. A. Photograph showing hind limb placing reflex on CTRL pup at P14. B. Stacked bar chart showing the distribution (%) of the scores from P2 to P13 for hind limb placing. Data were obtained in 35 CTRL and 30 SMR animals. Score 0, 1 and 2 correspond to a placing reflex observed in 0, 1 or 2 hind limb respectively.

3.2. Postural control is dependent on muscle maturation

In CTRL rats, we observed steps in postural support acquisition: the first milestone was reached at P4 where all pups exhibited walking-like movement (crawling) with limbs in exorotation but were unable to support their body weight, and the last step at P15 where all pups exhibited a mature posture with elevation of the pelvis, adduction of hind limbs and fluent locomotion. This observation is in accordance with Geisler et al. (1993) who described three periods in postural development and observed the acquisition of mature posture at P15. For SMR animals, a delay was observed in the acquisition of the two steps, leading to the appearance of a mature posture at a later age.

Postural development depends on several parameters such as the capacity of postural muscle to generate enough force to counteract gravitational force. We have shown a dramatic atrophy of the soleus postural muscle as soon as P8. Thus, the retardation in postural support in SMR rats might be the consequence of muscle weakness. However, in a previous study one (Canu et al., 2022), we have shown that despite a strong atrophy of the postural soleus muscle at P28, the specific force (tension / muscle wet weight) was unchanged. In addition, in vivo, the force developed by hind limb on the grip test was strongly reduced in SMR rats but when normalized to body weight, value was like CTRL. Thus, we formulate the hypothesis that the delay in mature posture acquisition also depends on the maturation of spinal network.

3.3. Development of complex motor behavior

Postural control is considered the limiting factor for complex motor behavior (Lelard et al., 2006; Westerga and Gramsbergen, 1993). Righting, cliff avoidance and negative geotaxis are tests that necessitate multisensory integration, involving in particular the vestibular system to

perceive head position (Altman and Sudarshan, 1975), and require muscle force for moving as well as a good motor coordination. The delay in the appearance of these reflexes and mature posture in SMR pups could suppose a motor deficit and/or a defect in the integration of sensory information. However, as already mentioned, force loss was moderate in SMR rats at P28 (Canu et al., 2022). Thus, we assume that abnormal proprioceptive input is more important than force development in affecting these specific motor behaviors. Video recording analysis has demonstrated that SMR pups exhibited erratic movements with poor interlimb coordination, which affects their capacity to turn back in the cliff avoidance and negative geotaxis tests.

Given the importance of spinal input in the experience-dependent maturation of spinal circuits, the role of proprioceptive afferent input should be questioned. Proprioceptive afferent fibers from muscle spindles report the variations in muscle length to the spinal cord through monosynaptic reflex. The spinal connections of Ia sensory input onto motoneurons are set up during the prenatal period; they exist at birth and they are strengthened postnatally (Imai and Yoshida, 2018). Thus, the monosynaptic reflex is functional at birth, and there is an activity-dependent refinement of the spinal circuitry in the early postnatal period. During SMR, the hind limbs are immobilized in extended position, and consequently, muscle spindles from extensor muscles (mostly postural) are not solicited. Mendelsohn et al. (2015) have shown in mice that genetically abolishing neurotransmission from proprioceptive sensory neurons onto motoneurons strongly affects the number and density of connections on synergist motoneurons as soon as P7.

Postnatal change in motoneuronal firing properties and excitability is also a key-factor for appearance of mature posture, in particular, differential maturation of motoneurons innervating the flexor and extensor muscles of the hind limbs (Vinay et al., 2002). To our knowledge, there is no evidence that this maturation is activity-dependent.

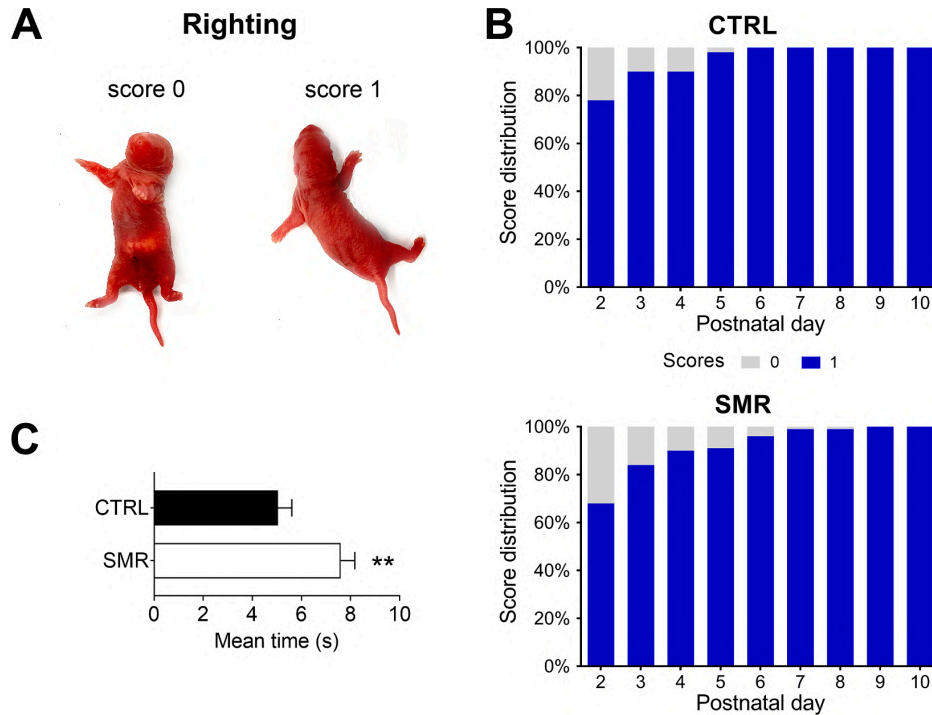


Fig. 6. Effect of SMR on righting reflex. A. Photograph showing righting reflex on a CTRL pup at P2. Score 0 corresponds to a pup that stayed in supine position. Score 1 corresponds to a pup that recover a prone position. B. Stacked bar chart showing the distribution (%) of the scores from P2 to P10 for body righting. Data were obtained in 40 CTRL and 70 SMR animals. C. Histogram showing the mean time for achieving the test for the two last essays (the reflex was considered as acquired when a rat succeeded for two consecutive days and individual was not tested anymore). **: $p < 0.01$, t -test.

However, sensory input from large diameter fibers, i.e. proprioceptive sensory information from muscle spindles, plays a substantial role in the morphological and physiological maturation of the motoneurons (Tahayori and Koceja, 2012). Therefore, SMR likely affects the maturation of sensorimotor connectivity and hence disrupts the development of sensorimotor integrative reflexes.

In addition, using genetic perturbation experiments, Basaldella et al. (2015) have demonstrated that interactions between the proprioceptive and vestibular system shape the organization of vestibular projections onto the spinal cord motoneurons. The vestibular system is effective from P1 and requires about 2 weeks to mature. The slow extensor soleus is the main target of vestibulospinal projections in wild-type mice. However, in *Egr3* mutant mice, that exhibit early postnatal degeneration of muscle spindles, leading to non-functional muscle spindle afferents, more vestibulospinal fibers connect to motoneurons innervating fast gastrocnemius muscle. Thus, proprioceptive input shapes vestibular projection to specific motoneuron subtypes. It is also established that hind limb proprioceptive input and vestibular information are integrated within vestibular nuclei in adult cat (McCall et al., 2021), but whether this integration is affected by an early sensorimotor restriction remains to be determined. However, functional interaction with proprioceptive circuitry is necessary to ensure smooth motor behavior, and these data demonstrate that an abnormal sensorimotor input induces an abnormal organization of spinal cord circuitry. It may explain why realization of complex motor behavior for offspring, such as cliff avoidance, righting or negative geotaxis, are delayed, and even when the reflex is acquired, it takes longer to complete in SMR pups.

3.4. Dam – pups interactions

The results highlighted in this study and in particular the delays in

the onset of reflexes were attributed to SMR. However, the role of maternal care can be considered. Indeed, at an early age, maternal care represents the main source of sensory and social stimulation. In addition, maternal separation early in life and handling are considered stressful (Bolton et al., 2017). Thus, a change in maternal care and/or pup stress could influence the onset of reflexes. Yang et al. (2021) have shown that when the pups were separated from the mother from P1 to P14, 6 h/day during the light phase, the percentage of animals validating the cliff avoidance test at P14 was lower in the group deprived of maternal care but on the other hand, no delay in the righting time nor in the reversal time for the negative geotaxis was observed. In the present study, the duration of the separation for immobilizing hind limbs did not exceed 15 min per day, and the CTRL rats were also separated from the mother and handled by the experimenter. Furthermore, neonatal handling in rats enhances licking/grooming behavior when pups are returned to the nest (González-Mariscal and Melo, 2017). Finally, we did not observe any change in the weight of adrenals at P15 and P28 (unpublished results), suggesting that there was no elevation in stress level due to SMR procedure.

The body weight was much lower in SMR rats than in CTRL ones. Other studies also found a lower weight of SMR pups (Canu et al., 2022; Delcour et al., 2018a; Delcour et al., 2018b). This result could be explained by difficulty in accessing the nipples for SMR pups that could lead to a decrease in food intake, due to the cast clutter or to motor deficits. Indeed, during the first 2 weeks of life, pups feed exclusively through breastfeeding. Furthermore, attachment to nipples has been shown to require different postural adjustments (Eilam and Smotherman, 1998) and we demonstrated here that SMR delays postural maturation. However, during the dark period, dams are more active and in consequence are less involved in maternal care (nursing, licking, grooming) than during the light period (Champagne et al., 2003; Ivy

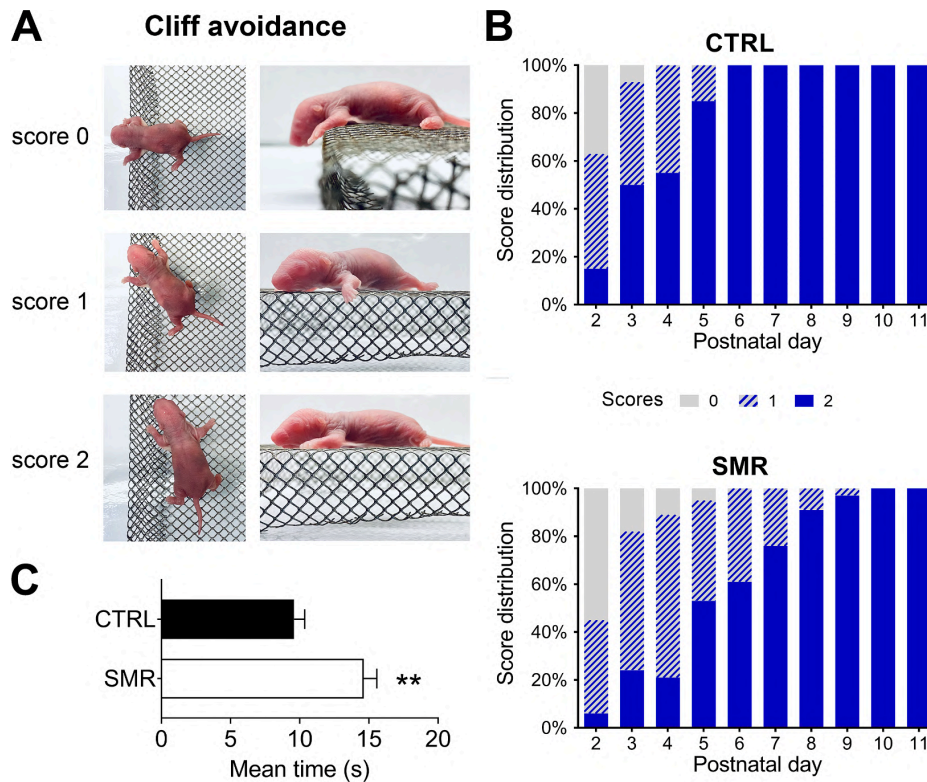


Fig. 7. Effect of SMR on cliff avoidance. A. Photograph showing cliff avoidance test on CTRL pup at P3. Score 0 corresponds to a pup that did not move or fell, score 1 was assigned when the pup tried to move away from the cliff and test was validated (score 2) when the pup completely turned away from the cliff. B. Stacked bar chart showing the distribution (%) of the scores from P2 to P11 for cliff avoidance. Data were obtained in 40 CTRL and 35 SMR animals. C. Histogram showing the mean time for achieving the test for the two last essays (the reflex was considered as acquired when a rat succeeded for two consecutive days and individual was not tested anymore). **: $p < 0.01$, t -test.

et al., 2008). Therefore, immobilizing pups during the dark period has less impact on their food intake. In addition, Champagne et al. (2003) reported no difference in growth of the offspring at P22 according to the maternal behavior (high or low licking/grooming–arched-back nursing).

4. Conclusion

These data suggest that the first postnatal weeks are important for sensory inputs integration and the maturation of reflexes. It is estimated that the brain of a rat pup from P1 to P10 has reached a cerebral maturation corresponding to that of the human fetus during the last trimester of gestation (Workman et al., 2013). These weeks correspond to a critical period during which significant cortical maturation occurs, where the spinal circuits are established and where the mono-innervation of the myofibers sets in (Bennett and Pettigrew, 1974). In SMR pups, sensorimotor disruption alters the structuring and maturation of the nervous system and leads to abnormal cortical connections (Delcour et al., 2018b; Stigger et al., 2011). This results in delays in neurodevelopmental reflexes, as observed in the present study. A delay in acquisition and disappearance of these primitive reflexes, associated with various motor disturbances, has been observed in several neuro-behavioral disorders including developmental coordination disorder, attention deficit hyperactivity disorders or autistic spectrum disorders (Melillo et al., 2022), suggesting that the SMR model is relevant to study motor development in these children. Furthermore, SMR pups exhibited a delay in acquisition of developmental milestones even though immobilization was discontinuous and lasted only 16 h per day. During the 8-

hour activity period, rats exhibited atypical movements, with “toe walking” and increased variations in gait kinematic parameters (Delcour et al., 2018a), that persist over time. Thus, our observations highlight the importance of both regular physical activity and proficient movement execution throughout childhood. Given the importance of physical activity for motor skill development and the strong relationship between motor competence and physical activity, further studies should be conducted to decipher the link between muscle and central nervous system. In particular, we have observed that FNDC5/irisin expression level in the soleus muscle exhibited a peak at P15 in control as in SMR rats (unpublished data). FNDC5/irisin is a protein expressed in several organs including the skeletal muscle in response to exercise, supposed to be a key actor of muscle-brain communication. In the hippocampus, irisin induces the expression of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Wrann et al., 2013), a pivotal neurotrophin for brain development (Kowiński et al., 2018). A better understanding of mechanisms involved in the delay in neurodevelopmental reflexes could be useful to develop countermeasures to allow a proper maturation of primitive reflexes in children with an abnormal/atypical sensorimotor experience, which is the prerequisite for further acquisition of efficient motor skill performance.

5. Experimental procedure

5.1. Animals

Experiments were performed on CD-Sprague-Dawley rats. Animals were housed in standard cages under adequate humidity, temperature,

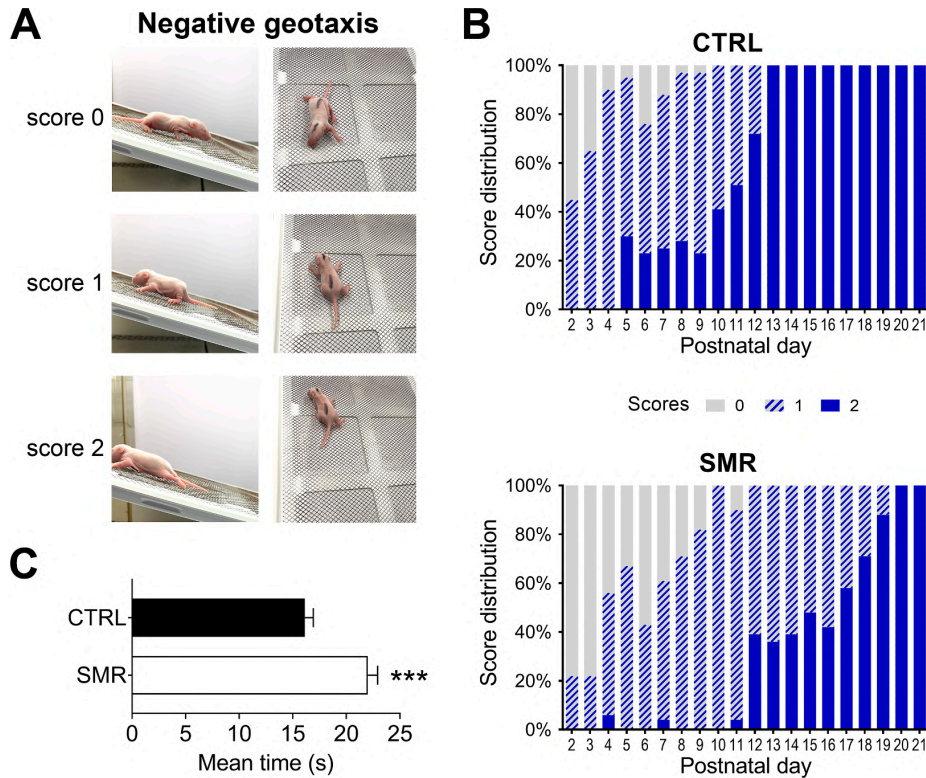


Fig. 8. Effect of SMR on negative geotaxis. A. Photograph showing negative geotaxis test (slope = 25°) on a CTRL pup at P10. Score 0 corresponds to a pup that did not move, score 1 to a pup that turned and the test was achieved (score 2) when the pup turned and climbed. B. Stacked bar chart showing the distribution (%) of the scores from P2 to P21 for negative geotaxis. Data were obtained in 40 CTRL and 30 SMR animals. C. Histogram showing the mean time for achieving the test for the two last assays (the reflex was considered as acquired when a rat succeeded for two consecutive days and individual was not tested anymore). ***: $p < 0.001$, t -test.

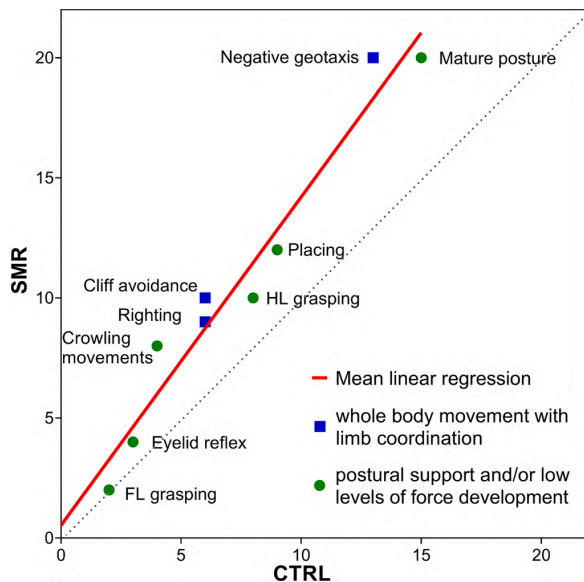


Fig. 9. Delay of primary reflexes in SMR vs CTRL rats. The figure shows that reflexes were achieved later in SMR rats, and the higher the age of acquisition, the greater the delay. The slope is 1.37 ± 0.12 (different from 1, $p < 0.01$).

and light conditions (22 °C, 51 % humidity) with a 12:12-h light–dark cycle. They had free access to water and food. Female and male were purchased from Charles River Laboratories (L’Arbresle, France). Following a 7-day acclimatization, a male was placed in a cage with 2 nulliparous females aged between 90 and 120 days each evening. After mating with a male rat (verified by a vaginal lavage containing sperm), pregnant female rats were housed into individual cages. Parturition day was P1. Pups were weighted when birth was detected and after their first feed. Females were examined for litters regularly from 8 AM to 6 PM, giving a 0-to-14-hour variability in actual age. Pups whose weight at birth was below 5.5 g (i.e. under the 10th percentile) were considered growth retarded and were excluded. Pup’s sex was then determined and litter size was adjusted to 10 pups per dam (5 males + 5 females, as possible) to assure a certain equality in feed intake and growth rate. Pups were identified by fur or tail marking using a non-toxic black Permanent marker pen (NN50, Pentel pen). Litters were then assigned to control (CTRL) or sensorimotor restriction (SMR) group. Body weight of pups was assessed daily from P2 to P28 between 8 and 9 AM, i.e. just after cast removal for the SMR group (using a Kern S72 precision balance, $d = 0.1$ g). We used a total of 40 CTRL and 70 SMR rats (58 males and 52 females), obtained from respectively 4 and 7 litters. Although it is clear that there is a high degree of correlation within the litter (all litter members being subject to the same genetic, nutritional and maternal variables), each subject was treated as an individual (Fox, 1965). In another series of rats (20 CTRL and 20 SMR), pups were euthanatized at P8, P15, P21 and P28 and soleus muscle was removed and weighted.

Animal manipulation were performed according to the recommendation of the European Communities Council Directive 2010/63/UE and received agreement of the Regional Committee on the Ethics of Animal

Experiments of Haut de France region (CEEA 75, reference number: APAFIS#2021-020818231865). All efforts were made to minimize the number of animals and their suffering.

5.2. Hind limb immobilization

In the SMR group, pups were subjected to transient hind limb immobilization from P1 to P28 for 16 h/day during the dark phase of day, according to Delcour's model (2018a). Briefly, hind limbs were immobilized in extended position with a cast whose size was adapted to the pup growth. These casts did not prevent pups from urinating, defecating or receiving maternal care. Animals were restricted in their movements from 16 PM to 8 AM. The casts were then removed from 8 AM to 16 PM so that pups could move freely for 8 h/day. Protocols were optimized in order to minimize mother/pups separation that did not exceed 15 min per day. CTRL rats were also manipulated in the same way.

5.3. Developmental tests

From P1 to P28, sensorimotor development was observed in order to determine the age of onset of the main stages of neonatal development. Sensorimotor tests were performed between 9:00 and 11:00 (righting, posture, negative geotaxis, cliff avoidance) and between 16:00 and 17:00 (eyelid reflex, grasping, placing) in the housing room or next to it. To avoid hypothermia, rat pups were tested under a warm lamp. Tests were performed daily until the reflex was acquired. A reflex was considered acquired if the animal obtained the maximum score on two consecutive days. The following description of tests is adapted from Fox (1965) and Lubics et al. (2005).

Eye opening. Eyelids were observed daily from P10. The score was 0 if no eyelid was opened, 1 if one eyelid was opened and 2 if both eyelids were opened (Fig. 2A).

Eyelid reflex. The eyelid was gently touched with the rounded end of a metallic flexible rod. The score was 0 if there was no eyelid contraction, 1 if there was the contraction of one eyelid and 2 if the two eyelids contracted.

Posture. The animal was placed on a non-slippery surface and the posture was observed. The score was 0 if the pup did not move. An immature posture (score 1) was reflected by dragging of the abdomen when moving, and perpendicular pointing of both fore paws and hind paws relative to the body (Fig. 3A). A mature posture (score 2) was acquired when the pup can lift the abdomen from the surface and both fore paws and hind paws were pointed straight, or parallel to the body, when moving.

Hind limb/fore limb grasping. The palm (fore limb) or sole (hind limb) were touched with a thin rod (with a slight pressure). Successful grasping of the rod appeared as flexion of the digits around the rod (Fig. 4A). The score was 0 if there was no grasping, 1 if the grasping was successful by one paw only and 2 if the grasping was successful by both paws.

Hind limb placing. The back of the foot was touched with the edge of a flat surface while the animal was suspended by the torso (Fig. 5A). A correct placing reflex was achieved when the rat first withdrew the hind limb and then placed it down on that surface. The score was 0 if the reflex was not successful, 1 if the reflex was successful for 1 leg and 2 if the reflex was successful by both legs.

Righting. The pup was held in a supine position with all four paws upright. Righting was achieved (score 1) when the pup was able to roll over to recover a prone position (Fig. 6A). A maximum of 15 s was given to each pup to achieve this goal.

Cliff avoidance. The pup was placed at the edge of a flat surface with the fore paws and snout were over the edge (Fig. 7A). The experimenter's hand was placed under the cliff to catch the pup if it fell. The score was 0 if the pup did not move or fell, 1 if it tried to move away from the cliff and 2 if it completely turned away from the edge of the cliff in a

maximum of 30 s.

Negative geotaxis. The rat pup was placed head down on a 25°-inclined platform covered with a fine wire grid (4 mm mesh size). The score was 0 if the pup did not move, 1 if the pup turned and 2 if it turned and climbed up and reached the upper rim (Fig. 8A). A maximum of 30 s was given to each pup to achieve this goal.

5.4. Data analysis

Statistical analyses were performed using Prism Version 8.4.3 (GraphPad Software, San Diego, US) and the IBM SPSS version 27.0 (IBM Corp, Armonk, New York, US). Quantitative data are presented as mean \pm SEM. Data normality was determined with the Shapiro-Wilk test. Body weight (BW), muscle wet weight (MWW) and MWW/BW were compared using linear mixed models (fixed effects: group, sex, day; group \times sex interaction). The residuals were analyzed, with the normality assumption always being met except for BW. Thus, this parameter was investigated with a multiple linear regression model. Reflex ontogeny was analyzed by comparing the mean score of CTRL and SMR groups. To investigate the effects of group, sex, and day, and the interaction between group and sex, on the score for developmental reflexes, the data were submitted to a multiple linear regression model (with scores as dependent variable and day as covariate). Multiple t-tests with correction for multiple comparisons using the Holm-Sidak method were then conducted to determine differences between groups for each day. We also conducted t-tests for comparing time to achieve the test (righting, cliff avoidance and negative geotaxis). Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant, and $p < 0.1$ were reported as a tendency.

Funding

This study was funded by Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, la Fondation Motrice, Lille University.

CRediT authorship contribution statement

Orlane Dupuis: Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Writing – original draft. **Melanie Van Gaever:** Investigation. **Valerie Montel:** Investigation. **Julie Dereumetz:** Investigation. **Jacques-Olivier Coq:** Conceptualization, Resources, Writing – review & editing. **Marie-Helene Canu:** Conceptualization, Formal analysis, Investigation, Project administration, Resources, Supervision, Visualization, Writing – original draft. **Erwan Dupont:** Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Writing – review & editing.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgements

Experiments were performed in the Eurasport facility of Lille University. The authors are grateful to Elodie Lespagnol for her assistance in statistical analysis, and to Elise Hostaux (undergraduate student) and Julien Girardie (graduate student) for their technical help.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148773>.

[org/10.1016/j.brainres.2024.148773](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148773).

References

Altman, J., Sudarshan, K., 1975. Postnatal development of locomotion in the laboratory rat. *Anim. Behav.* 23, 896–920.

Basaldella, E., Takeoka, A., Sigrist, M., Arber, S., 2015. Multisensory signaling shapes vestibulo-motor circuit specificity. *Cell* 163, 301–312.

Bennett, M.R., Pettigrew, A.G., 1974. The formation of synapses in striated muscle during development. *J. Physiol.* 241, 515–545.

Bolton, J.L., Molet, J., Ivy, A., Baram, T.Z., 2017. New insights into early-life stress and behavioral outcomes. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 14, 133–139.

Booth, F.W., Roberts, C.K., Laye, M.J., 2012. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr. Physiol.* 2, 1143–1211.

Canu, M.H., Fourneau, J., Coq, J.O., Dannhoffer, L., Cieniewski-Bernard, C., Stevens, L., Bastide, B., Dupont, E., 2019. Interplay between hypoactivity, muscle properties and motor command: how to escape the vicious deconditioning circle? *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 62, 122–127.

Canu, M.H., Montel, V., Dereumetz, J., Marqueste, T., Decherchi, P., Coq, J.O., Dupont, E., Bastide, B., 2022. Early movement restriction deteriorates motor function and soleus muscle physiology. *Exp. Neurol.* 347, 113886.

Champagne, F.A., Francis, D.D., Mar, A., Meaney, M.J., 2003. Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiol. Behav.* 79, 359–371.

Clarac, F., Brocard, F., Vinay, L., 2004. The maturation of locomotor networks. *Prog. Brain Res.* 143, 57–66.

Coq, J.O., Strata, F., Russier, M., Safadi, F.F., Merzenich, M.M., Byl, N.N., Barbe, M.F., 2008. Impact of neonatal asphyxia and hind limb immobilization on musculoskeletal tissues and S1 map organization: implications for cerebral palsy. *Exp. Neurol.* 210, 95–108.

Coq, J.O., Kochmann, M., Lacerda, D.C., Khalki, H., Delcour, M., Toscano, A.E., Cayetanot, F., Barbe, M.F., Coq, J.O., 2018a. Early movement restriction leads to developmental coordination disorder: development of preclinical rat models corresponding to recent epidemiological changes. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 63, 422–430.

Delcour, M., Massicotte, V.S., Russier, M., Bras, H., Peyronnet, J., Canu, M.H., Cayetanot, F., Barbe, M.F., Coq, J.O., 2018a. Early movement restriction leads to enduring disorders in muscle and locomotion. *Brain Pathol.* 28, 889–901.

Delcour, M., Russier, M., Castets, F., Turle-Lorenzo, N., Canu, M.H., Cayetanot, F., Barbe, M.F., Coq, J.O., 2018b. Early movement restriction leads to maladaptive plasticity in the sensorimotor cortex and to movement disorders. *Sci. Rep.* 8, 16328.

Donatelle, J.M., 1977. Growth of the corticospinal tract and the development of placing reactions in the postnatal rat. *J. Comp. Neurol.* 175, 207–231.

Eilam, D., Smotherman, W.P., 1998. How the neonatal rat gets to the nipple: common motor modules and their involvement in the expression of early motor behavior. *Dev. Psychobiol.* 32, 57–66.

Fox, W.M., 1965. Reflex-ontogeny and behavioural development of the mouse. *Anim. Behav.* 13, 234–241.

Geisler, H.C., Westerga, J., Gramsbergen, A., 1993. Development of posture in the rat. *Acta Neurobiol. Exp. (wars)* 53, 517–523.

González-Mariscal, G., Melo, A.L., 2017. Bidirectional effects of mother-young contact on the maternal and neonatal brains. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1015, 97–116.

Hadders-Algra, M., 2018. Early human motor development: from variation to the ability to vary and adapt. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 90, 411–427.

Harding, S.M., Singh, N.J., Walton, K.D., 2017. A sensitive period for the development of motor function in rats: a microgravity study. *Gravitational Space Res.* 5, 57–79.

Hotting, K., Roder, B., 2013. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 2243–2257.

Imai, F., Yoshida, Y., 2018. Molecular mechanisms underlying monosynaptic sensory-motor circuit development in the spinal cord. *Dev. Dyn.* 247, 581–587.

Ivy, A.S., Brunson, K.L., Sandman, C., Baram, T.Z., 2008. Dysfunctional nurturing behavior in rat dams with limited access to nesting material: a clinically relevant model for early-life stress. *Neuroscience* 154, 1132–1142.

Jakovovits, A.A., 2009. Grasping activity in utero: a significant indicator of fetal behavior (the role of the grasping reflex in fetal ethology). *J. Perinat. Med.* 37, 571–572.

Jamon, M., 2006. The early development of motor control in neonate rat. *Comptes Rendus Palevol.* 5, 657–666.

Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A., Moryś, J., 2018. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *CellMol Neurobiol.* 38, 579–593.

Laliberte, A.M., Farah, C., Steiner, K.R., Tariq, O., Bui, T.V., 2021. Changes in sensorimotor connectivity to di3 interneurons in relation to the postnatal maturation of grasping. *Front. Neural Circuits* 15, 768235.

Lelard, T., Jamon, M., Gasc, J.P., Vidal, P.P., 2006. Postural development in rats. *Exp. Neurol.* 202, 112–124.

Lubics, A., Reglodi, D., Tamás, A., Kiss, P., Szalai, M., Szalontay, L., Lengvári, I., 2005. Neurological reflexes and early motor behavior in rats subjected to neonatal hypoxic-ischemic injury. *Behav. Brain Res.* 157, 157–165.

Luhmann, H.J., Sinning, A., Yang, J.W., Reyes-Puerta, V., Stüttgen, M.C., Kirischuk, S., Kilb, W., 2016. Spontaneous neuronal activity in developing neocortical networks: from single cells to large-scale interactions. *Front. Neural Circuits* 10, 40.

Martin, J.H., Friel, K.M., Salimi, I., Chakrabarty, S., 2007. Activity- and use-dependent plasticity of the developing corticospinal system. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31, 1125–1135.

McCall, A.A., Miller, D.M., Balaban, C.D., 2021. Integration of vestibular and hindlimb inputs by vestibular nucleus neurons: multisensory influences on postural control. *J. Neurophysiol.* 125, 1095–1110.

Melillo, R., Leisman, G., Machado, C., Machado-Ferrer, Y., Chinchilla-Acosta, M., Kamgang, S., Melillo, T., Carmeli, E., 2022. Retained primitive reflexes and potential for intervention in autistic spectrum disorders. *Front. Neurol.* 13, 922322.

Mendelsohn, A.L., Simon, C.M., Abbott, L.F., Mentis, G.Z., Jessell, T.M., 2015. Activity regulates the incidence of heteronymous sensory-motor connections. *Neuron* 87, 111–123.

Nguyen, A.T., Armstrong, E.A., Yager, J.Y., 2017. Neurodevelopmental reflex testing in neonatal rat pups. *J. Vis. Exp.*

Paquet, A., Olliac, B., Golse, B., Vainre-Douret, L., 2019. Nature of motor impairments in autism spectrum disorder: a comparison with developmental coordination disorder. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 41, 1–14.

Robinson, S.R., Blumberg, M.S., Lane, M.S., Kreber, L.A., 2000. Spontaneous motor activity in fetal and infant rats is organized into discrete multilimb bouts. *Behav. Neurosci.* 114, 328–336.

Stigger, F., Felizzola, A.L., Kronbauer, G.A., Couto, G.K., Achaval, M., Marcuzzo, S., 2011. Effects of fetal exposure to lipopolysaccharide, perinatal anoxia and sensorimotor restriction on motor skills and musculoskeletal tissue: implications for an animal model of cerebral palsy. *Exp. Neurol.* 228, 183–191.

Strata, F., Coq, J.O., Byl, N., Merzenich, M.M., 2004. Effects of sensorimotor restriction and anoxia on gait and motor cortex organization: implications for a rodent model of cerebral palsy. *Neuroscience* 129, 141–156.

Tahayori, B., Koceja, D.M., 2012. Activity-dependent plasticity of spinal circuits in the developing and mature spinal cord. *Neural Plast.* 2012, 964843.

Vainre-Douret, L., Lalanne, C., Golse, B., 2016. Developmental coordination disorder, an umbrella term for motor impairments in children: nature and co-morbid disorders. *Front. Psychol.* 7.

Valkenborghs, S.R., Noetel, M., Hillman, C.H., Nilsson, M., Smith, J.J., Ortega, F.B., Lubans, D.R., 2019. The impact of physical activity on brain structure and function in youth: a systematic review. *Pediatrics* 144.

Vinay, L., Brocard, F., Pflieger, J.F., Simeoni-Alias, J., Clarac, F., 2000. Perinatal development of lumbar motoneurons and their inputs in the rat. *Brain Res. Bull.* 53, 635–647.

Vinay, L., Brocard, F., Clarac, F., Norreel, J.C., Pearlstein, E., Pflieger, J.F., 2002. Development of posture and locomotion: an interplay of endogenously generated activities and neurotrophic actions by descending pathways. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 40, 118–129.

Visco, D.B., Manhães-de-Castro, R., da Silva, M.M., Costa-de-Santana, B.J.R., Dos Santos, P., Junior, J., Saavedra, L.M., de Lemos, M., Valdéz-Alarcón, J.J., Lagranha, C.J., Guzman-Quevedo, O., Torner, L., Toscano, A.E., 2024. Neonatal kaempferol exposure attenuates impact of cerebral palsy model on neuromotor development, cell proliferation, microglia activation, and antioxidant enzyme expression in the hippocampus of rats. *Nutr. Neurosci.* 27, 20–41.

Walton, K.D., Lieberman, D., Llinas, A., Begin, M., Llinas, R.R., 1992. Identification of a critical period for motor development in neonatal rats. *Neuroscience* 51, 763–767.

Westerga, J., Gramsbergen, A., 1993. Development of locomotion in the rat: the significance of early movements. *Early Hum. Dev.* 34, 89–100.

Workman, A.D., Charvet, C.J., Clancy, B., Darlington, R.B., Finlay, B.L., 2013. Modeling transformations of neurodevelopmental sequences across mammalian species. *J. Neurosci.* 33, 7368–7383.

World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentify%2f1516623224> Accessed 13 April 2023.

Wrann, C.D., White, J.P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., Lin, J. D., Greenberg, M.E., Spiegelman, B.M., 2013. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1alpha/FNDC5 pathway. *CellMetab* 18, 649–659.

Yang, R., Zhang, M., Xue, Y., Yang, R., Tang, M., Dang, R., 2021. Effects of maternal deprivation stress and maternal dietary of n-3 polyunsaturated fatty acids on the neurobehavioral development of male offspring. *Nutr. Neurosci.* 24, 865–872.

Zafeiriou, D.I., 2004. Primitive reflexes and postural reactions in the neurodevelopmental examination. *Pediatr. Neurol.* 31, 1–8.

VI) Résultats complémentaires - Comparaison des souches OFA et CD

Au cours de la première année de thèse, nous avons été contactés par notre fournisseur d'animaux pour nous informer que la souche de rats Sprague Dawley OFA ne serait plus produite. Une souche de remplacement nous a été proposée : Sprague Dawley CD. Aussi, nous avons décidé de réaliser une série de tests afin de comparer l'évolution du poids corporel et l'âge d'apparition des réflexes neurodéveloppementaux des souches OFA et CD.

A) Évolution du poids corporel

Trois portées de la souche OFA et 2 portées de la souche CD ont été utilisées en configuration 50% CTRL/50% RSM. L'évolution du poids corporel est similaire pour les rats CTRL des deux souches. En effet, à P28, les CTRL-OFA pèsent 94.4 ± 1.9 g et les CTRL-CD 96.5 ± 1.3 g (n.s., Tukey). En revanche, pour les groupes RSM, l'évolution du poids corporel est plus rapide pour la souche CD. Cette différence devient significative à partir de P7 ($p < 0.05$, Tukey). À P28, le poids des rats RSM-CD est supérieur de 16% par rapport au poids des animaux RSM-OFA ($p < 0.001$, Tukey).

Comme vu précédemment (Etude 1), la croissance des rats RSM est plus lente que celle des rats CTRL. Pour la souche OFA, la différence de poids corporel entre CTRL et RSM devient significative dès P7 ($p < 0.01$, Tukey) contre P9 ($p < 0.05$, Tukey) pour la souche CD (figure 49).

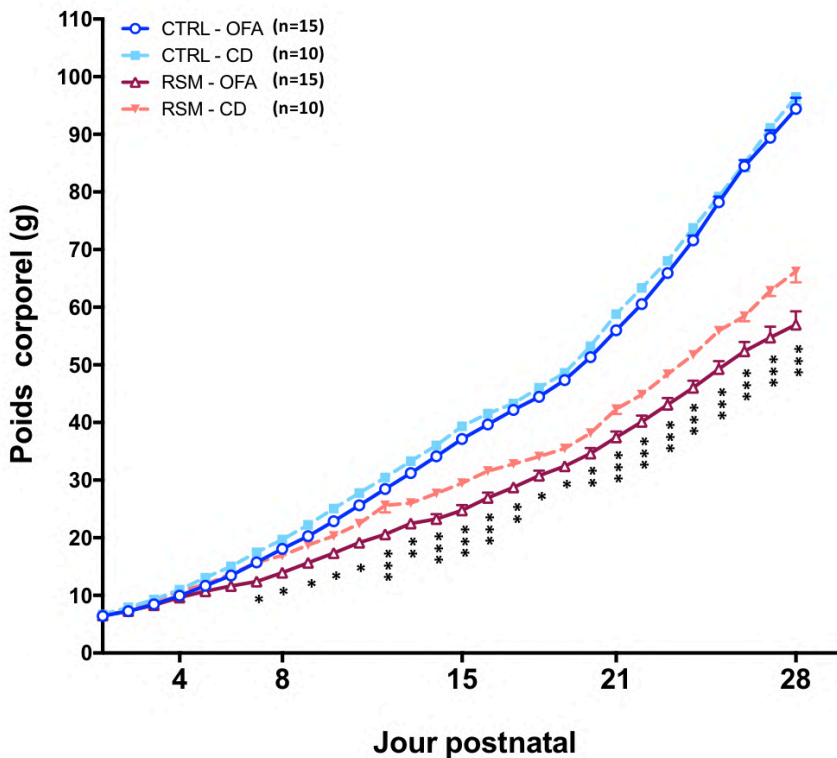


Figure 49 : Effets de la souche sur l'évolution du poids corporel (g) de P1 à P28.

Le poids corporel des rats des différents groupes est relevé chaque jour de P1 à P28. L'effectif (n) est indiqué pour chaque groupe. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ RSM-OFA vs. RSM-CD (two-way ANOVA, Tukey).

B) Analyse des réflexes neurodéveloppementaux

Les animaux CTRL des deux souches valident le réflexe oculaire à P4 et ouvrent les yeux à P16. Les rats CTRL-CD acquièrent certains réflexes plus tardivement que les rats CTRL-OFA : redressement (+1j), agrippement des membres postérieurs (+1j), placement (+4j), géotaxie négative (+2j) et posture (+2j). L'agrippement des membres antérieurs et l'évitement de la falaise sont, en revanche, validés plus précocement dans le groupe CTRL-CD (un jour plus tôt pour les 2 tests) (**figure 50-A**).

En ce qui concerne les animaux RSM, certains tests sont validés plus précocement pour la souche CD : l'ouverture des yeux (-2j), le réflexe oculaire (-1j) et l'agrippement des membres antérieurs (-1j) (**figure 50-B**). En revanche, pour tous les autres réflexes, un retard d'apparition est observé pour les animaux RSM-CD pouvant aller jusqu'à 6 jours (redressement : +2j, agrippement des membres postérieurs : +3j, placement : +6j, évitement de la falaise : +1j, posture : +2j et géotaxie négative : +2j).

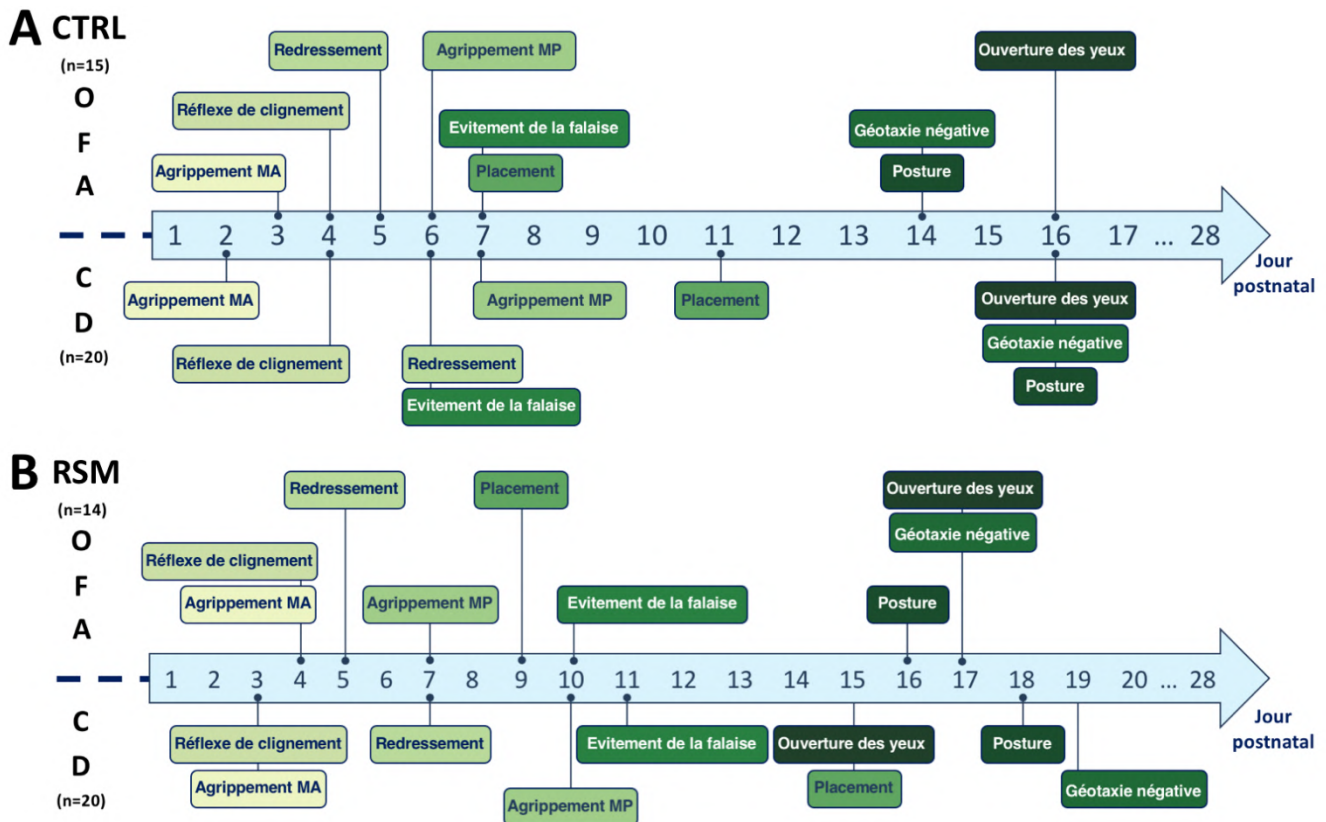


Figure 50 : Effets de la souche sur l'apparition des réflexes neurodéveloppementaux des animaux CTRL (A) et RSM (B). Les tests sensorimoteurs sont réalisés chaque jour sur l'ensemble des animaux. Le réflexe est validé lorsque l'animal obtient le score maximal sur 2 jours consécutifs. La figure représente le jour où 100% des animaux atteignent le score maximal. L'effectif (n) est indiqué pour chaque groupe. MA : membres antérieurs, MP : membres postérieurs.

