L'exercice physique pour la santé mentale : mécanismes, recommandations, recherches futures.

Exercise for the promotion of mental health II: putative mechanisms, recommendations, and scientific challenges

Fabien D. Legrand^{1*}, Francis Chaouloff², Clément Ginoux³, Gregory Ninot⁴, Guillaume Polidori⁵,

Fabien Beaumont⁵, Sébastien Murer⁵, Philippe Jeandet⁶, Antoine Pelissolo⁷

¹ Université de Reims Champagne Ardenne, Laboratoire Cognition Santé Société (EA 6291)

² Neurocentre Magendie, INSERM U1215, Bordeaux

³ Université de Grenoble-Alpes, Laboratoire Sport en Environnement Social (SENS)

⁴ Université de Montpellier, Institut Debrest d'Epidémiologie et de Santé Publique - INSERM

⁵ Université de Reims Champagne Ardenne, Laboratoire MATIM

⁶ Université de Reims Champagne Ardenne, Laboratoire Résistance Induite et Bio-protection des Plantes (USC INRAE 1488)

⁷ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, GHU Mondor, Service de psychiatrie sectorisée, Université Paris Est Créteil, Créteil

* **corresponding author:** Fabien D. Legrand

Université de Reims Champagne Ardenne, Laboratoire Cognition Santé Société (EA 6291)

Email : fabien.legrand@univ-reims.fr

Résumé

L'idée d'utiliser diverses formes d'exercice physique pour améliorer la santé est largement répandue. Bien que cette idée remonte à l'antiquité, il était peu conventionnel jusqu'à ces dernières années d'envisager l'utilisation de l'exercice physique en tant que thérapie (principale ou adjuvante) dans la prise en charge des psychopathologies. Ces deux dernières décennies, cependant, nous assistons à une explosion de l'intérêt scientifique pour cette forme d'intervention non médicamenteuse. L'objectif de cette revue de littérature narrative est de fournir un aperçu complet et mis à jour des connaissances scientifiques dans ce domaine. Dans un premier temps, nous présentons un résumé des recherches contemporaines évaluant les effets à court et à long terme de l'exercice physique sur la santé mentale. Puis nous évoquons dans la partie principale de cet article une liste de mécanismes explicatifs et de leurs soubassements neurobiologiques actuellement proposés pour rendre compte des effets favorables de l'exercice physique. Enfin nous proposons des orientations pour les recherches futures ainsi qu'une série de recommandations concrètes pour les cliniciens qui souhaitent intégrer la prescription d'activité physique dans leur pratique clinique.

Mots-clés : exercice physique, santé mentale, revue de littérature, recommandations pratiques.

Abstract

The idea of applying various forms of physical activity for the betterment of physical health and the reduction of chronic medical conditions is ubiquitous. Despite evidence of successful applications of physical activity for improvement of mental health dating back to antiquity, it has until recent years remained unconventional to consider exercise as an intervention strategy for various mental health conditions. The past two decades, however, have seen a relative explosion of interest in understanding and applying various programs and forms of exercise to improve mental health. Here, our purpose is to provide a comprehensive and updated overview of the application of exercise as a strategy for improving mental health. In the present paper we first summarize contemporary research regarding short- and long-term impacts of exercise on mental health. Then an overview of the putative mechanisms and neurobiological bases underpinning the beneficial effects of exercise is provided. Finally, we suggest directions for future research as well as a series of concrete recommendations for clinicians who wish to prescribe physical activity as part of patient mental health management.

Keywords: physical activity, mental health, literature review, recommendations.

Le recours à l'exercice physique pour promouvoir la santé est souvent considéré, à tort, comme un sujet de recherche contemporain. En réalité, la prescription d'exercice pour améliorer le bien-être physique et mental remonte à l'antiquité [1]. À Bénarès, en Inde (600 avant J.-C.), Sushruta a été le premier médecin répertorié à prescrire de l'exercice à ses patients, car il croyait que l'exercice avait d'importants avantages pour le corps et l'esprit [2]. Dans la Grèce antique, Hippocrate (460-370 avant J.-C.) a été le premier médecin à fournir une prescription écrite d'exercice physique à un patient atteint d'une maladie [3]. Galien (129-201), né en Asie Mineure et installé à Rome, était le médecin de la cour de l'empereur romain Marc Aurèle et était réputé, entre autres, pour son utilisation de l'exercice physique dans le traitement de patients souffrant de diverses maladies, y compris la dépression [4]. L'influence de Galien sur l'utilisation de l'exercice dans la pratique de la médecine dans les pays arabes et européens a persisté au moins 1 400 ans après sa mort, jusqu'à la fin du XVe siècle [5].