C) Conclusion

Nos données montrent que la souche animale impacte l'évolution du poids corporel chez les animaux RSM, sans différence pour les animaux CTRL. En revanche, la souche animale semble influencer l'apparition des différents réflexes neurodéveloppementaux, que les animaux soient CTRL ou RSM. Si l'on compare nos données sur la souche Sprague-Dawley avec les données de la littérature sur les souches Wistar et Long-Evans, des différences sont retrouvées (Black et al., 2015; Lubics et al., 2005; Nguyen et al., 2017; Rousset et al., 2013). En effet, si l'ouverture des yeux apparaît en moyenne à P15 pour les 3 souches (**tableau 7**), l'acquisition d'une posture mature semble plus précoce pour les animaux Sprague-Dawley par rapport aux Long-Evans. Pour l'ensemble des réflexes neurodéveloppementaux, les animaux Long-Evans et Sprague-Dawley suivent une évolution similaire, avec des acquisitions plus précoces des différents réflexes par rapport aux animaux Wistar (**tableau 7**). De plus, le protocole d'évaluation (temps laissé aux animaux pour réaliser le test...), les critères de validation (nombre de jours consécutifs de réussite...) ou encore l'expérimentateur semblent être des critères importants pouvant expliquer les disparités reportées dans des études portant sur des animaux issus d'une même souche (Lubics et al., 2005; Rousset et al., 2013). D'autres auteurs démontrent également que les animaux d'une même souche mais issus de fournisseurs différents n'évoluent pas de la même façon et présentent des caractéristiques de croissance différentes (poids corporel, poids d'organes...) (Brower et al., 2015). De plus, nous avons constaté que les femelles de la souche CD tolèrent moins bien les dispositifs d'immobilisation et ont tendance à isoler certains ratons. Même si ces considérations ne sont basées que sur des observations, on ne peut exclure que ce comportement maternel influe sur le développement du raton. D'autres auteurs ont déjà démontré l'influence de l'environnement périnatal sur l'apparition des réflexes neurodéveloppementaux (Horvath et al., 2015).

	Wistar		Long-Evans		Srague-Dawley	Sprague-Dawley
	Rousset et al., 2013	Lubics et al., 2005	Black et al., 2015	Nguyen et al., 2016	OFA	CD
Ouverture des yeux	15,2 ± 0,2	14,6 ± 0,2	16,2 ± 0,5	16,0 ± 0,2	15,5 ± 0,1	14,7 ± 0,1
Posture	X	X	14,3 ± 0,6	15,6 ± 0,5	13,7 ± 0,1	13,5 ± 0,2
Réflexes neurodéveloppementaux						
Agrippement membres antérieurs	12,7 ± 0,3	6,3 ± 0,4	2,9 ± 0,3	3,0 ± 0,0	2,2 ± 0,4	2,0 ± 0,0
Agrippement membres postérieurs	16,5 ± 0,2	8,2 ± 0,3	4,3 ± 0,9	3,6 ± 0,3	4,9 ± 0,2	3,8 ± 0,2
Placement membres postérieurs	20,3 ± 0,3	20,2 ± 0,4	5,5 ± 1,2	4,3 ± 0,1	5,1 ± 0,4	5,7 ± 0,3
Redressement	1,3 ± 0,1	X	X	4,9 ± 0,5	2,9 ± 0,3	2,6 ± 0,2
Cliff avoidance	X	X	6,6 ± 0,7	4,4 ± 0,2	4,9 ± 0,4	3,8 ± 0,2
Géotaxie négative	X	11,0 ± 0,4	X	X	12,3 ± 0,3	10,4 ± 0,5
Réflexe de clignement	4,5 ± 0,4	12,4 ± 0,5	X	X	2,7 ± 0,2	2,3 ± 0,1

Tableau 7 : Effets de la souche sur l'apparition des réflexes neurodéveloppementaux des animaux CTRL – comparaison avec la littérature.

Nos données concernant les réflexes neurodéveloppementaux sur les animaux CTRL Sprague-Dawley sont comparées avec les données de la littérature sur les souches Wistar et Long-Evans. Pour chaque test, les données sont présentées selon le jour moyen d'apparition ± S.E.M

Étude 3 : Conséquences d'une situation de restriction sensorimotrice sur l'irisine et le BDNF, acteurs importants dans le dialogue muscle-cerveau

Principaux résultats de l'étude 3

Une situation de restriction sensorimotrice induit :

- Une augmentation de FNDC5/irisine dans le SOL, le plasma et certaines structures cérébrales.
- Une augmentation de cathepsine B dans le SOL et l'EDL.
- Une augmentation de BDNF uniquement dans l'hippocampe, à P8.

I) Introduction

Les mécanismes par lesquels l'activité physique exerce des effets bénéfiques sur les organes, et en particulier sur le cerveau, restent mal connus. Cependant, des études menées chez l'Homme et l'animal démontrent que ces effets bénéfiques sont, en partie, médiés par des changements dans l'environnement systémique. Dernièrement, l'intérêt s'est porté sur les myokines, molécules produites, exprimées et libérées par les fibres musculaires et exerçant des effets autocrines, paracrines ou endocrines (Boström et al., 2013; Pedersen et al., 2003). Parmi ces myokines, l'irisine, découverte en 2012, est sécrétée par les muscles squelettiques en réponse à l'activité physique (Boström et al., 2013). Après le clivage de la protéine membranaire *Fibronectin Type 3 Domain Containing 5* (FNDC5), l'irisine est sécrétée dans le plasma et est notamment capable de traverser la BHE et d'induire l'expression de BDNF dans l'hippocampe (Islam et al., 2021; Lourenco et al., 2019; Wrann et al., 2013). L'irisine semble donc être un médiateur important dans le dialogue muscle-cerveau.

Cependant, à ce jour, la plupart des études menées sur les myokines et leurs effets ont principalement été menées chez l'adulte, dans des conditions d'exercice physique. En revanche, les effets de l'hypoactivité au cours du développement sur les taux de myokines sont encore très peu voire non explorés. L'hypothèse initiale de notre étude est que les niveaux d'irisine seraient plus faibles chez les animaux RSM.

Ainsi, l'objectif de ce travail est de déterminer si une situation de RSM affecte le dialogue muscle-cerveau en étudiant l'expression de FNDC5/irisine à différents niveaux :

- 1) Les muscles des pattes postérieures : le *soleus* (SOL, muscle lent), l'*extensor digitorum longus* (EDL, muscle rapide) et le *tibialis anterior* (TA) ;
- 2) Les fluides : plasma et liquide cébrospinal (LCS) ;
- 3) Diverses structures cérébrales impliquées dans les fonctions motrices (cortex sensorimoteur et striatum) ou cognitives (cortex préfrontal et hippocampe).

Les taux de BDNF sont également mesurés dans ces mêmes structures cérébrales.

II) Matériel et méthodes

Les tissus et les liquides ont été prélevés à P8, P15, P21 et P28, chez les deux sexes. L'expression de FNDC5 dans les muscles des pattes postérieures ainsi que FNDC5 et BDNF dans les structures cérébrales a été quantifiée par *Western Blot*. Dans le plasma et le LCS, les taux d'irisine ont été quantifiés par des tests ELISA. (Voir Matériel et Méthodes, V) Analyses moléculaires).

III) Principaux résultats

Cette troisième étude a montré que :

- (1) Dans les muscles des pattes postérieures, la RSM induit une augmentation des taux de FNDC5/irisine dans le SOL à partir de P15 et jusque P28, sans modification des taux de cette protéine dans les autres muscles.
- (2) Dans les fluides, la RSM induit une augmentation de la concentration en irisine dans le plasma à P8, P21 et P28 sans différence à P15. Aucune différence significative n'est retrouvée dans le LCS, quel que soit l'âge.
- (3) Dans les structures cérébrales, la RSM induit une augmentation des taux de FNDC5/irisine à P15 dans le cortex préfrontal et le striatum. Les taux sont également significativement augmentés dans l'hippocampe à P15 et P21. En revanche, une diminution est constatée dans le cortex préfrontal à P28.
- (4) La RSM n'impacte pas les taux de BDNF dans le cortex préfrontal, le cortex sensorimoteur et le striatum. Dans l'hippocampe, une augmentation significative est observée à P8.

IV) Article

Early Movement Restriction Affects FNDC5/Irisin and BDNF Levels in Rat Muscle and Brain

Dupuis, O., Girardie, J., Van Gaever, M., Garnier, P., Coq, J. O., Canu, M. H., & Dupont, E. (2024). Early Movement Restriction Affects FNDC5/Irisin and BDNF Levels in Rat Muscle and Brain. *International journal of molecular sciences*, 25(7), 3918. <https://doi.org/10.3390/ijms25073918>



Article

Early Movement Restriction Affects FNDC5/Irisin and BDNF Levels in Rat Muscle and Brain

Orlane Dupuis¹, Julien Girardie¹ , Mélanie Van Gaever¹, Philippe Garnier^{2,3}, Jacques-Olivier Coq^{4,5}, Marie-Hélène Canu^{1,*} and Erwan Dupont¹

¹ Univ. Lille, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ULR 7369, URePSSS—Unité de Recherche Pluridisciplinaire Sport Santé Société, F-59000 Lille, France; julien.girardie@univ-lille.fr (J.G.); erwan.dupont@univ-lille.fr (E.D.)

² INSERM UMR1093-CAPS, Université Bourgogne Franche-Comté, UFR Des Sciences de Santé, F-21000 Dijon, France

³ Département Génie Biologique, IUT, F-21000 Dijon, France

⁴ Institut des Sciences du Mouvement, UMR7287, Aix-Marseille Université, F-13000 Marseille, France; jacques-olivier.coq@univ-amu.fr

⁵ Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), UMR7287, F-13000 Marseille, France

* Correspondence: marie-helene.canu@univ-lille.fr

Abstract: Interaction with the environment appears necessary for the maturation of sensorimotor and cognitive functions in early life. In rats, a model of sensorimotor restriction (SMR) from postnatal day 1 (P1) to P28 has shown that low and atypical sensorimotor activities induced the perturbation of motor behavior due to muscle weakness and the functional disorganization of the primary somatosensory and motor cortices. In the present study, our objective was to understand how SMR affects the muscle–brain dialogue. We focused on irisin, a myokine secreted by skeletal muscles in response to exercise. FNDC5/irisin expression was determined in hindlimb muscles and brain structures by Western blotting, and irisin expression in blood and cerebrospinal fluid was determined using an ELISA assay at P8, P15, P21 and P28. Since irisin is known to regulate its expression, Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels were also measured in the same brain structures. We demonstrated that SMR increases FNDC5/irisin levels specifically in the soleus muscle (from P21) and also affects this protein expression in several brain structures (as early as P15). The BDNF level was increased in the hippocampus at P8. To conclude, SMR affects FNDC5/irisin levels in a postural muscle and in several brain regions and has limited effects on BDNF expression in the brain.

Keywords: muscle–brain dialogue; cerebrospinal fluid; blood; myokines; development



Citation: Dupuis, O.; Girardie, J.; Van Gaever, M.; Garnier, P.; Coq, J.-O.; Canu, M.-H.; Dupont, E. Early Movement Restriction Affects FNDC5/Irisin and BDNF Levels in Rat Muscle and Brain. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*, 3918. <https://doi.org/10.3390/ijms25073918>

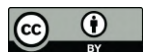
Academic Editor: Kunihiro Tsuchida

Received: 5 February 2024

Revised: 28 March 2024

Accepted: 29 March 2024

Published: 31 March 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The first 1000 days of life is a concept introduced by Unicef in 2017, which argues that the period from conception to the first two years of a child's life is a sensitive one. In this period, various factors, both positive and negative, influence short- and long-term health. Indeed, early childhood is a period of body construction and brain development, with the highest level of synaptogenesis of all life, during which sensorimotor and cognitive functions are acquired. The maturation and refinement of the central nervous system is highly sensitive to physical and social interactions. In particular, sensorimotor experience can shape neuronal circuits and ultimately drive the maturation of brain functions (for review: [1]).

A reduction in physical activity and low-level interactions with the environment may be the consequence of accidents or illnesses requiring prolonged bed rest. Hypoactivity is also a common situation in children with developmental coordination disorder [2,3]. This neurodevelopmental disorder, which concerns approximately 5–6% of school-aged children [4], mainly corresponds to motor impairments ranging from gross- to fine-skill

deficits that interfere with daily social and academic activities [5]. Developmental coordination disorder results in an atypical sensorimotor experience and poor interaction with the environment affecting the entire sensorimotor pathway. More commonly, sedentary behavior increases in children, even in the youngest of them. Studies conducted in infants are rare, but one recent paper has shown that few infants met the individual recommendations for physical activity and sedentary behavior (screen time and reading time) in the first 6 months of life [6].

To study the effects of early life hypoactivity, a postnatal sensorimotor restriction (SMR) model was developed in rats. In this model, animals are subject to an atypical sensorimotor activity from postnatal day 1 (P1) to P28 by hindlimb immobilization, over 16 h/day. This sensorimotor restriction induces persistent muscle atrophy characterized by a reduction in the fiber area, a loss of strength, persistence of neonatal and fast-myosin heavy-chain isoforms at the expense of the slow ones, drastic alterations in motor coordination, hyperreflexia of the lumbar spinal cord, cortical disorganization with a reduction of the cortical representation maps of the hindlimb in both the primary sensory and motor cortices, alterations of cortical neuron properties and spinal and cortical hyperexcitability [7–9].

Due to the reciprocal interplay between the muscle and the central nervous system, sensorimotor restriction generates an atypical sensory input that affects the somatosensory pathway. In turn, the motor command is altered, which affects muscle properties [10]. Thus, brain and muscles communicate through a deleterious, self-sustaining cycle: abnormal movements affect the immature nervous system. This situation affects the motor command, which in turn has consequences on the muscular system, reinforcing the production of abnormal movements [10]. In addition to this sensorimotor neuronal pathway, the muscles and brain also communicate through the endocrine way. Indeed, human and animal studies have shown that skeletal muscle is a secretory organ that produces, expresses and releases molecules classified as “myokines” [11], which exert autocrine, paracrine or endocrine effects. Among the myokines, several studies have shown that irisin is secreted by skeletal muscles in response to physical activity [11–14]. This polypeptide is secreted in the plasma after the cleavage of the Fibronectin Type III Domain Containing 5 protein (FNDC5), a membrane protein present in muscle. *Fndc5* gene expression is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 α (PGC-1 α) [12], which is known to mediate the effects of exercise on muscle.

Known and widely studied for its role in the browning of white adipocytes [12], irisin exerts pleiotropic effects on many organs including the liver, pancreas, bone tissue and cardiovascular system (for review: [15]). Irisin can also cross the blood–brain barrier and is, therefore, thought to mediate the beneficial effects of exercise in the brain [16,17]. It also appears to protect against cognitive impairment induced by neurodegenerative pathologies [16,17], exerts antidepressant effects [18] and limits ischemia-induced brain damage [19]. In the hippocampus, irisin induces the expression of the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) [13,20], a pivotal neurotrophin for synaptic plasticity and cognitive functions. Taken together, these data suggest that irisin is an important messenger in the muscle–brain dialogue. The effects of physical activity on myokine levels are well documented in adults; yet, there are very little data on the effects of hypoactivity, particularly during development. Our hypothesis is that, in contrast to the effects of exercise, the irisin level will be lower in SMR pups.

In the present paper, our objective was to determine whether early SMR in rats affects the muscle–brain dialogue by investigating FNDC5/Irisin expression in hindlimb muscles (the slow postural soleus (SOL) muscle and the fast extensor digitorum longus (EDL) and tibialis anterior (TA)) and various brain structures involved in motor (sensorimotor cortex and striatum) or cognitive functions (prefrontal cortex and hippocampus), as well as irisin expression in blood and cerebrospinal fluid (CSF). BDNF levels were also measured in the same brain structures. The measurements were realized at several developmental stages (P8, P15, P21 and P28) and in both sexes to investigate both possible age- and sex-dependent

effects. Our results show that SMR increases FNDC5/irisin levels in the postural soleus muscle, but has only limited effects on BDNF expression in the brain.

2. Results

Initially, we analyzed FNDC5/irisin and BDNF expression in skeletal muscle and brain structures from both male and female individuals. Most data showed no difference in expression between sexes. In consequence, males and females were pooled. However, the ANOVA analysis of the sex and group effects is available in Supplementary Tables S1–S4 and the sex effects are specified in the results for each analysis.

2.1. Impact of SMR on Hindlimb Muscle Weight

In a series of rats, we assessed whether SOL, EDL and TA muscles were atrophied as soon as P8 and until P28 (Figure 1). We observed a drastic decrease in SOL muscle wet weight (MWW) relative to body weight (BW) in SMR rats [Group effect: $F(1,167) = 186$, $p < 0.0001$]. SMR rats displayed a severe atrophy of SOL muscle at P8 (-27% , $t = 3.649$, $p < 0.01$) and atrophy increased over time (P15: -32% , $t = 5.421$, $p < 0.001$; P21: -36% , $t = 8.148$, $p < 0.001$; P28: -39% , $t = 9.559$, $p < 0.001$). A group effect was also detected in EDL [$F(1,168) = 22$, $p < 0.0001$] and TA muscles [$F(1,168) = 15$, $p < 0.001$]. However, the decrease in the MWW/BW ratio was less pronounced than in SOL muscle and only at P21 for EDL (-21% , $t = 7.244$, $p < 0.0001$) and P21 and P28 for TA (-11% , $t = 3.478$, $p = 0.0026$ and -13% , $t = 4.632$, $p < 0.0001$ respectively). In addition, no sex effect was detected (Supplementary Table S1).

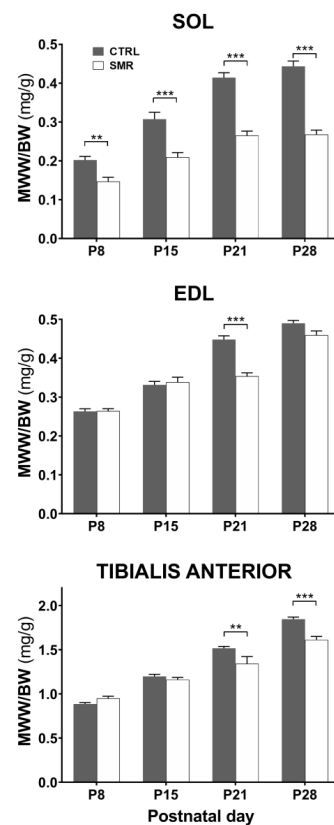


Figure 1. Effects of SMR on hindlimb muscle weight at different ages. MWW/BW ratio for SOL, EDL and Tibialis anterior muscles at P8, P15, P21 and P28. Muscles were sampled in 20 CTRL and 20 SMR at each age. Values are the mean \pm SEM. **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ with respect to CTRL. The SOL data were reproduced with permission from Dupuis, Brain research; published by Elsevier, 2024.

2.2. Differential Impact of SMR on FNDC5/Irisin Levels in Hindlimb Muscles

In SOL (Figure 2), the FNDC5/irisin level was similar between CTRL and SMR animals at P8 ($p = 0.9999$). At P15, the level in SMR pups was three-fold that of CTRL pups, although the difference was not significant due to the high variability between subjects ($p = 0.1649$). At P21 and P28, the FNDC5/irisin level was significantly increased in SMR animals (x2.5 approximately), compared to CTRL animals ($p = 0.0037$ and 0.0019 , respectively). In EDL and TA, no difference between the groups was noticed whatever the age.

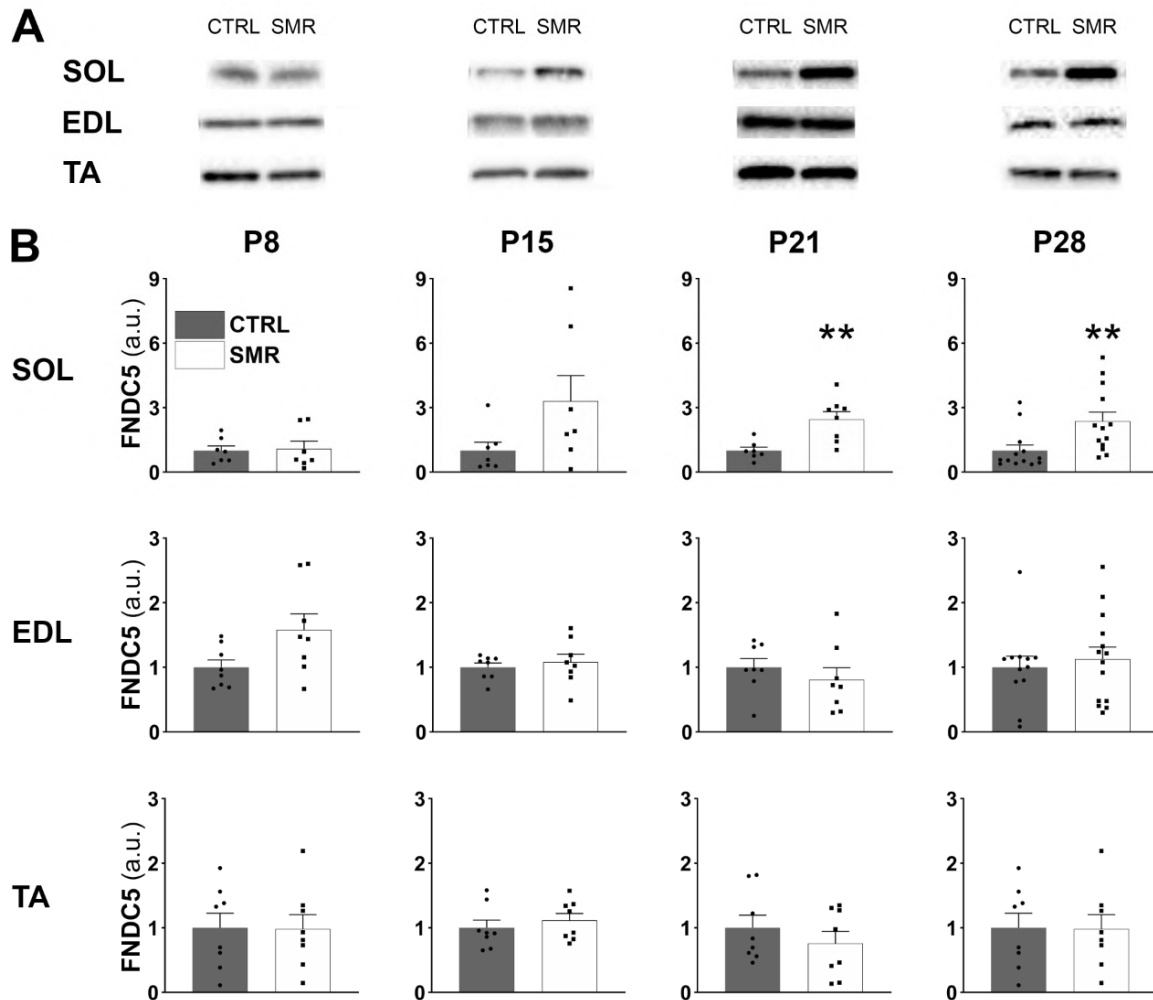


Figure 2. Effects of SMR on FNDC5/irisin levels in hindlimb muscles at different ages. Muscle FNDC5/irisin level was determined by Western blotting (A). FNDC5/irisin expression was calculated as the ratio FNDC5/whole proteome (stain free) (B). a.u. = arbitrary unit. Each point represents the value for a given animal. Data are expressed as mean \pm S.E.M. **, $p < 0.01$ vs. CTRL (Mann–Whitney).

We also compared the FNDC5/irisin levels between hindlimb muscles (SOL, EDL and TA) at P28 to determine whether protein levels differ with the muscle type (Figure 3A). Two-way ANOVA revealed a muscle effect [$F(2,25) = 4.81, p < 0.05$] and a muscle \times group interaction [$F(2,25) = 7.09, p < 0.01$]. For CTRL animals, there was no difference between the hindlimb muscles. However, the FNDC5/irisin value differed between muscles for SMR animals, with a higher expression of FNDC5 in SOL compared to TA (+99%, $p = 0.0003$) and EDL (+47%, $p = 0.0198$).

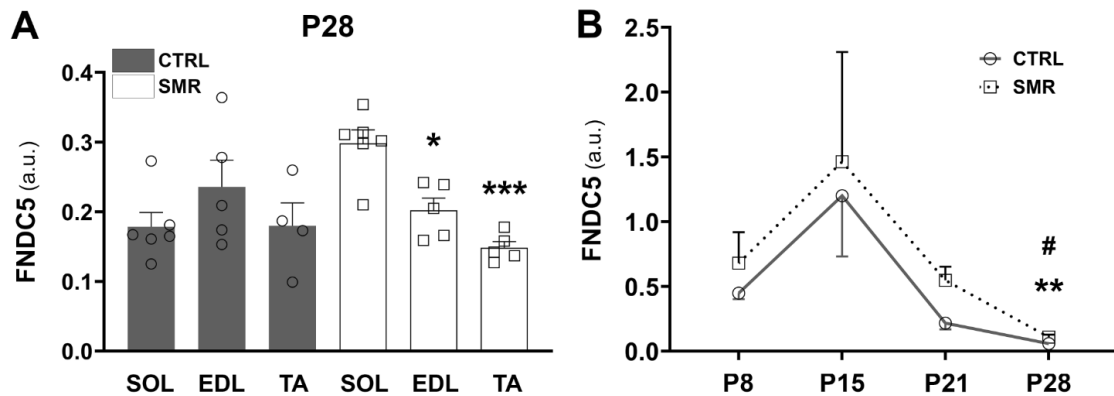


Figure 3. FNDC5/irisin level in various muscles at P28 (A) and in soleus muscle at several developmental stages (B). Muscle FNDC5/irisin expression was determined by Western blotting and was calculated as the ratio FNDC5/whole proteome (stain free). a.u. = arbitrary unit. Each point represents the value for a given animal. Data are expressed as mean \pm S.E.M. (A) Values were compared by a two-way ANOVA followed by Tukey’s test. * $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ vs. SOL SMR. (B) Values were compared by a Kruskal–Wallis followed by Dunn’s test. ** $p < 0.01$ (P15 CTRL vs. P28 CTRL), # $p < 0.05$ (P15 SMR vs. P28 SMR).

No sex effect was detected in the SOL muscle. In contrast, in the EDL muscle, FNDC5/irisin expression was higher in females at P8 ($p < 0.05$) and P21 ($p < 0.01$), whereas it was lower in the TA muscle at P15 ($p < 0.05$) (Supplementary Table S2).

We then analyzed the expression kinetics of FNDC5/irisin expression from P8 to P28 in SOL muscle (Figure 3B). The FNDC5/irisin level was age-dependent in both groups (CTRL: $p < 0.0001$; SMR: $p = 0.0120$, Kruskal–Wallis). The FNDC5/irisin level was the maximum at P15 and then decreased to reach a minimum value at P28.

To determine which fiber type expressed FNDC5 in the SOL muscle, P28 muscle sections were immunolabeled for the different myosin heavy chains (MHC) and co-stained for FNDC5. Figure 4 shows a differential distribution of FNDC5/irisin between myofibers with expression exclusively in IIA fibers.

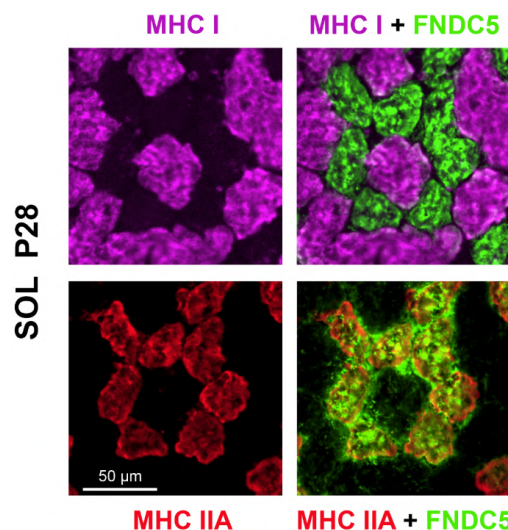


Figure 4. Differential distribution of FNDC5/irisin in SOL muscle at P28, as determined by immunohistochemistry. Muscle fibers were identified in SOL muscle by the expression of MHC isoforms, and sections were co-stained for FNDC5/irisin. Only type IIA fibers present a strong signal.

2.3. SMR Increased Irisin Levels in Plasma and CSF

Irisin levels in plasma and CSF were compared with ELISA assays. In plasma, irisin levels vary between 3 and 30 ng/mL. The level remained stable with age in CTRL animals (Kruskal–Wallis $p = 0.3997$). On the other hand, in SMR animals, variations were observed ($p = 0.0097$), with a significant difference between P8 and P15 (Dunn’s multiple comparison test: $p = 0.0023$). A comparison of the CTRL and SMR values revealed an increase in the irisin level at P8 (+32%, $p = 0.0678$), P21 (+50%, $p < 0.05$ $p = 0.0609$) and P28 (+24% $p = 0.0257$), compared to age-matched controls. At P15, no difference (−3%, $p = 0.8517$) was observed between the CTRL and SMR animals (Figure 5A). In CSF, the irisin levels were between 1 and 8 ng/mL. No significant differences nor trends were observed for SMR with respect to age-matched CTRL (Figure 5B), nor between ages within one group.

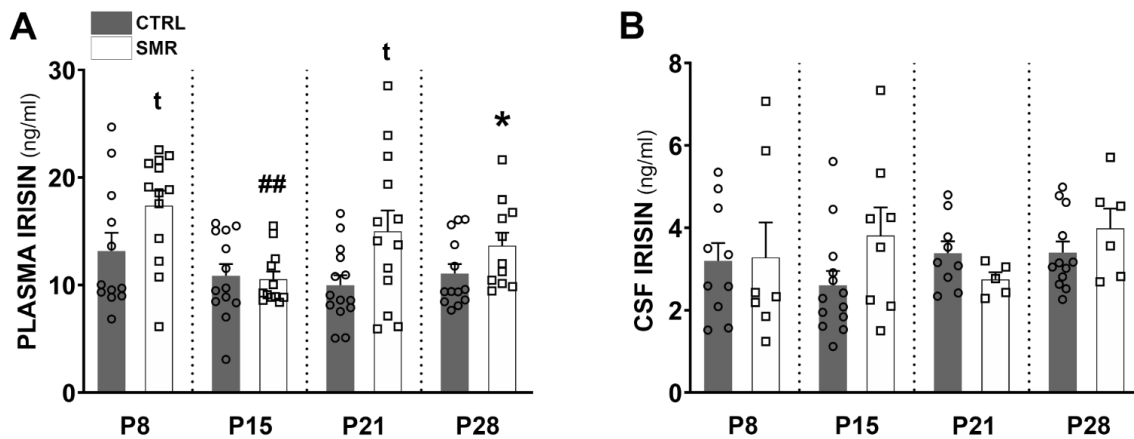


Figure 5. Effects of SMR on plasma and CSF irisin concentrations. (A) Plasma and (B) CSF irisin concentrations were determined by ELISA (ng/mL) in samples taken at P8, P15, P21 and P28. Each point represents the value for a given animal. Results expressed as mean \pm S.E.M. Values were compared by a Mann–Whitney test. * $p < 0.05$ vs. CTRL; t: trend vs. CTRL; ## $p < 0.01$ vs. P8.

2.4. SMR Had a Differential Impact on FNDC5/Irisin and BDNF Levels Depending on the Cerebral Structures

FNDC5/irisin expression (Figure 6A) as well as BDNF (Figure 7A) expression were detected by Western immunoblotting in the prefrontal cortex, sensorimotor cortex, hippocampus and striatum at P8, P15, P21 and P28. Regarding FNDC5/irisin levels at P8, no significant difference was observed between CTRL and SMR for the four brain structures. At P15, a significant increase in FNDC5/irisin was observed in the prefrontal cortex ($p < 0.05$), hippocampus ($p < 0.01$) and striatum ($p < 0.01$) of SMR animals, but surprisingly, no significant difference was found in the sensorimotor cortex. At P21, the FNDC5/irisin level was significantly increased in the hippocampus of SMR animals ($p < 0.05$), while no change was observed in the other structures. Finally, at P28, FNDC5/irisin expression was significantly reduced in the prefrontal cortex of SMR animals ($p < 0.05$), with no significant difference between the two groups for the other cerebral structures (Figure 6B).

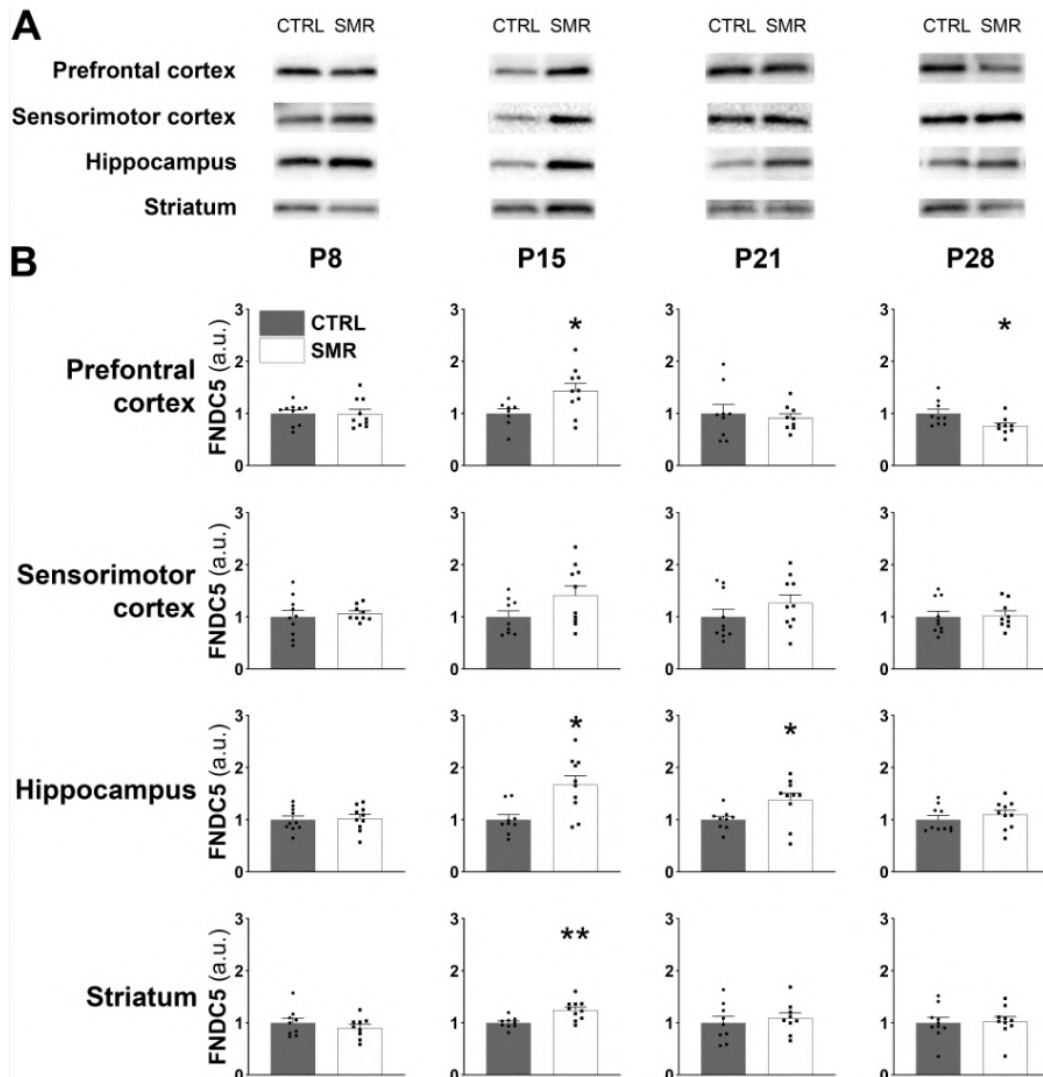


Figure 6. Effects of SMR on FNDC5/irisin levels in brain structures at different ages. Brain FNDC5/irisin level was determined by Western blotting (A). FNDC5/irisin expression was calculated as the ratio FNDC5/whole proteome (stain free) (B). a.u. = arbitrary unit. Each point represents the value for a given animal. Results expressed as mean \pm S.E.M. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$ vs. CTRL (Mann–Whitney).

The comparison of males and females reveals a difference in the sensorimotor cortex at P15 and P21, with a higher expression level in females ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively). In contrast, values were lower in females in the striatum at P21 ($p < 0.01$) (see Supplementary Table S3).

Regarding BDNF levels, no differences were observed between CTRL and SMR, except in the hippocampus where BDNF expression was significantly increased for SMR animals only at P8 ($p < 0.05$) (Figure 7B). In addition, no sex effect was detected (Supplementary Table S4).

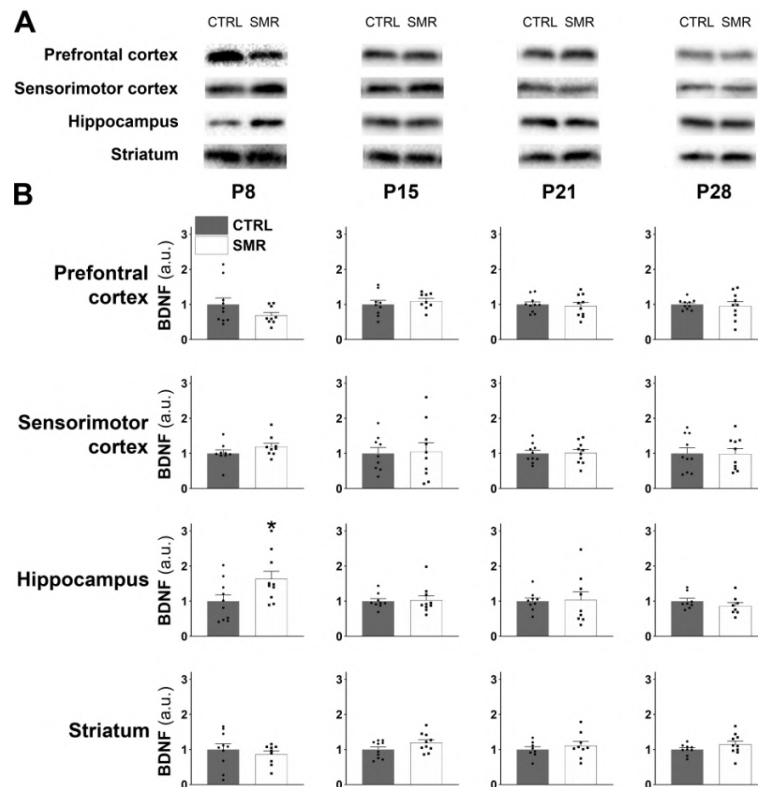


Figure 7. Effects of SMR on BDNF levels in brain structures at different ages. Brain BDNF level was determined by Western blotting (A). BDNF expression was calculated as the ratio BDNF/whole proteome (stain free) (B). a.u. = arbitrary unit. Each point represents the value for a given animal. Results are expressed as mean \pm S.E.M. *, $p < 0.05$ vs. CTRL (Mann–Whitney).

3. Discussion

Our objective was to determine whether SMR in rat pups alters the FNDC5/irisin expression in various hind limb muscles, brain structures and fluids throughout development from P8 to P28. The current investigation demonstrated that early SMR increased FNDC5/irisin levels specifically in the SOL muscle, from P21 onwards. Within the brain, SMR affected FNDC5/irisin expression in several structures as early as P15. The reported changes were always toward an increase in the FNDC5/irisin level, except in the prefrontal cortex at P28 where a decrease was observed. Since FNDC5/irisin mediates the BDNF expression levels, we also determined BDNF levels within the brain, and reported an increase only in the hippocampus at P8.

3.1. Methodological Considerations

The duration of immobilization was limited to 16 h per day and the cast was removed for 8 h during the light period to facilitate access to nipples and food intake, to allow pups to receive maternal care, and to avoid any feet injury. Thus, the immobilization was not continuous, potentially diminishing its impact. In addition, maternal behavior, such as anogenital licking or attempt to remove the cast, may induce movement of the pups' hindlimbs and, in consequence, may also influence the effectiveness of immobilization. Consequently, our model should not be seen as replicating strict immobilization such as casting in children, for example, but is more relevant to describing the effects of neurodevelopmental disorders associated with low levels of physical activity and poor somatosensory interaction with the environment.

3.2. FNDC5/Irisin Levels Are Increased in SMR Pups

Myokines are secreted by skeletal muscles in response to physical activity [12] and are therefore also called “exerkines”. Previous studies provided evidence for an increase in the expression of this molecule in response to muscle contraction. Circulating levels were increased after a 3-week training course in a running wheel [12] or a 8-week swimming training course in adult rodents [21]. Exercise also upregulated *Fndc5* mRNA in the quadriceps muscles of adult mice that had access to a running wheel [22], whereas mRNA levels were decreased in response to hindlimb unloading [23]. Surprisingly, our study did not report a decrease in the FNDC5/irisin protein level in SMR rats, and the increased expression in SOL muscle, plasma and various cerebral structures in response to SMR did not fit our working hypothesis.

This FNDC5/irisin increase in the SOL appears from P15, the age at which animals almost present a mature posture. The immobilization of the hindquarter in an extended position in SMR animals prevents postural support and induces severe muscle atrophy. In view of muscular atrophy, we can suspect that postural control during the 8 h period of resumed activity requires a higher muscular demand. In addition, it has been shown previously that SMR pups develop toe walking due to ankle overextension. Their postural and locomotor features suggest the presence of spasticity [8]. Thus, the unexpected increase in the FNDC5/irisin level in SMR rats might be the consequence of the paradoxical increased activity of SOL during the 8 h period of activity.

Beyond muscle activity per se, Tsuchiya et al. [24] have shown that the increase in the irisin level was greater during exercise associated with marked muscle damage than during exercise with less muscle damage. It cannot be excluded that hindlimb movements caused fiber injury in the SOL immobilized in the shortened position. To sustain this hypothesis, Delcour et al. [8] have reported increased Pax7 labeling in the SOL agonist gastrocnemius, suggesting an increase in satellite cells in response to SMR.

Noteworthy, increased plasma levels have already been reported in humans after a 14-day episode of strict inactivity (bed-rest) [25]. These authors supported the idea that FNDC5/irisin is synthesized by adipose tissue rather than muscle. Similarly, in rats, a recent study showed a higher level in sedentary animals than in exercised ones, but the study was conducted in obese rats [26], which displayed higher levels of FNDC5/irisin than control rats, suggesting that FNDC5/irisin also originated from adipose tissue. Yet, an increased production from adipose tissue cannot explain why FNDC5/irisin levels were increased specifically in SOL muscle and not in EDL or TA.

Finally, it is unlikely that the increased FNDC5/irisin level is due to the higher activity of the pups during the 8 h period of activity since the myokine levels should thus be increased in all muscles, but not specifically in the slow-twitch postural SOL, especially since EDL and TA muscles have more IIA fibers than SOL.

3.3. Kinetics of FNDC5/Irisin Expression Level

We have shown that the FNDC5/irisin level in the SOL varies greatly during development, with low levels at birth and at P28 and a peak at P15. Such a bell-shaped curve is also observed in the rat L6 myoblast cell line grown in culture [27] or in cardiac muscle in vivo, where PGC1 α , a factor involved in myokine secretion, is expressed [28]. An interesting finding is the peak expression around P15. The second postnatal week is considered a critical period for motor development, during which young rats are most sensitive to disuse [29]. This corresponds to the elimination of polyinnervation [30,31] and to the acquisition of a mature posture and complex motor acts [32]. We [33] and others [34] have shown that motor maturation is delayed in animals subjected to hindlimb movement restriction. For instance, postural control is achieved at P15 in control rats, but delayed until P20 in SMR animals [33]. We cannot exclude the hypothesis that the kinetics of FNDC5/irisin secretion are also delayed, with a peak occurring a few days later in SMR than in CTRL rats.

Indeed, in SMR pups, we observed an initial increase of irisin in plasma at P8, independent of SOL FNDC5/irisin expression, and a second increase occurred at P21/P28,

correlating with the increased FNDC5/irisin level in SOL muscle. Since IIA myofibers exhibit the highest FNDC5/irisin expression level at P28, it could conceivably be hypothesized that myokine expression follows phenotypic maturation. In fact, it is yet not clear whether muscle maturation determines the irisin secretion level or depends on the FNDC5/irisin level. This specific localization is in accordance with the highest content of peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha (PGC-1 α), which is known to trigger *Fndc5* expression in type IIA fibers [35,36]. Several studies indicate that SOL myofibers exhibiting an MHC IIA isoform are almost absent at birth (0–2% of muscle fibers) [37–39] and that their number gradually increases to reach a plateau at around P20. The kinetics of FNDC5/irisin expression do not follow the curve of IIA fibers' appearance. Consequently, the maturation of the muscle phenotype does not appear to be the only factor that explains the increase in the FNDC5/irisin level. On the other hand, a recent study performed on C2C12 cells suggests that FNDC5/irisin might be involved in the regulation of the muscle fiber type [40]. The overexpression of FNDC5/irisin in C2C12 myotubes increased MHC IIA mRNA, whereas a downregulation decreased its expression. We have shown that SOL muscle from SMR rats has a higher proportion of MHC IIA at P28 [7]. This could be explained by the increased expression of FNDC5/irisin in this muscle during the first weeks after birth, considered as a critical period for attaining the adult MHC phenotype [37].

3.4. Muscle–Brain Dialogue

Besides its direct role on muscle, irisin is also well known to exert its effects on the brain and is now considered as one of the molecules mediating the beneficial effects of exercise on the brain [16,17]. The increase in the FNDC5/irisin level at P15 in SMR pups in several brain areas is likely to be of a peripheral origin since circulating levels are also enhanced. We did not detect any change in irisin levels in the CSF. However, these data must be interpreted with caution because very low levels were detected in both groups (approximately 3 ng/mL), i.e., close to the detection limit of the ELISA kit. However, endogen production by the brain itself cannot be excluded. Indeed, a 30-day endurance training course in mice resulted in the increased expression of *Fndc5* and *Bdnf* genes in the hippocampus [20], suggesting that FNDC5 is also expressed in the brain.

One striking result is the lack of change in FNDC5/irisin level within the sensorimotor cortex. Noteworthy, daily casting pups' hindlimbs severely reduced in their limb movements and somatosensory input (both tactile and proprioceptive). Consequently, the topographical organization of both sensory and motor cortices and neuronal properties were degraded, and the glutamatergic neurotransmission was increased as well [9].

The structure that displayed the greatest changes was the hippocampus, a structure involved in learning and memory. The hippocampus is particularly sensitive to the beneficial effects of exercise and several studies have provided evidence for morphological changes, such as the facilitation of long-term synaptic potentiation (LTP)-related pathways and increased neurogenesis, and suggested that FNDC5/irisin mediates these benefits [41].

We also performed BDNF assays in the brain, as irisin is known to induce BDNF expression [20]. We observed a small increase in the hippocampus at P8, which could be caused by the increased plasma level. However, at later ages (P21 and P28), there was no change in the cerebral BDNF despite the increase in the irisin plasma level. The stability of the BDNF level in brain areas may be explained by the fact that BDNF expression is regulated by other endocrine factors (such as insulin-like growth factor 1—IGF-1) and also by neuronal activity and cerebral blood flow [42]. For instance, in adult rats, a decrease in sensorimotor activity is accompanied by a decrease in the brain IGF-1 level [43], another factor known to induce BDNF expression [44]. Moreover, Park et al. [45] have shown that increased blood lactate released from skeletal muscle may induce hippocampal BDNF expression. It is, therefore, conceivable that the muscle–brain dialogue may not be fully effective during early development. Taken together, further work is needed to fully understand the muscle–brain dialogue during disuse and especially during development.

To conclude, our results suggest that SMR at the early stage of development affects the FNDC5/irisin level in a muscle involved in postural activity, but has only limited effects on BDNF expression in the brain. The increase in FNDC5/irisin expression in the SOL could be considered as a homeostatic mechanism to limit the deleterious consequences of early SMR. Indeed, it is well established that in adult mice, FNDC5/irisin exerts a trophic effect on the muscle in an autocrine manner, increasing muscle mass and strength [46], although Farrash et al. [47] reported no anabolic effect in response to FNDC5/irisin overexpression by an electrotransfer. Our results support the involvement of myokines in muscle function, but whether myokines play a role in cerebral BDNF modulation and in cognitive function during development should be investigated. Then, further studies are necessary to evaluate the impacts of RSM on motor activity in cognitive function.

4. Materials and Methods

4.1. Animals

Experiments were performed on CD-Sprague–Dawley rats purchased from Charles River Laboratories (L'Arbresle, France). Animals were housed in standard conditions (51% humidity, 22 °C and 12 h light–dark cycle), with access to food and water ad libitum. Following a 7-day acclimatization, a male was placed in a cage with 2 females each evening. Litters were obtained as already described [33]. Briefly, after mating with a male rat, pregnant female rats were housed in individual cages. At parturition (P1), litter size was adjusted to 10 pups per dam and litters were assigned to control (CTRL) or sensorimotor restriction (SMR) group. Thus, all pups within one litter were devoted to the same group. Body weight of pups was assessed daily from P1 to P28.

Given that maternal behavior can affect pup movements, we took care to include pups from at least two different litters on each day of analysis. We used a total of 144 CTRL and 138 SMR rats, obtained from, respectively, 18 and 18 litters. At P8, P15 and P21, muscle and brain data were obtained from 20 pups (10 CTRL from 2 litters and 10 SMR from 2 litters) for each developmental stage, for a total of 60 rats from 12 litters. At P28, muscle and brain samples were issued from different animals. Muscles were obtained from 16 CTRL rats and 15 SMR ones (3 and 3 litters, respectively), whereas brain samples were taken from 10 CTRL and 10 SMR rats (from 2 and 2 litters, respectively), for a total of 51 rats and 8 litters at P28. Blood and LCS samples were taken from some rats used for muscle analysis, but sometimes we had no sample or the volume was too small. We therefore used samples obtained from other rats of the same litters or from additional litters. The number of additional rats for CTRL group is 27 at P8 (4 litters), 23 at P15 (4), 9 at P21 (2) and 29 at P28 (4) and for SMR group, 26 at P8 (4 litters), 26 at P15 (5), 18 at P21 (3) and 13 at P28 (3).

4.2. HindLimb Immobilization

In the SMR group, pups were subjected to transient hindlimb immobilization from P1 to P28 for 16 h/day during the dark phase [33]. Briefly, hindlimbs gently bounded together with medical tape were immobilized in extended position from 16 PM to 8 AM with a cast, whose size was adapted to the pup growth. After casting, pups were returned to their mother. The casts did not prevent pups from urinating, defecating or receiving maternal care. The casts were then removed from 8 AM to 16 PM so that pups could move freely for 8 h/day. Protocols were optimized in order to minimize mother/pups separation, which did not exceed 15 min per day. CTRL pups were also separated from the mother and handled in equal proportions.

4.3. Tissue Sampling

Samples were taken at different ages: P8, P15, P21 and P28. After anesthesia with isoflurane (3% induction in 1.4 L/min air), animals received a lethal injection of T61 (MSD Animal Health) (0.3 mL/kg of body weight, intraperitoneal). CSF was collected using a syringe from the cerebellar–medullary cistern. Blood was collected in heparinized tubes directly by cardiac puncture after the opening of the thoracic cavity. Rats were

exsanguinated with an intracardiac perfusion of 0.9% ice-cold NaCl. After craniotomy, sensorimotor cortex, prefrontal cortex, hippocampus and striatum, as well as soleus (SOL), extensor digitorum longus (EDL) and tibialis anterior (TA) muscles, were removed, weighed and placed in cryotubes and directly frozen in liquid nitrogen. CSF, muscle and brain samples were stored at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. After centrifugation of the blood samples (4000 rpm, 10 min, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$), plasma was collected and stored at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

4.4. Protein Isolation

Muscle samples were pounded into powder. Muscle and brain samples were weighed. Samples were introduced into a RIPA solubilization buffer (10 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1% T-X100, 0.5% Na+ deoxycholate, 0.1% SDS) containing a cocktail of anti-proteases (EDTA-free protease inhibitor cocktail, cat# 11873580001, Roche, Basel, Switzerland) and anti-phosphatases (PhosStop, cat# 04906837001, Roche), according to 10 μL of buffer/mg of tissue. Sonication was then carried out on all the cell lysates before homogenization for 1 h at $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ and with slow stirring. After centrifugation (13,000 rpm, 10 min, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$), the supernatants (protein fractions solubilized from the tissues) were collected and stored at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Protein concentrations were calculated using the Bradford method (Protein Assay Dye Reagent Concentrate, cat#5000006, Biorad, Marnes-La-Coquette, France).

4.5. SDS-PAGE and Western Blotting

Solubilized protein fractions from tissues were diluted in Laemmli buffer (Tris/HCl 62.5 mM, pH 6.8, 10% glycerol, 2% SDS, 5% β -mercaptoethanol, 0.02% bromophenol blue) and denatured at $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 10 min.

Proteins were separated on pre-cast polyacrylamide gels (Criterion TGX Stain Free, Any kD, 18 well, cat#5678124, Biorad) with migration buffer (Tris base 25 mM, Glycine 190 mM, SDS 0.1%) at a constant voltage of 280 mV. Proteins were visualized after activation by an UV imager (ChemiDoc MP, Biorad). Image obtained was used to standardize results obtained following Western blots.

For muscle samples, protein transfer was carried out on a 0.2 μm nitrocellulose membrane (Trans-Blot[®] TurboTM RTA Midi Nitrocellulose Transfer Kit, cat#1704271, Biorad) with a constant voltage of 25 V for 10 min in a Transblot Turbo Transfer System (cat# 1704150, Biorad). For brain samples, protein transfer was carried out on a 0.2 μm polyvinylidene fluoride membrane (Immun-Blot[®] PVDF Membrane, cat#1620175, Biorad) in a transfer buffer (NaHCO₃ 10 mM, Na₂CO₃ 3 mM, methanol 20%) by applying a constant amperage of 200 mA for 2 h with stirring and in a tank connected to a cooling system. For both techniques, transfer efficiency was then evaluated by acquiring the image of proteins with UV imager (ChemiDoc MP, Biorad).

After transfer, membrane was washed in TBS-Tween (Tris/HCl 15 mM, pH 7.6, NaCl 140 mM, Tween-20 0.05%) and then incubated in a saturation solution containing 5% non-fat dry milk in 0.05% TBS-Tween, for 1 h, at room temperature. Once saturated, membrane was incubated with the primary antibody, overnight, at $4\text{ }^{\circ}\text{C}$, under agitation: rabbit monoclonal anti-FNDC5 antibody (1:1000 diluted in 5% milk with TBS-Tween, ab174833, Abcam, Paris, France) or rabbit monoclonal anti-BDNF antibody (1:3000 diluted in 5% milk with TBS-Tween, ab108319, Abcam, Cambridge, UK). Antibody saturation and incubation conditions (dilution, time and temperature) were optimized for each antibody. Membrane was then washed 3×10 min with 0.05% TBS-Tween, under agitation. The secondary antibody was incubated for 2 h, at room temperature, under agitation: HRP anti-rabbit antibody (1:2000, diluted in 5% milk with TBS-Tween, 7074, Cell Signaling Technology, Ozyme, Saint-Quentin en Yvelines, France). Finally, membrane was washed again for 3×10 min with 0.05% TBS-Tween, under agitation.

Finally, membrane was incubated for 5 min, in the dark, in ECL reagent (Clarity[™] Western ECL Substrate, cat#1705061, BioRad). Acquisition of chemiluminescent signal was carried out with the Chemidoc MP imager. Signals obtained were analyzed and quantified

using the Image Lab software 6.1 (Biorad). Normalization of protein signal intensities was carried out following quantification of respective total protein levels on Stain-Free images.

4.6. ELISA Assay

Blood and CSF irisin concentrations were analyzed using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA). Commercial ELISA kit was used (EK-067-29, Phoenix Pharmaceuticals, Strasbourg, France) following the manufacturer's instructions. Since blood and CSF volume were sometimes not sufficient for analysis (in particular at P8), samples from 2 or 3 pups of the same litter were sometimes pooled.

4.7. Immunohistochemistry

Immunofluorescent staining was carried out on frozen muscle sections (10 μm). In summary, sections were incubated for 60 min at room temperature with BSA (Bovine Serum Albumine, Sigma Aldrich, Saint-Quentin-Fallavier, France) diluted to 3% in PBS (Phosphate Buffered Saline, Sigma Aldrich). They were then incubated for 60 min with a primary antibody cocktail containing FNDC5 (1:200, ab174833, Abcam) and MHC I or MHC IIA antibodies (1:200, BA-D5 or SC-71, respectively, DSHB) at 37 °C, followed by three rinses. Fluorescence-conjugated secondary antibodies (Alexa Fluor 488 and Alexa fluor 555 (1:250, A11008 and A21422, respectively, Thermofischer, Villebon-sur-Yvette, France) or Alexa fluor 647 (1:250, 1090-31, Southern Biotech, Clinisciences, Nanterre, France)) were applied for 30 min at 37 °C in obscurity, followed by three rinses. Finally, the sections were mounted in ProLong Gold Antifade Mountant (P36934, Invitrogen, Villebon-sur-Yvette, France) and coverslipped. Images were acquired using a Leica DMI8 inverted microscope, fitted with an automated motorized platform for mosaic imaging with the LAS X software (<https://imillermicroscopes.com/pages/software-download> accessed on 4 February 2024, Leica, Nanterre, France).

4.8. Data Analysis

Data normality was determined with the Shapiro–Wilk test. When normality and homogeneity of variance were satisfied, differences between experimental groups were analyzed by parametric *t*-test, ANOVA followed by Tukey post hoc test, or two-way ANOVA followed by Sidak multiple comparison test. Otherwise, a non-parametric Mann–Whitney or Kruskal–Wallis followed by Dunn's post hoc test was used. *n*-values and statistical tests are reported in the figure legends. Outliers that were more than two standard deviations away from the mean were removed, as they likely resulted from technical errors. Results were expressed as the mean \pm SEM. Statistical analyses were performed using Prism (version 7) software (Graphpad, San Diego, CA, USA). Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijms25073918/s1>.

Author Contributions: Conceptualization, M.-H.C. and E.D.; Data curation, O.D. and J.G.; Formal analysis, O.D., M.-H.C. and E.D.; Funding acquisition, M.-H.C. and E.D.; Investigation, O.D., J.G. and M.V.G.; Methodology, P.G., J.-O.C., M.-H.C. and E.D.; Project administration, M.-H.C. and E.D.; Resources, O.D., J.G. and E.D.; Supervision, M.-H.C. and E.D.; Validation, M.-H.C. and E.D.; Visualization, O.D., J.G. and E.D.; Writing—original draft, O.D.; Writing—review and editing, P.G., J.-O.C., M.-H.C. and E.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was funded by Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche and Lille University.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the recommendation of the European Communities Council Directive 2010/63/UE and received agreement of the Regional Committee on the Ethics of Animal Experiments of Région Hauts de France (CEEA 75, reference number: APAFIS#2021-020818231865). All efforts were made to minimize the number of animals and their suffering.

Data Availability Statement: The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors on request.

Acknowledgments: Experiments were performed in the Eurasport facility of Lille University. The authors are grateful to Maud Arnoult (undergraduate student) for her technical help and to Valérie Montel and Julie Dereumetz for animal care.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Sale, A.; Berardi, N.; Maffei, L. Environment and brain plasticity: Towards an endogenous pharmacotherapy. *Physiol. Rev.* **2014**, *94*, 189–234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Paquet, A.; Olliac, B.; Golse, B.; Vaivre-Douret, L. Nature of motor impairments in autism spectrum disorder: A comparison with developmental coordination disorder. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2019**, *41*, 1–14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Vaivre-Douret, L.; Lalanne, C.; Golse, B. Developmental Coordination Disorder, An Umbrella Term for Motor Impairments in Children: Nature and Co-Morbid Disorders. *Front. Psychol.* **2016**, *7*, 178215. [[CrossRef](#)]
- Zwicker, J.G.; Missiuna, C.; Harris, S.R.; Boyd, L.A. Developmental coordination disorder: A review and update. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* **2012**, *16*, 573–581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Antolini, G.; Colizzi, M. Where Do Neurodevelopmental Disorders Go? Casting the Eye Away from Childhood towards Adulthood. *Healthcare* **2023**, *11*, 1015. [[CrossRef](#)]
- Carson, V.; Zhang, Z.; Predy, M.; Pritchard, L.; Hesketh, K.D. Adherence to Canadian 24-Hour Movement Guidelines among infants and associations with development: A longitudinal study. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* **2022**, *19*, 154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Canu, M.H.; Montel, V.; Dereumetz, J.; Marqueste, T.; Decherchi, P.; Coq, J.O.; Dupont, E.; Bastide, B. Early movement restriction deteriorates motor function and soleus muscle physiology. *Exp. Neurol.* **2022**, *347*, 113886. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Delcour, M.; Massicotte, V.S.; Russier, M.; Bras, H.; Peyronnet, J.; Canu, M.H.; Cayetanot, F.; Barbe, M.F.; Coq, J.O. Early movement restriction leads to enduring disorders in muscle and locomotion. *Brain Pathol.* **2018**, *28*, 889–901. [[CrossRef](#)]
- Delcour, M.; Russier, M.; Castets, F.; Turle-Lorenzo, N.; Canu, M.H.; Cayetanot, F.; Barbe, M.F.; Coq, J.O. Early movement restriction leads to maladaptive plasticity in the sensorimotor cortex and to movement disorders. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 16328. [[CrossRef](#)]
- Canu, M.H.; Fourneau, J.; Coq, J.O.; Dannhoffer, L.; Cieniewski-Bernard, C.; Stevens, L.; Bastide, B.; Dupont, E. Interplay between hypoactivity, muscle properties and motor command: How to escape the vicious deconditioning circle? *Ann. Phys. Rehabil. Med.* **2019**, *62*, 122–127. [[CrossRef](#)]
- Pedersen, B.K.; Febbraio, M.A. Muscles, exercise and obesity: Skeletal muscle as a secretory organ. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2012**, *8*, 457–465. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Bostrom, P.; Wu, J.; Jedrychowski, M.P.; Korde, A.; Ye, L.; Lo, J.C.; Rasbach, K.A.; Bostrom, E.A.; Choi, J.H.; Long, J.Z.; et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* **2012**, *481*, 463–468. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Waseem, R.; Shamsi, A.; Mohammad, T.; Hassan, M.I.; Kazim, S.N.; Chaudhary, A.A.; Rudayni, H.A.; Al-Zharani, M.; Ahmad, F.; Islam, A. FND5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules* **2022**, *27*, 1118. [[CrossRef](#)]
- Kazeminasab, F.; Sadeghi, E.; Afshari-Safavi, A. Comparative Impact of Various Exercises on Circulating Irisin in Healthy Subjects: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Oxidative Med. Cell. Longev.* **2022**, *2022*, 8235809. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Zhao, R. Irisin at the crossroads of inter-organ communications: Challenge and implications. *Front. Endocrinol.* **2022**, *13*, 989135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Islam, M.R.; Valaris, S.; Young, M.F.; Haley, E.B.; Luo, R.; Bond, S.F.; Mazuera, S.; Kitchen, R.R.; Caldarone, B.J.; Bettio, L.E.B.; et al. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. *Nat. Metab.* **2021**, *3*, 1058–1070. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lourenco, M.V.; Frozza, R.L.; de Freitas, G.B.; Zhang, H.; Kincheski, G.C.; Ribeiro, F.C.; Goncalves, R.A.; Clarke, J.R.; Beckman, D.; Staniszewski, A.; et al. Exercise-linked FND5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat. Med.* **2019**, *25*, 165–175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Siteneski, A.; Cunha, M.P.; Lieberknecht, V.; Pazini, F.L.; Gruhn, K.; Brocardo, P.S.; Rodrigues, A.L.S. Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2018**, *84 Pt A*, 294–303. [[CrossRef](#)]
- Li, D.J.; Li, Y.H.; Yuan, H.B.; Qu, L.F.; Wang, P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metab. Clin. Exp.* **2017**, *68*, 31–42. [[CrossRef](#)]
- Wrann, C.D.; White, J.P.; Salogiannis, J.; Laznik-Bogoslavski, D.; Wu, J.; Ma, D.; Lin, J.D.; Greenberg, M.E.; Spiegelman, B.M. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FND5 pathway. *Cell Metab.* **2013**, *18*, 649–659. [[CrossRef](#)]
- Lu, Y.; Li, H.; Shen, S.W.; Shen, Z.H.; Xu, M.; Yang, C.J.; Li, F.; Feng, Y.B.; Yun, J.T.; Wang, L.; et al. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in high-fat-diet fed Wistar rats. *Lipids Health Dis.* **2016**, *15*, 93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Morton, T.L.; Galior, K.; McGrath, C.; Wu, X.; Uzer, G.; Uzer, G.B.; Sen, B.; Xie, Z.; Tyson, D.; Rubin, J.; et al. Exercise Increases and Browns Muscle Lipid in High-Fat Diet-Fed Mice. *Front. Endocrinol.* **2016**, *7*, 80. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

23. Kawao, N.; Moritake, A.; Tatsumi, K.; Kaji, H. Roles of Irisin in the Linkage from Muscle to Bone During Mechanical Unloading in Mice. *Calcif. Tissue Int.* **2018**, *103*, 24–34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Tsuchiya, Y.; Mizuno, S.; Goto, K. Irisin response to downhill running exercise in humans. *J. Exerc. Nutr. Biochem.* **2018**, *22*, 12–17. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. D’Amuri, A.; Sanz, J.M.; Lazzer, S.; Pišot, R.; Šimunič, B.; Biolo, G.; Zuliani, G.; Gasparini, M.; Narici, M.; Grassi, B.; et al. Irisin Attenuates Muscle Impairment during Bed Rest through Muscle-Adipose Tissue Crosstalk. *Biology* **2022**, *11*, 999. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Furino, V.O.; Alves, J.M.; Marine, D.A.; Sene-Fiorese, M.; Rodrigues, C.; Arrais-Lima, C.; Mattiello, S.M.; de Castro, C.A.; Borra, R.C.; Rocha, M.C.; et al. Dietary Intervention, When Not Associated With Exercise, Upregulates Irisin/FNDC5 While Reducing Visceral Adiposity Markers in Obese Rats. *Front. Physiol.* **2021**, *12*, 564963. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Lavi, G.; Horwitz, A.; Einstein, O.; Zipori, R.; Gross, O.; Birk, R. Fndc5/irisin is regulated by myogenesis stage, irisin, muscle type and training. *Am. J. Transl. Res.* **2022**, *14*, 7063–7079. [[PubMed](#)]
28. Buroker, N.E.; Ning, X.H.; Portman, M. Cardiac PPARalpha Protein Expression is Constant as Alternate Nuclear Receptors and PGC-1 Coordinately Increase During the Postnatal Metabolic Transition. *PPAR Res.* **2008**, *2008*, 279531. [[CrossRef](#)]
29. Walton, K.D.; Lieberman, D.; Llinas, A.; Begin, M.; Llinas, R.R. Identification of a critical period for motor development in neonatal rats. *Neuroscience* **1992**, *51*, 763–767. [[CrossRef](#)]
30. Bloch-Gallego, E. Mechanisms controlling neuromuscular junction stability. *Cell Mol. Life Sci.* **2015**, *72*, 1029–1043. [[CrossRef](#)]
31. Jansen, J.K.; Fladby, T. The perinatal reorganization of the innervation of skeletal muscle in mammals. *Prog. Neurobiol.* **1990**, *34*, 39–90. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Geisler, H.C.; Westerga, J.; Gramsbergen, A. Development of posture in the rat. *Acta Neurobiol. Exp.* **1993**, *53*, 517–523.
33. Dupuis, O.; Van Gaever, M.; Montel, V.; Dereumetz, J.; Coq, J.O.; Canu, M.H.; Dupont, E. Early movement restriction affects the acquisition of neurodevelopmental reflexes in rat pups. *Brain Res.* **2024**, *1828*, 148773. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Ho, D.; Sanches, E.F.; Sizonenko, S.V. Early neurodevelopmental reflex impairments in a rodent model of cerebral palsy. *Int. J. Dev. Neurosci.* **2022**, *82*, 815–823. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Gouspillou, G.; Sgaroto, N.; Norris, B.; Barbat-Artigas, S.; Aubertin-Leheudre, M.; Morais, J.A.; Burelle, Y.; Taivassalo, T.; Hepple, R.T. The relationship between muscle fiber type-specific PGC-1 α content and mitochondrial content varies between rodent models and humans. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e103044. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Yang, X.Y.; Tse, M.C.L.; Hu, X.; Jia, W.H.; Du, G.H.; Chan, C.B. Interaction of CREB and PGC-1 α Induces Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 Expression in C2C12 Myotubes. *Cell Physiol. Biochem.* **2018**, *50*, 1574–1584. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Adams, G.R.; McCue, S.A.; Zeng, M.; Baldwin, K.M. Time course of myosin heavy chain transitions in neonatal rats: Importance of innervation and thyroid state. *Am. J. Physiol.* **1999**, *276 Pt 2*, R954–R961. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Picquet, F.; Stevens, L.; Butler-Browne, G.S.; Mounier, Y. Contractile properties and myosin heavy chain composition of newborn rat soleus muscles at different stages of postnatal development. *J. Muscle Res. Cell Motil.* **1997**, *18*, 71–79. [[CrossRef](#)]
39. Punkt, K.; Naupert, A.; Asmussen, G. Differentiation of rat skeletal muscle fibres during development and ageing. *Acta Histochem.* **2004**, *106*, 145–154. [[CrossRef](#)]
40. Men, X.M.; Xu, Z.W.; Tao, X.; Deng, B.; Qi, K.K. FNDC5 expression closely correlates with muscle fiber types in porcine longissimus dorsi muscle and regulates myosin heavy chains (MyHCs) mRNA expression in C2C12 cells. *PeerJ* **2021**, *9*, e11065. [[CrossRef](#)]
41. Vints, W.A.J.; Levin, O.; Fujiyama, H.; Verbunt, J.; Masiulis, N. Exerkines and long-term synaptic potentiation: Mechanisms of exercise-induced neuroplasticity. *Front. Neuroendocr.* **2022**, *66*, 100993. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Cefis, M.; Chaney, R.; Wirtz, J.; Méloux, A.; Quiirié, A.; Leger, C.; Prigent-Tessier, A.; Garnier, P. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. *Front. Mol. Neurosci.* **2023**, *16*, 1275924. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Mysoet, J.; Canu, M.H.; Cieniewski-Bernard, C.; Bastide, B.; Dupont, E. Hypoactivity affects IGF-1 level and PI3K/AKT signaling pathway in cerebral structures implied in motor control. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e107631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Ding, Q.; Vaynman, S.; Akhavan, M.; Ying, Z.; Gomez-Pinilla, F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience* **2006**, *140*, 823–833. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Park, J.; Kim, J.; Mikami, T. Exercise-Induced Lactate Release Mediates Mitochondrial Biogenesis in the Hippocampus of Mice via Monocarboxylate Transporters. *Front. Physiol.* **2021**, *12*, 736905. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Reza, M.M.; Subramaniyam, N.; Sim, C.M.; Ge, X.; Sathiakumar, D.; McFarlane, C.; Sharma, M.; Kambadur, R. Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1104. [[CrossRef](#)]
47. Farrash, W.; Brook, M.; Crossland, H.; Phillips, B.E.; Cegielski, J.; Wilkinson, D.J.; Constantin-Teodosiu, D.; Greenhaff, P.L.; Smith, K.; Cleasby, M.; et al. Impacts of rat hindlimb Fndc5/irisin overexpression on muscle and adipose tissue metabolism. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2020**, *318*, E943–E955. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

V) Résultats complémentaires

Dans le cadre de cette étude, des expérimentations complémentaires ont été menées :

- Détermination des taux de FNDC5/irisine dans le muscle *gastrocnemius* (GAST) et le cervelet ;
- Détermination des taux de BDNF dans le cervelet ;
- Détermination des taux de cathepsine B dans les muscles des pattes postérieures (SOL, EDL, TA, GAST).

Les taux de ces différentes protéines ont été déterminés par western blot.

Initialement, l'expression de FNDC5/irisine, BDNF et cathepsine B a été déterminée dans les structures musculaires et cérébrales d'animaux des deux sexes. La plupart des données n'ont montré aucune différence entre les deux sexes. C'est pourquoi, les animaux mâles et femelles ont été regroupés. Toutefois, l'analyse ANOVA avec effet SEXE et effet GROUPE a été réalisée.

A) Impact d'une situation de RSM sur les taux de FNDC5/irisine dans le gastrocnemius

Les taux de FNDC5/irisine ont été déterminés dans le muscle GAST (fléchisseur du genou, phénotype rapide) à P8, P15, P21 et P28 (**figure 51-A**). Aucune différence significative n'est observée entre les animaux CTRL et RSM quel que soit l'âge (**figure 51-B**). Ainsi, tout comme dans les muscles EDL et TA, la RSM n'induit pas de modifications des taux de FNDC5/irisine dans le muscle GAST. Les effets SEXE et GROUPE sont présentés dans le **tableau 8**. Un effet SEXE est uniquement retrouvé à P15.

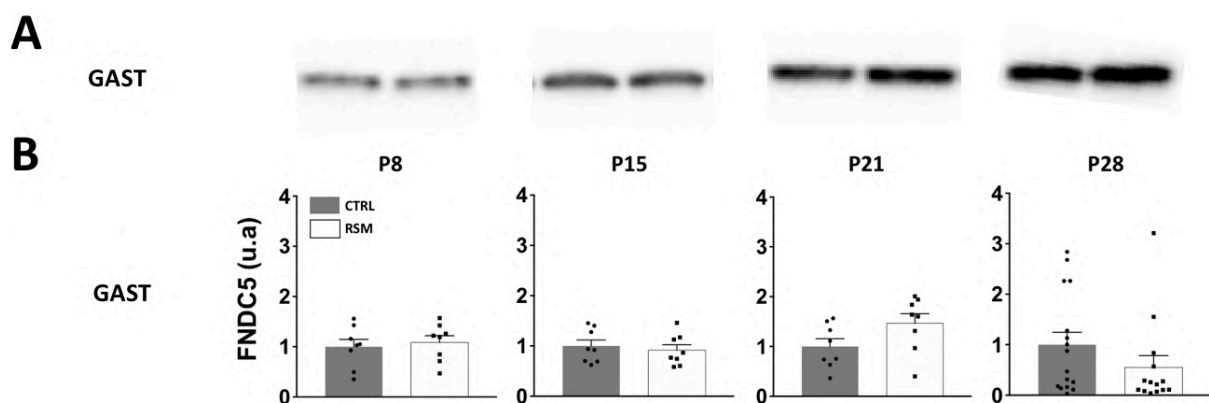


Figure 51 : Impact d'une situation de RSM sur l'expression de FNDC5/irisine dans le muscle GAST à différents âges.

Le taux de FNDC5/irisine musculaire a été déterminé par Western Blot (A). L'expression de FNDC5/irisine a été calculée selon le ratio FNDC5/protéome total (stain free) (B). u.a. = unité arbitraire. Chaque point représente la valeur pour un animal donné. Les données du groupe RSM sont normalisées par rapport au groupe CTRL. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M.

		CTRL mâle	CTRL femelle	RSM mâle	RSM femelle	P (Effet sexe)	P (Effet groupe)
GAST	P8	1.00 ± 0.12	0.75 ± 0.23	1.03 ± 0.10	0.88 ± 0.22	0,2880	0,6736
	P15	1.00 ± 0.09	1.71 ± 0.16**	0.91 ± 0.06	1.57 ± 0.17*	0,0002	0,3892
	P21	1.00 ± 0.27	1.03 ± 0.21	1.35 ± 0.40	1.62 ± 0.11	0,5859	0,1038
	P28	1.00 ± 0.29	0.72 ± 0.32	0.41 ± 0.20	0.52 ± 0.33	0,7869	0,2063

Tableau 8 : Taux de FNDC5/irisine dans le muscle GAST par sexe et par groupe, valeur P pour les effets sexe et groupe
 Le taux de FNDC5/irisine a été déterminé par Western Blot et exprimé par rapport aux animaux CTRL mâles. Résultats exprimés en moyenne ± S.E.M. Les valeurs ont été analysées par une two-way ANOVA (post-hoc de Tukey). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. mâle du même groupe.

B) Impact d’une situation de RSM sur les taux de FNDC5/irisine et BDNF dans le cervelet

Dans le cervelet, une autre structure cérébrale impliquée dans les fonctions motrices, aucune différence significative entre CTRL et RSM n’est observée pour l’expression de FNDC5/irisine (**figure 52-A**) et de BDNF (**figure 53-A**), quel que soit l’âge. Ainsi, tout comme dans le cortex sensorimoteur, la RSM n’induit aucune modification des taux de FNDC5/irisine et de BDNF dans le cervelet (**figure 52-B** et **figure 53-B**).

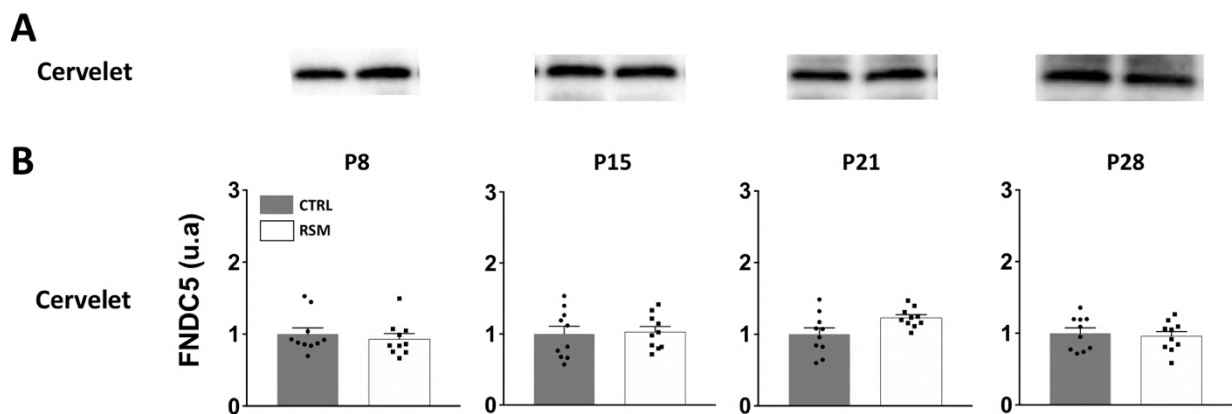


Figure 52 : Impact d’une situation de RSM sur les taux de FNDC5/irisine dans le cervelet à différents âges.

Le taux de FNDC5/irisine cérébral a été déterminé par Western Blot (A). L’expression de FNDC5/irisine a été calculé selon le ratio FNDC5/protéome total (stain free) (B). u.a. = unité arbitraire. Chaque point représente la valeur pour un animal donné. Les données du groupe RSM sont normalisées par rapport au groupe CTRL. Résultats exprimés en moyenne ± S.E.M.

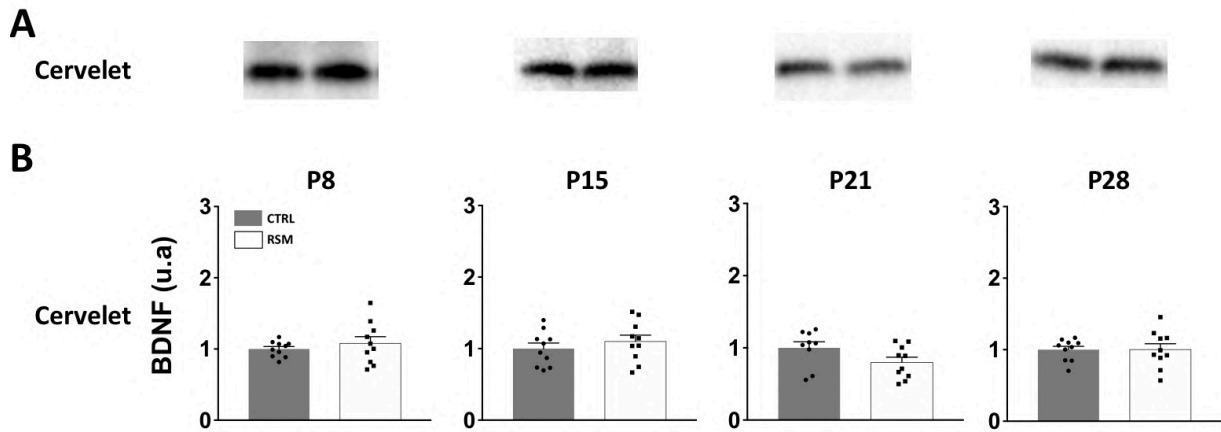


Figure 53 : Impact d'une situation de RSM sur les taux de BDNF dans le cervelet à différents âges.
 Le taux de BDNF cérébral a été déterminé par Western Blot (A). L'expression de BDNF a été calculé selon le ratio BDNF/protéome total (stain free) (B). u.a. = unité arbitraire. Chaque point représente la valeur pour un animal donné. Les données du groupe RSM sont normalisées par rapport au groupe CTRL. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M.

L'analyse des effets SEXE et GROUPE montre un effet SEXE à P15 pour le FNDC5 et à P21 pour le BDNF. Un effet GROUPE est également retrouvé à P21, à la fois pour le FNDC5 et le BDNF (**tableau 9**).

		CTRL mâle	CTRL femelle	RSM mâle	RSM femelle	P (Effet sexe)	P (Effet groupe)
FNDC5	P8	1.00 \pm 0.14	1.03 \pm 0.12	1.04 \pm 0.13	0.85 \pm 0.07	0,4844	0,5579
	P15	1.00 \pm 0.06	0.54 \pm 0.03***	0.86 \pm 0.10	0.72 \pm 0.06	0,0003	0,7456
	P21	1.00 \pm 0.14	0.83 \pm 0.08	1.19 \pm 0.05	1.06 \pm 0.04	0,1099	0,0300
	P28	1.00 \pm 0.10	0.84 \pm 0.09	0.94 \pm 0.07	0.82 \pm 0.10	0,1308	0,6653
BDNF	P8	1.00 \pm 0.05	1.12 \pm 0.05	1.22 \pm 0.15	1.07 \pm 0.13	0,8739	0,4436
	P15	1.00 \pm 0.07	0.88 \pm 0.13	1.11 \pm 0.10	0.96 \pm 0.14	0,2651	0,4250
	P21	1.00 \pm 0.04	0.78 \pm 0.12	0.82 \pm 0.06	1.22 \pm 0.18	0,0147	0,0395
	P28	1.00 \pm 0.08	1.13 \pm 0.06	1.02 \pm 0.15	1.12 \pm 0.10	0,2627	0,9887

Tableau 9 : Taux de FNDC5/irisine et de BDNF dans le cervelet par sexe et par groupe, valeur P pour les effets sexe et groupe

Les taux de FNDC5/irisine et BDNF ont été déterminé par Western Blot et exprimé par rapport aux animaux CTRL mâles. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M. Les valeurs ont été analysées par une two-way ANOVA (post-hoc de Tukey). *** $p < 0.001$ vs. mâle du même groupe.

C) Impact d'une situation de RSM sur les taux de cathepsine B dans les muscles des pattes postérieures

La cathepsine B, tout comme l'irisine, est une myokine dont les taux sont augmentés suite à la pratique de l'exercice physique (dans le muscle et dans le plasma). Son augmentation induit des effets bénéfiques au niveau cognitif (Moon et al., 2016). Dans notre étude, les taux de cathepsine B ont été

déterminés dans les muscles des pattes postérieures des animaux CTRL et RSM à différents âges (**figure 54-A**).

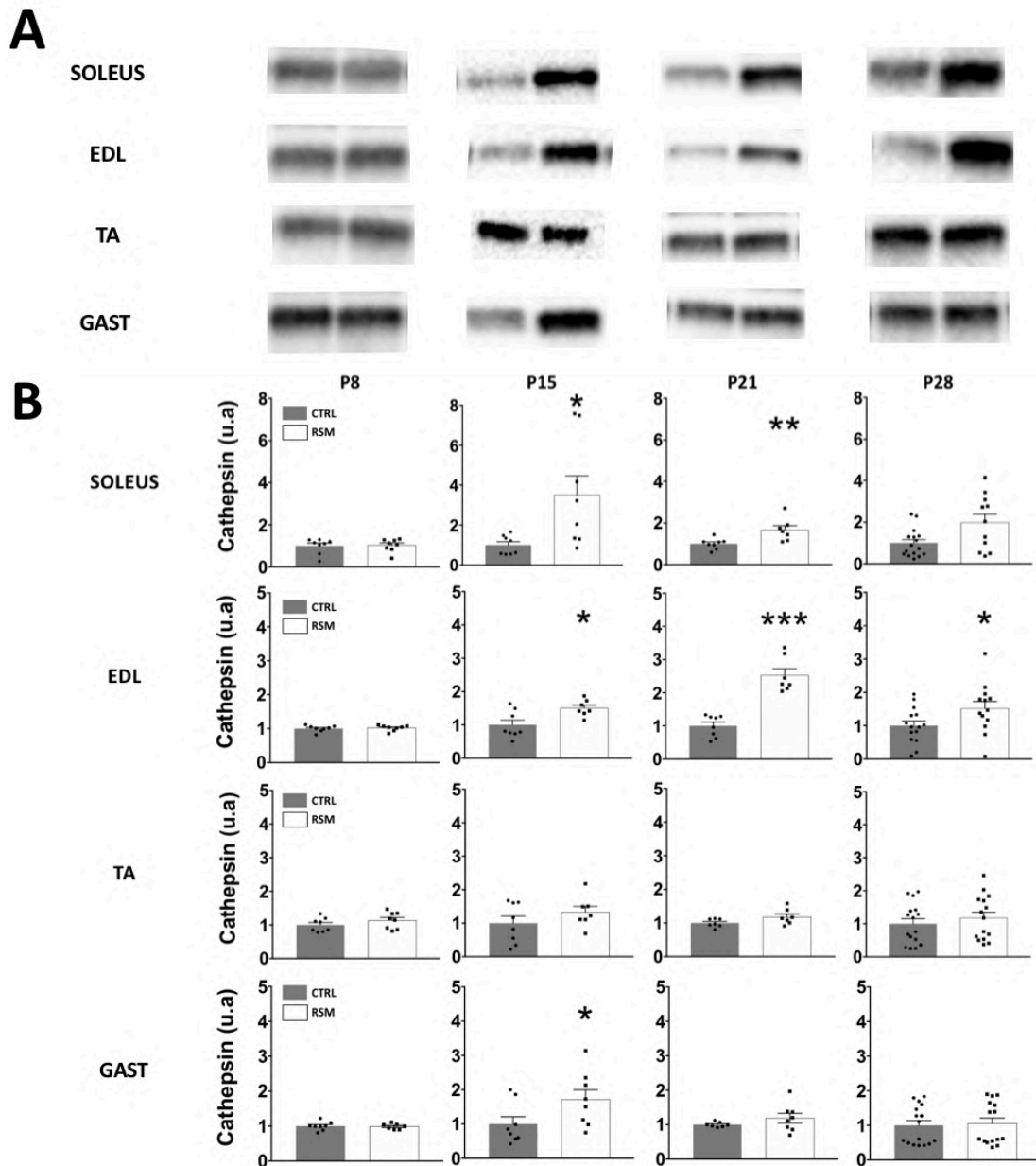


Figure 54 : Impact d'une situation de RSM sur l'expression de cathepsine B dans les muscles des pattes postérieures à différents âges.

Le taux de cathepsine B musculaire a été déterminé par Western Blot (A). L'expression de BDNF a été calculée selon le ratio cathepsine B/protéome total (stain free) (B). u.a. = unité arbitraire. Chaque point représente la valeur pour un animal donné. Les données du groupe RSM sont normalisées par rapport au groupe CTRL. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. CTRL (Mann Whitney).

À P8, aucune différence significative au niveau des taux de cathepsine B n'est observée entre les groupes CTRL et RSM, et ce pour tous les muscles des pattes postérieures étudiés. À P15, les taux de cathepsine B sont significativement augmentés de 250% dans le SOL ($p < 0.05$), 50% dans l'EDL ($p < 0.05$) et 70% le GAST ($p < 0.05$) des animaux RSM, sans différence dans le TA. À P21, les taux plus élevés de

cathepsine B sont retrouvés uniquement dans les muscles SOL (+70%, $p < 0.01$) et EDL (+150%, $p < 0.001$) des animaux RSM. Enfin, à P28, seul l'EDL des animaux RSM présente des taux de cathepsine B significativement supérieurs ($\times 1.5$, $p < 0.05$) (figure 54-B).

Le **tableau 10** présente l'analyse des effets SEXE et GROUPE. Comme indiqué précédemment, un effet GROUPE est fréquemment observé, notamment dans le SOL. De façon intéressante, ce tableau montre qu'il existe également des différences liées au sexe : à P21 dans le SOL et l'EDL, à P8 dans le TA, et à P15 et P21 dans le GAST.

		CTRL mâle	CTRL femelle	RSM mâle	RSM femelle	P (Effet sexe)	P (Effet groupe)
SOL	P8	1.00 ± 0.28	1.42 ± 0.06	1.15 ± 0.25	1.34 ± 0.11	0,1557	0,8620
	P15	1.00 ± 0.20	0.63 ± 0.16	2.83 ± 1.26	2.87 ± 1.12	0,8490	0,0344
	P21	1.00 ± 0.10	0.80 ± 0.12	1.91 ± 0.27 ^{SS}	1.20 ± 0.11*	0,0093	0,0009
	P28	1.00 ± 0.24	1.05 ± 0.26	2.21 ± 0.68	1.95 ± 0.52	0,8067	0,0199
EDL	P8	1.00 ± 0.06	1.07 ± 0.02	1.05 ± 0.03	1.06 ± 0.06	0,4263	0,7133
	P15	1.00 ± 0.19	0.81 ± 0.19	1.39 ± 0.07	1.31 ± 0.20	0,4395	0,0229
	P21	1.00 ± 0.07	0.68 ± 0.15	2.44 ± 0.32 ^{SSS}	1.89 ± 0.07 ^{SSS}	0,0198	<0,0001
	P28	1.00 ± 0.26	1.08 ± 0.16	1.55 ± 0.47	1.61 ± 0.12	0,7897	0,0506
TA	P8	1.00 ± 0.02	1.44 ± 0.07**	1.15 ± 0.10	1.61 ± 0.08**	<0,0001	0,0482
	P15	1.00 ± 0.29	0.72 ± 0.24	1.17 ± 0.27	1.10 ± 0.10	0,4942	0,2984
	P21	1.00 ± 0.05	0.85 ± 0.05	1.19 ± 0.12	0.98 ± 0.07	0,0558	0,0790
	P28	1.00 ± 0.18	0.79 ± 0.21	1.07 ± 0.19	1.03 ± 0.25	0,5592	0,4586
GAST	P8	1.00 ± 0.05	1.11 ± 0.08	1.02 ± 0.04	1.07 ± 0.07	0,2101	0,9059
	P15	1.00 ± 0.23	0.44 ± 0.06	1.68 ± 0.21	0.78 ± 0.11*	0,0010	0,0105
	P21	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.05	1.46 ± 0.18	0.92 ± 0.11*	0,0438	0,1362
	P28	1.00 ± 0.21	0.97 ± 0.19	0.94 ± 0.21	1.12 ± 0.24	0,7464	0,8230

Tableau 10 : Taux de cathepsine B dans les muscles des pattes postérieures par sexe et par groupe, valeur P pour les effets sexe et groupe

Le taux de cathepsine B a été déterminé par Western Blot et exprimé par rapport aux animaux CTRL mâles. Résultats exprimés en moyenne ± S.E.M. Les valeurs ont été analysées par une two-way ANOVA (post-hoc de Tukey). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. mâle du même groupe ; ^{SS} $p < 0.01$, ^{SSS} $p < 0.001$ vs. CTRL du même sexe.

Les résultats obtenus pour la cathepsine B vont, en partie, dans le sens des résultats retrouvés pour la FNDC5/irisine, à savoir une augmentation des taux à partir de P15 dans le SOL. En outre, son expression est également augmentée dans l'EDL à partir du même âge. La cathepsine B est également une myokine dont l'expression est augmentée dans les muscles squelettiques en réponse à l'exercice physique (Moon et al., 2016).

VI) Conclusion

Contrairement à notre hypothèse de départ, notre étude démontre qu’une situation de RSM précoce induit une augmentation de deux myokines connues dans la littérature pour être sécrétée en réponse à l’exercice : FNDC5/irisine dans le SOL et cathepsine B dans le SOL et l’EDL. Les taux de FNDC5/irisine sont également augmentés dans le plasma ainsi que dans plusieurs structures cérébrales (**figure 55**). Plusieurs hypothèses sont avancées concernant les résultats obtenus dans le SOL (lésions musculaires, augmentation de l’activité motrice des rats RSM pendant les phases journalières de repos, maturation phénotypique du muscle...). Cependant, l’hypothèse selon laquelle l’augmentation de FNDC5/irisine pourrait être considérée comme un mécanisme homéostatique permettant de limiter les conséquences délétères de la RSM dans le SOL semble la plus probable. Au niveau du cerveau, la RSM induit une augmentation de FNDC5/irisine dans plusieurs structures cérébrales, probablement liée à l’augmentation d’irisine circulante. De plus, on ne peut exclure une production endogène de FNDC5/irisine au niveau central (Wrann et al., 2013). Aucune différence n’est observée dans le LCS mais les résultats sont à interpréter avec précaution en raison de limites techniques (des taux très faibles, proches de la limite de détection du kit ELISA ont été analysés). Enfin, en ce qui concerne le BDNF, seule une augmentation à P8 dans l’hippocampe a été observée chez les animaux RSM. Le BDNF est connu pour être régulé par des facteurs endocriniens, mais également par l’activité neuronale et le flux sanguin cérébral (Cefis et al., 2023). On ne peut exclure que ces paramètres soient impactés par une situation de RSM. Ainsi, d’autres études sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le dialogue muscle-cerveau au cours d’une situation de RSM précoce.

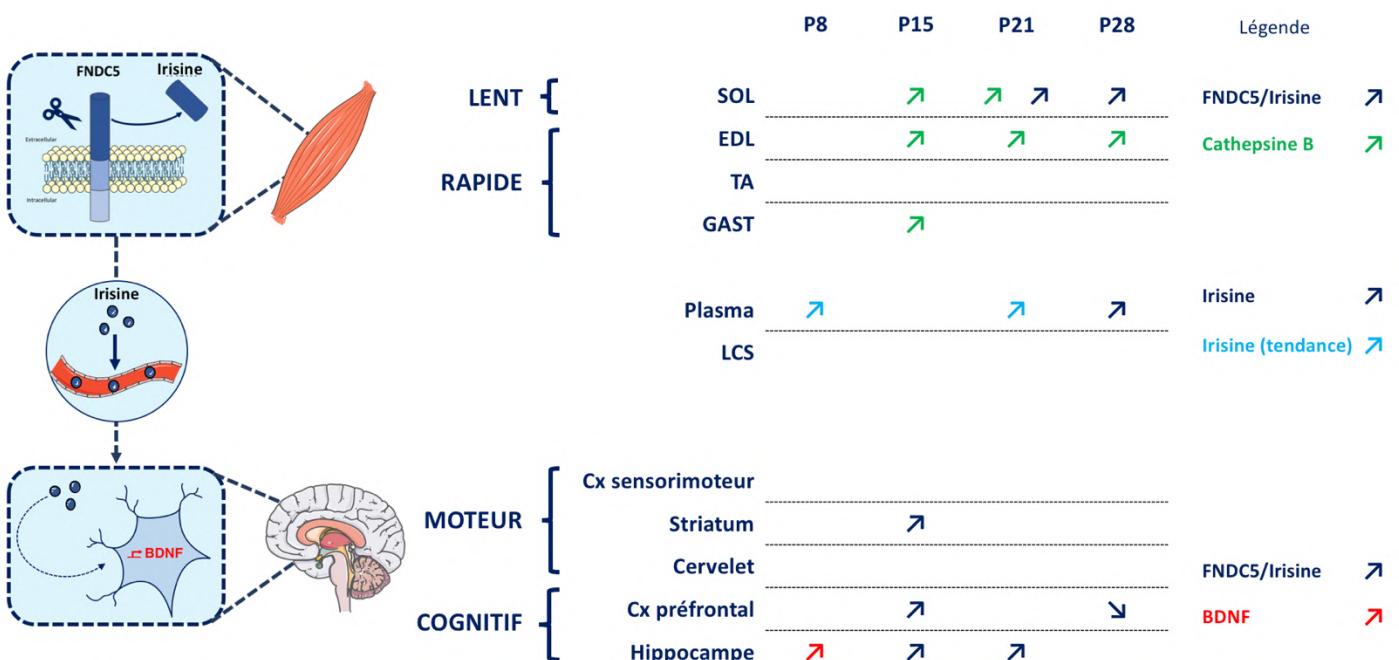


Figure 55 : Synthèse des résultats de l’étude 3.

Étude 4 : Conséquences à long terme (P60-P90) d'une situation de restriction sensorimotrice : données préliminaires

Principaux résultats de l'étude 4

Une situation de restriction sensorimotrice induit à long terme :

- Une diminution du poids corporel.
- Une atrophie du muscle SOL.
- Une altération des performances motrices, qui semble sexe-dépendante.

I) Introduction

Les chapitres précédents concernent des résultats obtenus entre P0 et P28. Toutefois, nous avons initialement prévu d'explorer les effets à long terme (P60 et P90) d'une situation de RSM sur les propriétés morphologiques du muscle et le comportement sensorimoteur.

Au cours de la première année de thèse, cette étude à long terme a été réalisée sur des animaux de la souche OFA, souche initialement utilisée avant le changement pour la souche CD. Quelques résultats préliminaires ont été obtenus et sont présentés ici. En raison du faible nombre d'animaux pour l'analyse de certains paramètres, les analyses statistiques n'ont pas toujours pu être réalisées.

II) Matériel et méthodes

Les données ont été obtenues sur 9 rats CTRL (3 mâles et 6 femelles) et 5 rats RSM (2 mâles et 3 femelles) de souche OFA, issus de 3 portées, élevés en configuration de portées 50% CTRL/50% RSM. À partir de P28, mâles et femelles sont séparés et hébergés en cage conventionnelle à raison de 2 rats/cage et ne sont plus soumis au protocole de RSM. Les animaux sont euthanasiés à P60 (4 animaux) ou P90 (10 animaux). L'analyse porte sur les paramètres morphologiques (poids corporel et poids du muscle), la coordination motrice (évaluée par le test du rotarod jusqu'à P60), et l'activité spontanée dans une roue d'activité (relevée deux fois par semaine, de 17h à 8h, jusqu'à P90) (Voir Matériel et Méthodes, II) B) Comportement sensorimoteur (P28 à P90)). Le **tableau 11** présente les caractéristiques des différents animaux et les tests réalisés pour chacun d'eux.

Rat	Sexe	Euthanasie	Poids du soleus (P90)	Rotarod	Roue d'activité
CTRL – 1	♂	P90	X	X	X
CTRL – 2	♂	P60		X	
CTRL – 3	♂	P60		X	
CTRL – 4	♀	P60		X	X (jusqu'à P60)
CTRL – 5	♀	P90	X	X	
CTRL – 6	♀	P90	X	X	X
CTRL – 7	♀	P90	X	X	
CTRL – 8	♀	P90	X	X	X
CTRL – 9	♀	P90	X	X	
RSM – 1	♂	P90	X	X	X
RSM – 2	♂	P60		X	
RSM – 3	♀	P90	X	X	
RSM – 4	♀	P90	X	X	X
RSM – 5	♀	P90	X	X	X

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des animaux utilisés pour étudier les effets à long terme de la RSM.

III) Résultats

A) Paramètres morphologiques

Le poids des animaux CTRL et RSM est relevé toutes les semaines jusqu'à P90. À P28, le poids des animaux RSM est inférieur de 42% à celui des animaux CTRL pour les mâles et de 37% pour les femelles. Les courbes de poids (**figure 56**) révèlent que la différence entre CTRL et RSM est maintenue jusqu'à P90 avec un poids pour les mâles et les femelles RSM respectivement plus faible de 24% et 13% à P60 et de respectivement 13% et 14% à P90. L'analyse statistique (*mixed-effect model*) révèle un effet JOUR [F(1.53, 13.39) = 935.90, p<0.001], un effet SEXE [F(1, 10) = 67.27, p<0.001] et un effet GROUPE [F(1,10) = 45.23, p<0.001]. Une interaction JOUR × SEXE est également retrouvée [F(13,114) = 36.84, p<0.001] ainsi qu'une interaction JOUR × GROUPE [F(13, 114) = 9.03, p<0.001].

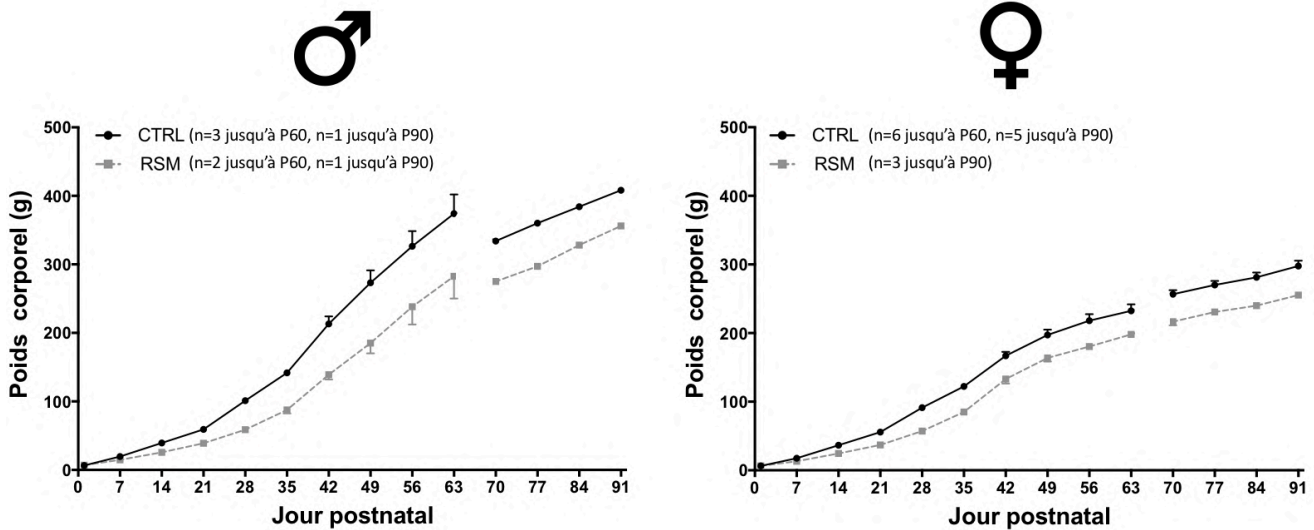


Figure 56 : Impact de la RSM sur l'évolution du poids corporel (g) jusque P90.

Le poids corporel (g) est relevé toutes les semaines jusqu'à P90. L'effectif (n) est indiqué pour chaque groupe et chaque sexe. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M.

Les muscles SOL ont été pesés lors du prélèvement et les données sont présentées à P90 (figure 57). En raison du faible nombre d'animaux euthanasiés à P60 (3 CTRL et 1 RSM), ces données ne sont présentées qu'à P90 (6 CTRL et 4 RSM). Pour les mâles, seuls 1 animal CTRL et 1 animal RSM ont été comparés. Le poids du muscle est plus faible de 55% pour le mâle RSM en comparaison au CTRL. Pour les femelles, le poids du SOL est significativement plus faible de 30% chez les RSM ($p < 0.05$, Mann-Whitney).

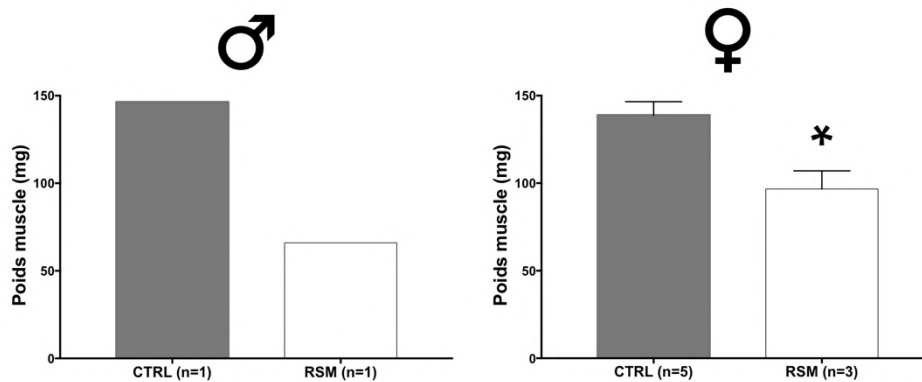


Figure 57 : Impact de la RSM sur la masse du muscle SOL à P90.

Le SOL est pesé lors du prélèvement. L'effectif (n) est indiqué pour chaque groupe et pour chaque sexe. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M. *: $p < 0.05$ vs. CTRL (Mann-Whitney).

En conclusion, les analyses réalisées sur la souche OFA démontrent une différence de poids corporel entre CTRL et RSM à P28. Cette différence dans l'évolution du poids corporel est également retrouvée pour la souche CD, même si la différence est moins importante (-22% pour les mâles, -28% pour les femelles, voir Étude 1). Ces résultats sont en accord avec les résultats obtenus par Delcour et collaborateurs (Delcour et al., 2018a). Nos données montrent également que 2 mois après la fin de la RSM, la récupération n'est pas complète. En effet, la différence en termes de poids corporel s'atténue progressivement mais persiste jusqu'à P90. Cependant, d'autres auteurs montrent une récupération totale à P60 (Canu et al., 2022). En ce qui concerne le muscle, sur la souche CD (Étude 1), nos résultats montrent que le poids du soleus est significativement plus faible chez les animaux RSM à P28. Pour la souche OFA, le poids du muscle soleus reste plus faible chez les animaux RSM à P90. Une autre étude démontre également que cette différence entre CTRL et RSM persiste jusqu'à P60 (Canu et al., 2022). Cependant, nos résultats doivent être considérés avec précaution car obtenus sur un effectif très faible.

B) Coordination motrice

La coordination motrice a été évaluée par le test du rotarod à P42, P49 et P56. Le temps de latence (s) avant la chute du rat sur le cylindre en rotation est présenté sur la **figure 58**. Quel que soit le groupe et le sexe, la latence est stable au cours du temps. Pour les mâles, la latence avant chute est de 48.8 ± 6.3 s, que les animaux soient CTRL ou RSM. La meilleure performance est de 85 s pour un animal CTRL. En ce qui concerne les femelles, la performance chez les rats RSM est fortement altérée, les animaux CTRL passant 60.3 ± 10.2 s sur le dispositif avant de chuter contre 20.6 ± 6.3 s pour les animaux RSM (-65%). Il faut en outre noter que les valeurs maximales atteignent 125 s pour le groupe CTRL, alors qu'elles n'excèdent pas 50 s pour les femelles RSM. Ainsi, même si aucune différence significative n'est observée compte tenu du faible nombre d'animaux et de l'importante variabilité individuelle, les femelles RSM semblent moins performantes que les CTRL.

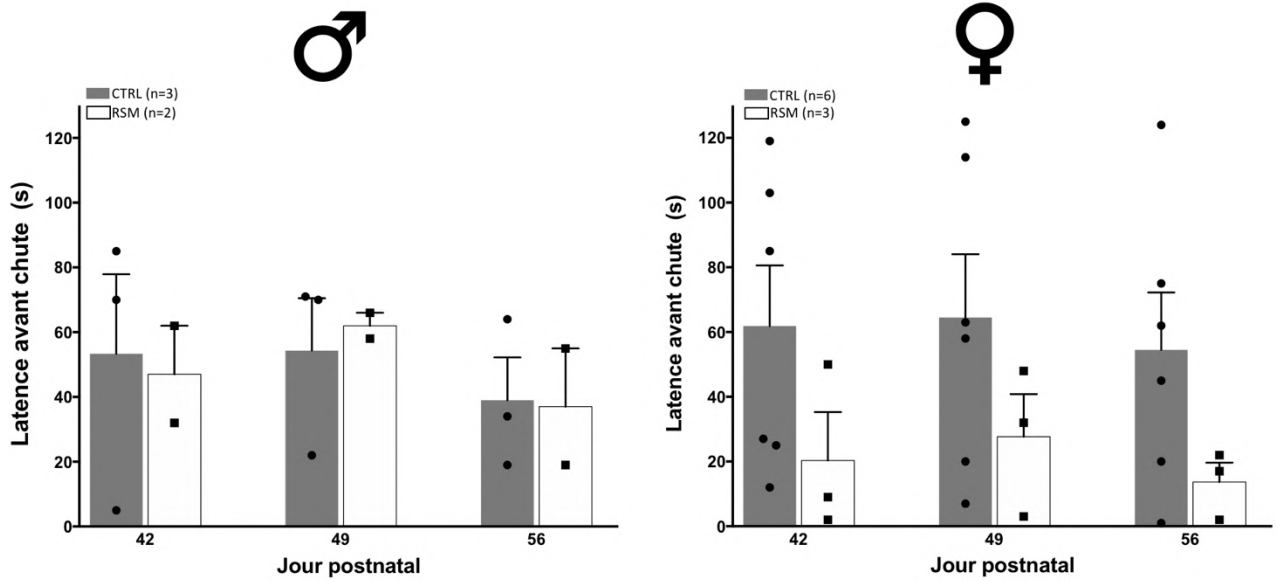


Figure 58 : Impact de la RSM sur la coordination motrice évaluée de P42 à P56.

Les animaux sont familiarisés avec le dispositif pendant 3 jours avant les séances de test, effectuées 1x/semaine de P43 à P58. Le dispositif suit une rampe d'accélération allant de 4 à 40 tours par minute pendant 3 minutes. La latence de chute est enregistrée. L'effectif (n) est indiqué pour chaque groupe et chaque sexe. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M.

En conclusion, nos résultats montrent une altération de la performance dans le test du rotarod pour le groupe RSM, mais elle semble spécifique aux femelles. En outre, il n'y a aucune amélioration entre P42 et P56. Une diminution durable du temps de latence avant la chute pour le groupe RSM avait déjà été décrite par Canu et al., (2022) mais la distinction entre les mâles et les femelles n'était pas faite. La spécificité de l'effet selon le sexe interroge, dans la mesure où l'atrophie ne semble pas plus prononcée chez les femelles. Toutefois, nous avons constaté que les femelles RSM semblaient plus stressées par le dispositif que les CTRL ou que les mâles, ce qui pourrait expliquer, au moins en partie, nos résultats. Pour répondre à cette question, il serait intéressant d'évaluer le stress des animaux des différents groupes, par une approche comportementale (openfield, labyrinthe surélevé) ou biochimique (dosage de corticostérone dans le sang).

C) Activité motrice spontanée

Afin d'étudier les effets d'une situation de RSM sur l'activité spontanée, les rats ont été placés dans une cage avec un libre accès à une roue d'activité deux fois par semaine, de 17h à 8h. La distance parcourue chaque nuit est présentée dans la **figure 59**. Pour les mâles, seuls 1 animal CTRL et 1 animal RSM ont été analysés. Les résultats montrent que la distance parcourue a tendance à diminuer entre P28 et P90 pour les 2 animaux (CTRL : -80% ; RSM : -42%). En outre, le mâle RSM est plus actif que le CTRL, et ce, à chaque session. À l'inverse, pour les femelles, les données montrent une tendance à l'augmentation de la distance parcourue au fil des semaines, aussi bien chez les CTRL que les RSM

(distance respectivement multipliée par 4 et 7 pour les femelles CTRL et RSM entre P28 et P90). De plus, contrairement aux mâles, l'activité spontanée est plus importante pour le groupe CTRL que pour le groupe RSM, à chaque session. Enfin, d'une manière générale, il semble que les mâles soient moins actifs que les femelles. La distance maximale parcourue est de 4400 m pour le mâle RSM et 1000 m pour le mâle CTRL alors qu'elle est de 8500 m pour les femelles RSM et 15100 m pour les femelles CTRL.

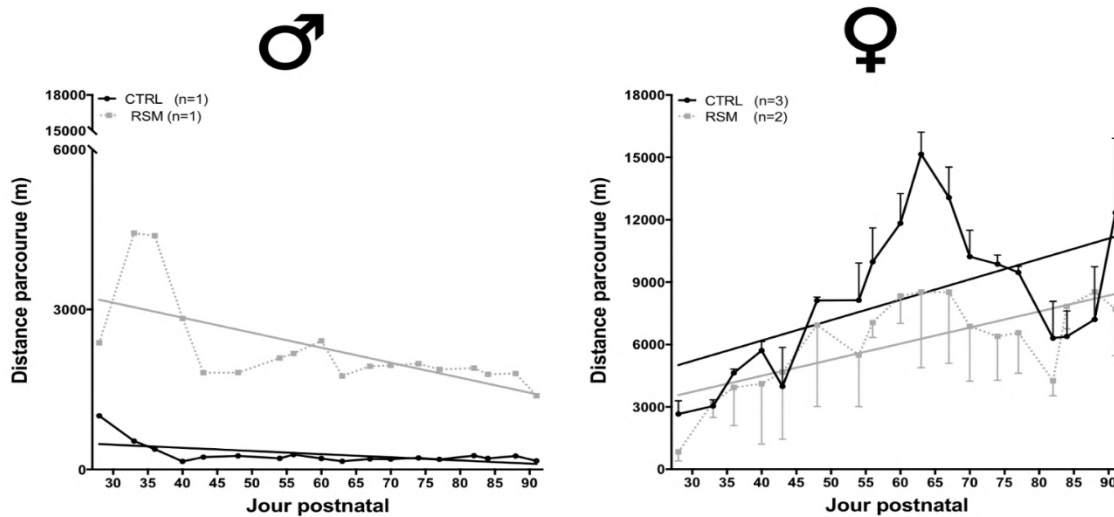


Figure 59 : Impact de la RSM sur l'activité spontanée évaluée de P30 à P90.

Les rats sont placés dans des cages avec un libre accès à une roue d'activité, 2 nuits/semaine de P28 à P90. La distance parcourue (m) est enregistrée. Les droites de régression sont représentées. L'effectif (n) est indiqué pour chaque groupe. Résultats exprimés en moyenne \pm S.E.M.

En conclusion, nos résultats montrent que l'activité spontanée semble dépendante du sexe. Mais, le faible nombre d'animaux mâles ne permet pas une comparaison CTRL/RSM pour ce sexe, et ne permet pas d'affirmer l'effet SEXE. Toutefois, il est intéressant de noter que pour les deux animaux, l'activité reste stable voire décroît au cours du temps. Le phénomène inverse est observé chez les femelles. Une étude antérieure réalisée sur des animaux placés 2 h dans des cages avec des roues d'activité n'a pas montré de différence du temps d'activité à P35 entre les groupes CTRL et RSM. En revanche, le temps d'activité des animaux RSM augmentait au fil des semaines alors que celui des animaux CTRL restait stable (Canu et al., 2022). Cependant, dans cette étude, mâles et femelles n'ont pas été distingués ce qui rend la comparaison avec nos résultats hasardeuse. Par ailleurs, les femelles, qu'elles soient CTRL ou RSM, semblent globalement plus actives que les mâles. Une hyperactivité des femelles est également décrite sur la souche CD en configuration de portée 100% (Van Gaeve et al., 2024, communication affichée).

IV) Conclusion

Nos résultats montrent que pour les mâles comme pour les femelles, les paramètres morphologiques restent altérés 2 mois après la fin de la RSM. Le poids corporel des animaux RSM reste plus faible que celui des animaux CTRL jusqu'à P90, même si la différence entre les 2 groupes semble s'atténuer au fil des semaines, et l'atrophie du muscle soleus semble persister jusqu'à P90. En ce qui concerne le comportement moteur, nos données démontrent que la RSM précoce induit des effets à long terme qui semblent dépendants du sexe. En effet, les performances motrices des femelles sur le rotarod sont altérées et leur activité spontanée dans les roues d'activité est réduite, sans amélioration au fil des jours. Nos résultats restent préliminaires, avec des effectifs insuffisants. Néanmoins, ils mettent en évidence un effet SEXE, que nous n'avons pas retrouvé lors de notre étude sur les réflexes neurodéveloppementaux (P1 à P28), et qu'il semble important de prendre en considération dans nos analyses.

DISCUSSION

Le développement du muscle est étroitement dépendant de la commande motrice, et inversement, l'activité physique est nécessaire au développement du cerveau pendant la période postnatale. Ainsi, muscle et cerveau ne se développent pas de façon indépendante mais sont en dialogue constant. Notre hypothèse est que les situations d'activité sensorimotrice atypiques/anormales, et plus particulièrement la restriction sensorimotrice (RSM) affecte ce dialogue muscle-cerveau. L'objectif de ce travail de thèse a été d'étudier les conséquences de la RSM précoce sur le développement des systèmes nerveux et musculaire et de déterminer si la communication endocrine entre les deux organes est perturbée. Les résultats montrent que la RSM précoce chez le rat entraîne 1) une diminution du poids corporel ainsi qu'une atrophie des muscles des pattes postérieures, qui touche préférentiellement le SOL ; 2) un retard dans le développement moteur et l'apparition des principaux réflexes neurodéveloppementaux ; 3) une augmentation de FNDC5/irisine dans le SOL, le plasma et certaines structures cérébrales, sans augmentation de BDNF et 4) des effets à long terme et notamment une altération des performances motrices.

Dans un premier temps, nous discuterons de la pertinence du modèle de RSM pour l'étude des conséquences de l'activité sensorimotrice atypique/anormale. Le dialogue muscle-cerveau s'établit par l'intermédiaire de boucles sensorimotrices, à travers lesquelles ces deux organes échangent en permanence des informations sensorielles (ascendantes) et motrices (descendantes). Ces boucles sensorimotrices semblent perturbées chez les rats RSM. Quelles en sont les conséquences sur le développement du muscle et du système nerveux ? Outre cette voie neuronale, muscles et cerveau communiquent également par voie endocrine. En effet, le muscle est un organe sécrétoire qui produit, exprime et libère des myokines, capables d'exercer des effets sur l'ensemble de l'organisme et notamment sur le cerveau. Le modèle de RSM modifie-t-il la sécrétion de myokines, et notamment d'irisine, par le muscle ? Cela impacte-t-il le dialogue muscle-cerveau ? Enfin, dans l'idée qu'il existe des périodes critiques, de « programmation » de la santé, des modifications du dialogue muscle-cerveau pendant le développement entraînent-elles des conséquences à long terme ?

I) Le modèle de RSM précoce chez le rat est-il pertinent pour mimer les effets d'une hypoactivité précoce chez l'Homme ?

Comme décrit dans le chapitre 2 de la revue bibliographique, il existe chez l'Homme différentes situations responsables d'une activité sensorimotrice atypique précoce : la sédentarité, l'inactivité physique, le plâtre, l'alitement prolongé ou encore les troubles neurodéveloppementaux tels que la PC et le TDC. Notre modèle consiste à immobiliser les pattes postérieures des rats de P1 à P28, ce qui correspond environ aux 10 premières années de vie chez l'enfant (Bolton et al., 2015).

Concernant les troubles neurodéveloppementaux, notre modèle de RSM reproduit un phénotype moteur proche de celui décrit chez les patients atteints de TDC (modifications musculosquelettiques durables, déficits locomoteurs, hyperréflexie spinale...), suggérant la pertinence du modèle pour étudier le développement moteur de ces enfants. En revanche, chez les enfants atteints de PC, les déficits moteurs s'accompagnent de lésions cérébrales (Boog, 2010). Ainsi, nos résultats, s'ils sont comparés aux résultats obtenus sur un modèle animal de PC, pourraient permettre une meilleure compréhension de l'implication respective des lésions centrales périnatales et de l'activité sensorimotrice atypique/anormale dans le développement des altérations motrices retrouvées dans la PC.

S'il est difficile de faire un parallèle entre le développement d'espèces atriciales telles que le rat et l'humain, on considère que les 4 premières semaines de vie chez le rat correspondent aux 10 premières années de l'enfant. Aussi, notre modèle mime une immobilisation de l'enfant de très longue durée, qui excède largement des situations transitoires d'activité sensorimotrice atypique/anormale comme le plâtre ou l'alitement prolongé. Par conséquent, ce modèle n'est pas le plus adapté pour reproduire ce type de perturbation motrice.

En revanche, il semble tout à fait pertinent pour l'étude des conséquences de la sédentarité chez les enfants. Selon l'OMS (Organisation mondiale de la Santé, 2020, 2021), est considéré comme sédentaire un enfant qui reste immobilisé (dans une poussette, une chaise haute, en position assise, devant les écrans...) plus d'une heure en continu chez les enfants de moins de 5 ans/plus de deux heures de suite chez les enfants de 5 à 10 ans. La sédentarité est à distinguer de l'inactivité physique. Est considéré comme inactif un enfant de moins de 5 ans qui ne pratique pas 3h d'activité physique/jour (jeux interactifs, marche, saut...), ou un enfant âgé entre 5 et 10 ans qui pratique moins de 60 min d'activité physique par jour. Dans notre modèle, les animaux sont immobilisés 16h/jour et sont libres de se déplacer librement les 8h restantes. Ainsi, les rats CTRL et RSM présenteraient deux profils d'activité différents. Sur une journée de 24h, les rats RSM sont sédentaires sur une période

de 16h, puis actifs, avec une activité souvent plus intense que celle des CTRL, animaux qui présentent une activité physique plus régulière au cours de la journée (selon nos observations personnelles). Ainsi, les rats RSM sont sédentaires (en raison du temps d'immobilisation de 16h/jour) mais pas inactifs (car libres et actifs 8h/jour).

Le modèle RSM, qui semble donc pertinent pour étudier la sédentarité chez les enfants, induit un retard de maturation du système neuromusculaire, responsable d'altérations motrices. Ces altérations sont retrouvées à court et à long terme, au moins jusque P90 chez le rat, ce qui correspond, chez l'Homme, à un jeune adulte. Au vu de l'augmentation des comportements sédentaires et inactifs des enfants dans notre société (Guthold et al., 2020; Verdot et al., 2020), en comprendre les conséquences à court et à long terme représente un véritable enjeu sociétal.

II) L'activité physique est nécessaire au développement du muscle

L'analyse des paramètres morphologiques des muscles nous a permis de démontrer que le modèle de RSM précoce entraîne une atrophie des muscles des pattes postérieures (SOL, EDL, TA et GAST), qui touche plus précocement (dès P8) et de façon plus importante le SOL, un muscle antigravitaire intervenant dans le maintien de la posture. Une précédente étude avait montré qu'une immobilisation par plâtrage de P6 à P12 ou de P17 à P23 induit une atrophie du SOL (diminution du poids du muscle et de la surface des fibres musculaires) (Picquet et al., 1998).

Chez le rat adulte, un épisode de RSM de 14 jours (obtenue par surélévation du train postérieur) entraîne une atrophie particulièrement marquée de ce muscle, expliquée notamment par une réduction de la surface des fibres musculaires (Riley et al., 1990). Cette atrophie est prévenue en grande partie par l'activation des mécanorécepteurs de la sole plantaire ou des afférences issues des fuseaux neuromusculaires (De-Doncker et al., 2000; Falempin and In-Albon, 1999), ce qui suggère que **l'activité nerveuse, et plus précisément celle des afférences sensorielles, est importante pour le maintien de la masse musculaire**. Dans le modèle de RSM précoce, les animaux sont immobilisés de sorte que la cheville est en position d'extension. Ainsi, les fuseaux neuromusculaires du SOL ne sont pas sollicités et les retours proprioceptifs s'en trouvent modifiés. De plus, même sans le dispositif d'immobilisation, nous avons observé que les rats avaient tendance à garder les membres postérieurs en position d'hyperextension. Ainsi, **la RSM modifierait le feedback proprioceptif, ce qui pourrait expliquer l'atrophie du SOL**.

Le phénotype (répartition des différents types de fibres musculaires) du muscle n'a pas été étudié dans ce projet. Cependant, notre équipe a démontré que le SOL des ratons RSM à P28 présente un retard de maturation avec notamment la persistance de MHC néonatale, ainsi qu'une proportion plus importante de MHC rapides aux dépens des formes lentes (Canu et al., 2022). Une telle transition d'un phénotype lent vers un phénotype rapide est également observée lors d'un épisode de RSM chez le rat adulte (Dupont et al., 2011). Elle semble dépendre principalement du message moteur efférent puisque l'électrostimulation chronique du SOL selon un pattern tonique, reproduisant la décharge d'un motoneurone dit « lent », permet le maintien du phénotype musculaire (Leterme and Falempin, 1994) mais ne prévient pas l'atrophie (Dupont et al., 2011). Au cours du développement, l'innervation motrice joue également un rôle essentiel dans le maintien du phénotype. En effet, les 15 premiers jours de vie représentent une période clé dans la maturation du muscle, avec notamment une régression importante de l'isoforme développementale de MHC (MHC néonatale), au profit d'une augmentation des isoformes adultes de MHC (Picquet et al., 1997). Une immobilisation de P6 à P12, période pendant laquelle l'innervation polyneuronale est encore présente, produit un retard dans la maturation du SOL, caractérisé par la persistance de l'isoforme néonatale de MHC (Picquet et al., 1998). En revanche, une immobilisation de P17 à P23, période à laquelle l'innervation monosynaptique est complètement installée, induit une augmentation de l'isoforme rapide de MHC (Picquet et al., 1998). Ces études confirment que **l'innervation motrice et les messages efférents participent au phénotypage musculaire pendant le développement.**

Ainsi, l'activité nerveuse, tant afférente qu'efférente, est essentielle à la maturation et au développement du muscle. La RSM précoce **perturbe les boucles sensorimotrices**, et en conséquence, le cerveau et les muscles communiquent à travers un cycle délétère et auto-entretenu (Coq et al., 2019). Les mouvements réduits/atypiques entraînent un retour sensoriel anormal et des conséquences sur le système nerveux immature, qui génère alors un ordre moteur anormal. **Les aspects sensoriel et moteur sont indissociables.** Des études démontrent que **l'apport sensoriel proprioceptif en provenance des fuseaux neuromusculaires joue un rôle important dans la maturation des MN** (Mendelsohn et al., 2015; Tahayori and Koceja, 2012). Au cours des trois premières semaines de vie, les MN subissent une maturation à la fois morphologique et fonctionnelle. Chez les animaux nouveau-nés, les unités motrices du SOL présentent une activité de type phasique, avec une fréquence de décharge inférieure à celle du rat adulte. Au cours du développement postnatal, ces unités motrices continuent de fonctionner à basse fréquence mais présentent une activité de type tonique (Navarrete and Vrbová, 1983). À P16, le schéma d'activité est similaire à celui retrouvé chez l'adulte (Westerga and Gramsbergen, 1994). **L'activité imposée par les MN détermine les propriétés physiologiques et biochimiques du muscle, et notamment son phénotypage** (Pette and Vrbová, 1985). Ainsi, **la maturation des MN, et notamment la transition dans leur pattern d'activité (phasique**

vers tonique) est un facteur crucial dans le développement fonctionnel du muscle. L'activité des MN n'a pas été étudiée au cours de ce projet. Cependant, on pourrait supposer que celle-ci est réduite lors de la RSM.

Pour aller plus loin dans l'étude de la maturation et du développement du muscle, des analyses immunohistochimiques permettraient d'apprécier la proportion des différentes isoformes de MHC (I, IIA et IIB) dans le SOL et l'EDL, à différents âges pendant la restriction. L'analyse de la surface des fibres selon leur typage déterminera si l'atrophie touche préférentiellement un type de fibre musculaire. Le marquage de la MHC néonatale, voire de la MHC embryonnaire, à différents âges, étofferait nos données sur le phénotypage musculaire et permettrait de confirmer le retard de maturation induit par la RSM. Enfin, d'autres paramètres tels que les noyaux (marque DAPI), les cellules satellites (marque PAX7) ou les vaisseaux (marquage CD31) pourraient être quantifiés et permettraient une meilleure compréhension des remaniements ayant lieu au sein du muscle pendant la RSM précoce.

Nous nous sommes également interrogés sur la possibilité de mettre en place des contremesures afin de prévenir les effets délétères de la RSM. Comme dit précédemment, chez le rat adulte, l'activation des afférences issues des fuseaux neuromusculaires par un protocole de vibration tendineuse (Roll and Vedel, 1982) pendant la RSM, permet de prévenir l'atrophie du SOL (Falempin and In-Albon, 1999). La vibration tendineuse ou vibration corps entier (VCE) permet de mimer les effets bénéfiques de l'exercice physique au niveau des systèmes musculaire et osseux mais également au niveau du système nerveux (Oroszi et al., 2022). Il existe également de solides arguments en faveur de la VCE dans diverses pathologies. Chez les enfants atteints de PC, une méta-analyse suggère que la VCE pourrait représenter une contremesure intéressante à mettre en place dans les protocoles de réhabilitation (Saquetto et al., 2015). Pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, les protocoles de VCE améliorent les performances cognitives et physiques (Monteiro et al., 2021). Enfin, dans la maladie de Parkinson, les effets de la VCE ne sont pas confirmés pour le moment et nécessitent des études supplémentaires, même si certains avancent de potentiels effets bénéfiques sur les mécanismes neuropathologiques comme la neuro-inflammation (Arenales et al., 2022). Ainsi, un **protocole de vibration, mis en place pendant la période de RSM, pourrait prévenir les effets délétères de la RSM précoce, notamment les troubles musculaires, chez les rats et constituer une approche thérapeutique préventive.**

III) L'activité physique est nécessaire au développement du système nerveux

L'évaluation des réflexes neurodéveloppementaux représente une approche expérimentale rapide et facile à mettre en application pour étudier le développement du système nerveux chez le raton, à un âge où des tests comportementaux plus complexes ne sont pas réalisables. De plus, cet animal naît immature, ce qui permet d'observer le début du développement réflexe (Nguyen et al., 2017). On estime que le cerveau d'un raton de P1 à P10 atteindrait une maturation cérébrale correspondante à celui du fœtus humain au cours du dernier trimestre de gestation (Clancy et al., 2007). La RSM précoce induit un retard dans l'acquisition d'une posture mature ainsi que dans l'acquisition de plusieurs réflexes. De plus, même lorsque le réflexe est acquis, les ratons RSM montrent une altération de leur performance puisque le temps nécessaire pour réaliser le test est plus important. Enfin, plus les tests neurodéveloppementaux sont validés tardivement, plus le retard est important pour les animaux RSM.

Dans notre étude, nous montrons une atrophie importante du SOL, muscle postural, dès P8. **Toutefois, la composante musculaire seule ne peut pas expliquer le retard d'acquisition des réflexes et/ou la moindre performance.** Ces tests sont des réflexes primitifs qui dépendent du feedback sensoriel, des propriétés intrinsèques des neurones spinaux, de la maturation des circuits spinaux et du faisceau corticospinal (Clarac et al., 2004; Vinay et al., 2002, 2000b). L'agrippement des membres (antérieurs et postérieurs) et le placement des membres postérieurs sont des tests ne nécessitant pas de soutien postural. Le fait que ces tests soient impactés par la RSM suggère que l'organisation des réseaux spinaux est altérée par la RSM, et que cette organisation est dépendante de l'activité périphérique.

D'autres tests tels que le redressement, l'évitement de falaise et la géotaxie négative, sont sensibles d'une part au développement postural (et dépendent de la capacité du muscle postural à générer suffisamment de force pour contrecarrer la force gravitationnelle) et d'autre part à l'intégration multisensorielle. Le test d'évitement de la falaise étant validé avant l'ouverture des yeux, cela suggère que la détection du vide est réalisée par le toucher, via les pattes antérieures et les vibrisses. Le système vestibulaire permet quant à lui de percevoir la position de la tête (Altman and Sudarshan, 1975) et joue un rôle important dans les tests de redressement et de géotaxie négative.

Ainsi, le retard d'apparition des réflexes chez les ratons RSM peut être lié aux **altérations du système musculaire** (discutée précédemment), mais reflètent également **un retard dans la maturation du système nerveux**. Enfin, les ratons RSM présentent également des **défauts**

d'intégration des informations sensorielles. Ces données suggèrent donc que l'activité physique est nécessaire au développement du système nerveux.

Outre les altérations du système musculaire, nous pouvons également nous interroger sur l'impact de la RSM sur le système osseux. À P90-P120, chez les rats RSM, la longueur et la densité osseuse du tibia sont diminuées, et le cartilage du genou présentent des modifications dégénératives modérées (Delcour et al., 2018a). Ces modifications osseuses, associées à l'atrophie musculaire, sont corrélées aux troubles de la marche. Des anomalies articulaires sont également rapportées, mais ces anomalies resteraient secondaires à un déséquilibre des forces musculaires et à la locomotion digitigrade des rats RSM. [Il pourrait être envisager de réaliser des analyses \(longueur, densité minérale...\) sur les os des pattes postérieures des ratons à différents âges. Ceci permettrait une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le retard de maturation de la posture, et par conséquent, de certains réflexes, chez les ratons RSM.](#)

IV) Sécrétion de myokines par les muscles : effets autocrines et paracrines

L'analyse de FNDC5/irisine dans les muscles des pattes postérieures à différents âges a montré une **augmentation des taux de FNDC5/irisine dans le SOL des animaux RSM à partir de P15**, sans modification dans les autres muscles étudiés (EDL, TA et GAST). Au vu des données de la littérature associant la sécrétion d'irisine à l'activité physique, nous nous attendions à une diminution de FNDC5/irisine dans les muscles des ratons RSM (Boström et al., 2012; Wrann et al., 2013). Pour expliquer ce résultat en opposition à notre postulat de départ, une première hypothèse réside dans le fait que notre protocole d'immobilisation n'est pas réalisé en continu. On pourrait supposer que la période de RSM, supposée entraîner une diminution de la sécrétion de FNDC5/irisine par les muscles, est compensée par la période de déplacement libre. Cependant, cette hypothèse ne permet pas d'expliquer pourquoi le FNDC5/irisine augmente spécifiquement dans le SOL.

Une deuxième hypothèse s'appuie sur le fait que cette augmentation de FNDC5/irisine dans le SOL n'apparaît qu'à partir de P15, âge à partir duquel les ratons commencent à développer une posture mature. Ainsi, on peut supposer que le niveau d'activation du SOL serait plus élevé chez les rats RSM afin d'assurer le maintien de la posture malgré son atrophie.

Enfin, dans la mesure où l'immunomarquage des SOL révèle une distribution exclusive de FNDC5/irisine dans les fibres de type IIA, on peut aussi s'interroger sur une éventuelle transition phénotypique des muscles des rats RSM. Si l'expression des différentes isoformes de MHC n'a pas été étudiée dans cette thèse, des résultats antérieurs montraient une légère augmentation de la proportion de MHC IIA dans le SOL des rats à P28 (Canu et al., 2022), qui pourrait expliquer

l'expression accrue de FNDC5/irisine. Toutefois, à l'inverse, le changement de phénotype du SOL pourrait aussi être une conséquence de l'augmentation de FNDC5/irisine. En effet, dans les cellules C2C12, l'inactivation de FNDC5 par ARN interférent réduit nettement les niveaux d'ARNm de MHC IIA (Men et al., 2021), suggérant un rôle important de cette myokine pour contrôler le typage des fibres musculaires. Ainsi, les liens réciproques entre le niveau d'activité du muscle, la production de myokines et la maturation du muscle au cours du développement doivent être clarifiés.

L'expression accrue de FNDC5/irisine dans le SOL pourrait être considérée comme un mécanisme homéostatique permettant de limiter les effets de la RSM sur ce muscle. En effet, des études semblent indiquer que l'irisine est impliquée dans la croissance des muscles squelettiques. Chez l'Homme, les taux d'irisine circulante sont positivement corrélés à la circonférence du biceps (utilisé comme marqueur de la masse musculaire) (Huh et al., 2012). Chez la souris, l'injection d'irisine augmente le poids des muscles (quadriceps, TA, EDL), la surface des fibres musculaires, ainsi que la force de préhension (Reza et al., 2017). Dans un modèle d'atrophie induite par la dénervation chez la souris adulte, l'injection d'irisine prévient l'atrophie, notamment dans le SOL (Reza et al., 2017). *In vitro*, dans des cultures de cellules humaines, le traitement à l'irisine augmente l'expression de l'ARNm d'IGF1 et diminue l'expression de l'ARNm de la myostatine, suggérant un rôle positif de l'irisine sur la croissance musculaire (Huh et al., 2014a). Dans les cellules C2C12, le traitement à l'irisine augmente l'expression de facteurs pro-myogéniques et améliore la différenciation myogénique (Reza et al., 2017). Ainsi, l'ensemble de ces études suggère que l'augmentation de FNDC5/irisine dans le SOL des rats RSM pourrait partiellement compenser les effets négatifs de l'immobilisation sur la croissance musculaire.

L'injection d'irisine pourrait-elle prévenir les effets de la RSM, notamment sur l'atrophie musculaire ? Au vu des données de la littérature (Huh et al., 2014a; Reza et al., 2017), suggérant des effets positifs de l'irisine sur la croissance musculaire, injecter de l'irisine chez les rats RSM pourrait constituer une approche thérapeutique pharmacologique pour prévenir l'atrophie. Cependant, quels en seraient les effets sur le phénotype musculaire ? Pour le moment, le lien entre irisine et phénotype musculaire n'est pas clair et nécessite des investigations supplémentaires. La question du mode d'administration se pose également. Chez le rongeur, l'administration de l'irisine est principalement intrapéritonéal, et les injections sont réalisées de façon quotidienne ou hebdomadaire, parfois pendant plusieurs semaines (Alzoughool et al., 2020). Il n'existe aucune étude concernant la toxicité des injections d'irisine et aucun effet secondaire n'a été rapporté jusqu'à présent. Cependant, l'injection en elle-même, si elle est répétée, peut entraîner un effet irritant et des lésions du péritoine (Al Shoyaib et al., 2020). De plus, des injections intrapéritonéales d'irisine entraîneraient des effets à l'échelle du corps entier, et non de façon spécifique sur le muscle. Le volume à injecter est également un paramètre important à prendre en compte. De grands volumes (>10 ml/kg chez les rongeurs)

peuvent entraîner des douleurs, une péritonite chimique, une perforation des organes abdominaux... (Al Shoyaib et al., 2020). Chez le rat, pour une injection intrapéritonéale, la dose idéale serait de 1 à 2 µg/kg/jour (Alzoughool et al., 2020). Il convient de spécifier que la plupart des études ont été réalisées sur des animaux adultes. Si nous voulions réaliser des injections d'irisine sur nos animaux, cela nécessiterait une mise au point importante : volume à injecter ? Fenêtre temporelle ? Effets secondaires ?

V) Sécrétion de myokines par les muscles : rôle dans le dialogue muscle-cerveau ?

L'irisine libérée par le muscle agit-elle sur le cerveau ? Une augmentation d'irisine est observée dans le plasma des rats RSM à P21 et P28. Cette augmentation de l'irisine plasmatique peut être la conséquence de l'augmentation de FNDC5/irisine dans le SOL. Cependant, il est difficile de penser que ce muscle à lui seul soit responsable d'une augmentation d'irisine plasmatique. On ne peut exclure que l'irisine dans le sang provienne d'autres muscles. Notre modèle consiste en une immobilisation des pattes postérieures uniquement. Les pattes antérieures sont libres de tout mouvements, et il est possible que leurs muscles soient davantage sollicités lors du déplacement des rats lorsqu'ils sont immobilisés. [Ainsi, il serait nécessaire de quantifier les taux de FNDC5/irisine dans les muscles des pattes antérieures tel que le triceps.](#)

D'autres sources au sein de l'organisme pourraient être responsables de l'augmentation des taux de cette myokine dans le plasma, comme le tissu adipeux blanc, connu pour sécréter de l'irisine et de façon plus importante lors d'un exercice (Huh et al., 2012; Roca-Rivada et al., 2013). Une augmentation des taux plasmatiques d'irisine a déjà été rapportée chez l'Homme après 14 jours d'alitement prolongé (D'Amuri et al., 2022), et les auteurs suggèrent que la source de l'augmentation soit le tissu adipeux plutôt que le muscle.

Au sein des structures cérébrales, FNDC5/irisine n'augmente qu'à P15 dans le cortex préfrontal, l'hippocampe et le striatum des animaux RSM. Il est difficile de conclure que cette augmentation dans le cerveau soit le reflet de l'augmentation périphérique d'irisine. En effet, à cet âge, les concentrations plasmatiques d'irisine sont identiques entre CTRL et RSM. De plus, il est possible que l'augmentation dans les structures cérébrales soit liée à **une production endogène de FNDC5**, même si, dans des conditions physiologiques, cette production est normalement liée à l'activité physique (Wrann et al., 2013). Enfin, si l'augmentation dans le cerveau reflétait l'augmentation dans le muscle, on se serait attendu à observer des effets à P21 et P28, âge auxquels FNDC5/irisine est significativement augmentée dans le SOL des rats RSM.

Quelles sont les conséquences de la RSM sur le BDNF cérébral ? L'irisine est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique (Islam et al., 2021) et d'induire l'expression de *Bdnf*, notamment dans l'hippocampe (Wrann et al., 2013). On s'attendait donc à ce que les taux de BDNF soient augmentés, au moins dans les structures où FNDC5/irisine présentent des taux plus élevés. L'analyse du BDNF dans les structures cérébrales n'a montré aucune différence entre CTRL et RSM, à l'exception d'une augmentation dans l'hippocampe des animaux RSM à P8. Aucune corrélation entre les taux de FNDC5/irisine et BDNF n'a été observée lorsque ces deux protéines ont été analysées sur les mêmes échantillons. Toutefois, l'irisine n'est pas le seul facteur permettant de réguler l'expression cérébrale de BDNF. En effet, le dialogue muscle-cerveau s'exprime à travers différentes voies (augmentation de l'activité neuronale, augmentation du débit sanguin et des forces de cisaillement ou *shear stress*, exerkines) toutes susceptibles de moduler les taux de BDNF cérébral (Cefis et al., 2023). En outre, pour la voie endocrine, il existe de nombreux autres facteurs connus pour augmenter le BDNF : l'IGF1 (Ding et al., 2006), le FGF21 (*fibroblast growth factor 21*) (Kang et al., 2020), la cathepsine B (Moon et al., 2016), ou encore le lactate dont l'augmentation dans le sang est associée à une augmentation de l'expression de *Bdnf* dans l'hippocampe (Park et al., 2021). En conclusion, **le lien bien établi dans la littérature entre FNDC5/irisine périphérique et BDNF cérébral n'a pas été retrouvé ici**. Il est important de rappeler que la plupart des études sur le lien irisine/BDNF ont été réalisées à l'âge adulte. **Ainsi, on pourrait se questionner quant au rôle de FNDC5/irisine dans la modulation cérébrale du BDNF au cours du développement.**

Ces résultats sur les structures cérébrales doivent toutefois être interprétés avec précaution en raison de la précision du prélèvement des structures. En effet, nous n'avons pas ciblé les prélèvements de cortex sensorimoteur sur la seule représentation des pattes postérieures. Si les coordonnées stéréotaxiques de cette partie sont bien connues chez l'adulte (Antérieur 0 à -2 mm par rapport au Bregma, Latéral 2-4 mm), elles varient selon l'âge des rats. Au cours des trois premières semaines postnatales, le cerveau subit des changements structurels, biochimiques et organisationnels importants (Seelke et al., 2012). Cette période représente une période de développement important chez le rat au niveau morphologique (augmentation de poids, de la taille) mais également comportemental (acquisition de la locomotion, comportement de toilettage). Les cartes topographiques de la représentation corporelle évoluent également au cours de cette période. À P5, l'aire somatosensorielle S1 est presque exclusivement composée de la représentation des vibrisses. À P10, d'autres représentations de parties du corps sont présentes, mais sans organisation topographique. Ce n'est qu'à partir de P20 que les cartes corporelles ressemblent à celles retrouvées chez l'adulte (Seelke et al., 2012). Au vu de ces données, il n'était pas possible, au cours de nos prélèvements, de ne cibler que la zone de représentation des pattes postérieures. De la même

manière, lors des prélèvements, une partie du cortex cérébelleux ainsi que le striatum dans son intégralité étaient prélevés. Cependant, il existe une représentation somatotopique des fonctions motrices dans ces deux structures (Bower, 2011; Pisa, 1988).

L'augmentation de BDNF dans l'hippocampe, uniquement à P8, est d'autant plus surprenante que des **altérations de la mémoire chez les rats RSM (P40-P60)** sont mises en évidence dans des tests de reconnaissance d'un nouvel objet ou de localisation d'objets (Khalki et al., soumis). Le BDNF est une neurotrophine qui intervient dans la croissance des neurites, la connectivité synaptique, la mise en place de l'arborisation dendritique, la neuro-, glio- et synaptogenèse (Cohen-Cory et al., 2010; Kowiański et al., 2018), notamment dans l'hippocampe. L'hippocampe est une structure connue pour son rôle dans les fonctions d'apprentissage et de mémoire. Chez les rats, la LTP (potentialisation à long terme), le mécanisme cellulaire à la base de ces processus cognitifs, commence à se consolider dans l'hippocampe vers P21 (Kramár and Lynch, 2003). Dans le test de reconnaissance d'un nouvel objet, les rats montrent une préférence dans l'exploration de l'objet nouveau à partir de P14. La capacité à associer un objet à un contexte spatial apparaît plus tardivement, entre P28 et P35. Enfin, dans la piscine de Morris (qui évalue la mémoire spatiale), l'aptitude des rats à retrouver la plateforme immergée en s'appuyant sur des repères visuels devient comparable à celle d'un rat adulte à partir de P28 (Bevandić et al., 2024). Au vu de ces données, [il pourrait être intéressant de réaliser une cinétique d'expression du BDNF dans l'hippocampe, afin de déterminer si la RSM précoce induit des modifications qui pourraient expliquer les altérations mnésiques. En complément, pour étoffer nos données, nous pourrions réaliser des tests cognitifs chez nos rats RSM, et notamment le test de reconnaissance d'un nouvel objet, qui peut être réalisé dès P14](#) (Krüger et al., 2012; Reincke and Hanganu-Opatz, 2017).

VI) Les effets délétères de la RSM précoce persistent à long terme (P60-P90)

Les résultats obtenus sur les effets à long terme de la RSM précoce restent préliminaires et doivent être interprétés avec précaution. Il est difficile de tirer des conclusions de ces données, parfois contradictoires avec ce qui a été décrit précédemment. Toutefois, il semble que certains effets de la RSM précoce persistent même après 1 ou 2 mois de reprise d'activité physique. En particulier, le poids du SOL reste plus faible chez les animaux RSM à P90, la performance motrice sur le rotarod reste fortement altérée (du moins pour les femelles), ce qui avait déjà été démontré auparavant chez les animaux RSM à P60 (Canu et al., 2022). D'autres études antérieures avaient également mis en évidence des anomalies fonctionnelles au niveau spinal et supraspinal, jusqu'à 90 jours après la fin de la RSM

(Delcour et al., 2018a, b). Cette persistance des effets délétères de la RSM malgré deux mois de récupération post-restriction renforce l'idée que **l'altération des boucles sensorimotrices au cours du développement entraîne des conséquences durables sur le système neuromusculaire** et qu'il existe, au cours du développement, **des périodes critiques pendant lesquelles l'organisme présente une grande vulnérabilité aux facteurs environnementaux tel que l'inactivité.**

Dans les années 1990, Walton et collaborateurs avaient déjà évoqué l'existence de périodes critiques dans le développement moteur des rats. L'élévation du train postérieur entre P8 et P13 affecte la capacité à nager. Entre P13 et P31, le même protocole entraîne des déficits moteurs lors de la locomotion, qui persistent jusqu'à P76 (Walton et al., 1992). Dans notre cas, la période de restriction est assez large (P1-P28). **Il serait intéressant d'appliquer la restriction à différents âges, avec des durées variables, afin de déterminer plus précisément la fenêtre temporelle pendant laquelle la restriction est la plus critique pour le développement du système moteur.**

Les études concernant les effets à long terme d'expériences négatives au cours de la période postnatale chez le rat ont principalement été menées dans des conditions de stress. Des séparations quotidiennes mères/ratons de 3 à 15 min entraînent des effets sur les progénitures âgées de 3-4 mois : diminution de l'anxiété dans l'openfield ou le labyrinthe en croix surélevé, réponse atténuée à l'adrénaline et à la corticostérone face à un facteur de stress... (Bodnoff et al., 1987; Meerlo et al., 1999). Une équipe va même jusqu'à démontrer que l'environnement dans lequel se trouve le raton au cours de la séparation entraîne des conséquences à l'âge adulte. Certains ratons sont séparés de leur mère tout en restant dans leur cage, et d'autres sont séparés de la mère et placés dans une nouvelle cage, avec une litière fraîche. Des différences de comportement dans l'openfield, de comportement sexuel et de réponses au stress (sécrétion de prolactine) sont rapportées entre les deux groupes (Benetti et al., 2007). Enfin, chez des animaux plus âgés (6, 15 et 21 mois), ce protocole de stress postnatal (séparation) semble protéger contre le déclin cognitif lié à l'âge. Les animaux âgés de 21 mois montrent de meilleures performances dans le labyrinthe en Y et le labyrinthe à bras radial lorsqu'ils ont subi un stress postnatal (Vallée et al., 1999). **L'impact de notre protocole de RSM à long terme n'a été étudié que jusqu'à 90 jours après la fin de la RSM. Il pourrait être envisagé d'étudier les conséquences de la RSM précoce dans une population de rat plus âgée.**

Outre les effets à long terme, on peut également se poser la question des effets transgénérationnels. En effet, les études sur le stress montrent que les conséquences peuvent impacter plusieurs générations, jusqu'à la génération F2 (Nephew et al., 2017). Certains suggèrent, notamment, l'implication de mécanismes épigénétiques. Pour exemple, la séparation maternelle modifie le profil de méthylation de l'ADN, ce qui est associé à une expression altérée de certains gènes chez la progéniture (Franklin et al., 2010). Ainsi, l'exposition à un événement négatif au cours du développement, tel que le stress ou la restriction sensorimotrice, peut laisser des traces dans le

génomique. Ces modifications du génome peuvent persister longtemps après l'exposition à l'événement négatif, voire se transmettre aux générations futures.

Toutes ces études permettent une avancée dans la prise en charge et la prévention de diverses pathologies chroniques telles que le diabète ou l'hypertension mais également de pathologies neurodégénératives. L'environnement et le mode de vie de l'individu à l'instant T, ainsi que le terrain génétique représentent, certes, des facteurs importants. Mais l'épigénome, façonné durant le développement sous l'effet de facteurs environnementaux, est également un élément crucial à prendre en compte. Ces données renforcent l'idée de l'existence de périodes critiques, de programmation de la santé au cours du développement.

VII) Importance de l'interaction mère-ratons

Durant la période postnatale précoce, les soins maternels représentent la principale source de stimulation sensorielle et sociale. En effet, les mères passent environ 10% du temps à lécher et toiletter leurs petits au cours de la première semaine de vie (Champagne et al., 2003). Or, la maturation du système nerveux est fortement dépendante des interactions de l'individu avec son environnement. Aussi, on peut se demander si le retard dans l'apparition des réflexes neurodéveloppementaux n'est pas dû à la qualité/quantité des soins maternels. La séparation maternelle précoce pendant de longues périodes (1 à 3 heures) et la manipulation des petits peuvent générer un stress et entraîner un délai dans l'apparition de certains réflexes (Bolton et al., 2017; Yang et al., 2021). Par conséquent, il est possible que le fait de séparer les petits de la mère deux fois par jour pour mettre et retirer le dispositif d'immobilisation génère un stress. Le stress et/ou la réduction de soins maternels pourraient également être à l'origine de la baisse du poids corporel chez les animaux RSM en comparaison aux CTRL. En effet, la séparation mère/ratons entraîne une réduction de poids corporel chez ces derniers (Kamijo and Miyazato, 2023; Maghami et al., 2018). Toutefois, la manipulation néonatale chez les rats, 15 min/jour de P1 à P14, améliore le comportement de léchage/toilettage lorsque les petits sont ramenés au nid (González-Mariscal and Melo, 2017). C'est pourquoi nous avons veillé d'une part à ce que la durée de séparation pour l'immobilisation des pattes postérieures et le retrait du dispositif n'excède pas 15 minutes par jour, et d'autre part à ce que les rats CTRL soient également séparés de la mère et manipulés de la même manière. En outre, les poids des surrénales entre les animaux CTRL et RSM ne diffèrent pas à P15 et P28 (données non publiées), suggérant que le protocole de RSM n'a pas augmenté le stress. [Des dosages de corticostérone dans le sang sont envisagés afin de conforter ces données.](#)

La diminution de poids corporel pourrait être liée à une **prise alimentaire réduite**. Pendant les deux premières semaines de vie, les ratons se nourrissent exclusivement via la tétée et l'attachement

aux mamelles de la mère nécessite différents ajustements posturaux (Eilam and Smotherman, 1998). Le retard de maturation posturale des ratons RSM peut rendre difficile les ajustements moteurs nécessaires à la tétée. De plus, l'encombrement des cadres peut compliquer l'accès aux mamelles et complexifier ces ajustements moteurs. Il est également intéressant de se questionner sur **la production de lait et sur sa composition**. En effet, la composition du lait a une influence sur la prise de poids des ratons (Mozes et al., 1993). Or, une étude récente démontre que la lactation est particulièrement sensible aux effets du stress : diminution de la production de lait, composition différente du lait (diminution de la concentration en lipides)... (Josefson et al., 2023). [Ainsi, il serait intéressant de quantifier la prise alimentaire chez les animaux CTRL et RSM et d'analyser la composition du lait \(teneur en lipides, en protéines\) afin d'évaluer l'impact du protocole de RSM sur le stress de la mère.](#)

Une autre hypothèse réside dans le fait que le microbiote intestinal est connu pour jouer un rôle dans la régulation du comportement alimentaire (Yu et Hsiao, 2021). Pendant la période postnatale, ce microbiote intestinal se développe : la diversité des bactéries est faible à la naissance, cette diversité augmente fortement aux alentours de P21 (passage à la nourriture solide), puis de nouveaux changements sont observés entre P24 et P27, en corrélation avec la maturation morphologique et immunologique de l'intestin (Inoue and Ushida, 2003). Des facteurs négatifs pendant la période postnatale, telle que la séparation maternelle, peuvent entraîner des modifications du microbiote intestinal (H. J. Park et al., 2021), pouvant même se transmettre aux générations futures (Otaru et al., 2024). Des études démontrent que l'exercice physique peut réguler le microbiote (Zhang et al., 2023). Ceci suggère que la RSM précoce pourrait induire des modifications au sein de cet écosystème intestinal, ce qui a déjà été démontré chez les enfants atteints de PC associée à l'épilepsie (C. Huang et al., 2019). Il existe des interrelations importantes entre microbiote intestinal, cerveau et muscle (Yin et al., 2022). Ainsi, des souris adultes exemptes de tout micro-organismes présentent une activité motrice altérée, une diminution du comportement anxieux, des perturbations mnésiques, une LTP réduite ou encore une altération de la neurogenèse dans l'hippocampe (Darch et al., 2021; Gareau et al., 2011; Heijtz et al., 2011; Ogbonnaya et al., 2015). Le microbiote intestinal joue également un rôle au cours du développement du système nerveux, notamment dans la formation de la BHE ou encore la myélinisation (Sharon et al., 2016). Dans les muscles squelettiques, des modifications du microbiote intestinal entraînent une atrophie et une diminution de la transcription des gènes associés à la croissance du muscle et à la fonction mitochondriale (Lahiri et al., 2019). Le microbiote semble également impliqué dans le phénotypage musculaire (Valentino et al., 2021). En retour, le muscle, via la production de myokines, peut agir sur les intestins. Pour exemple, l'irisine peut stimuler la sécrétion de ghréline par le tissu gastro-intestinal (Tekin et al., 2017). Le système nerveux influence également le système intestinal via des voies hormonales ou nerveuses (Dono et al., 2022). [Ainsi, outre le dialogue](#)

muscle-cerveau, les interrelations de ces deux organes avec les intestins sont également à considérer et pourraient être modifiées dans notre modèle de RSM précoce.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

A

- Adams, G.R., McCue, S.A., 1998. Localized infusion of IGF-I results in skeletal muscle hypertrophy in rats. *J. Appl. Physiol.* 84, 1716–1722. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.5.1716>
- Agarwal, M., Sharma, A., Kumar, P., Kumar, A., Bharadwaj, A., Saini, M., Kardon, G., Mathew, S.J., 2020. Myosin heavy chain-embryonic regulates skeletal muscle differentiation during mammalian development. *Development* 147, dev184507. <https://doi.org/10.1242/dev.184507>
- Agbulut, O., Noirez, P., Beaumont, F., Butler-Browne, G., 2003. Myosin heavy chain isoforms in postnatal muscle development of mice. *Biol. Cell* 95, 399–406. [https://doi.org/10.1016/S0248-4900\(03\)00087-X](https://doi.org/10.1016/S0248-4900(03)00087-X)
- Aggarwal, N., Sloane, B.F., 2014. Cathepsin B: Multiple roles in cancer. *Proteomics - Clin. Appl.* 8, 427–437. <https://doi.org/10.1002/prca.201300105>
- Ahmadi Ghahrizjani, F., Ghaedi, K., Salamian, A., Tanhaei, S., Shoaraye Nejati, A., Salehi, H., Nabiuni, M., Baharvand, H., Nasr-Esfahani, M.H., 2015. Enhanced expression of FNDC5 in human embryonic stem cell-derived neural cells along with relevant embryonic neural tissues. *Gene* 557, 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.12.010>
- Aihara, M., Hirose, N., Katsuta, W., Saito, F., Maruyama, H., Hagiwara, H., 2017. A new model of skeletal muscle atrophy induced by immobilization using a hook-and-loop fastener in mice. *J. Phys. Ther. Sci.* 29, 1779–1783. <https://doi.org/10.1589/jpts.29.1779>
- Al Shoyaib, A., Archie, S.R., Karamyan, V.T., 2020. Intraperitoneal Route of Drug Administration: Should it Be Used in Experimental Animal Studies? *Pharm. Res.* 37, 12. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2745-x>
- Albrecht, E., Norheim, F., Thiede, B., Holen, T., Ohashi, T., Schering, L., Lee, S., Brenmoehl, J., Thomas, S., Drevon, C.A., Erickson, H.P., Maak, S., 2015. Irisin - A myth rather than an exercise-inducible myokine. *Sci. Rep.* 5, 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep08889>
- Altman, J., Bayer, S.A., 1984. *The Development of the Rat Spinal Cord, Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology.* Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-69537-7>
- Altman, J., Sudarshan, K., 1975. Postnatal development of locomotion in the laboratory rat. *Anim. Behav.* 23, 896–920. [https://doi.org/10.1016/0003-3472\(75\)90114-1](https://doi.org/10.1016/0003-3472(75)90114-1)
- Alzoughool, F., Al-Zghoul, M.B., Al-Nassan, S., Alanagreh, L., Mufleh, D., Atoum, M., 2020. The optimal therapeutic irisin dose intervention in animal model: A systematic review. *Vet. World* 13, 2191–2196. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.2191-2196>
- Amiel-Tison, C., Njikiktjen, C., Vaivre-Douret, L., Verschoor, C.A., Chavanne, E., Garel, M., 1996. Relation of early neuromotor and cranial signs with neuropsychological outcome at 4 years. *Brain Dev.* 18, 280–286. [https://doi.org/10.1016/0387-7604\(96\)00016-2](https://doi.org/10.1016/0387-7604(96)00016-2)
- Amunts, K., Schleicher, A., Zilles, K., 1997. Persistence of Layer IV in the Primary Motor Cortex (area 4) of Children with Cerebral Palsy. *J. Brain Res.* 38, 247–260.
- Anastasilakis, A.D., Polyzos, S.A., Makras, P., Gkiomisi, A., Bisbinas, I., Katsarou, A., Filippaios, A., Mantzoros, C.S., 2014. Circulating irisin is associated with osteoporotic fractures in postmenopausal women with low bone mass but is not affected by either teriparatide or denosumab treatment for 3 months. *Osteoporos. Int.* 25, 1633–1642. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2673-x>

- Arenales Arauz, Y.L., Ahuja, G., Kamsma, Y.P.T., Kortholt, A., Van Der Zee, E.A., Van Heuvelen, M.J.G., 2022. Potential of Whole-Body Vibration in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Human and Animal Studies. *Biology* 11, 1238. <https://doi.org/10.3390/biology11081238>
- Armstrong-James, M., Fox, K., Das-Gupta, A., 1992. Flow of excitation within rat barrel cortex on striking a single vibrissa. *J. Neurophysiol.* 68, 1345–1358. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.4.1345>
- Aronis, K.N., Moreno, M., Polyzos, S.A., Moreno-Navarrete, J.M., Ricart, W., Delgado, E., De La Hera, J., Sahin-Efe, A., Chamberland, J.P., Berman, R., Spiro, A., Vokonas, P., Fernández-Real, J.M., Mantzoros, C.S., 2015. Circulating irisin levels and coronary heart disease: Association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *Int. J. Obes.* 39, 156–161. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.101>
- Asadi, Y., Gorjipour, F., Behrouzifar, S., Vakili, A., 2018. Irisin Peptide Protects Brain Against Ischemic Injury Through Reducing Apoptosis and Enhancing BDNF in a Rodent Model of Stroke. *Neurochem. Res.* 43, 1549–1560. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2569-9>
- Auclair, F., Belanger, M.-C., Marchand, R., 1993. Ontogenetic study of early brain stem projections to the spinal cord in the rat. *Brain Res. Bull.* 30, 281–289. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(93\)90256-B](https://doi.org/10.1016/0361-9230(93)90256-B)
- Auld, M.L., Boyd, R., Moseley, G.L., Ware, R., Johnston, L.M., 2012. Tactile function in children with unilateral cerebral palsy compared to typically developing children. *Disabil. Rehabil.* 34, 1488–1494. <https://doi.org/10.3109/09638288.2011.650314>
- Aydin, Suleyman, Aydin, Suna, Kuloglu, T., Yilmaz, M., Kalayci, M., Sahin, I., Cicek, D., 2013. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 50, 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2013.09.011>
- Aydin, Suleyman, Kuloglu, T., Aydin, Suna, Kalayci, M., Yilmaz, M., Cakmak, T., Albayrak, S., Gungor, S., Colakoglu, N., Ozercan, I.H., 2014. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues. *Peptides* 61, 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.09.014>
- Ayling, O.G.S., Harrison, T.C., Boyd, J.D., Goroshkov, A., Murphy, T.H., 2009. Automated light-based mapping of motor cortex by photoactivation of channelrhodopsin-2 transgenic mice. *Nat. Methods* 6, 219–224. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1303>

B

- Bácskai, T., Rusznák, Z., Paxinos, G., Watson, C., 2014. Musculotopic organization of the motor neurons supplying the mouse hindlimb muscles: A quantitative study using Fluoro-Gold retrograde tracing. *Brain Struct. Funct.* 219, 303–321. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0501-7>
- Baldwin, K.M., 1984. Muscle development: neonatal to adult. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 12, 1–19.
- Ballermann, M., Fouad, K., 2006. Spontaneous locomotor recovery in spinal cord injured rats is accompanied by anatomical plasticity of reticulospinal fibers. *Eur. J. Neurosci.* 23, 1988–1996. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04726.x>
- Barik, A., Li, L., Sathyamurthy, A., Xiong, W.C., Mei, L., 2016. Schwann cells in neuromuscular junction formation and maintenance. *J. Neurosci.* 36, 9770–9781. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0174-16.2016>
- Barmack, N.H., 2003. Central vestibular system: Vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Res. Bull.* 60, 511–541. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(03\)00055-8](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(03)00055-8)
- Barnett, L.M., van Beurden, E., Morgan, P.J., Brooks, L.O., Beard, J.R., 2009. Childhood Motor Skill Proficiency as a Predictor of Adolescent Physical Activity. *J. Adolesc. Health* 44, 252–259. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.07.004>

- Basista, M.J., Yoshida, Y., 2020. Corticospinal Pathways and Interactions Underpinning Dexterous Forelimb Movement of the Rodent. *Neuroscience* 450, 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.05.050>
- Batkulwar, K., Godbole, R., Banarjee, R., Kassar, O., Williams, R.J., Kulkarni, M.J., 2018. Advanced Glycation End Products Modulate Amyloidogenic APP Processing and Tau Phosphorylation: A Mechanistic Link between Glycation and the Development of Alzheimer's Disease. *ACS Chem. Neurosci.* 9, 988–1000. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.7b00410>
- Beckung, E., Hagberg, G., Uldall, P., Cans, C., 2008. Probability of walking in children with cerebral palsy in Europe. *Pediatrics* 121. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0068>
- Bekoff, A., Lau, B., 1980. Interlimb coordination in 20-day-old rat fetuses. *J. Exp. Zool.* 214, 173–175. <https://doi.org/10.1002/jez.1402140207>
- Belviranlı, M., Okudan, N., Kabak, B., Erdoğan, M., Karanfilci, M., 2016. The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skills of endurance athletes. *Phys. Sportsmed.* 44, 290–296. <https://doi.org/10.1080/00913847.2016.1196125>
- Benetti, F., Andrade De Araujo, P., Luiz Sanvitto, G., Lucion, A.B., 2007. Effects of neonatal novelty exposure on sexual behavior, fear, and stress-response in adult rats. *Dev. Psychobiol.* 49, 258–264. <https://doi.org/10.1002/dev.20181>
- Bennett, M.R., Pettigrew, A.G., 1974. The formation of synapses in striated muscle during development. *J. Physiol.* 241, 515–545. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1974.sp010670>
- Berg, H.E., Dudley, G.A., Haggmark, T., Ohlsen, H., Tesch, P.A., 1991. Effects of lower limb unloading on skeletal muscle mass and function in humans. *J. Appl. Physiol.* 70, 1882–1885. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.70.4.1882>
- Bergersen, L.H., 2015. Lactate transport and signaling in the brain: Potential therapeutic targets and roles in body-brain interaction. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 35, 176–185. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.206>
- Bernard, J.Y., Poncet, L., Saïd, M., Yang, S., Dufourg, M.-N., Gassama, M., Charles, M.-A., 2022. SCREEN TIME AMONG CHILDREN AGED 2 TO 5-AND-A-HALF YEARS IN THE FRENCH NATIONWIDE COHORT ELFE.
- Bernardo, B.C., Weeks, K.L., Pretorius, L., McMullen, J.R., 2010. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol. Ther.* 128, 191–227. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.04.005>
- Bernardo, K.L., McCasland, J.S., Woolsey, T.A., Strominger, R.N., 1990. Local intra- and interlaminar connections in mouse barrel cortex. *J. Comp. Neurol.* 291, 231–255. <https://doi.org/10.1002/cne.902910207>
- Bevandić, J., Chareyron, L.J., Bachevalier, J., Cacucci, F., Genzel, L., Newcombe, N.S., Vargha-Khadem, F., Ólafsdóttir, H.F., 2024. Episodic memory development: Bridging animal and human research. *Neuron* 112, 1060–1080. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.01.020>
- Biotteau, M., Danna, J., Baudou, É., Puyjarinet, F., Velay, J.L., Albaret, J.M., Chaix, Y., 2019. Developmental coordination disorder and dysgraphia: Signs and symptoms, diagnosis, and rehabilitation. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 15, 1873–1885. <https://doi.org/10.2147/NDT.S120514>
- Biressi, S., Molinaro, M., Cossu, G., 2007. Cellular heterogeneity during vertebrate skeletal muscle development. *Dev. Biol.* 308, 281–293. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.06.006>
- Black, A.M., Armstrong, E.A., Scott, O., Juurlink, B.J.H., Yager, J.Y., 2015. Broccoli sprout supplementation during pregnancy prevents brain injury in the newborn rat following placental insufficiency. *Behav. Brain Res.* 291, 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.05.033>
- Blagden, C.S., Hughes, S.M., 1999. Extrinsic influences on limb muscle organisation. *Cell Tissue Res.* 296, 141–150. <https://doi.org/10.1007/s004410051275>
- Blankenship, A.G., Feller, M.B., 2010. Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 18–29. <https://doi.org/10.1038/nrn2759>

- Bleyenheuft, Y., Gordon, A.M., 2013. Precision grip control, sensory impairments and their interactions in children with hemiplegic cerebral palsy: A systematic review. *Res. Dev. Disabil.* 34, 3014–3028. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.05.047>
- Bloch-Gallego, E., 2015. Mechanisms controlling neuromuscular junction stability. *Cell. Mol. Life Sci.* 72, 1029–1043. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1768-z>
- Blumberg, M.S., Coleman, C.M., Sokoloff, G., Weiner, J.A., Fritzsche, B., McMurray, B., 2015. Development of Twitching in Sleeping Infant Mice Depends on Sensory Experience. *Curr. Biol.* 25, 656–662. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.01.022>
- Blumberg, M.S., Lucas, D.E., 1994. Dual mechanisms of twitching during sleep in neonatal rats. *Behav. Neurosci.* 108, 1196–1202. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.108.6.1196>
- Bodensteiner, J.B., Johnsen, S.D., 2005. Cerebellar injury in the extremely premature infant: Newly recognized but relatively common outcome. *J. Child Neurol.* 20, 139–142. <https://doi.org/10.1177/08830738050200021101>
- Bodnoff, S.R., Suranyi-Cadotte, B., Quirion, R., Meaney, M.J., 1987. Postnatal handling reduces novelty-induced fear and increases [3H]flunitrazepam binding in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 144, 105–107. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(87\)90016-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(87)90016-1)
- Boel, L., Pernet, K., Toussaint, M., Ides, K., Leemans, G., Haan, J., Van Hoorenbeeck, K., Verhulst, S., 2019. Respiratory morbidity in children with cerebral palsy: an overview. *Dev. Med. Child Neurol.* 61, 646–653. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14060>
- Bolton, J.L., Molet, J., Ivy, A., Baram, T.Z., 2017. New insights into early-life stress and behavioral outcomes. *Curr. Opin. Behav. Sci.* 14, 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.12.012>
- Bolton, M.M., Heaney, C.F., Murtishaw, A.S., Sabbagh, J.J., Magcalas, C.M., Kinney, J.W., 2015. Postnatal alterations in GABA_B receptor tone produce sensorimotor gating deficits and protein level differences in adulthood. *Int. J. Dev. Neurosci.* 41, 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2014.10.001>
- Bolton, P.S., Tracey, D.J., 1992. Neurons in the dorsal column nuclei of the rat respond to stimulation of neck mechanoreceptors and project to the thalamus. *Brain Res.* 595, 175–179. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91472-Q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91472-Q)
- Boog, G., 2010. Asphyxie périnatale et infirmité motrice d'origine cérébrale (I- Le diagnostic). *Gynecol. Obstet. Fertil.* 38, 261–277. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.02.009>
- Booth, C.M., Cortina-Borja, M.J.F., Theologis, T.N., 2001. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity. *Dev. Med. Child Neurol.* 43, 314. <https://doi.org/10.1017/s0012162201000597>
- Booth, F.W., Kelso, J.R., 1973. Production of rat muscle atrophy by cast fixation. *J. Appl. Physiol.* 34, 404–406. <https://doi.org/10.1152/jappl.1973.34.3.404>
- Bosanquet, M., Copeland, L., Ware, R., Boyd, R., 2013. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev. Med. Child Neurol.* 55, 418–426. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12140>
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M.P., Korde, A., Ye, L., Lo, J.C., Rasbach, K.A., Boström, E.A., Choi, J.H., Long, J.Z., Kajimura, S., Zingaretti, M.C., Vind, B.F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S.P., Spiegelman, B.M., 2012. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 481, 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- Boström, P.A., Graham, E.L., Georgiadi, A., Ma, X., 2013. Impact of exercise on muscle and nonmuscle organs. *IUBMB Life* 65, 845–850. <https://doi.org/10.1002/iub.1209>
- Bottcher, L., Flachs, E.M., Uldall, P., 2010. Attentional and executive impairments in children with spastic cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 52. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03533.x>
- Bower, J.M., 2011. Functional implications of tactile projection patterns to the lateral hemispheres of the cerebellum of the albino rat: the legacy of Wally Welker. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1225, 130–141. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06020.x>

- Brandt, N., O'Neill, H.M., Kleinert, M., Schjerling, P., Vernet, E., Steinberg, G.R., Richter, E.A., Jørgensen, S.B., 2015. Leukemia inhibitory factor increases glucose uptake in mouse skeletal muscle. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 309, E142–E153. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00313.2014>
- Brocard, F., Vinay, L., Clarac, F., 1999. Development of hindlimb postural control during the first postnatal week in the rat. *Dev. Brain Res.* 117, 81–89. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(99\)00101-7](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(99)00101-7)
- Brodal, A., 1974. Anatomy of the Vestibular Nuclei and their Connections, in: Kornhuber, H.H. (Ed.), *Vestibular System Part 1: Basic Mechanisms, Handbook of Sensory Physiology*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 239–352. https://doi.org/10.1007/978-3-642-65942-3_9
- Brogren Carlberg, E., Hadders-Algra, M., 2005. Postural dysfunction in children with cerebral palsy: Some implications for therapeutic guidance. *Neural Plast.* 12, 221–228. <https://doi.org/10.1155/NP.2005.221>
- Broholm, C., Laye, M.J., Brandt, C., Vadalasetty, R., Pilegaard, H., Pedersen, B.K., Scheele, C., 2011. LIF is a contraction-induced myokine stimulating human myocyte proliferation. *J. Appl. Physiol.* 111, 251–259. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01399.2010>
- Broholm, C., Mortensen, O.H., Nielsen, S., Akerstrom, T., Zankari, A., Dahl, B., Pedersen, B.K., 2008. Exercise induces expression of leukaemia inhibitory factor in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 586, 2195–2201. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.149781>
- Brower, M., Grace, M., Kotz, C.M., Koya, V., 2015. Comparative analysis of growth characteristics of Sprague Dawley rats obtained from different sources. *Lab. Anim. Res.* 31, 166. <https://doi.org/10.5625/lar.2015.31.4.166>
- Brower, R.G., 2009. Consequences of bed rest, in: *Critical Care Medicine*. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b6e30a>
- Brown, M.C., Jansen, J.K., Van Essen, D., 1976. Polynuclear innervation of skeletal muscle in newborn rats and its elimination during maturation. *J. Physiol.* 261, 387–422. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1976.sp011565>
- Brown, T.G., 1912. The factors in rhythmic activity of the nervous system. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B Contain. Pap. Biol. Character* 85, 278–289. <https://doi.org/10.1098/rspb.1912.0051>
- Brown, T.G., 1911. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. B Contain. Pap. Biol. Character* 84, 308–319. <https://doi.org/10.1098/rspb.1911.0077>
- Brumley, M.R., Robinson, S.R., 2013. Sensory feedback alters spontaneous limb movements in newborn rats: Effects of unilateral forelimb weighting. *Dev. Psychobiol.* 55, 323–333. <https://doi.org/10.1002/dev.21031>
- Bruné Drisse, M.N., 2016. Environnements précoces, origines précoces de la santé et des maladies. *Medecine/Sciences* 32, 9–10. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163201002>
- Buckingham, M., 2001. Skeletal muscle formation in vertebrates. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 11, 440–448. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(00\)00215-X](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(00)00215-X)
- Budni, J., Bellettini-Santos, T., Mina, F., Garcez, M.L., Zugno, A.I., 2015. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 6, 331–341. <https://doi.org/10.14336/AD.2015.0825>
- Burden, S.J., 2002. Building the vertebrate neuromuscular synapse. *J. Neurobiol.* 53, 501–511. <https://doi.org/10.1002/neu.10137>
- Burke, R.E., 1981. Motor Units: Anatomy, Physiology, and Functional Organization, in: Terjung, R. (Ed.), *Comprehensive Physiology*. Wiley, pp. 345–422. <https://doi.org/10.1002/cphy.cp010210>
- Burton, H., Dixit, S., Litkowski, P., Wingert, J.R., 2009. Functional connectivity for somatosensory and motor cortex in spastic diplegia. *Somatosens. Mot. Res.* 26, 90–104. <https://doi.org/10.3109/08990220903335742>
- Butler-Browne, G.S., Bugaisky, L.B., Cuénoud, S., Schwartz, K., Whalen, R.G., 1982. Denervation of newborn rat muscles does not block the appearance of adult fast myosin heavy chain. *Nature* 299, 830–833. <https://doi.org/10.1038/299830a0>

Butler-Browne, G.S., Whalen, R.G., 1984. Myosin isozyme transitions occurring during the postnatal development of the rat soleus muscle. *Dev. Biol.* 102, 324–334. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(84\)90197-0](https://doi.org/10.1016/0012-1606(84)90197-0)

C

Cairney, J., Hay, J., Veldhuizen, S., Missiuna, C., Mahlberg, N., Faught, B.E., 2010. Trajectories of relative weight and waist circumference among children with and without developmental coordination disorder. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* 182, 1167–1172. <https://doi.org/10.1503/cmaj.091454>

Cairney, J., Hay, J.A., Faught, B.E., Hawes, R., 2005. Developmental coordination disorder and overweight and obesity in children aged 9-14y. *Int. J. Obes.* 29, 369–372. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802893>

Cameron, W.E., Fang, H., Brozanski, B.S., Guthrie, R.D., 1989. The postnatal growth of motoneurons at three levels of the cat neuraxis. *Neurosci. Lett.* 104, 274–280. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90588-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90588-0)

Campbell, M., Varley-Campbell, J., Fulford, J., Taylor, B., Mileva, K.N., Bowtell, J.L., 2019. Effect of Immobilisation on Neuromuscular Function In Vivo in Humans: A Systematic Review. *Sports Med.* 49, 931–950. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01088-8>

Canty, A.J., Murphy, M., 2008. Molecular mechanisms of axon guidance in the developing corticospinal tract. *Prog. Neurobiol.* 85, 214–235. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.02.001>

Canu, M.H., Montel, V., Dereumetz, J., Marqueste, T., Decherchi, T., Coq, J.O., Dupont, E., Bastide, B., 2022. Early movement restriction deteriorates motor function and soleus muscle physiology. *Exp. Neurol.* 347. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113886>

Carey, A.L., Steinberg, G.R., Macaulay, S.L., Thomas, W.G., Holmes, A.G., Ramm, G., Prelovsek, O., Hohnen-Behrens, C., Watt, M.J., James, D.E., Kemp, B.E., Pedersen, B.K., Febbraio, M.A., 2006. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 55, 2688–2697. <https://doi.org/10.2337/db05-1404>

Carlsson, M., Hagberg, G., Olsson, I., 2003. Clinical and aetiological aspects of epilepsy in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 45, 371–376. <https://doi.org/10.1017/S0012162203000719>

Carro, E., Trejo, J.L., Busiguina, S., Torres-Aleman, I., 2001. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J. Neurosci.* 21, 5678–5684. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-15-05678.2001>

Castle, M., Aymerich, M.S., Sanchez-Escobar, C., Gonzalo, N., Obeso, J.A., Lanciego, J.L., 2005. Thalamic innervation of the direct and indirect basal ganglia pathways in the rat: Ipsi- and contralateral projections. *J. Comp. Neurol.* 483, 143–153. <https://doi.org/10.1002/cne.20421>

Cataldi, S., Stanley, A.T., Miniaci, M.C., Sulzer, D., 2022. Interpreting the role of the striatum during multiple phases of motor learning. *FEBS J.* 289, 2263–2281. <https://doi.org/10.1111/febs.15908>

Cazalets, J.R., Menard, I., Crémieux, J., Clarac, F., 1990. Variability as a characteristic of immature motor systems: an electromyographic study of swimming in the newborn rat. *Behav. Brain Res.* 40, 215–225. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(90\)90078-S](https://doi.org/10.1016/0166-4328(90)90078-S)

Cazalets, J.R., Sqalli-Houssaini, Y., Clarac, F., 1992. Activation of the central pattern generators for locomotion by serotonin and excitatory amino acids in neonatal rat. *J. Physiol.* 455, 187–204. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp019296>

Cefis, M., Chaney, R., Wirtz, J., Méloux, A., Quirié, A., Leger, C., Prigent-Tessier, A., Garnier, P., 2023. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. *Front. Mol. Neurosci.* 16, 1275924. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1275924>

- Cefis, M., Prigent-Tessier, A., Quirié, A., Pernet, N., Marie, C., Garnier, P., 2019. The effect of exercise on memory and BDNF signaling is dependent on intensity. *Brain Struct. Funct.* 224, 1975–1985. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01889-7>
- Ceroni, D., Martin, X., Delhumeau, C., Farpour-Lambert, N., 2011. Decrease of physical activity level in adolescents with limb fractures: An accelerometry-based activity monitor study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 12, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-87>
- Ceroni, D., Martin, X., Delhumeau, C., Rizzoli, R., Kaelin, A., Farpour-Lambert, N., 2012. Effects of cast-mediated immobilization on bone mineral mass at various sites in adolescents with lower-extremity fracture. *J. Bone Jt. Surg.* 94, 208–216. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00420>
- Chakravarthy, M.V., Davis, B.S., Booth, F.W., 2000. IGF-I restores satellite cell proliferative potential in immobilized old skeletal muscle. *J. Appl. Physiol.* 89, 1365–1379. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.4.1365>
- Champagne, F.A., Francis, D.D., Mar, A., Meaney, M.J., 2003. Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiol. Behav.* 79, 359–371. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(03\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00149-5)
- Changeux, J.-P., Danchin, A., 1976. Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature* 264, 705–712. <https://doi.org/10.1038/264705a0>
- Chen, F.C., Pan, C.Y., Chu, C.H., Tsai, C.L., Tseng, Y.T., 2020. Joint position sense of lower extremities is impaired and correlated with balance function in children with developmental coordination disorder. *J. Rehabil. Med.* 52, 1–9. <https://doi.org/10.2340/16501977-2720>
- Chen, K., Zhou, M., Wang, X., Li, S., Yang, D., 2019. The Role of Myokines and Adipokines in Hypertension and Hypertension-related Complications. *Hypertens. Res.* 42, 1544–1551. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0266-y>
- Cheng, C.H., Ju, Y.Y., Chang, H.W., Chen, C.L., Pei, Y.C., Tseng, K.C., Cheng, H.Y.K., 2014. Motor impairments screened by the Movement Assessment Battery for Children-2 are related to the visual-perceptual deficits in children with Developmental Coordination Disorder. *Res. Dev. Disabil.* 35, 2172–2179. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.05.009>
- Cheng, Y., Cui, Y., Zhai, Y., Xin, W., Yu, Y., Liang, J., Li, S., Sun, H., 2021. Neuroprotective Effects of Exogenous Irisin in Kainic Acid-Induced Status Epilepticus. *Front. Cell. Neurosci.* 15, 738533. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.738533>
- Cho, R.-H., Segawa, S., Mizuno, A., Kaneko, T., 2004. Intracellularly labeled pyramidal neurons in the cortical areas projecting to the spinal cord. *Neurosci. Res.* 50, 381–394. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.08.006>
- Choi, S.H., Bylykbashi, E., Chatila, Z.K., Lee, S.W., Pulli, B., Clemenson, G.D., Kim, E., Rompala, A., Oram, M.K., Asselin, C., Aronson, J., Zhang, C., Miller, S.J., Lesinski, A., Chen, J.W., Kim, D.Y., Van Praag, H., Spiegelman, B.M., Gage, F.H., Tanzi, R.E., 2018. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer’s mouse model. *Science* 361. <https://doi.org/10.1126/science.aan8821>
- Chowdhury, P., Long, A., Harris, G., Soulsby, M.E., Dobretsov, M., 2013. Animal model of simulated microgravity: A comparative study of hindlimb unloading via tail versus pelvic suspension. *Physiol. Rep.* 1. <https://doi.org/10.1002/phy2.12>
- Christ, B., Jacob, H.J., Jacob, M., 1977. Experimental analysis of the origin of the wing musculature in avian embryos. *Anat. Embryol. (Berl.)* 150, 171–186. <https://doi.org/10.1007/BF00316649>
- Cirelli, C., Tononi, G., 2015. Cortical Development, Electroencephalogram Rhythms, and the Sleep/Wake Cycle. *Biol. Psychiatry* 77, 1071–1078. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.017>
- Clancy, B., Finlay, B.L., Darlington, R.B., Anand, K.J.S., 2007. Extrapolating brain development from experimental species to humans. *NeuroToxicology* 28, 931–937. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.01.014>
- Clarac, F., Brocard, F., Vinay, L., 2004. The maturation of locomotor networks, in: *Progress in Brain Research*. Elsevier, pp. 57–66. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43006-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43006-9)

- Clarac, F., Vinay, L., Cazalets, J.-R., Fady, J.-C., Jamon, M., 1998. Role of gravity in the development of posture and locomotion in the neonatal rat. *Brain Res. Rev.* 28, 35–43. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(98\)00024-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(98)00024-1)
- Clotman, F., Tissir, F., 2018. Guidance of motor axons: where do we stand? *Curr. Opin. Physiol.* 4, 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2018.06.004>
- Cohen-Cory, S., Kidane, A.H., Shirkey, N.J., Marshak, S., 2010. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Dev. Neurobiol.* 70, 271–288. <https://doi.org/10.1002/dneu.20774>
- Colaiani, G., Cuscito, C., Mongelli, T., Pignataro, P., Buccoliero, C., Liu, P., Lu, P., Sartini, L., Comite, M.D., Mori, G., Benedetto, A.D., Brunetti, G., Yuen, T., Sun, L., Reseland, J.E., Colucci, S., New, M.I., Zaidi, M., Cinti, S., Grano, M., 2015. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112, 12157–12162. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516622112>
- Colaiani, G., Mongelli, T., Cuscito, C., Pignataro, P., Lippo, L., Spiro, G., Notarnicola, A., Severi, I., Passeri, G., Mori, G., Brunetti, G., Moretti, B., Tarantino, U., Colucci, S.C., Reseland, J.E., Vettor, R., Cinti, S., Grano, M., 2017. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice. *Sci. Rep.* 7, 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02557-8>
- Colechio, E.M., Alloway, K.D., 2009. Differential topography of the bilateral cortical projections to the whisker and forepaw regions in rat motor cortex. *Brain Struct. Funct.* 213, 423–439. <https://doi.org/10.1007/s00429-009-0215-7>
- Colombo, M.N., Francolini, M., 2019. Glutamate at the vertebrate neuromuscular junction: From modulation to neurotransmission. *Cells* 8. <https://doi.org/10.3390/cells8090996>
- Condon, K., Silberstein, L., Blau, H.M., Thompson, W.J., 1990. Development of muscle fiber types in the prenatal rat hindlimb. *Dev. Biol.* 138, 256–274. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(90\)90196-P](https://doi.org/10.1016/0012-1606(90)90196-P)
- Cooper, J., Majnemer, A., Rosenblatt, B., 1995. The Determination of Sensory Deficits in Children With Hemiplegic Cerebral Palsy. *J. Child Neurol.* 10, 300–309. <https://doi.org/10.1177/088307389501000412>
- Coq, J.O., Delcour, M., Ogawa, Y., Peyronnet, J., Castets, F., Turle-Lorenzo, N., Montel, V., Bodineau, L., Cardot, P., Brocard, C., Liabeuf, S., Bastide, B., Canu, M.H., Tsuji, M., Cayetanot, F., 2018. Mild intrauterine hypoperfusion leads to lumbar and cortical hyperexcitability, spasticity, and muscle dysfunctions in rats: Implications for prematurity. *Front. Neurol.* 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00423>
- Coq, J.O., Kochmann, M., Lacerda, D.C., Khalki, H., Delcour, M., Toscano, A.E., Cayetanot, F., Canu, M.H., Barbe, M.F., Tsuji, M., 2020. From cerebral palsy to developmental coordination disorder: Development of preclinical rat models corresponding to recent epidemiological changes. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 63, 422–430. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.10.002>
- Coq, J.-O., Kochmann, M., Lacerda, D.C., Khalki, H., Delcour, M., Toscano, A.E., Cayetanot, F., Canu, M.-H., Barbe, M.F., Tsuji, M., 2019. From cerebral palsy to developmental coordination disorder: Development of preclinical rat models corresponding to recent epidemiological changes. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.10.002>
- Court, F.A., Gillingwater, T.H., Melrose, S., Sherman, D.L., Greenshields, K.N., Morton, A.J., Harris, J.B., Willison, H.J., Ribchester, R.R., 2008. Identity, developmental restriction and reactivity of extralaminar cells capping mammalian neuromuscular junctions. *J. Cell Sci.* 121, 3901–3911. <https://doi.org/10.1242/jcs.031047>
- Coutinho, E.L., Gomes, A.R.S., Faça, C.N., Salvini, T.F., 2002. A new model for the immobilization of the rat hind limb. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 35, 1329–1332. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2002001100010>

- Crane, J.D., Macneil, L.G., Lally, J.S., Ford, R.J., Bujak, A.L., Brar, I.K., Kemp, B.E., Raha, S., Steinberg, G.R., Tarnopolsky, M.A., 2015. Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging. *Aging Cell* 14, 625–634. <https://doi.org/10.1111/accel.12341>
- Cuello, A.C., 2005. Intracellular and extracellular A β , a tale of two neuropathologies. *Brain Pathol.* 15, 66–71. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2005.tb00101.x>
- Curfs, M.H.J.M., Gribnau, A.A.M., Dederen, P.J.W.C., 1994. Selective elimination of transient corticospinal projections in the rat cervical spinal cord gray matter. *Dev. Brain Res.* 78, 182–190. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(94\)90025-6](https://doi.org/10.1016/0165-3806(94)90025-6)
- Curtis, D.R., Eccles, J.C., 1960. Synaptic action during and after repetitive stimulation. *J. Physiol.* 150, 374–398. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1960.sp006393>
- Czarkowska-Paczek, B., Zenzian-Piotrowska, M., Gala, K., Sobol, M., Paczek, L., 2014. One session of exercise or endurance training does not influence serum levels of Irisin in rats. *J. Physiol. Pharmacol.* 65, 449–454.

D

- Da Penha Berzaghi, M., Cooper, J., Castrén, E., Zafra, F., Sofroniew, M., Thoenen, H., Lindholm, D., 1993. Cholinergic regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) but not neurotrophin-3 (NT-3) mRNA levels in the developing rat hippocampus. *J. Neurosci.* 13, 3818–3826. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.13-09-03818.1993>
- Dahl, M., Thommessen, M., Rasmussen, M., Selberg, T., 1996. Feeding and nutritional characteristics in children with moderate or severe cerebral palsy. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* 85, 697–701. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14129.x>
- D’Amuri, A., Sanz, J.M., Lazzer, S., Pišot, R., Šimunič, B., Biolo, G., Zuliani, G., Gasparini, M., Narici, M., Grassi, B., Reggiani, C., Dalla Nora, E., Passaro, A., 2022. Irisin Attenuates Muscle Impairment during Bed Rest through Muscle-Adipose Tissue Crosstalk. *Biology* 11, 999. <https://doi.org/10.3390/biology11070999>
- Dang, M.T., Yokoi, F., Yin, H.H., Lovinger, D.M., Wang, Y., Li, Y., 2006. Disrupted motor learning and long-term synaptic plasticity in mice lacking NMDAR1 in the striatum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 15254–15259. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601758103>
- Darch, H.T., Collins, M.K., O’Riordan, K.J., Cryan, J.F., 2021. Microbial memories: Sex-dependent impact of the gut microbiome on hippocampal plasticity. *Eur. J. Neurosci.* 54, 5235–5244. <https://doi.org/10.1111/ejn.15119>
- Davis, R., 2000. Cerebellar stimulation for cerebral palsy spasticity, function, and seizures. *Arch. Med. Res.* 31, 290–299. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(00\)00065-5](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(00)00065-5)
- De Bruin, M., Smeulders, M.J., Kreulen, M., Huijting, P.A., Jaspers, R.T., 2014. Intramuscular connective tissue differences in spastic and control muscle: A mechanical and histological study. *PLoS ONE* 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101038>
- de Castelnuovo, P., Albaret, J.M., Chaix, Y., Zanone, P.G., 2007. Developmental coordination disorder pertains to a deficit in perceptuo-motor synchronization independent of attentional capacities. *Hum. Mov. Sci.* 26, 477–490. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2007.03.001>
- de Vries, J.I.P., Visser, G.H.A., Prechtl, H.F.R., 1985. The emergence of fetal behaviour. II. Quantitative aspects. *Early Hum. Dev.* 12, 99–120. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(85\)90174-4](https://doi.org/10.1016/0378-3782(85)90174-4)
- de Vries, J.I.P., Visser, G.H.A., Prechtl, H.F.R., 1982. The emergence of fetal behaviour. I. Qualitative aspects. *Early Hum. Dev.* 7, 301–322. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(82\)90033-0](https://doi.org/10.1016/0378-3782(82)90033-0)
- De-Doncker, L., Picquet, F., Falempin, M., 2000. Effects of cutaneous receptor stimulation on muscular atrophy developed in hindlimb unloading condition. *J. Appl. Physiol.* 89, 2344–2351. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.6.2344>

- Del Giudice, E., Staiano, A., Capano, G., Romano, A., Florimonte, L., Miele, E., Ciarla, C., Campanozzi, A., Crisanti, A.F., 1999. Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy. *Brain Dev.* 21, 307–311. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(99\)00025-X](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(99)00025-X)
- Delcour, M., Massicotte, V.S., Russier, M., Bras, H., Peyronnet, J., Canu, M.H., Cayetanot, F., Barbe, M.F., Coq, J.O., 2018a. Early movement restriction leads to enduring disorders in muscle and locomotion. *Brain Pathol.* 28, 889–901. <https://doi.org/10.1111/bpa.12594>
- Delcour, M., Olivier, P., Chambon, C., Pansiot, J., Russier, M., Liberge, M., Xin, D., Gestreau, C., Alescio-Lautier, B., Gressens, P., Verney, C., Barbe, M.F., Baud, O., Coq, J.O., 2012a. Neuroanatomical, sensorimotor and cognitive deficits in adult rats with white matter injury following prenatal ischemia. *Brain Pathol.* 22, 1–16. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2011.00504.x>
- Delcour, M., Russier, M., Amin, M., Baud, O., Paban, V., Barbe, M.F., Coq, J.O., 2012b. Impact of prenatal ischemia on behavior, cognitive abilities and neuroanatomy in adult rats with white matter damage. *Behav. Brain Res.* 232, 233–244. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.03.029>
- Delcour, M., Russier, M., Castets, F., Turle-Lorenzo, N., Canu, M.H., Cayetanot, F., Barbe, M.F., Coq, J.O., 2018b. Early movement restriction leads to maladaptive plasticity in the sensorimotor cortex and to movement disorders. *Sci. Rep.* 8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34312-y>
- Delcour, M., Russier, M., Xin, D.L., Massicotte, V.S., Barbe, M.F., Coq, J.O., 2011. Mild musculoskeletal and locomotor alterations in adult rats with white matter injury following prenatal ischemia. *Int. J. Dev. Neurosci.* 29, 593–607. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.02.010>
- Delp, M.D., Duan, C., 1996. Composition and size of type I, IIA, IID/X, and IIB fibers and citrate synthase activity of rat muscle. *Journal of Applied Physiology* 80, 261–270. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.80.1.261>
- Demangel, R., Treffel, L., Py, G., Brioché, T., Pagano, A.F., Bareille, M.P., Beck, A., Pessemeesse, L., Candau, R., Gharib, C., Chopard, A., Millet, C., 2017. Early structural and functional signature of 3-day human skeletal muscle disuse using the dry immersion model. *Journal of Physiology* 595, 4301–4315. <https://doi.org/10.1113/JP273895>
- Demers, I., Moffet, H., Hébert, L., Maltais, D.B., 2020. Growth and muscle strength development in children with developmental coordination disorder. *Dev. Med. Child Neurol.* 62, 1082–1088. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14507>
- DeNardi, C., Ausoni, S., Moretti, P., Gorza, L., Velleca, M., Buckingham, M., Schiaffino, S., 1993. Type 2X-myosin heavy chain is coded by a muscle fiber type-specific and developmentally regulated gene. *J. Cell Biol.* 123, 823–835. <https://doi.org/10.1083/jcb.123.4.823>
- Deng, J., Zhang, N., Chen, F., Yang, C., Ning, H., Xiao, C., Sun, K., Liu, Y., Yang, M., Hu, T., Zhang, Z., Jiang, W., 2020. Irisin ameliorates high glucose-induced cardiomyocytes injury via AMPK/mTOR signal pathway. *Cell Biol. Int.* 44, 2315–2325. <https://doi.org/10.1002/cbin.11441>
- Deng, W., 2016. Association of serum irisin concentrations with presence and severity of coronary artery disease. *Med. Sci. Monit.* 22, 4193–4197. <https://doi.org/10.12659/MSM.897376>
- Deramore Denver, B., Froude, E., Rosenbaum, P., Wilkes-Gillan, S., Imms, C., 2016. Measurement of visual ability in children with cerebral palsy: a systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.* 58, 1016–1029. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13139>
- Deries, M., Gonçalves, A.B., Thorsteinsdóttir, S., 2020. Skeletal Muscle Development: From Stem Cells to Body Movement, in: Rodrigues, G., Roelen, B.A.J. (Eds.), *Concepts and Applications of Stem Cell Biology, Learning Materials in Biosciences*. Springer International Publishing, Cham, pp. 159–185. https://doi.org/10.1007/978-3-030-43939-2_9
- DiMario, J.X., Stockdale, F.E., 1997. Both Myoblast Lineage and Innervation Determine Fiber Type and Are Required for Expression of the Slow Myosin Heavy Chain 2 Gene. *Dev. Biol.* 188, 167–180. <https://doi.org/10.1006/dbio.1997.8619>
- Ding, Q., Vaynman, S., Akhavan, M., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F., 2006. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience* 140, 823–833. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.02.084>

- Ding, Q., Ying, Z., Gómez-Pinilla, F., 2011. Exercise influences hippocampal plasticity by modulating brain-derived neurotrophic factor processing. *Neuroscience* 192, 773–780. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.032>
- Dombeck, D.A., Graziano, M.S., Tank, D.W., 2009. Functional clustering of neurons in motor cortex determined by cellular resolution imaging in awake behaving mice. *J. Neurosci.* 29, 13751–13760. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2985-09.2009>
- Domellöf, E., Rösblad, B., Rönqvist, L., 2009. Impairment severity selectively affects the control of proximal and distal components of reaching movements in children with hemiplegic cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 51, 807–816. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03215.x>
- Dono, A., Nickles, J., Rodriguez-Armendariz, A.G., McFarland, B.C., Ajami, N.J., Ballester, L.Y., Wargo, J.A., Esquenazi, Y., 2022. Glioma and the gut–brain axis: opportunities and future perspectives. *Neuro-Oncol. Adv.* 4, vda054. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdac054>
- Donoghue, J.P., Wise, S.P., 1982. The motor cortex of the rat: Cytoarchitecture and microstimulation mapping. *J. Comp. Neurol.* 212, 76–88. <https://doi.org/10.1002/cne.902120106>
- Drew, T., Prentice, S., Schepens, B., 2004. Cortical and brainstem control of locomotion. *Prog. Brain Res.* 143, 251–261. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)43025-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)43025-2)
- Duan, H., Ma, B., Ma, X., Wang, H., Ni, Z., Wang, B., Li, X., Jiang, P., Umar, M., Li, M., 2016. Anti-diabetic activity of recombinant irisin in STZ-induced insulin-deficient diabetic mice. *Int. J. Biol. Macromol.* 84, 457–463. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.12.049>
- Dubuc, R., Cabelguen, J.-M., Ryczko, D., 2023. Locomotor pattern generation and descending control: a historical perspective. *J. Neurophysiol.* 130, 401–416. <https://doi.org/10.1152/jn.00204.2023>
- Dun, S.L., Lyu, R.M., Chen, Y.H., Chang, J.K., Luo, J.J., Dun, N.J., 2013. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience* 240, 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.02.050>
- Dupont, E., Cieniewski-Bernard, C., Bastide, B., Stevens, L., 2011. Electrostimulation during hindlimb unloading modulates PI3K-AKT downstream targets without preventing soleus atrophy and restores slow phenotype through ERK. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.* 300. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00793.2009>
- Duprez, D., 2002. Signals regulating muscle formation in the limb during embryonic development. *Int. J. Dev. Biol.* 46, 915–925.
- Durand, J., Filipchuk, A., Pambo-Pambo, A., Amendola, J., Borisovna Kulagina, I., Guéritaud, J.-P., 2015. Developing electrical properties of postnatal mouse lumbar motoneurons. *Front. Cell. Neurosci.* 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00349>

E

- Ebbesen, C.L., Insanally, M.N., Kopec, C.D., Murakami, M., Saiki, A., Erlich, J.C., 2018. More than just a “motor”: Recent surprises from the frontal cortex. *J. Neurosci.* 38, 9402–9413. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1671-18.2018>
- Egeland, J., Aarlien, A.K., Saunes, B.K., 2013. Few Effects of Far Transfer of Working Memory Training in ADHD: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075660>
- Eilam, D., Smotherman, W.P., 1998. How the neonatal rat gets to the nipple: Common motor modules and their involvement in the expression of early motor behavior. *Dev. Psychobiol.* 32, 57–66. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2302\(199801\)32:1<57::AID-DEV7>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2302(199801)32:1<57::AID-DEV7>3.0.CO;2-S)
- Einspieler, C., Prechtel, H.F.R., 2005. Prechtel’s assessment of general movements: A diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 11, 61–67. <https://doi.org/10.1002/mrdd.20051>

- El Hayek, L., Khalifeh, M., Zibara, V., Abi Assaad, R., Emmanuel, N., Karnib, N., El-Ghandour, R., Nasrallah, P., Bilen, M., Ibrahim, P., Younes, J., Abou Haidar, E., Barmo, N., Jabre, V., Stephan, J.S., Sleiman, S.F., 2019. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through sirt1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *J. Neurosci.* 39, 2369–2382. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019>
- Elhady, M., Youness, E.R., Gafar, H.S., Abdel Aziz, A., Mostafa, R.S.I., 2018. Circulating irisin and chemerin levels as predictors of seizure control in children with idiopathic epilepsy. *Neurol. Sci.* 39, 1453–1458. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3448-5>
- Ellingsgaard, H., Hauselmann, I., Schuler, B., Habib, A.M., Baggio, L.L., Meier, D.T., Eppler, E., Bouzakri, K., Wueest, S., Muller, Y.D., Hansen, A.M.K., Reinecke, M., Konrad, D., Gassmann, M., Reimann, F., Halban, P.A., Gromada, J., Drucker, D.J., Gribble, F.M., Ehses, J.A., Donath, M.Y., 2011. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat. Med.* 17, 1481–1489. <https://doi.org/10.1038/nm.2513>
- Endo, K., Matsukawa, K., Liang, N., Nakatsuka, C., Tsuchimochi, H., Okamura, H., Hamaoka, T., 2013. Dynamic exercise improves cognitive function in association with increased prefrontal oxygenation. *J. Physiol. Sci.* 63, 287–298. <https://doi.org/10.1007/s12576-013-0267-6>
- Ergul Erkek, O., Algul, S., Kara, M., 2018. Evaluation of ghrelin, nesfatin-1 and irisin levels of serum and brain after acute or chronic pentylenetetrazole administrations in rats using sodium valproate. *Neurol. Res.* 40, 923–929. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1503992>
- Erkek, O.E., Milanlioğlu, A., Komuroglu, A.U., Kara, M., Huyut, Z., Keskin, S., 2021. Evaluation of serum ghrelin, nesfatin-1, irisin, and vasoactive intestinal peptide levels in temporal lobe epilepsy patients with and without drug resistance: A cross-sectional study. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 67, 207–212. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.67.02.20200521>

F

- Faigenbaum, A.D., Myer, G.D., 2012. Exercise deficit disorder in youth: Play now or pay later. *Current Sports Medicine Reports* 11, 196–200. <https://doi.org/10.1249/JSR.0b013e31825da961>
- Falempin, M., In-Albon, S.F., 1999. Influence of brief daily tendon vibration on rat soleus muscle in non-weight-bearing situation. *J. Appl. Physiol.* 87, 3–9. <https://doi.org/10.1152/jappl.1999.87.1.3>
- Faught, B.E., Hay, J.A., Cairney, J., Flouris, A., 2005. Increased risk for coronary vascular disease in children with developmental coordination disorder. *J. Adolesc. Health* 37, 376–380. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2004.09.021>
- Favero, M., Busetto, G., Cangiano, A., 2012. Spike timing plays a key role in synapse elimination at the neuromuscular junction. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109. <https://doi.org/10.1073/pnas.1201147109>
- Febbraio, M.A., Hiscock, N., Sacchetti, M., Fischer, C.P., Pedersen, B.K., 2004. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes* 53, 1643–1648. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.7.1643>
- Ferrante, C., Orlando, G., Recinella, L., Leone, S., Chiavaroli, A., Di Nisio, C., Shohreh, R., Manippa, F., Ricciuti, A., Vacca, M., Brunetti, L., 2016. Central inhibitory effects on feeding induced by the adipo-myokine irisin. *Eur. J. Pharmacol.* 791, 389–394. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.09.011>
- Ferrer-Martínez, A., Ruiz-Lozano, P., Chien, K.R., 2002. Mouse PeP: A novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Dev. Dyn.* 224, 154–167. <https://doi.org/10.1002/dvdy.10099>
- Filipchuk, A.A., Durand, J., 2012. Postnatal dendritic development in lumbar motoneurons in mutant superoxide dismutase 1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience* 209, 144–154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.01.046>
- Finck, B.N., Kelly, D.P., 2006. PGC-1 coactivators: Inducible regulators of energy metabolism in health and disease. *J. Clin. Invest.* 116, 615–622. <https://doi.org/10.1172/JCI27794>

- Fladby, T., Jansen, J.K.S., 1990. Development of homogeneous fast and slow motor units in the neonatal mouse soleus muscle. *Development* 109, 723–732. <https://doi.org/10.1242/dev.109.3.723>
- Flapper, B.C.T., Schoemaker, M.M., 2013. Developmental Coordination Disorder in children with specific language impairment: Co-morbidity and impact on quality of life. *Res. Dev. Disabil.* 34, 756–763. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.10.014>
- Folkerth, R.D., 2005. Neuropathologic substrate of cerebral palsy. *J. Child Neurol.* 20, 940–949. <https://doi.org/10.1177/08830738050200120301>
- Fong, S.S.M., Lee, V.Y.L., Chan, N.N.C., Chan, R.S.H., Chak, W.K., Pang, M.Y.C., 2011. Motor ability and weight status are determinants of out-of-school activity participation for children with developmental coordination disorder. *Res. Dev. Disabil.* 32, 2614–2623. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.06.013>
- Forouzanfar, M., Rabiee, F., Ghaedi, K., Beheshti, S., Tanhaei, S., Shoaraye Nejati, A., Jodeiri Farshbaf, M., Baharvand, H., Nasr-Esfahani, M.H., 2015. Fndc5 overexpression facilitated neural differentiation of mouse embryonic stem cells. *Cell Biol. Int.* 39, 629–637. <https://doi.org/10.1002/cbin.10427>
- Fox, W.M., 1965. Reflex-ontogeny and behavioural development of the mouse. *Anim. Behav.* 13, 234–IN5. [https://doi.org/10.1016/0003-3472\(65\)90041-2](https://doi.org/10.1016/0003-3472(65)90041-2)
- Franklin, T.B., Russig, H., Weiss, I.C., Gräff, J., Linder, N., Michalon, A., Vizi, S., Mansuy, I.M., 2010. Epigenetic Transmission of the Impact of Early Stress Across Generations. *Biol. Psychiatry* 68, 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.036>
- Frontera, W.R., Ochala, J., 2015. Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Behavior Genetics* 45, 183–195. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y>
- Fu, J., Han, Y., Wang, J., Liu, Y., Zheng, S., Zhou, L., Jose, P.A., Zeng, C., 2016. Irisin lowers blood pressure by improvement of endothelial dysfunction via AMPK-Akt-eNOS-NO pathway in the spontaneously hypertensive rat. *J. Am. Heart Assoc.* 5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003433>
- Fujiyama, F., Furuta, T., Kaneko, T., 2001. Immunocytochemical localization of candidates for vesicular glutamate transporters in the rat cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.* 435, 379–387. <https://doi.org/10.1002/cne.1037>
- Futagi, Y., Abe, J., 1985. H-reflex study in normal children and patients with cerebral palsy. *Brain Dev.* 7, 414–420. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(85\)80139-X](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(85)80139-X)

G

- Gao, F., Zhao, H., Gaebler-Spira, D., Zhang, L.Q., 2011. In vivo evaluations of morphologic changes of gastrocnemius muscle fascicles and Achilles tendon in children with cerebral palsy. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 90, 364–371. <https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e318214f699>
- Gao, S., Li, F., Li, H., Huang, Y., Liu, Y., Chen, Y., 2016. Effects and molecular mechanism of GSTIrisin on lipolysis and autocrine function in 3T3-L1 adipocytes. *PLoS ONE* 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147480>
- Gareau, M.G., Wine, E., Rodrigues, D.M., Cho, J.H., Whary, M.T., Philpott, D.J., MacQueen, G., Sherman, P.M., 2011. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut* 60, 307–317. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.202515>
- Gauthier, G.F., Hobbs, A.W., 1982. Effects of denervation on the distribution of myosin isozymes in skeletal muscle fibers. *Exp. Neurol.* 76, 331–346. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(82\)90213-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(82)90213-8)
- Geisler, H.C., Westerga, J., Gramsbergen, A., 1993. Development of posture in the rat. *Acta Neurobiol. Exp. (Warsz.)* 53, 517–523.
- Geuze, R.H., 2005. Postural control in children with developmental coordination disorder. *Neural Plast.* 12, 183–196. <https://doi.org/10.1155/NP.2005.183>

- Gianino, S., Stein, S.A., Li, H., Lu, X., Biesiada, E., Ulas, J., Xu, X.M., 1999. Postnatal growth of corticospinal axons in the spinal cord of developing mice. *Dev. Brain Res.* 112, 189–204. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(98\)00168-0](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(98)00168-0)
- Goldstein, L.B., 2003. Model of recovery of locomotor ability after sensorimotor cortex injury in rats. *ILAR J.* 44, 125–129. <https://doi.org/10.1093/ilar.44.2.125>
- GOLDSTEIN, M.S., 1961. Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work. *Diabetes* 10, 232–234. <https://doi.org/10.2337/diab.10.3.232>
- González-Mariscal, G., Melo, A.I., 2017. Bidirectional Effects of Mother-Young Contact on the Maternal and Neonatal Brains, in: Von Bernhardi, R., Eugenin, J., Muller, K.J. (Eds.), *The Plastic Brain, Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 97–116. https://doi.org/10.1007/978-3-319-62817-2_6
- Goulardins, J.B., Marques, J.C.B., De Oliveira, J.A., 2017. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Motor Impairment: A Critical Review. *Percept. Mot. Skills* 124, 425–440. <https://doi.org/10.1177/0031512517690607>
- Green, D., Baird, G., Sugden, D., 2006. A pilot study of psychopathology in Developmental Coordination Disorder. *Child Care Health Dev.* 32, 741–750. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2006.00684.x>
- GREENBAUM, L.M., FRUTON, J.S., 1957. Purification and properties of beef spleen cathepsin B. *J. Biol. Chem.* 226, 173–180. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)64818-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)64818-5)
- Gremel, C.M., Lovinger, D.M., 2017. Associative and sensorimotor cortico-basal ganglia circuit roles in effects of abused drugs. *Genes Brain Behav.* 16, 71–85. <https://doi.org/10.1111/gbb.12309>
- Griffin, É.W., Mullally, S., Foley, C., Warmington, S.A., O'Mara, S.M., Kelly, Á.M., 2011. Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiol. Behav.* 104, 934–941. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.005>
- Guo, P., Jin, Z., Wu, H., Li, X., Ke, J., Zhang, Z., Zhao, Q., 2019. Effects of irisin on the dysfunction of blood–brain barrier in rats after focal cerebral ischemia/reperfusion. *Brain Behav.* 9. <https://doi.org/10.1002/brb3.1425>
- Guo, W., Zhang, B., Wang, X., 2020. Lower irisin levels in coronary artery disease: A meta-analysis. *Minerva Endocrinol.* 45, 61–69. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02663-3>
- Guthold, R., Stevens, G.A., Riley, L.M., Bull, F.C., 2020. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. *Lancet Child Adolesc. Health* 4, 23–35. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(19\)30323-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(19)30323-2)

H

- Hadders-Algra, M., 2018. Neural substrate and clinical significance of general movements: an update. *Dev. Med. Child Neurol.* 60, 39–46. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13540>
- Hadders-Algra, M., Van Der Fits, I.B.M., Stremmelaar, E.F., Touwen, B.C.L., 1999. Development of postural adjustments during reaching in infants with CP. *Dev. Med. Child Neurol.* 41, 766–776. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1999.tb00537.x>
- Hall, R.D., Lindholm, E.P., 1974. Organization of motor and somatosensory neocortex in the albino rat. *Brain Res.* 66, 23–38. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(74\)90076-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(74)90076-6)
- Hamann, K.F., Lannou, J., 1988. Dynamic characteristics of vestibular nuclear neurons responses to vestibular and optokinetic stimulation during vestibular compensation in the rat. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 105, 1–19. <https://doi.org/10.3109/00016488809099006>
- Hamann, W., 1995. Mammalian cutaneous mechanoreceptors. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 64, 81–104. [https://doi.org/10.1016/0079-6107\(95\)00011-9](https://doi.org/10.1016/0079-6107(95)00011-9)
- Han, F., Zhang, S., Hou, N., Wang, D., Sun, X., 2015. Irisin improves endothelial function in obese mice through the AMPK-eNOS pathway. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 309, H1501–H1508. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00443.2015>

- Handschin, C., Spiegelman, B.M., 2008. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature* 454, 463–469. <https://doi.org/10.1038/nature07206>
- Harper, A.A., Lawson, S.N., 1985. Electrical properties of rat dorsal root ganglion neurones with different peripheral nerve conduction velocities. *J. Physiol.* 359, 47–63. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1985.sp015574>
- Hashemi, M.S., Ghaedi, K., Salamian, A., Karbalaie, K., Emadi-Baygi, M., Tanhaei, S., Nasr-Esfahani, M.H., Baharvand, H., 2013. Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells. *Neuroscience* 231, 296–304. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.11.041>
- Hawley, J.A., Lundby, C., Cotter, J.D., Burke, L.M., 2018. Maximizing Cellular Adaptation to Endurance Exercise in Skeletal Muscle. *Cell Metab.* 27, 962–976. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.014>
- Hecksteden, A., Wegmann, M., Steffen, A., Kraushaar, J., Morsch, A., Ruppenthal, S., Kaestner, L., Meyer, T., 2013. Irisin and exercise training in humans - Results from a randomized controlled training trial. *BMC Med.* 11, 235. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-235>
- Heijtz, R.D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., Hibberd, M.L., Forssberg, H., Pettersson, S., 2011. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 3047–3052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
- Helenius, I.J., Viehweger, E., Castelein, R.M., 2020. Cerebral palsy with dislocated hip and scoliosis: What to deal with first? *J. Child. Orthop.* 14, 24–29. <https://doi.org/10.1302/1863-2548.14.190099>
- Herskind, A., Ritterband-Rosenbaum, A., Willerslev-Olsen, M., Lorentzen, J., Hanson, L., Lichtwark, G., Nielsen, J.B., 2016. Muscle growth is reduced in 15-month-old children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 58, 485–491. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12950>
- Hoon Jr, A.H., Stashinko, E.E., Nagae, L.M., Lin, D.D., Keller, J., Bastian, A., Campbell, M.L., Levey, E., Mori, S., Johnston, M.V., 2009. Sensory and motor deficits in children with cerebral palsy born preterm correlate with diffusion tensor imaging abnormalities in thalamocortical pathways. *Dev. Med. Child Neurol.* 51, 697–704. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03306.x>
- Horak, F.B., Buchanan, J., Creath, R., Jeka, J., 2002. Vestibulospinal control of posture. *Adv. Exp. Med. Biol.* 508, 139–145. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0713-0_17
- Horvath, G., Reglődi, D., Farkas, J., Vadasz, G., Mammel, B., Kvarik, T., Bodzai, G., Kiss-Illes, B., Farkas, D., Matkovits, A., Manavalan, S., Gaszner, B., Tamas, A., Kiss, P., 2015. Perinatal Positive and Negative Influences on the Early Neurobehavioral Reflex and Motor Development, in: Antonelli, M.C. (Ed.), *Perinatal Programming of Neurodevelopment, Advances in Neurobiology*. Springer New York, New York, NY, pp. 149–167. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1372-5_8
- Hosseini Farahabadi, S.S., Ghaedi, K., Ghazvini Zadegan, F., Karbalaie, K., Rabiee, F., Nematollahi, M., Baharvand, H., Nasr-Esfahani, M.H., 2015. ERK1/2 is a key regulator of Fndc5 and PGC1 α expression during neural differentiation of mESCs. *Neuroscience* 297, 252–261. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.069>
- Houlihan, C.M., Stevenson, R.D., 2009. Bone Density in Cerebral Palsy. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 20, 493–508. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2009.04.004>
- Hsieh, I.C., Ho, M.Y., Wen, M.S., Chen, C.C., Hsieh, M.J., Lin, C.P., Yeh, J.K., Tsai, M.L., Yang, C.H., Wu, V.C.C., Hung, K.C., Wang, C.C., Wang, C.Y., 2018. Serum irisin levels are associated with adverse cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.* 261, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.072>
- Huang, C., Li, Y., Feng, X., Li, D., Li, X., Ouyang, Q., Dai, W., Wu, G., Zhou, Q., Wang, P., Zhou, K., Xu, X., Li, S., Peng, Y., 2019. Distinct Gut Microbiota Composition and Functional Category in Children With Cerebral Palsy and Epilepsy. *Front. Pediatr.* 7, 394. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00394>
- Huang, L., Yan, S., Luo, L., Yang, L., 2019. Irisin regulates the expression of BDNF and glycometabolism in diabetic rats. *Mol. Med. Rep.* 19, 1074–1082. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9743>

- Huang, R., Balu, A.R., Molitoris, K.H., White, J.P., Robling, A.G., Ayturk, U.M., Baht, G.S., 2022. The role of Meteorin-like in skeletal development and bone fracture healing. *J. Orthop. Res.* 40, 2510–2521. <https://doi.org/10.1002/jor.25286>
- Huh, J.Y., Dincer, F., Mesfum, E., Mantzoros, C.S., 2014a. Irisin stimulates muscle growth-related genes and regulates adipocyte differentiation and metabolism in humans. *Int. J. Obes.* 38, 1538–1544. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.42>
- Huh, J.Y., Mougios, V., Kabasakalis, A., Fatouros, I., Siopi, A., Douroudos, I.I., Filippaios, A., Panagiotou, G., Park, K.H., Mantzoros, C.S., 2014b. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, E2154–E2161. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1437>
- Huh, J.Y., Panagiotou, G., Mougios, V., Brinkoetter, M., Vamvini, M.T., Schneider, B.E., Mantzoros, C.S., 2012. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 61, 1725–1738. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.09.002>
- Hunt, C.C., 1990. Mammalian muscle spindle: Peripheral mechanisms. *Physiol. Rev.* 70, 643–663. <https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.3.643>

I

- Iizuka, M., Nishimaru, H., Kudo, N., 1998. Development of the spatial pattern of 5-HT-induced locomotor rhythm in the lumbar spinal cord of rat fetuses in vitro. *Neurosci. Res.* 31, 107–111. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(98\)00029-7](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(98)00029-7)
- Ikeda, A.J., Abel, M.F., Granata, K.P., Damiano, D.L., 1998. Quantification of cocontraction in spastic cerebral palsy. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 38, 497–504.
- Inoue, R., Ushida, K., 2003. Development of the intestinal microbiota in rats and its possible interactions with the evolution of the luminal IgA in the intestine. *FEMS Microbiol. Ecol.* 45, 147–153. [https://doi.org/10.1016/S0168-6496\(03\)00134-X](https://doi.org/10.1016/S0168-6496(03)00134-X)
- Ip, A., Mickelson, E.C.R., Zwicker, J.G., 2021. Assessment, diagnosis, and management of developmental coordination disorder. *Paediatr. Child Health Can.* 26, 375–378. <https://doi.org/10.1093/pch/pxab047>
- Irving, B.A., Davis, C.K., Brock, D.W., Weltman, J.Y., Swift, D., Barrett, E.J., Gaesser, G.A., Weltman, A., 2008. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med. Sci. Sports Exerc.* 40, 1863–1872. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181801d40>
- Islam, M.R., Valaris, S., Young, M.F., Haley, E.B., Luo, R., Bond, S.F., Mazuera, S., Kitchen, R.R., Caldarone, B.J., Bettio, L.E.B., Christie, B.R., Schmider, A.B., Soberman, R.J., Besnard, A., Jedrychowski, M.P., Kim, H., Tu, H., Kim, E., Choi, S.H., Tanzi, R.E., Spiegelman, B.M., Wrann, C.D., 2021. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. *Nat. Metab.* 3, 1058–1070. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00438-z>
- Ito, J.ichi, Araki, A., Tanaka, H., Tasaki, T., Cho, K., Yamazaki, R., 1996. Muscle histopathology in spastic cerebral palsy. *Brain Dev.* 18, 299–303. [https://doi.org/10.1016/0387-7604\(96\)00006-X](https://doi.org/10.1016/0387-7604(96)00006-X)
- Ivy, A.S., Rodriguez, F.G., Garcia, C., Chen, M.J., Russo-Neustadt, A.A., 2003. Noradrenergic and serotonergic blockade inhibits BDNF mRNA activation following exercise and antidepressant. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75, 81–88. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00044-3)

J

- Jahnsen, R., Villien, L., Egeland, T., Stanghelle, J.K., Holm, I., 2004. Locomotion skills in adults with cerebral palsy. *Clin. Rehabil.* 18, 309–316. <https://doi.org/10.1191/0269215504cr735oa>
- Jami, L., 1992. Golgi tendon organs in mammalian skeletal muscle: Functional properties and central actions. *Physiol. Rev.* 72, 623–666. <https://doi.org/10.1152/physrev.1992.72.3.623>

- Jamon, M., 2006. The early development of motor control in neonate rat. *Comptes Rendus - Palevol* 5, 657–666. <https://doi.org/10.1016/j.crvp.2005.11.018>
- Jedrychowski, M.P., Wrann, C.D., Paulo, J.A., Gerber, K.K., Szpyt, J., Robinson, M.M., Nair, K.S., Gygi, S.P., Spiegelman, B.M., 2015. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry. *Cell Metab.* 22, 734–740. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.08.001>
- Jin, Z., Guo, P., Li, X., Ke, J., Wang, Y., Wu, H., 2019. Neuroprotective effects of irisin against cerebral ischemia/ reperfusion injury via Notch signaling pathway. *Biomed. Pharmacother.* 120. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109452>
- Joong Woo Leem, Willis, W.D., Jin Mo Chung, 1993. Cutaneous sensory receptors in the rat foot. *J. Neurophysiol.* 69, 1684–1699. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.69.5.1684>
- Josefson, C.C., De Moura Pereira, L., Skibieli, A.L., 2023. Chronic Stress Decreases Lactation Performance. *Integr. Comp. Biol.* 63, 557–568. <https://doi.org/10.1093/icb/icad044>

K

- Kam, T.I., Park, H., Chou, S.C., Van Vranken, J.G., Mittenbuhler, M.J., Kim, H., Mu, A., Choi, Y.R., Biswas, D., Wang, J., Shin, Y., Loder, A., Karuppagounder, S.S., Wrann, C.D., Dawson, V.L., Spiegelman, B.M., Dawson, T.M., 2022. Amelioration of pathologic α -synuclein-induced Parkinson's disease by irisin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2204835119>
- Kamijo, T.C., Miyazato, M., 2023. The influence of maternal separation on the development of voiding and behavior in rat pups. *Continence* 5, 100570. <https://doi.org/10.1016/j.cont.2022.100570>
- Kamiyama, T., Kameda, H., Murabe, N., Fukuda, S., Yoshioka, N., Mizukami, H., Ozawa, K., Sakurai, M., 2015. Corticospinal tract development and spinal cord innervation differ between cervical and lumbar targets. *J. Neurosci.* 35, 1181–1191. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2842-13.2015>
- Kang, H., Tian, L., Mikesh, M., Lichtman, J.W., Thompson, W.J., 2014. Terminal schwann cells participate in neuromuscular synapse remodeling during reinnervation following nerve injury. *J. Neurosci.* 34, 6323–6333. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4673-13.2014>
- Kang, K., Xu, P., Wang, M., Chunyu, J., Sun, X., Ren, G., Xiao, W., Li, D., 2020. FGF21 attenuates neurodegeneration through modulating neuroinflammation and oxidant-stress. *Biomed. Pharmacother.* 129, 110439. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110439>
- Kaufman, G.D., Mustari, M.J., Miselis, R.R., Perachio, A.A., 1996. Transneuronal pathways to the vestibulocerebellum. *J. Comp. Neurol.* 370, 501–523. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960708\)370:4<501::AID-CNE7>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960708)370:4<501::AID-CNE7>3.0.CO;2-8)
- Kchler, M., Fouad, K., Weinmann, O., Schwab, M.E., Raineteau, O., 2002. Red nucleus projections to distinct motor neuron pools in the rat spinal cord. *J. Comp. Neurol.* 448, 349–359. <https://doi.org/10.1002/cne.10259>
- Kerai, B., Greensmith, L., Vrbová, G., Navarrete, R., 1995. Effect of transient neonatal muscle paralysis on the growth of soleus motoneurons in the rat. *Dev. Brain Res.* 85, 89–95. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(94\)00198-9](https://doi.org/10.1016/0165-3806(94)00198-9)
- Khalki, H., Lacerda, D., 2024. Early movement restriction in rats impairs the development of sensorimotor integration, motor skills and memory: toward a preclinical model of developmental coordination disorder? *Soumis à European Journal of Neuroscience*
- Kiessling, L.S., Denckla, M.B., Carlton, M., 1983. Evidence for Differential Hemispheric Function in Children With Hemiplegic Cerebral Palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 25, 727–734. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1983.tb13840.x>
- Kim, H., Wrann, C.D., Jedrychowski, M., Vidoni, S., Kitase, Y., Nagano, K., Zhou, C., Chou, J., Parkman, V.J.A., Novick, S.J., Strutzenberg, T.S., Pascal, B.D., Le, P.T., Brooks, D.J., Roche, A.M., Gerber, K.K., Mattheis, L., Chen, W., Tu, H., Bouxsein, M.L., Griffin, P.R., Baron, R., Rosen, C.J., Bonewald, L.F., Spiegelman, B.M., 2018. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via α V Integrin Receptors. *Cell* 175, 1756–1768.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.025>

- Kirby, A., Williams, N., Thomas, M., Hill, E.L., 2013. Self-reported mood, general health, wellbeing and employment status in adults with suspected DCD. *Res. Dev. Disabil.* 34, 1357–1364. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.01.003>
- Knudsen, J.G., Murholm, M., Carey, A.L., Biensø, R.S., Basse, A.L., Allen, T.L., Hidalgo, J., Kingwell, B.A., Febbraio, M.A., Hansen, J.B., Pilegaard, H., 2014. Role of IL-6 in exercise training- and cold-induced UCP1 expression in subcutaneous white adipose tissue. *PLoS ONE* 9, 84910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084910>
- Kort, E.J.M., Gribnau, A.A.M., Aanholt, H.T.H., Nieuwenhuys, R., 1985. On the development of the pyramidal tract in the rat: I. The morphology of the growth zone. *Anat. Embryol. (Berl.)* 172, 195–204. <https://doi.org/10.1007/BF00319602>
- Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E., Waśkow, M., Steliga, A., Moryś, J., 2018. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell. Mol. Neurobiol.* 38, 579–593. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4>
- Kraemer, R.R., Shockett, P., Webb, N.D., Shah, U., Castracane, V.D., 2014. A transient elevated irisin blood concentration in response to prolonged, moderate aerobic exercise in young men and women. *Horm. Metab. Res.* 46, 150–154. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1355381>
- Kramár, E.A., Lynch, G., 2003. Developmental and regional differences in the consolidation of long-term potentiation. *Neuroscience* 118, 387–398. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00916-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00916-8)
- Kramer, A., 2020. An Overview of the Beneficial Effects of Exercise on Health and Performance. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1228, 3–22. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_1
- Krolopp, J.E., Thornton, S.M., Abbott, M.J., 2016. IL-15 activates the Jak3/STAT3 signaling pathway to mediate glucose uptake in skeletal muscle cells. *Front. Physiol.* 7, 217174. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00626>
- Krüger, H.-S., Brockmann, M.D., Salamon, J., Ittrich, H., Hanganu-Opatz, I.L., 2012. Neonatal hippocampal lesion alters the functional maturation of the prefrontal cortex and the early cognitive development in pre-juvenile rats. *Neurobiol. Learn. Mem.* 97, 470–481. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.04.001>
- Kudo, N., Furukawa, F., Okado, N., 1993. Development of descending fibers to the rat embryonic spinal cord. *Neurosci. Res.* 16, 131–141. [https://doi.org/10.1016/0168-0102\(93\)90080-A](https://doi.org/10.1016/0168-0102(93)90080-A)
- Kudo, N., Yamada, T., 1987. Morphological and physiological studies of development of the monosynaptic reflex pathway in the rat lumbar spinal cord. *J. Physiol.* 389, 441–459. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1987.sp016665>
- Kummer, T.T., Misgeld, T., Sanes, J.R., 2006. Assembly of the postsynaptic membrane at the neuromuscular junction: paradigm lost. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.12.003>
- Kurz, M.J., Wilson, T.W., 2011. Neuromagnetic activity in the somatosensory cortices of children with cerebral palsy. *Neurosci. Lett.* 490, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.11.053>
- Küster, O.C., Laptinskaya, D., Fissler, P., Schnack, C., Zügel, M., Nold, V., Thurm, F., Pleiner, S., Karabatsiakos, A., Von Einem, B., Weydt, P., Liesener, A., Borta, A., Woll, A., Hengerer, B., Kolassa, I.T., Von Arnim, C.A.F., 2017. Novel Blood-Based Biomarkers of Cognition, Stress, and Physical or Cognitive Training in Older Adults at Risk of Dementia: Preliminary Evidence for a Role of BDNF, Irisin, and the Kynurenine Pathway. *J. Alzheimers Dis.* 59, 1097–1111. <https://doi.org/10.3233/JAD-170447>

L

- LaFramboise, W.A., Daood, M.J., Guthrie, R.D., Butler-Browne, G.S., Whalen, R.G., Ontell, M., 1990. Myosin isoforms in neonatal rat extensor digitorum longus, diaphragm, and soleus muscles. *Am. J. Physiol.-Lung Cell. Mol. Physiol.* 259, L116–L122. <https://doi.org/10.1152/ajplung.1990.259.2.L116>

- Lahiri, S., Kim, H., Garcia-Perez, I., Reza, M.M., Martin, K.A., Kundu, P., Cox, L.M., Selkrig, J., Posma, J.M., Zhang, H., Padmanabhan, P., Moret, C., Gulyás, B., Blaser, M.J., Auwerx, J., Holmes, E., Nicholson, J., Wahli, W., Pettersson, S., 2019. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. *Sci. Transl. Med.* 11, ean5662. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan5662>
- Lakke, E.A.J.F., 1997. The Projections to the Spinal Cord of the Rat During Development: A Timetable of Descent, *Advances in Anatomy Embryology and Cell Biology*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-60601-4>
- Lammich, S., Kojro, E., Postina, R., Gilbert, S., Pfeiffer, R., Jasionowski, M., Haass, C., Fahrenholz, F., 1999. Constitutive and regulated α -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 96, 3922–3927. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.7.3922>
- Lanciego, J.L., Luquin, N., Obeso, J.A., 2012. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009621>
- Lee, H.J., Lee, J.O., Kim, N., Kim, J.K., Kim, H.I., Lee, Y.W., Kim, S.J., Choi, J.I., Oh, Y., Kim, J.H., Hwang, S., Park, S.H., Kim, H.S., 2015. Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK. *Mol. Endocrinol.* 29, 873–881. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1353>
- Lee, I.M., Shiroma, E.J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S.N., Katzmarzyk, P.T., Alkandari, J.R., Andersen, L.B., Bauman, A.E., Brownson, R.C., Bull, F.C., Craig, C.L., Ekelund, U., Goenka, S., Guthold, R., Hallal, P.C., Haskell, W.L., Heath, G.W., Inoue, S., Kahlmeier, S., Kohl, H.W., Lambert, E.V., Leetongin, G., Loos, R.J.F., Marcus, B., Martin, B.W., Owen, N., Parra, D.C., Pratt, M., Ogilvie, D., Reis, R.S., Sallis, J.F., Sarmiento, O.L., Wells, J.C., 2012. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: An analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet* 380, 219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61031-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61031-9)
- Lee, J.D., Park, H.J., Park, E.S., Oh, M.K., Park, B., Rha, D.W., Cho, S.R., Kim, E.Y., Park, J.Y., Kim, C.H., Kim, D.G., Park, C.I., 2011. Motor pathway injury in patients with periventricular leukomalacia and spastic diplegia. *Brain* 134, 1199–1210. <https://doi.org/10.1093/brain/awr021>
- Lee, P., Linderman, J.D., Smith, S., Brychta, R.J., Wang, J., Idelson, C., Perron, R.M., Werner, C.D., Phan, G.Q., Kammula, U.S., Kebebew, E., Pacak, K., Chen, K.Y., Celi, F.S., 2014. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab.* 19, 302–309. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.017>
- Lehman, J.J., Barger, P.M., Kovacs, A., Saffitz, J.E., Medeiros, D.M., Kelly, D.P., 2000. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 promotes cardiac mitochondrial biogenesis. *J. Clin. Invest.* 106, 847–856. <https://doi.org/10.1172/JCI10268>
- Lemon, R.N., 2008. Descending pathways in motor control. *Annual Review of Neuroscience* 31, 195–218. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125547>
- Leong, S.K., Shieh, J.Y., Wong, W.C., 1984. Localizing spinal-cord-projecting neurons in neonatal and immature albino rats. *J. Comp. Neurol.* 228, 18–23. <https://doi.org/10.1002/cne.902280104>
- Lesný, I., StehliAk, A., TomášCek, J., Tománková, A., Havlíček, I., 1993. Sensory Disorders in Cerebral Palsy; Two-Point Discrimination. *Dev. Med. Child Neurol.* 35, 402–405. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1993.tb11661.x>
- Leterme, D., Falempin, M., 1994. Compensatory effects of chronic electrostimulation on unweighted rat soleus muscle. *Pflüg. Arch. Eur. J. Physiol.* 426, 155–160. <https://doi.org/10.1007/BF00374683>
- Li, D.J., Li, Y.H., Yuan, H.B., Qu, L.F., Wang, P., 2017. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism.* 68, 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.12.003>

- Li, R.L., Wu, S.S., Wu, Y., Wang, X.X., Chen, H.Y., Xin, J. Juan, Li, H., Lan, J., Xue, K.Y., Li, X., Zhuo, C.L., Cai, Y.Y., He, J.H., Zhang, H.Y., Tang, C.S., Wang, W., Jiang, W., 2018. Irisin alleviates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by inducing protective autophagy via mTOR-independent activation of the AMPK-ULK1 pathway. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 121, 242–255. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.07.250>
- Li, X.G., Florence, S.L., Kaas, J.H., 1990. Areal distributions of cortical neurons projecting to different levels of the caudal brain stem and spinal cord in rats. *Somatosens. Mot. Res.* 7, 315–335. <https://doi.org/10.3109/08990229009144711>
- Li, Y., Brewer, D., Burke, R.E., Ascoli, G.A., 2005. Developmental changes in spinal motoneuron dendrites in neonatal mice. *J. Comp. Neurol.* 483, 304–317. <https://doi.org/10.1002/cne.20438>
- Liao, Q., Qu, S., Tang, L. xun, Li, L. peng, He, D. fen, Zeng, C. yu, Wang, W.E., 2019. Irisin exerts a therapeutic effect against myocardial infarction via promoting angiogenesis. *Acta Pharmacol. Sin.* 40, 1314–1321. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0230-z>
- Lin, C.Y., Chang, Y.C., Wang, S.T., Lee, T.Y., Lin, C.F., Huang, C.C., 2010. Altered inflammatory responses in preterm children with cerebral palsy. *Ann. Neurol.* 68, 204–212. <https://doi.org/10.1002/ana.22049>
- Liu, P.Z., Nusslock, R., 2018. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front. Neurosci.* 12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00052>
- Liu, S., Du, F., Li, X., Wang, M., Duan, R., Zhang, J., Wu, Y., Zhang, Q., 2017. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PLoS ONE* 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175498>
- Liu, T.Y., Xiong, X.Q., Ren, X.S., Zhao, M.X., Shi, C.X., Wang, J.J., Zhou, Y.B., Zhang, F., Han, Y., Gao, X.Y., Chen, Q., Li, Y.H., Kang, Y.M., Zhu, G.Q., 2016. FNDC5 alleviates hepatosteatosis by restoring ampk/mtor-mediated autophagy, fatty acid oxidation, and lipogenesis in mice. *Diabetes* 65, 3262–3275. <https://doi.org/10.2337/db16-0356>
- Liu, W., Chakkalakal, J.V., 2018. The Composition, Development, and Regeneration of Neuromuscular Junctions. *Curr. Top. Dev. Biol.* 126, 99–124. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2017.08.005>
- Lixandrão, M.E., Ugrinowitsch, C., Berton, R., Vechin, F.C., Conceição, M.S., Damas, F., Libardi, C.A., Roschel, H., 2018. Magnitude of Muscle Strength and Mass Adaptations Between High-Load Resistance Training Versus Low-Load Resistance Training Associated with Blood-Flow Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 48, 361–378. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0795-y>
- Longnecker, D., Molins, R., 2006. A risk reduction strategy for human exploration of space: A review of NASA's bioastronautics roadmap, A Risk Reduction Strategy for Human Exploration of Space: A Review of NASA's Bioastronautics Roadmap. The National Academies Press, Washington, DC. <https://doi.org/10.17226/11467>
- Lourenco, M.V., Frozza, R.L., de Freitas, G.B., Zhang, H., Kincheski, G.C., Ribeiro, F.C., Gonçalves, R.A., Clarke, J.R., Beckman, D., Staniszewski, A., Berman, H., Guerra, L.A., Forny-Germano, L., Meier, S., Wilcock, D.M., de Souza, J.M., Alves-Leon, S., Prado, V.F., Prado, M.A.M., Abisambra, J.F., Tovar-Moll, F., Mattos, P., Arancio, O., Ferreira, S.T., De Felice, F.G., 2019. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat. Med.* 25, 165–175. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4>
- Lu, J., Xiang, G., Liu, M., Mei, W., Xiang, L., Dong, J., 2015. Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice. *Atherosclerosis* 243, 438–448. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.020>
- Lu, Y., Li, H., Shen, S.W., Shen, Z.H., Xu, M., Yang, C.J., Li, F., Feng, Y.B., Yun, J.T., Wang, L., Qi, H.J., 2016. Swimming exercise increases serum irisin level and reduces body fat mass in highfat-diet fed Wistar rats. *Lipids Health Dis.* 15, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0263-y>
- Lubics, A., Reglődi, D., Tamás, A., Kiss, P., Szalai, M., Szalontay, L., Lengvári, I., 2005. Neurological reflexes and early motor behavior in rats subjected to neonatal hypoxic–ischemic injury. *Behav. Brain Res.* 157, 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.06.019>

- Luhmann, H.J., Sinning, A., Yang, J.-W., Reyes-Puerta, V., Stüttgen, M.C., Kirischuk, S., Kilb, W., 2016. Spontaneous Neuronal Activity in Developing Neocortical Networks: From Single Cells to Large-Scale Interactions. *Front. Neural Circuits* 10. <https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00040>
- Lund, R.D., Webster, K.E., 1967a. Thalamic afferents from the dorsal column nuclei. An experimental anatomical study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 130, 301–311. <https://doi.org/10.1002/cne.901300403>
- Lund, R.D., Webster, K.E., 1967b. Thalamic afferents from the spinal cord and trigeminal nuclei. An experimental anatomical study in the rat. *J. Comp. Neurol.* 130, 313–327. <https://doi.org/10.1002/cne.901300404>

M

- Maghami, S., Zardooz, H., Khodaghali, F., Binayi, F., Ranjbar Saber, R., Hedayati, M., Sahraei, H., Ansari, M.A., 2018. Maternal separation blunted spatial memory formation independent of peripheral and hippocampal insulin content in young adult male rats. *PLOS ONE* 13, e0204731. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204731>
- Mahindru, A., Patil, P., Agrawal, V., 2023. Role of Physical Activity on Mental Health and Well-Being: A Review. *Cureus* 15. <https://doi.org/10.7759/cureus.33475>
- Mao, T., Kusefoglu, D., Hooks, B.M., Huber, D., Petreanu, L., Svoboda, K., 2011. Long-Range Neuronal Circuits Underlying the Interaction between Sensory and Motor Cortex. *Neuron* 72, 111–123. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.029>
- Marbini, A., Ferrari, A., Cioni, G., Bellanova, M.F., Fusco, C., Gemignani, F., 2002. Immunohistochemical study of muscle biopsy in children with cerebral palsy. *Brain Dev.* 24, 63–66. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(01\)00394-1](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(01)00394-1)
- Marchetti, R., Vaugoyeau, M., Colé, P., Assaiante, C., 2022. A sensorimotor representation impairment in dyslexic adults: A specific profile of comorbidity. *Neuropsychologia* 165. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2021.108134>
- Marmonti, E., Busquets, S., Toledo, M., Ricci, M., Beltrà, M., Gudiño, V., Oliva, F., López-Pedrosa, J.M., Manzano, M., Rueda, R., López-Soriano, F.J., Argilés, J.M., 2017. A rat immobilization model based on cage volume reduction: A physiological model for bed rest? *Front. Physiol.* 8, 184. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00184>
- Marzuca-Nassr, G.N., Droguett-Cervela, R., Córdova-Sáez, M., Ibarra-Fuentealba, I., Donoso-Torres, W., López-Suárez, A., Pacheco-Valles, A., Maulén-Arroyo, J., Márquez, J.L., & Mancilla-Solorza, E. (2017). Acute electrical stimulation modifies cross-sectional area and desmin protein in the skeletal muscle of old rats submitted to hindlimb suspension. *Indian journal of physiology and pharmacology*.
- McCarthy, J.J., D'Andrea, L.P., Betz, R.R., Clements, D.H., 2006. Scoliosis in the child with cerebral palsy. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 14, 367–375. <https://doi.org/10.5435/00124635-200606000-00006>
- McEwen, M.L., Van Hartesveldt, C., Stehouwer, D.J., 1997. A kinematic comparison of L-DOPA-induced air-stepping and swimming in developing rats. *Dev. Psychobiol.* 30, 313–327. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2302\(199705\)30:4<313::AID-DEV5>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2302(199705)30:4<313::AID-DEV5>3.0.CO;2-R)
- McGeorge, A.J., Faull, R.L.M., 1989. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience* 29, 503–537. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90128-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90128-0)
- McLennan, I.S., 1994. Neurogenic and myogenic regulation of skeletal muscle formation: A critical re-evaluation. *Prog. Neurobiol.* 44, 119–140. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(94\)90035-3](https://doi.org/10.1016/0301-0082(94)90035-3)
- McLeod, K.R., Langevin, L.M., Goodyear, B.G., Dewey, D., 2014. Functional connectivity of neural motor networks is disrupted in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage Clin.* 4, 566–575. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.03.010>

- McMullen, J.R., Amirahmadi, F., Woodcock, E.A., Schinke-Braun, M., Bouwman, R.D., Hewitt, K.A., Mollica, J.P., Zhang, L., Zhang, Y., Shioi, T., Buerger, A., Izumo, S., Jay, P.Y., Jennings, G.L., 2007. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase(p110 α) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 612–617. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606663104>
- McPherron, A.C., Lawler, A.M., Lee, S.J., 1997. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature* 387, 83–90. <https://doi.org/10.1038/387083a0>
- Meerlo, Horvath, Nagy, Bohus, Koolhaas, 1999. The Influence of Postnatal Handling on Adult Neuroendocrine and Behavioural Stress Reactivity. *J. Neuroendocrinol.* 11, 925–933. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.1999.00409.x>
- Men, X.-M., Xu, Z.-W., Tao, X., Deng, B., Qi, K.-K., 2021. FNDC5 expression closely correlates with muscle fiber types in porcine longissimus dorsi muscle and regulates myosin heavy chains (MyHCs) mRNA expression in C2C12 cells. *PeerJ* 9, e11065. <https://doi.org/10.7717/peerj.11065>
- Mendelsohn, A.I., Simon, C.M., Abbott, L.F., Mentis, G.Z., Jessell, T.M., 2015. Activity Regulates the Incidence of Heteronymous Sensory-Motor Connections. *Neuron* 87, 111–123. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.045>
- Merzenich, M.M., Kaas, J.H., Sur, M., Lin, C. -S, 1978. Double representation of the body surface within cytoarchitectonic area 3b and 1 in “SI” in the owl monkey (*aotus trivirgatus*). *J. Comp. Neurol.* 181, 41–73. <https://doi.org/10.1002/cne.901810104>
- Metz, G.A., Whishaw, I.Q., 2002. Cortical and subcortical lesions impair skilled walking in the ladder rung walking test: A new task to evaluate fore- and hindlimb stepping, placing, and coordination. *J. Neurosci. Methods* 115, 169–179. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(02\)00012-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(02)00012-2)
- Metz, G.A.S., Dietz, V., Schwab, M.E., Van de Meent, H., 1998. The effects of unilateral pyramidal tract section on hindlimb motor performance in the rat. *Behav. Brain Res.* 96, 37–46. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(97\)00195-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(97)00195-2)
- Middleton, F.A., Strick, P.L., 2000. Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Res. Rev.* 31, 236–250. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00040-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00040-5)
- Miller, F., Slomczykowski, M., Cope, R., Lipton, G.E., 1999. Computer Modeling of the Pathomechanics of Spastic Hip Dislocation in Children. *J. Pediatr. Orthop.* 19, 486–492. <https://doi.org/10.1097/00004694-199907000-00012>
- Ming, X., Brimacombe, M., Wagner, G.C., 2007. Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 29, 565–570. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.03.002>
- Mokobane, M., Pillay, B.J., Meyer, A., 2019. Fine motor deficits and attention deficit hyperdisorder in primary school children. *South Afr. J. Psychiatry* 25. <https://doi.org/10.4102/sajpsy psychiatry.v25i0.1232>
- Monteiro, F., Sotiropoulos, I., Carvalho, Ó., Sousa, N., Silva, F.S., 2021. Multi-mechanical waves against Alzheimer’s disease pathology: a systematic review. *Transl. Neurodegener.* 10, 36. <https://doi.org/10.1186/s40035-021-00256-z>
- Moon, H.S., Dincer, F., Mantzoros, C.S., 2013. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism.* 62, 1131–1136. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.04.007>
- Moon, H.Y., Becke, A., Berron, D., Becker, B., Sah, N., Benoni, G., Janke, E., Lubejko, S.T., Greig, N.H., Mattison, J.A., Duzel, E., van Praag, H., 2016. Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. *Cell Metab.* 24, 332–340. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.025>
- Moreau, N.G., Falvo, M.J., Damiano, D.L., 2012. Rapid force generation is impaired in cerebral palsy and is related to decreased muscle size and functional mobility. *Gait Posture* 35, 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.08.027>

- Moreno, M., Moreno-Navarrete, J.M., Serrano, M., Ortega, F., Delgado, E., Sanchez-Ragnarsson, C., Valdés, S., Botas, P., Ricart, W., Fernández-Real, J.M., 2015. Circulating irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects. *PLoS ONE* 10, e0124100. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124100>
- Morey, E.R., Sabelman, E.E., Turner, R.T., Baylink, D.J., 1979. A new rat model simulating some aspects of space flight. *Physiologist* 22, S23-24.
- Morrison, S.C., Ferrari, J., Smillie, S., 2013. Assessment of gait characteristics and orthotic management in children with Developmental Coordination Disorder: Preliminary findings to inform multidisciplinary care. *Res. Dev. Disabil.* 34, 3197–3201. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.06.012>
- Morton, T.L., Galior, K., McGrath, C., Wu, X., Uzer, G., Uzer, G.B., Sen, B., Xie, Z., Tyson, D., Rubin, J., Styner, M., 2016. Exercise Increases and Browns Muscle Lipid in High-Fat Diet-Fed Mice. *Front. Endocrinol.* 7. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00080>
- Mozes, S., Kuchár, S., Rybosová, Z., Nováková, V., 1993. Milk fat concentration and growth of rat pups. *Physiol. Res.* 42, 29–33.
- Muir, G.D., Whishaw, I.Q., 2000. Red nucleus lesions impair overground locomotion in rats: A kinetic analysis. *Eur. J. Neurosci.* 12, 1113–1122. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00987.x>
- Muir, G.D., Whishaw, I.Q., 1999. Complete locomotor recovery following corticospinal tract lesions: Measurement of ground reaction forces during overground locomotion in rats. *Behav. Brain Res.* 103, 45–53. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00018-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00018-2)
- Murias, J.M., Kowalchuk, J.M., Ritchie, D., Hepple, R.T., Doherty, T.J., Paterson, D.H., 2011. Adaptations in capillarization and citrate synthase activity in response to endurance training in older and young men. *J. Gerontol. - Ser. Biol. Sci. Med. Sci.* 66 A, 957–964. <https://doi.org/10.1093/gerona/glr096>

N

- Nakanishi, S.T., Whelan, P.J., 2010. Diversification of Intrinsic Motoneuron Electrical Properties During Normal Development and Botulinum Toxin–Induced Muscle Paralysis in Early Postnatal Mice. *J. Neurophysiol.* 103, 2833–2845. <https://doi.org/10.1152/jn.00022.2010>
- Narayanan, C.H., Fox, M.W., Hamburger, V., 1971. Prenatal Development of Spontaneous and Evoked Activity in the Rat (*Rattus Norvegicus Albinus*). *Behaviour* 40, 100–133. <https://doi.org/10.1163/156853971X00357>
- Narusawa, M., Fitzsimons, R.B., Izumo, S., Nadal-Ginard, B., Rubinstein, N.A., Kelly, A.M., 1987. Slow myosin in developing rat skeletal muscle. *J. Cell Biol.* 104, 447–459. <https://doi.org/10.1083/jcb.104.3.447>
- Navarrete, R., Vrbová, G., 1983. Changes of activity patterns in slow and fast muscles during postnatal development. *Dev. Brain Res.* 8, 11–19. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(83\)90152-9](https://doi.org/10.1016/0165-3806(83)90152-9)
- Navasiolava, N.M., Custaud, M.A., Tomilovskaya, E.S., Larina, I.M., Mano, T., Gauquelin-Koch, G., Gharib, C., Kozlovskaya, I.B., 2011. Long-term dry immersion: Review and prospects. *Eur. J. Appl. Physiol.* 111, 1235–1260. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1750-x>
- Neafsey, E.J., Bold, E.L., Haas, G., Hurley-Gius, K.M., Quirk, G., Sievert, C.F., Terreberry, R.R., 1986. The organization of the rat motor cortex: A microstimulation mapping study. *Brain Res. Rev.* 11, 77–96. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(86\)90011-1](https://doi.org/10.1016/0165-0173(86)90011-1)
- Neafsey, E.J., Sievert, C., 1982. A second forelimb motor area exists in rat frontal cortex. *Brain Res.* 232, 151–156. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90617-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90617-5)
- 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 Res.* 726, 49–56. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00273-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00273-9)

- Nephew, B.C., Carini, L.M., Sallah, S., Cotino, C., Alyamani, R.A.S., Pittet, F., Bradburn, S., Murgatroyd, C., 2017. Intergenerational accumulation of impairments in maternal behavior following postnatal social stress. *Psychoneuroendocrinology* 82, 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.011>
- Nguyen, A.T., Armstrong, E.A., Yager, J.Y., 2017. Neurodevelopmental Reflex Testing in Neonatal Rat Pups. *J. Vis. Exp.* 55261. <https://doi.org/10.3791/55261>
- Nicolson, R.I., Fawcett, A.J., 2007. Procedural learning difficulties: reuniting the developmental disorders? *Trends Neurosci.* 30, 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.02.003>
- Nie, Y., Liu, D., 2017. N-Glycosylation is required for FDNC5 stabilization and irisin secretion. *Biochem. J.* 474, 3167–3177. <https://doi.org/10.1042/BCJ20170241>
- Nishijima, T., Okamoto, M., Matsui, T., Kita, I., Soya, H., 2012. Hippocampal functional hyperemia mediated by NMDA receptor/NO signaling in rats during mild exercise. *J. Appl. Physiol.* 112, 197–203. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00763.2011>
- Nishijima, T., Soya, H., 2006. Evidence of functional hyperemia in the rat hippocampus during mild treadmill running. *Neurosci. Res.* 54, 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.11.005>
- Nishimaru, H., Kudo, N., 2000. Formation of the central pattern generator for locomotion in the rat and mouse. *Brain Res. Bull.* 53, 661–669. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(00\)00399-3](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(00)00399-3)
- Nobusako, S., Osumi, M., Furukawa, E., Nakai, A., Maeda, T., Morioka, S., 2021. Increased visual bias in children with developmental coordination disorder: Evidence from a visual-tactile temporal order judgment task. *Hum. Mov. Sci.* 75. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2020.102743>
- Noda, Y., Kuzuya, A., Tanigawa, K., Araki, M., Kawai, R., Ma, B., Sasakura, Y., Maesako, M., Tashiro, Y., Miyamoto, M., Uemura, K., Okuno, Y., Kinoshita, A., 2018. Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid β production in Alzheimer's disease Tim Bliss. *Mol. Brain* 11. <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0401-8>
- Novak, I., Morgan, C., Adde, L., Blackman, J., Boyd, R.N., Brunstrom-Hernandez, J., Cioni, G., Damiano, D., Darrah, J., Eliasson, A.C., De Vries, L.S., Einspieler, C., Fahey, M., Fehlings, D., Ferriero, D.M., Fetters, L., Fiori, S., Forssberg, H., Gordon, A.M., Greaves, S., Guzzetta, A., Hadders-Algra, M., Harbourne, R., Kakooza-Mwesige, A., Karlsson, P., Krumlinde-Sundholm, L., Latal, B., Loughran-Fowlds, A., Maitre, N., McIntyre, S., Noritz, G., Pennington, L., Romeo, D.M., Shepherd, R., Spittle, A.J., Thornton, M., Valentine, J., Walker, K., White, R., Badawi, N., 2017. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatr.* 171, 897–907. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1689>
- Nudo, R.J., Milliken, G.W., 1996. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *J. Neurophysiol.* 75, 2144–2149. <https://doi.org/10.1152/jn.1996.75.5.2144>

O

- Ogbonnaya, E.S., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T.G., Cryan, J.F., O'Leary, O.F., 2015. Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome. *Biol. Psychiatry* 78, e7–e9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.023>
- Ohshima, M., Coq, J.O., Otani, K., Hattori, Y., Ogawa, Y., Sato, Y., Harada-Shiba, M., Ihara, M., Tsuji, M., 2016. Mild intrauterine hypoperfusion reproduces neurodevelopmental disorders observed in prematurity. *Sci. Rep.* 6, 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep39377>
- Oliff, H.S., Berchtold, N.C., Isackson, P., Cotman, C.W., 1998. Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Mol. Brain Res.* 61, 147–153. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(98\)00222-8](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(98)00222-8)
- Olivier, P., Baud, O., Evrard, P., Gressens, P., Verney, C., 2005. Prenatal ischemia and white matter damage in rats. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 64, 998–1006. <https://doi.org/10.1097/01.jnen.0000187052.81889.57>

- OMS, 2019. D'après une nouvelle étude dirigée par l'OMS, la majorité des adolescents du monde ne sont pas assez actifs physiquement, ce qui met en danger leur santé actuelle et future [WWW Document]. URL <https://www.who.int/fr/news/item/22-11-2019-new-who-led-study-says-majority-of-adolescents-worldwide-are-not-sufficiently-physically-active-putting-their-current-and-future-health-at-risk> (accessed 7.11.24).
- Ontell, M., Hughes, D., Bourke, D., 1988. Morphometric analysis of the developing mouse soleus muscle. *Am. J. Anat.* 181, 279–288. <https://doi.org/10.1002/aja.1001810306>
- Ordahl, C.P., Le Douarin, N.M., 1992. Two myogenic lineages within the developing somite. *Development* 114, 339–353. <https://doi.org/10.1242/dev.114.2.339>
- Organisation Mondiale de la Santé, 2021. Lignes directrices de l'OMS sur l'activité physique et la sédentarité. Organisation mondiale de la Santé.
- Organisation mondiale de la Santé, 2020. Lignes directrices sur l'activité physique, la sédentarité et le sommeil chez les enfants de moins de 5 ans. Organisation mondiale de la Santé, Genève.
- Oroszi, T., Oberman, K., Nyakas, C., Van Leeuwen, B., Van Der Zee, E.A., De Boer, S.F., Schoemaker, R.G., 2022. Whole body vibration, an alternative for exercise to improve recovery from surgery? *Brain Behav. Immun. - Health* 26, 100521. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100521>
- Oshima, Y., Ouchi, N., Sato, K., Izumiya, Y., Pimentel, D.R., Walsh, K., 2008. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart. *Circulation* 117, 3099–3108. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.767673>
- Otaru, N., Kourouma, L., Pugin, B., Constancias, F., Braegger, C., Mansuy, I.M., Lacroix, C., 2024. Transgenerational effects of early life stress on the fecal microbiota in mice. *Commun. Biol.* 7, 670. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06279-2>
- Ouchi, N., Oshima, Y., Ohashi, K., Higuchi, A., Ikegami, C., Izumiya, Y., Walsh, K., 2008. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism. *J. Biol. Chem.* 283, 32802–32811. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803440200>
- Ouchi, Y., Okada, H., Yoshikawa, E., Nobezawa, S., Futatsubashi, M., 1999. Brain activation during maintenance of standing postures in humans. *Brain* 122, 329–338. <https://doi.org/10.1093/brain/122.2.329>

P

- Palermo, A., Strollo, R., Maddaloni, E., Tuccinardi, D., D'Onofrio, L., Briganti, S.I., Defeudis, G., De Pascalis, M., Lazzaro, M.C., Colleluori, G., Manfrini, S., Pozzilli, P., Napoli, N., 2015. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 82, 615–619. <https://doi.org/10.1111/cen.12672>
- Pang, P.T., Teng, H.K., Zaitsev, E., Woo, N.T., Sakata, K., Zhen, S., Teng, K.K., Yung, W.H., Hempstead, B.L., Lu, B., 2004. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science* 306, 487–491. <https://doi.org/10.1126/science.1100135>
- Park, J., Kim, J., Mikami, T., 2021. Exercise-Induced Lactate Release Mediates Mitochondrial Biogenesis in the Hippocampus of Mice via Monocarboxylate Transporters. *Front. Physiol.* 12, 736905. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.736905>
- Park, M.J., Kim, D.I., Choi, J.H., Heo, Y.R., Park, S.H., 2015. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cell. Signal.* 27, 1831–1839. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2015.04.010>
- Pate, R.R., Hillman, C.H., Janz, K.F., Katzmarzyk, P.T., Powell, K.E., Torres, A., Whitt-Glover, M.C., 2019. Physical Activity and Health in Children Younger than 6 Years: A Systematic Review. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51, 1282–1291. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001940>

- Patel, D.R., Neelakantan, M., Pandher, K., Merrick, J., 2020. Cerebral palsy in children: A clinical overview. *Transl. Pediatr.* 9, S125–S135. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>
- Paxinos, G., Watson, C., 2007. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 6th ed. ed. Elsevier, Amsterdam.
- Pearsall-Jones, J.G., Piek, J.P., Levy, F., 2010. Developmental Coordination Disorder and cerebral palsy: Categories or a continuum? *Hum. Mov. Sci.* 29, 787–798. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2010.04.006>
- Pedersen, B.K., Febbraio, M.A., 2008. Muscle as an endocrine organ: Focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol. Rev.* 88, 1379–1406. <https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007>
- Pedersen, B.K., Steensberg, A., Fischer, C., Keller, C., Keller, P., Plomgaard, P., Febbraio, M., Saltin, B., 2003. Searching for the exercise factor: Is IL-6 a candidate? *J. Muscle Res. Cell Motil.* 24, 113–119. <https://doi.org/10.1023/A:1026070911202>
- Peeters, M., Verhoeven, L., de Moor, J., 2009. Predictors of verbal working memory in children with cerebral palsy. *Res. Dev. Disabil.* 30, 1502–1511. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.07.014>
- Pekkala, S., Wiklund, P.K., Hulmi, J.J., Ahtiainen, J.P., Horttanainen, M., Pöllänen, E., Mäkelä, K.A., Kainulainen, H., Häkkinen, K., Nyman, K., Alén, M., Herzig, K.H., Cheng, S., 2013. Are skeletal muscle FNDC5 gene expression and irisin release regulated by exercise and related to health? *J. Physiol.* 591, 5393–5400. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.263707>
- Peng, H., Wang, Q., Lou, T., Qin, J., Jung, S., Shetty, V., Li, F., Wang, Y., Feng, X.H., Mitch, W.E., Graham, B.H., Hu, Z., 2017. Myokine mediated muscle-kidney crosstalk suppresses metabolic reprogramming and fibrosis in damaged kidneys. *Nat. Commun.* 8, 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01646-6>
- Peng, J., Deng, X., Huang, W., Yu, J. hua, Wang, Jian xiong, Wang, Jie ping, Yang, S. bin, Liu, X., Wang, L., Zhang, Y., Zhou, X.Y., Yang, H., He, Y.Z., Xu, F. yuan, 2017. Irisin protects against neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation in part depends on the inhibition of ROS-NLRP3 inflammatory signaling pathway. *Mol. Immunol.* 91, 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.09.014>
- Peng, Q., Ding, R., Wang, X., Yang, P., Jiang, F., Chen, X., 2021. Effect of Irisin on Pressure Overload–Induced Cardiac Remodeling. *Arch. Med. Res.* 52, 182–190. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.10.006>
- Peng, Q., Wang, X., Wu, K., Liu, K., Wang, S., Chen, X., 2017. Irisin attenuates H2O2-induced apoptosis in cardiomyocytes via microRNA-19b/AKT/mTOR signaling pathway. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 10, 7707–7717.
- Peterson, B.S., Vohr, B., Staib, L.H., Cannistraci, C.J., Dolberg, A., Schneider, K.C., Katz, K.H., Westerveld, M., Sparrow, S., Anderson, A.W., Duncan, C.C., Makuch, R.W., Gore, J.C., Ment, L.R., 2000. Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. *Jama* 284, 1939–1947. <https://doi.org/10.1001/jama.284.15.1939>
- Peterson, B.W., Maunz, R.A., Pitts, N.G., Mackel, R.G., 1975. Patterns of projection and branching of reticulospinal neurons. *Exp. Brain Res.* 23, 333–351. <https://doi.org/10.1007/BF00238019>
- Peterson, J.M., Mart, R., Bond, C.E., 2014. Effect of obesity and exercise on the expression of the novel myokines, Myonectin and Fibronectin type III domain containing 5. *PeerJ* 2014. <https://doi.org/10.7717/peerj.605>
- Pette, D., Vrbová, G., 1985. Invited review: Neural control of phenotypic expression in mammalian muscle fibers. *Muscle Nerve* 8, 676–689. <https://doi.org/10.1002/mus.880080810>
- Picquet, F., Stevens, L., Butler-Browne, G.S., Mounier, Y., 1998. Differential effects of a six-day immobilization on newborn rat soleus muscles at two developmental stages. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 19, 743–755. <https://doi.org/10.1023/A:1005434917351>
- Picquet, F., Stevens, L., Butler-Browne, G.S., Mounier, Y., 1997. Contractile properties and myosin heavy chain composition of newborn rat soleus muscles at different stages of postnatal development. *J. Muscle Res. Cell Motil.* 18, 71–79. <https://doi.org/10.1023/A:1018633017143>
- Pisa, M., 1988. Motor somatotopy in the striatum of rat: Manipulation, biting and gait. *Behav. Brain Res.* 27, 21–35. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90106-4](https://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90106-4)

- Piya, M.K., Harte, A.L., Sivakumar, K., Tripathi, G., Voyias, P.D., James, S., Sabico, S., Al-Daghri, N.M., Saravanan, P., Barber, T.M., Kumar, S., Vatish, M., McTernan, P.G., 2014. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: Influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 306, 512–518. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00308.2013>
- Plotkin, D.L., Roberts, M.D., Haun, C.T., Schoenfeld, B.J., 2021. Muscle fiber type transitions with exercise training: Shifting perspectives. *Sports* 9. <https://doi.org/10.3390/SPORTS9090127>
- Poaty, H., Gentien, D., 2016. Macroscopic Analysis of Fetus Having Arhinencephaly, Synophthalmia and Holoprosencephaly. *Human Genet Embryol* 06. <https://doi.org/10.4172/2161-0436.1000135>
- Pontén, E.M., Stål, P.S., 2007. Decreased capillarization and a shift to fast myosin heavy chain IIx in the biceps brachii muscle from young adults with spastic paresis. *J. Neurol. Sci.* 253, 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.11.006>
- Prechtl, H.F.R., 1990. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum. Dev.* 23, 151–158. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(90\)90011-7](https://doi.org/10.1016/0378-3782(90)90011-7)
- Prechtl, H.F.R., Fargel, J.W., Weinmann, H.M., Bakker, H.H., 1979. Postures, Motility and Respiration of Low-risk Pre-term Infants. *Dev. Med. Child Neurol.* 21, 3–27. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1979.tb01577.x>
- Prigent-Tessier, A., Quirie, A., Maguin-Gate, K., Szostak, J., Mossiat, C., Nappey, M., Devaux, S., Marie, C., Demougeot, C., 2013. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain-derived neurotrophic factor expression. *Cardiovasc. Res.* 100, 374–382. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt219>
- Prosser, L.A., Lauer, R.T., VanSant, A.F., Barbe, M.F., Lee, S.C.K., 2010a. Variability and symmetry of gait in early walkers with and without bilateral cerebral palsy. *Gait Posture* 31, 522–526. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2010.03.001>
- Prosser, L.A., Lee, S.C.K., Barbe, M.F., VanSant, A.F., Lauer, R.T., 2010b. Trunk and hip muscle activity in early walkers with and without cerebral palsy - A frequency analysis. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 20, 851–859. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2010.04.005>
- Prosser, L.A., Lee, S.C.K., VanSant, A.F., Barbe, M.F., Lauer, R.T., 2010c. Trunk and hip muscle activation patterns are different during walking in young children with and without cerebral palsy. *Phys. Ther.* 90, 986–997. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090161>
- Prunty, M., Barnett, A.L., Wilmut, K., Plumb, M., 2016. Visual perceptual and handwriting skills in children with Developmental Coordination Disorder. *Hum. Mov. Sci.* 49, 54–65. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2016.06.003>
- Pubols, B.H., Haring, J.H., 1995. The raccoon spinocervical and spinothalamic tracts: a horseradish peroxidase study. *Brain Res. Rev.* 20, 196–208. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)00012-E](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00012-E)
- Pueyo, R., Junqué, C., Vendrell, P., Narberhaus, A., Segarra, D., 2009. Neuropsychologic Impairment in Bilateral Cerebral Palsy. *Pediatr. Neurol.* 40, 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2008.08.003>
- Puigserver, P., Wu, Z., Park, C.W., Graves, R., Wright, M., Spiegelman, B.M., 1998. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell* 92, 829–839. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81410-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81410-5)
- Pujari, V., 2024. Moving to Improve Mental Health - The Role of Exercise in Cognitive Function: A Narrative Review. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 16, S26–S30. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_614_23

Q

- Qiao, X.Y., Nie, Y., Ma, Y.X., Chen, Y., Cheng, R., Yinrg, W.Y., Hu, Y., Xu, W.M., Xu, L.Z., 2016. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci. Rep.* 6. <https://doi.org/10.1038/srep18732>
- Quinn, L.S., Haugk, K.L., Grabstein, K.H., 1995. Interleukin-15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle. *Endocrinology* 136, 3669–3672. <https://doi.org/10.1210/endo.136.8.7628408>

R

- Ramanathan, D., Conner, J.M., Tuszynski, M.H., 2006. A form of motor cortical plasticity that correlates with recovery of function after brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 11370–11375. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601065103>
- Rao, R.R., Long, J.Z., White, J.P., Svensson, K.J., Lou, J., Lokurkar, I., Jedrychowski, M.P., Ruas, J.L., Wrann, C.D., Lo, J.C., Camera, D.M., Lachey, J., Gygi, S., Seehra, J., Hawley, J.A., Spiegelman, B.M., 2014. Meteorin-like Is a Hormone that Regulates Immune-Adipose Interactions to Increase Beige Fat Thermogenesis. *Cell* 157, 1279–1291. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.065>
- Raschke, S., Elsen, M., Gassenhuber, H., Sommerfeld, M., Schwahn, U., Brockmann, B., Jung, R., Wisløff, U., Tjønnå, A.E., Raastad, T., Hallén, J., Norheim, F., Drevon, C.A., Romacho, T., Eckardt, K., Eckel, J., 2013. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PloS One* 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073680>
- Rasmussen, T., Penfield, W., 1948. Movement of head and eyes from stimulation of human frontal cortex. *Res. Publ. - Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 27 (1 vol.), 346–361.
- Rasmussen, T., Penfield, W., 1947. Further studies of the sensory and motor cerebral cortex of man. *Fed. Proc.* 6, 452–460.
- Raynor, A.J., 2001. Strength, power, and coactivation in children with developmental coordination disorder. *Dev. Med. Child Neurol.* 43, 676. <https://doi.org/10.1017/s0012162201001220>
- Reddy, L.V., Koirala, S., Sugiura, Y., Herrera, A.A., Ko, C.P., 2003. Glial cells maintain synaptic structure and function and promote development of the neuromuscular junction in vivo. *Neuron* 40, 563–580. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00682-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00682-2)
- Reinke, S.A.J., Hanganu-Opatz, I.L., 2017. Early-life stress impairs recognition memory and perturbs the functional maturation of prefrontal-hippocampal-perirhinal networks. *Sci. Rep.* 7, 42042. <https://doi.org/10.1038/srep42042>
- Renshaw, B., 1940. Activity in the Simplest Spinal Reflex Pathways. *J. Neurophysiol.* 3, 373–387. <https://doi.org/10.1152/jn.1940.3.5.373>
- Reynolds, N., Al Khalili, Y., 2022. Neuroanatomy, Tectospinal Tract. *StatPearls*.
- Reza, M.M., Subramaniyam, N., Sim, C.M., Ge, X., Sathiakumar, D., McFarlane, C., Sharma, M., Kambadur, R., 2017. Irisin is a pro-myogenic factor that induces skeletal muscle hypertrophy and rescues denervation-induced atrophy. *Nat. Commun.* 8, 1104. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01131-0>
- Rezaee, Z., Marandi, S.M., Alaei, H., Esfarjani, F., 2019. The effect of preventive exercise on the neuroprotection in 6-hydroxydopamine-lesioned rat brain. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 44, 1267–1275. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0545>
- Richards, M., Hardy, R., Wadsworth, M.E.J., 2003. Does active leisure protect cognition? Evidence from a national birth cohort. *Soc. Sci. Med.* 56, 785–792. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(02\)00075-8](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(02)00075-8)
- Ridge, R., Betz, W., 1984. The effect of selective, chronic stimulation on motor unit size in developing rat muscle. *J. Neurosci.* 4, 2614–2620. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.04-10-02614.1984>

- Riley, D.A., Slocum, G.R., Bain, J.L.W., Sedlak, F.R., Sowa, T.E., Mellender, J.W., 1990. Rat hindlimb unloading: Soleus histochemistry, ultrastructure, and electromyography. *J. Appl. Physiol.* 69, 58–66. <https://doi.org/10.1152/jappl.1990.69.1.58>
- Robbins, A., Schwartz-Giblin, S., Pfaff, D.W., 1992. Reticulospinal and reticuloreticular pathways for activating the lumbar back muscles in the rat. *Exp. Brain Res.* 92, 46–58. <https://doi.org/10.1007/BF00230382>
- Robinson, L.E., Wadsworth, D.D., Peoples, C.M., 2012. Correlates of school-day physical activity in preschool students. *Res. Q. Exerc. Sport* 83, 20–26. <https://doi.org/10.1080/02701367.2012.10599821>
- Robinson, S., Li, Q., DeChant, A., Cohen, M.L., 2006. Neonatal loss of γ -aminobutyric acid pathway expression after human perinatal brain injury. *J. Neurosurg. Pediatr.* 104, 396–408. <https://doi.org/10.3171/ped.2006.104.6.396>
- Roca-Rivada, A., Castela, C., Senin, L.L., Landrove, M.O., Baltar, J., Crujeiras, A.B., Seoane, L.M., Casanueva, F.F., Pardo, M., 2013. FNDC5/Irisin Is Not Only a Myokine but Also an Adipokine. *PLoS ONE* 8, e60563. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060563>
- Roll, J.P., Vedel, J.P., 1982. Kinaesthetic role of muscle afferents in man, studied by tendon vibration and microneurography. *Exp. Brain Res.* 47. <https://doi.org/10.1007/BF00239377>
- Rönqvist, L., Rösblad, B., 2007. Kinematic analysis of unimanual reaching and grasping movements in children with hemiplegic cerebral palsy. *Clin. Biomech.* 22, 165–175. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2006.09.004>
- Rose, J., Haskell, W.L., Gamble, J.G., Hamilton, R.L., Brown, D.A., Rinsky, L., 1994. Muscle pathology and clinical measures of disability in children with cerebral palsy. *J. Orthop. Res.* 12, 758–768. <https://doi.org/10.1002/jor.1100120603>
- Rouiller, E.M., Moret, V., Liang, F., 1993. Comparison of the Connectional Properties of the Two Forelimb Areas of the Rat Sensorimotor Cortex: Support for the Presence of a Premotor or Supplementary Motor Cortical Area. *Somatosens. Mot. Res.* 10, 269–289. <https://doi.org/10.3109/08990229309028837>
- Rousset, C.I., Kassem, J., Aubert, A., Planchenault, D., Gressens, P., Chalon, S., Belzung, C., Saliba, E., 2013. Maternal Exposure to Lipopolysaccharide Leads to Transient Motor Dysfunction in Neonatal Rats. *Dev. Neurosci.* 35, 172–181. <https://doi.org/10.1159/000346579>
- Ruan, Q., Zhang, L., Ruan, J., Zhang, X., Chen, J., Ma, C., Yu, Z., 2018. Detection and quantitation of irisin in human cerebrospinal fluid by tandem mass spectrometry. *Peptides* 103, 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.03.013>
- Rubanyi, G.M., Romero, J.C., Vanhoutte, P.M., 1986. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.* 250. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.250.6.h1145>
- Rubinstein, N.A., Kelly, A.M., 1981. Development of muscle fiber specialization in the rat hindlimb. *J. Cell Biol.* 90, 128–144. <https://doi.org/10.1083/jcb.90.1.128>
- Rutz, E., Brunner, R., 2013. Management of spinal deformity in cerebral palsy: Conservative treatment. *J. Child. Orthop.* 7, 415–418. <https://doi.org/10.1007/s11832-013-0516-5>
- Ryan, J.M., Peterson, M.D., Ryan, N., Smith, K.J., O'connell, N.E., Liverani, S., Anokye, N., Victor, C., Allen, E., 2019. Mortality due to cardiovascular disease, respiratory disease, and cancer in adults with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 61, 924–928. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14176>

S

- Safdar, A., Saleem, A., Tarnopolsky, M.A., 2016. The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases. *Nat. Rev. Endocrinol.* 12, 504–517. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.76>

- Sanderson, K.J., Welker, W., Shambes, G.M., 1984. Reevaluation of motor cortex and of sensorimotor overlap in cerebral cortex of albino rats. *Brain Res.* 292, 251–260. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)90761-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)90761-3)
- Saquetto, M., Carvalho, V., Silva, C., Conceição, C., Gomes-Neto, M., 2015. The effects of whole body vibration on mobility and balance in children with cerebral palsy: a systematic review with meta-analysis. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 15, 137–144.
- Saremi, A., Gharakhanloo, R., Sharghi, S., Gharaati, M.R., Larijani, B., Omidfar, K., 2010. Effects of oral creatine and resistance training on serum myostatin and GASP-1. *Mol. Cell. Endocrinol.* 317, 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.12.019>
- Saris, C.G.J., Groen, E.J.N., Koekkoek, J.A.F., Veldink, J.H., Van Den Berg, L.H., 2013. Meta-analysis of gene expression profiling in amyotrophic lateral sclerosis: A comparison between transgenic mouse models and human patients. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 14, 177–189. <https://doi.org/10.3109/21678421.2012.729842>
- Schiaffino, S., Hanzlíková, V., Pierobon, S., 1970. Relations between structure and function in rat skeletal muscle fibers. *J. Cell Biol.* 47, 107–119. <https://doi.org/10.1083/jcb.47.1.107>
- Schiaffino, S., Reggiani, C., 2011. Fiber types in Mammalian skeletal muscles. *Physiol. Rev.* 91, 1447–1531. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2010>
- Schieppati, M., 1987. The Hoffmann reflex: A means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. *Prog. Neurobiol.* 28, 345–376. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(87\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0301-0082(87)90007-4)
- Schoenfeld, B.J., Ogborn, D., Krieger, J.W., 2016. Effects of Resistance Training Frequency on Measures of Muscle Hypertrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 46, 1689–1697. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0543-8>
- Schumacher, M.A., Chinnam, N., Ohashi, T., Shah, R.S., Erickson, H.P., 2013. The structure of Irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: Implications for receptor activation. *J. Biol. Chem.* 288, 33738–33744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.516641>
- Seebach, B., Ziskind-Conhaim, L., 1994. Formation of transient inappropriate sensorimotor synapses in developing rat spinal cords. *J. Neurosci.* 14, 4520–4528. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-07-04520.1994>
- Seelke, A.M.H., Dooley, J.C., Krubitzer, L.A., 2012. The Emergence of Somatotopic Maps of the Body in S1 in Rats: The Correspondence Between Functional and Anatomical Organization. *PLoS ONE* 7, e32322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032322>
- Serbest, S., Tiftikçi, U., Tosun, H.B., Kisa, Ü., 2017. The irisin hormone profile and expression in human bone tissue in the bone healing process in patients. *Med. Sci. Monit.* 23, 4278–4283. <https://doi.org/10.12659/MSM.906293>
- Serradj, N., Picquet, F., Jamon, M., 2013. Early postnatal motor experience shapes the motor properties of C57BL/6J adult mice. *Eur. J. Neurosci.* 38, 3281–3291. <https://doi.org/10.1111/ejn.12311>
- Serrano, A.L., Baeza-Raja, B., Perdiguero, E., Jardí, M., Muñoz-Cánoves, P., 2008. Interleukin-6 Is an Essential Regulator of Satellite Cell-Mediated Skeletal Muscle Hypertrophy. *Cell Metab.* 7, 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.11.011>
- Sesti, G., Andreozzi, F., Fiorentino, T.V., Mannino, G.C., Sciacqua, A., Marini, M.A., Perticone, F., 2014. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects. *Acta Diabetol.* 51, 705–713. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0576-0>
- Sharon, G., Sampson, T.R., Geschwind, D.H., Mazmanian, S.K., 2016. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell* 167, 915–932. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.027>
- Shaunak, M., Kelly, V.B., 2018. Cerebral palsy in under 25 s: Assessment and management (NICE Guideline NG62). *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 103, 189–193. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312970>

- Shen, H., Tong, L., Balazs, R., Cotman, C.W., 2001. Physical activity elicits sustained activation of the cyclic AMP response element-binding protein and mitogen-activated protein kinase in the rat hippocampus. *Neuroscience* 107, 219–229. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00315-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00315-3)
- Shen, S., Gao, R., Bei, Y., Li, J., Zhang, H., Zhou, Y., Yao, W., Xu, D., Zhou, F., Jin, M., Wei, S., Wang, K., Xu, X., Li, Y., Xiao, J., Li, X., 2017. Serum Irisin Predicts Mortality Risk in Acute Heart Failure Patients. *Cell. Physiol. Biochem.* 42, 615–622. <https://doi.org/10.1159/000477867>
- Sherrington, C.S., 1910. Remarks on the reflex mechanism of the step. *Brain* 33, 1–25. <https://doi.org/10.1093/brain/33.1.1>
- Shi, L.H., Luo, F., Woodward, D.J., Chang, J.Y., 2004. Neural responses in multiple basal ganglia regions during spontaneous and treadmill locomotion task in rats. *Exp. Brain Res.* 157, 303–314. <https://doi.org/10.1007/s00221-004-1844-y>
- Shih, L.Y.L., Chen, L.F., Kuo, W.J., Yeh, T.C., Wu, Y.T., Tzeng, O.J.L., Hsieh, J.C., 2009. Sensory Acquisition in the Cerebellum: An fMRI Study of Cerebrocerebellar Interaction during Visual Duration Discrimination. *Cerebellum* 8, 116–126. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0082-4>
- Sigmundsson, H., Whiting, H.T.A., Ingvaldsen, R.P., 1999. 'Putting your foot in it'! A window into clumsy behaviour. *Behav. Brain Res.* 102, 129–136. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00009-1](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00009-1)
- Sims, N.A., Johnson, R.W., 2012. Leukemia inhibitory factor: A paracrine mediator of bone metabolism. *Growth Factors* 30, 76–87. <https://doi.org/10.3109/08977194.2012.656760>
- Singhal, V., Lawson, E.A., Ackerman, K.E., Fazeli, P.K., Clarke, H., Lee, H., Eddy, K., Marengi, D.A., Derrico, N.P., Bouxsein, M.L., Misra, M., 2014. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *PLoS ONE* 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100218>
- Siteneski, A., Cunha, M.P., Lieberknecht, V., Pazini, F.L., Gruhn, K., Brocardo, P.S., Rodrigues, A.L.S., 2018. Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 84, 294–303. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.004>
- Skinner, R.D., Garcia-Rill, E., 1984. The mesencephalic locomotor region (MLR) in the rat. *Brain Res.* 323, 385–389. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)90319-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)90319-6)
- Smith, C.C., Brownstone, R.M., 2020. Spinal motoneuron firing properties mature from rostral to caudal during postnatal development of the mouse. *J. Physiol.* 598, 5467–5485. <https://doi.org/10.1113/JP280274>
- Smith, C.C., Paton, J.F.R., Chakrabarty, S., Ichiyama, R.M., 2017. Descending Systems Direct Development of Key Spinal Motor Circuits. *J. Neurosci.* 37, 6372–6387. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0149-17.2017>
- Smith, L.R., Chambers, H.G., Lieber, R.L., 2013. Reduced satellite cell population may lead to contractures in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 55, 264–270. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12027>
- Smith, L.R., Lee, K.S., Ward, S.R., Chambers, H.G., Lieber, R.L., 2011. Hamstring contractures in children with spastic cerebral palsy result from a stiffer extracellular matrix and increased in vivo sarcomere length. *J. Physiol.* 589, 2625–2639. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.203364>
- Smith, L.R., Pontén, E., Hedström, Y., Ward, S.R., Chambers, H.G., Subramaniam, S., Lieber, R.L., 2009. Novel transcriptional profile in wrist muscles from cerebral palsy patients. *BMC Med. Genomics* 2. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-2-44>
- Son, S.M., Ahn, Y.H., Sakong, J., Moon, H.K., Ahn, S.H., Lee, H., Yu, I.K., Shin, Y.J., Jang, S.H., 2007. Diffusion tensor imaging demonstrates focal lesions of the corticospinal tract in hemiparetic patients with cerebral palsy. *Neurosci. Lett.* 420, 34–38. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.054>
- Soukup, T., Zachařová, G., Smerdu, V., 2002. Fibre type composition of soleus and extensor digitorum longus muscles in normal female inbred Lewis rats. *Acta Histochem.* 104, 399–405. <https://doi.org/10.1078/0065-1281-00660>

- Spitzer, N.C., 2006. Electrical activity in early neuronal development. *Nature* 444, 707–712. <https://doi.org/10.1038/nature05300>
- Spitzer, N.C., 2002. Activity-dependent neuronal differentiation prior to synapse formation: the functions of calcium transients. *J. Physiol.-Paris* 96, 73–80. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(01\)00082-1](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(01)00082-1)
- Steensberg, A., Fischer, C.P., Keller, C., Møller, K., Pedersen, B.K., 2003. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am. J. Physiol. - Endocrinol. Metab.* 285. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00074.2003>
- Steensberg, A., Van Hall, G., Osada, T., Sacchetti, M., Saltin, B., Pedersen, B.K., 2000. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J. Physiol.* 529, 237–242. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x>
- Stelzner, D.J., 1971. The normal postnatal development of synaptic end-feet in the lumbosacral spinal cord and of responses in the hind limbs of the albino rat. *Exp. Neurol.* 31, 337–357. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(71\)90237-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(71)90237-8)
- Stigger, F., Felizzola, A.L. de S., Kronbauer, G.A., Couto, G.K., Achaval, M., Marcuzzo, S., 2011. Effects of fetal exposure to lipopolysaccharide, perinatal anoxia and sensorimotor restriction on motor skills and musculoskeletal tissue: Implications for an animal model of cerebral palsy. *Exp. Neurol.* 228, 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.01.001>
- Stodden, D.F., Langendorfer, S.J., Goodway, J.D., Robertson, M.A., Rudisill, M.E., Garcia, C., Garcia, L.E., 2008. A developmental perspective on the role of motor skill competence in physical activity: An emergent relationship. *Quest* 60, 290–306. <https://doi.org/10.1080/00336297.2008.10483582>
- Strasmann, T., van der Wal, J.C., Halata, Z., Drukker, J., 1990. Functional topography and ultrastructure of periarticular mechanoreceptors in the lateral elbow region of the rat. *Cells Tissues Organs* 138, 1–14. <https://doi.org/10.1159/000146914>
- Strata, F., Coq, J.O., Byl, N., Merzenich, M.M., 2004. Effects of sensorimotor restriction and anoxia on gait and motor cortex organization: Implications for a rodent model of cerebral palsy. *Neuroscience* 129, 141–156. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.07.024>
- Stroth, S., Hille, K., Spitzer, M., Reinhardt, R., 2009. Aerobic endurance exercise benefits memory and affect in young adults. *Neuropsychol. Rehabil.* 19, 223–243. <https://doi.org/10.1080/09602010802091183>
- Sun, Y., Rong, X., Lu, W., Peng, Y., Li, J., Xu, S., Wang, L., Wang, X., 2015. Translational Study of Alzheimer's Disease (AD) biomarkers from brain tissues in A β PP/PS1 mice and serum of AD patients. *J. Alzheimers Dis.* 45, 269–282. <https://doi.org/10.3233/JAD-142805>
- Swett, J.E., Wikholm, R.P., Blanks, R.H.I., Swett, A.L., Conley, L.C., 1986. Motoneurons of the rat sciatic nerve. *Exp. Neurol.* 93, 227–252. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(86\)90161-5](https://doi.org/10.1016/0014-4886(86)90161-5)

T

- Tahayori, B., Koceja, D.M., 2012. Activity-Dependent Plasticity of Spinal Circuits in the Developing and Mature Spinal Cord. *Neural Plast.* 2012, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2012/964843>
- Takakusaki, K., Habaguchi, T., Ohtinata-Sugimoto, J., Saitoh, K., Sakamoto, T., 2003. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: A new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 119, 293–308. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(03\)00095-2](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(03)00095-2)
- Takakusaki, K., Saitoh, K., Harada, H., Kashiwayanagi, M., 2004. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neurosci. Res.* 50, 137–151. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.06.015>

- Tallet, J., Albaret, J.M., Barral, J., 2013. Developmental changes in lateralized inhibition of symmetric movements in children with and without Developmental Coordination Disorder. *Res. Dev. Disabil.* 34, 2523–2532. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.05.020>
- Tammik, K., Matlep, M., Ereline, J., Gapeyeva, H., Pääsuke, M., 2008. Quadriceps femoris muscle voluntary force and relaxation capacity in children with spastic diplegic cerebral palsy. *Pediatr. Exerc. Sci.* 20, 18–28. <https://doi.org/10.1123/pes.20.1.18>
- Tan, J., Hart, N.H., Rantalainen, T., Chivers, P., 2021. Association between developmental coordination disorder or low motor competence, and risk of impaired bone health across the lifespan: protocol for a systematic review and meta-analysis. *JBI Evid. Synth.* 19, 1202–1210. <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00112>
- Tanaka, H., Mori, S., Kimura, H., 1992. Developmental changes in the serotonergic innervation of hindlimb extensor motoneurons in neonatal rats. *Dev. Brain Res.* 65, 1–12. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(92\)90002-E](https://doi.org/10.1016/0165-3806(92)90002-E)
- Tang, H., Yu, R., Liu, S., Huwatibieke, B., Li, Z., Zhang, W., 2016. Irisin Inhibits Hepatic Cholesterol Synthesis via AMPK-SREBP2 Signaling. *EBioMedicine* 6, 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.02.041>
- Tao, X., Finkbeiner, S., Arnold, D.B., Shaywitz, A.J., Greenberg, M.E., 1998. Ca²⁺ influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron* 20, 709–726. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81010-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81010-7)
- Tekgöl, H., Polat, M., Tosun, A., Serdaroğlu, G., Gökben, S., 2013. Electrophysiologic assessment of spasticity in children using H-reflex. *Turk. J. Pediatr.* 55, 519–523.
- Tekin, S., Erden, Y., Ozyalin, F., Cigremis, Y., Colak, C., Sandal, S., 2017. The effects of intracerebroventricular infusion of irisin on feeding behaviour in rats. *Neurosci. Lett.* 645, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.066>
- Tennant, K.A., Adkins, D.L., Donlan, N.A., Asay, A.L., Thomas, N., Kleim, J.A., Jones, T.A., 2011. The organization of the forelimb representation of the C57BL/6 mouse motor cortex as defined by intracortical microstimulation and cytoarchitecture. *Cereb. Cortex* 21, 865–876. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq159>
- Tesch, P.A., Lundberg, T.R., Fernandez-Gonzalo, R., 2016. Unilateral lower limb suspension: From subject selection to “omic” responses. *J. Appl. Physiol.* 120, 1207–1214. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01052.2015>
- Thomas, B., Eyssen, M., Peeters, R., Molenaers, G., Van Hecke, P., De Cock, P., Sunaert, S., 2005. Quantitative diffusion tensor imaging in cerebral palsy due to periventricular white matter injury. *Brain* 128, 2562–2577. <https://doi.org/10.1093/brain/awh600>
- Thompson, W.J., Condon, K., Astrow, S.H., 1990. The origin and selective innervation of early muscle fiber types in the rat. *J. Neurobiol.* 21, 212–222. <https://doi.org/10.1002/neu.480210114>
- Thompson, W.J., Sutton, L.A., Riley, D.A., 1984. Fibre type composition of single motor units during synapse elimination in neonatal rat soleus muscle. *Nature* 309, 709–711. <https://doi.org/10.1038/309709a0>
- Timson, B.F., Dudenhoeffer, G.A., 1990. Skeletal muscle fibre number in the rat from youth to adulthood. *J. Anat.* 173, 33–36.
- Tracy, J.I., Faro, S.S., Mohammed, F.B., Pinus, A.B., Madi, S.M., Laskas, J.W., 2001. Cerebellar mediation of the complexity of bimanual compared to unimanual movements. *Neurology* 57, 1862–1869. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1862>
- Tsai, S.F., Liu, Y.W., Kuo, Y.M., 2019. Acute and long-term treadmill running differentially induce c-Fos expression in region- and time-dependent manners in mouse brain. *Brain Struct. Funct.* 224, 2677–2689. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01926-5>
- Tseng, Y.T., Holst-Wolf, J.M., Tsai, C.L., Chen, F.C., Konczak, J., 2019. Haptic perception is altered in children with developmental coordination disorder. *Neuropsychologia* 127, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.02.004>

Tu, W.J., Qiu, H.C., Liu, Q., Li, X., Zhao, J.Z., Zeng, X., 2018. Decreased level of irisin, a skeletal muscle cell-derived myokine, is associated with post-stroke depression in the ischemic stroke population. *J. Neuroinflammation* 15. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1177-6>

Turk, V., Stoka, V., Vasiljeva, O., Renko, M., Sun, T., Turk, B., Turk, D., 2012. Cysteine cathepsins: From structure, function and regulation to new frontiers. *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics* 1824, 68–88. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.10.002>

U

Uddin, M.S., Yu, W.S., Lim, L.W., 2021. Exploring ER stress response in cellular aging and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev.* 70, 101417. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101417>

V

Vaivre-Douret, L., 2006. Batterie d'évaluation des fonctions neuropsychomotrices (NP- MOT). Ed. Cent. Psychol. Appliquée.

Vaivre-douret, L., 2004. Précis théorique et pratique du développement moteur du jeune enfant : normes et dispersions, nouvelle édition. Centre de psychologie appliquée.

Valentino, T.R., Vechetti, I.J., Mobley, C.B., Dungan, C.M., Golden, L., Goh, J., McCarthy, J.J., 2021. Dysbiosis of the gut microbiome impairs mouse skeletal muscle adaptation to exercise. *J. Physiol.* 599, 4845–4863. <https://doi.org/10.1113/JP281788>

Vallée, M., Maccari, S., Dellu, F., Simon, H., Le Moal, M., Mayo, W., 1999. Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: a longitudinal study in the rat. *Eur. J. Neurosci.* 11, 2906–2916. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00705.x>

Van Gaever, M., Dupuis, O., Girardie, J., Coq, J.O., Canu, M.H., Dupont, E. (2024). Exercise partially prevents motor alteration induced by early sensorimotor restriction in rats. [communication affichée], FENS FORUM 2024, Vienne, Autriche.

Van Hall, G., Steensberg, A., Sacchetti, M., Fischer, C., Keller, C., Schjerling, P., Hiscock, N., Møller, K., Saltin, B., Febbraio, M.A., Pedersen, B.K., 2003. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 3005–3010. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021687>

Verdot, C., Salanave, B., Deschamps, V., 2020. Activité physique et sédentarité dans la population française. Situation en 2014- 2016 et évolution depuis 2006-2007. *Bull. Epidémiol. Hebd.*

Vinay, L., Brocard, F., Clarac, F., 2000a. Differential maturation of motoneurons innervating ankle flexor and extensor muscles in the neonatal rat. *Eur. J. Neurosci.* 12, 4562–4566. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816X.2000.01321.x>

Vinay, L., Brocard, F., Clarac, F., Norreel, J.-C., Pearlstein, E., Pflieger, J.-F., 2002. Development of posture and locomotion: an interplay of endogenously generated activities and neurotrophic actions by descending pathways. *Brain Res. Rev.* 40, 118–129. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(02\)00195-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(02)00195-9)

Vinay, L., Brocard, F., Pflieger, J.-F., Simeoni-Alias, J., Clarac, F., 2000b. Perinatal development of lumbar motoneurons and their inputs in the rat. *Brain Res. Bull.* 53, 635–647. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(00\)00397-X](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(00)00397-X)

Volman, M.J.M., Geuze, R.H., 1998. Relative phase stability of bimanual and visuomanual rhythmic coordination patterns in children with a Developmental Coordination Disorder. *Hum. Mov. Sci.* 17, 541–572. [https://doi.org/10.1016/S0167-9457\(98\)00013-x](https://doi.org/10.1016/S0167-9457(98)00013-x)

Volman, M.J.M., Laroy, M.E., Jongmans, M.J., 2006. Rhythmic coordination of hand and foot in children with Developmental Coordination Disorder. *Child Care Health Dev.* 32, 693–702. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2006.00679.x>

- Volpe, J.J., 2009. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 8, 110–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70294-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70294-1)
- Von Walden, F., Gantelius, S., Liu, C., Borgström, H., Björk, L., Gremark, O., Stål, P., Nader, G.A., Pontén, E., 2018. Muscle contractures in patients with cerebral palsy and acquired brain injury are associated with extracellular matrix expansion, pro-inflammatory gene expression, and reduced rRNA synthesis. *Muscle Nerve* 58, 277–285. <https://doi.org/10.1002/mus.26130>
- Vry, J., Linder-Lucht, M., Berweck, S., Bonati, U., Hodapp, M., Uhl, M., Faist, M., Mall, V., 2008. Altered cortical inhibitory function in children with spastic diplegia: A TMS study. *Exp. Brain Res.* 186, 611–618. <https://doi.org/10.1007/s00221-007-1267-7>

W

- Wahi, G., LeBlanc, P.J., Hay, J.A., Faught, B.E., O’Leary, D., Cairney, J., 2011. Metabolic syndrome in children with and without developmental coordination disorder. *Res. Dev. Disabil.* 32, 2785–2789. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.05.030>
- Wakelam, M.J., 1985. The fusion of myoblasts. *Biochem. J.* 228, 1–12. <https://doi.org/10.1042/bj2280001>
- Wall, J.T., Cusick, C.G., 1984. Cutaneous responsiveness in primary somatosensory (S-I) hindpaw cortex before and after partial hindpaw deafferentation in adult rats. *J. Neurosci.* 4, 1499–1515. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.04-06-01499.1984>
- Walsh, K., Perlman, H., 1997. Cell cycle exit upon myogenic differentiation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 7, 597–602. [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(97\)80005-6](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(97)80005-6)
- Walton, K.D., Lieberman, D., Llinás, A., Begin, M., Llinás, R.R., 1992. Identification of a critical period for motor development in neonatal rats. *Neuroscience* 51, 763–767. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(92\)90517-6](https://doi.org/10.1016/0306-4522(92)90517-6)
- Wang, H., Zhao, Y.T., Zhang, S., Dubielecka, P.M., Du, J., Yano, N., Chin, Y.E., Zhuang, S., Qin, G., Zhao, T.C., 2017. Irisin plays a pivotal role to protect the heart against ischemia and reperfusion injury. *J. Cell. Physiol.* 232, 3775–3785. <https://doi.org/10.1002/jcp.25857>
- Wang, K., Li, H., Wang, H., Wang, J.H., Song, F., Sun, Y., 2018. Irisin exerts neuroprotective effects on cultured neurons by regulating astrocytes. *Mediators Inflamm.* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9070341>
- Wang, S., Pan, J., 2016. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 474, 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.047>
- Wang, Y., Zhao, J., Gu, Y., Wang, H., Jiang, M., Zhao, S., Qing, H., Ni, J., 2023. Cathepsin H: Molecular characteristics and clues to function and mechanism. *Biochem. Pharmacol.* 212. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115585>
- Wang, Z., Chen, K., Han, Y., Zhu, H., Zhou, X., Tan, T., Zeng, J., Zhang, J., Liu, Y., Li, Y., Yao, Y., Yi, J., He, D., Zhou, J., Ma, J., Zeng, C., 2018. Irisin protects heart against ischemia-reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondria mechanism. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 72, 259–269. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000608>
- Weiler, N., Wood, L., Yu, J., Solla, S.A., Shepherd, G.M.G., 2008. Top-down laminar organization of the excitatory network in motor cortex. *Nat. Neurosci.* 11, 360–366. <https://doi.org/10.1038/nn2049>
- Weir, F.W., Hatch, J.L., McRackan, T.R., Wallace, S.A., Meyer, T.A., 2018. Hearing Loss in Pediatric Patients with Cerebral Palsy. *Otol. Neurotol.* 39, 59–64. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001610>
- Welker, C., 1971. Microelectrode delineation of fine grain somatotopic organization of (Sml) cerebral neocortex in albino rat. *Brain Res.* 26, 259–275.

- Westendorp, M., Hartman, E., Houwen, S., Smith, J., Visscher, C., 2011. The relationship between gross motor skills and academic achievement in children with learning disabilities. *Res. Dev. Disabil.* 32, 2773–2779. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.05.032>
- Westerga, J., Gramsbergen, A., 1994. Development of the EMG of the soleus muscle in the rat. *Dev. Brain Res.* 80, 233–243. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(94\)90108-2](https://doi.org/10.1016/0165-3806(94)90108-2)
- Westerga, J., Gramsbergen, A., 1993. The effect of early movement restriction: An EMG study in the rat. *Behav. Brain Res.* 59, 205–209. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(93\)90167-0](https://doi.org/10.1016/0166-4328(93)90167-0)
- Westerga, J., Gramsbergen, A., 1992. Structural changes of the soleus and the tibialis anterior motoneuron pool during development in the rat. *J. Comp. Neurol.* 319, 406–416. <https://doi.org/10.1002/cne.903190307>
- Westerga, J., Gramsbergen, A., 1990. The development of locomotion in the rat. *Dev. Brain Res.* 57, 163–174. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(90\)90042-W](https://doi.org/10.1016/0165-3806(90)90042-W)
- Wigmore, P.M., Evans, D.J.R., 2002. Molecular and cellular mechanisms involved in the generation of fiber diversity during myogenesis, in: *International Review of Cytology*. Elsevier, pp. 175–232. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(02\)16006-2](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(02)16006-2)
- Williams, J., Hyde, C., Spittle, A., 2014. Developmental Coordination Disorder and Cerebral Palsy: Is There a Continuum? *Curr. Dev. Disord. Rep.* 1, 118–124. <https://doi.org/10.1007/s40474-014-0009-3>
- Williams, P.E., 1988. Effect of intermittent stretch on immobilised muscle. *Ann. Rheum. Dis.* 47, 1014–1016. <https://doi.org/10.1136/ard.47.12.1014>
- Williams, S.N., Undieh, A.S., 2009. Dopamine D1-like receptor activation induces brain-derived neurotrophic factor protein expression. *NeuroReport* 20, 606–610. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32832a0a98>
- Wilson, P.H., Ruddock, S., Smits-Engelsman, B., Polatajko, H., Blank, R., 2013. Understanding performance deficits in developmental coordination disorder: A meta-analysis of recent research. *Dev. Med. Child Neurol.* 55, 217–228. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04436.x>
- Wilson, V.J., Yoshida, M., 1969. Comparison of effects of stimulation of Deiters' nucleus and medial longitudinal fasciculus on neck, forelimb, and hindlimb motoneurons. *J. Neurophysiol.* 32, 743–758. <https://doi.org/10.1152/jn.1969.32.5.743>
- Wingert, J.R., Burton, H., Sinclair, R.J., Brunstrom, J.E., Damiano, D.L., 2008. Tactile sensory abilities in cerebral palsy: Deficits in roughness and object discrimination. *Dev. Med. Child Neurol.* 50, 832–838. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03105.x>
- Wise, S. P., & Donoghue, J. P. (1986). Sensory-motor areas and aspects of cortical connectivity. *Motor Cortex of Rodents*. In *Cerebral Cortex*, 5, 243-270.
- Wittenberg, G.F., 2009. Motor mapping in cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 51, 134–139. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03426.x>
- Wolpert, D.M., Miall, R.C., Kawato, M., 1998. Internal models in the cerebellum. *Trends Cogn. Sci.* 2, 338–347. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(98\)01221-2](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(98)01221-2)
- Wolsh, C.C., Brown, R.M., Brown, A.R., Pratt, G.A., Boychuk, J.A., 2023. Extensive complex neocortical movement topography devolves to simple output following experimental stroke in mice. *Front. Syst. Neurosci.* 17, 1162664. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2023.1162664>
- Wood, M.A., Kaplan, M.P., Park, A., Blanchard, E.J., Oliveira, A.M.M., Lombardi, T.L., Abel, T., 2005. Transgenic mice expressing a truncated form of CREB-binding protein (CBP) exhibit deficits in hippocampal synaptic plasticity and memory storage. *Learn. Mem.* 12, 111–119. <https://doi.org/10.1101/lm.86605>
- Wrann, C.D., White, J.P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., Lin, J.D., Greenberg, M.E., Spiegelman, B.M., 2013. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab.* 18, 649–659. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008>
- Wren, T.A.L., Cheatwood, A.P., Rethlefsen, S.A., Hara, R., Perez, F.J., Kay, R.M., 2010. Achilles tendon length and medial gastrocnemius architecture in children with cerebral palsy: And equinus gait. *J. Pediatr. Orthop.* 30, 479–484. <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e3181e00c80>

- Wu, H., Guo, P., Jin, Z., Li, X., Yang, X., Tang, C., Wang, Y., Ke, J., 2019. Serum levels of irisin predict short-term outcomes in ischemic stroke. *Cytokine* 122. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.02.017>
- Wu, Z., Puigserver, P., Andersson, U., Zhang, C., Adelmant, G., Mootha, V., Troy, A., Cinti, S., Lowell, B., Scarpulla, R.C., Spiegelman, B.M., 1999. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell* 98, 115–124. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80611-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80611-X)

X

- Xie, C., Zhang, Y., Tran, T.D.N., Wang, H., Li, S., George, E.V., Zhuang, H., Zhang, P., Kandel, A., Lai, Y., Tang, D., Reeves, W.H., Cheng, H., Ding, Y., Yang, L.J., 2015. Irisin controls growth, intracellular Ca²⁺ signals, and mitochondrial thermogenesis in cardiomyoblasts. *PLoS ONE* 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136816>
- Xin, C., Liu, J., Zhang, J., Zhu, D., Wang, H., Xiong, L., Lee, Y., Ye, J., Lian, K., Xu, C., Zhang, L., Wang, Q., Liu, Y., Tao, L., 2016. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *Int. J. Obes.* 40, 443–451. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.199>
- Xin, C., Zhang, Z., Gao, G., Ding, L., Yang, C., Wang, C., Liu, Yanjun, Guo, Y., Yang, X., Zhang, Lijuan, Zhang, Lina, Liu, Yi, Jin, Z., Tao, L., 2020. Irisin Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury and Improves Mitochondrial Function Through AMPK Pathway in Diabetic Mice. *Front. Pharmacol.* 11, 1. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.565160>
- Xiong, X.Q., Chen, D., Sun, H.J., Ding, L., Wang, J.J., Chen, Q., Li, Y.H., Zhou, Y.B., Han, Y., Zhang, F., Gao, X.Y., Kang, Y.M., Zhu, G.Q., 2015. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* 1852, 1867–1875. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.06.017>
- Xiong, Y., Wu, Z., Zhang, B., Wang, C., Mao, F., Liu, X., Hu, K., Sun, X., Jin, W., Kuang, S., 2019. Fndc5 loss-of-function attenuates exercise-induced browning of white adipose tissue in mice. *FASEB J.* 33, 5876–5886. <https://doi.org/10.1096/fj.201801754RR>

Y

- Yakar, S., Rosen, C.J., Beamer, W.G., Ackert-Bicknell, C.L., Wu, Y., Liu, J.-L., Ooi, G.T., Setser, J., Frystyk, J., Boisclair, Y.R., LeRoith, D., 2002. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J. Clin. Invest.* 110, 771–781. <https://doi.org/10.1172/jci15463>
- Yam, T.T.T., Fong, S.S.M., 2018. Leg muscle activation patterns during walking and leg lean mass are different in children with and without developmental coordination disorder. *Res. Dev. Disabil.* 73, 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2017.12.014>
- Yang, Q., Chan, P., 2022. Skeletal Muscle Metabolic Alternation Develops Sarcopenia. *Aging and Disease* 13, 801–814. <https://doi.org/10.14336/AD.2021.1107>
- Yang, Rui, Zhang, M., Xue, Y., Yang, Rong, Tang, M., Dang, R., 2021. Effects of maternal deprivation stress and maternal dietary of n-3 polyunsaturated fatty acids on the neurobehavioral development of male offspring. *Nutr. Neurosci.* 24, 865–872. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1684689>
- Yin, Y., Guo, Q., Zhou, X., Duan, Y., Yang, Y., Gong, S., Han, M., Liu, Y., Yang, Z., Chen, Q., Li, F., 2022. Role of brain-gut-muscle axis in human health and energy homeostasis. *Front. Nutr.* 9, 947033. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.947033>
- Yokochi, K., 2004. Clinical profiles of children with cerebral palsy having lesions of the thalamus, putamen and/or peri-Rolandic area. *Brain Dev.* 26, 227–232. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)00148-7](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)00148-7)

- Yoshida, T., Delafontaine, P., 2020. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells* 9. <https://doi.org/10.3390/cells9091970>
- Young, N.A., Vuong, J., Campbell Teskey, G., 2012. Development of motor maps in rats and their modulation by experience. *J. Neurophysiol.* 108, 1309–1317. <https://doi.org/10.1152/jn.01045.2011>
- Yu, K.B., Hsiao, E.Y., 2021. Roles for the gut microbiota in regulating neuronal feeding circuits. *J. Clin. Invest.* 131, e143772. <https://doi.org/10.1172/JCI143772>
- Yu, Q., Li, G., Ding, Q., Tao, L., Li, J., Sun, L., Sun, X., Yang, Y., 2020. Irisin Protects Brain against Ischemia/Reperfusion Injury through Suppressing TLR4/MyD88 Pathway. *Cerebrovasc. Dis.* 49, 346–354. <https://doi.org/10.1159/000505961>

Z

- Zarbaksh, S., Safari, M., Aldaghi, M.R., Sameni, H.R., Ghahari, L., Khaleghi Lagmouj, Y., Rahimi Jaber, K., Parsaie, H., 2019. Irisin protects the substantia nigra dopaminergic neurons in the rat model of Parkinson's disease. *Iran. J. Basic Med. Sci.* 22, 722–728. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2019.33444.7987>
- Zareen, Z., Strickland, T., Eneaney, V.M., Kelly, L.A., McDonald, D., Sweetman, D., Molloy, E.J., 2020. Cytokine dysregulation persists in childhood post Neonatal Encephalopathy. *BMC Neurol.* 20. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01656-w>
- Zhang, D., Xie, T., Leung, P.S., 2018. Irisin ameliorates glucolipototoxicity-associated β -cell dysfunction and apoptosis via AMPK signaling and anti-inflammatory actions. *Cell. Physiol. Biochem.* 51, 924–937. <https://doi.org/10.1159/000495395>
- Zhang, H., Tong, T.K., Qiu, W., Zhang, X., Zhou, S., Liu, Y., He, Y., 2017. Comparable Effects of High-Intensity Interval Training and Prolonged Continuous Exercise Training on Abdominal Visceral Fat Reduction in Obese Young Women. *J. Diabetes Res.* 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/5071740>
- Zhang, L., Liu, Y., Wang, X., Zhang, X., 2023. Physical Exercise and Diet: Regulation of Gut Microbiota to Prevent and Treat Metabolic Disorders to Maintain Health. *Nutrients* 15, 1539. <https://doi.org/10.3390/nu15061539>
- Zhang, M., McLennan, I.S., 1998. Primary myotubes preferentially mature into either the fastest or slowest muscle fibers. *Dev. Dyn.* 213, 147–157. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199809\)213:1<147::AID-AJA15>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199809)213:1<147::AID-AJA15>3.0.CO;2-#)
- Zhang, W., Chang, L., Zhang, C., Zhang, R., Li, Z., Chai, B., Li, J., Chen, E., Mulholland, M., 2015. Irisin: A myokine with locomotor activity. *Neurosci. Lett.* 595, 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.03.069>
- Zhang, Y., Li, R., Meng, Y., Li, S., Donelan, W., Zhao, Y., Qi, L., Zhang, M., Wang, X., Cui, T., Yang, L.J., Tang, D., 2014. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 63, 514–525. <https://doi.org/10.2337/db13-1106>
- Zhang, Yuzhu, Mu, Q., Zhou, Z., Song, H., Zhang, Yuan, Wu, F., Jiang, M., Wang, F., Zhang, W., Li, L., Shao, L., Wang, X., Li, S., Yang, L., Wu, Q., Zhang, M., Tang, D., 2016. Protective effect of irisin on atherosclerosis via suppressing oxidized low density lipoprotein induced vascular inflammation and endothelial dysfunction. *PLoS ONE* 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158038>
- Zheng, F., Zhou, X., Luo, Y., Xiao, H., Wayman, G., Wang, H., 2011. Regulation of brain-derived neurotrophic factor exon IV transcription through calcium responsive elements in cortical neurons. *PLoS ONE* 6, e28441. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028441>

- Zhu, D., Wang, H., Zhang, J., Zhang, X., Xin, C., Zhang, F., Lee, Y., Zhang, L., Lian, K., Yan, W., Ma, X., Liu, Y., Tao, L., 2015. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 87, 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.07.015>
- Zhu, X., Li, X., Wang, X., Chen, T., Tao, F., Liu, C., Tu, Q., Shen, G., Chen, J.J., 2021. Irisin deficiency disturbs bone metabolism. *J. Cell. Physiol.* 236, 664–676. <https://doi.org/10.1002/jcp.29894>
- Ziskind-Conhaim, L., 1990. NMDA receptors mediate poly- and monosynaptic potentials in motoneurons of rat embryos. *J. Neurosci.* 10, 125–135. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-01-00125.1990>
- Zwicker, J.G., Missiuna, C., Harris, S.R., Boyd, L.A., 2012. Developmental coordination disorder: A review and update. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 16, 573–581. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.05.005>
- Zwicker, J.G., Missiuna, C., Harris, S.R., Boyd, L.A., 2011. Brain activation associated with motor skill practice in children with developmental coordination disorder: An fMRI study. *Int. J. Dev. Neurosci.* 29, 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.12.002>
- Zwicker, J.G., Missiuna, C., Harris, S.R., Boyd, L.A., 2010. Brain activation of children with developmental coordination disorder is different than peers. *Pediatrics* 126, e678–e686. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0059>