Au cours des 500 années suivantes, les progrès continus de la science et de la médecine ont permis de développer des connaissances qui ont remplacé les théories de Galien et de ses prédécesseurs sur l'anatomie et la physiologie humaines, tout en continuant à reconnaître les effets protecteurs de la pratique d'exercice physique vis-à-vis de multiples problèmes de santé [6]. Néanmoins, il n'existe aucune trace historique d'investigation sérieuse concernant les effets de l'exercice physique sur la santé mentale avant la seconde moitié du XXe siècle.

William P. Morgan est le premier chercheur à avoir publié un article sur la santé mentale et l'exercice physique dans une revue scientifique [7]. Les travaux de Morgan ont souligné que des indicateurs de l'aptitude aérobie et musculo-squelettique étaient le principal prédicteur de la durée d'une cure pour soigner une dépression [8]. Ainsi, Morgan a estimé que si la capacité de travail physique était impliquée dans le développement de la dépression clinique, l'amélioration de la capacité de travail par l'exercice physique devrait aider à soulager la dépression. Son raisonnement a constitué le premier argument fondé sur des preuves en faveur de l'utilisation de l'exercice physique comme option de traitement (principale ou complémentaire) pour améliorer la santé mentale.

Après 1975, des dizaines d'études sur les effets de l'exercice sur la santé mentale ont été publiées. Ces recherches se sont principalement concentrées sur la relation entre exercice physique et humeur dépressive, ou anxiété [10, 11]. L'exercice physique a également été étudié à cette époque en tant qu'intervention complémentaire pour les troubles psychotiques [12] et les troubles d'usage d'alcool [13].

Plusieurs faiblesses – essentiellement méthodologiques – ont limité la portée et la diffusion de ces premiers résultats dans la communauté des professionnels de santé. Parmi celles-ci : (1) le manque de rigueur dans l'application des principes clés de la méthode expérimentale (p. ex., affectation non aléatoire des participants dans les groupes comparés), (2) l'absence d'estimation *a priori* de la taille d'échantillon requise pour mettre en évidence un effet de l'intervention testée, et (3) le manque d'informations précises concernant les interventions d'exercice physique mises en œuvre (modalité, durée, intensité, etc.).

Consciente que ces limites constituent un obstacle radical, la communauté scientifique s'est attelée depuis une vingtaine d'années à établir la preuve scientifique que l'exercice physique est efficace en tant qu'outil thérapeutique principal ou d'appoint (*add-on treatment*) pour les troubles psychiques. Un ensemble de recherches utilisant la méthode expérimentale (études comparatives randomisées) s'est ainsi développé et déployé vers un large spectre de problèmes de santé mentale. Nous présentons ci-dessous une synthèse de cette littérature.

L'efficacité thérapeutique ou adjuvante de l'exercice physique en santé mentale : un bilan actualisé

[Troubles anxieux](#)

Les résultats d'études portant sur la famille des troubles anxieux révèlent des améliorations apportées par divers types d'exercice physique. Un essai contrôlé randomisé incluant 48 adultes souffrant de différentes formes de troubles anxieux a révélé qu'une intervention d'exercices physiques d'endurance (exercice « aérobie ») et/ou une intervention d'entraînement de renforcement musculaire réduisent le nombre de personnes répondant aux critères du DSM-V après seulement quatre semaines [13]. L'exercice physique aérobie permet de diminuer la détresse psychologique générale et l'anxiété globale, tandis que les exercices de renforcement musculaire améliorent les symptômes spécifiques au trouble, la sensibilité à l'anxiété, la tolérance à la détresse, et l'intolérance à l'incertitude. Une étude incluant dix patients souffrant de trouble panique ayant participé à douze sessions d'exercice physique aérobie (cycloergomètre) a révélé un phénomène troublant : tandis que la détresse subjective augmente immédiatement après chaque séance d'exercice, le niveau global d'anxiété diminue entre le début et la fin du

programme d'entraînement [14]. Cela renforce les arguments de certains auteurs selon lesquels l'exercice physique agirait comme une thérapie d'exposition.

Le trouble anxieux généralisé a fait l'objet de moins d'attention à ce jour. Une étude comparant six semaines d'entraînement en résistance, d'entraînement aérobie et une liste d'attente a révélé de meilleurs résultats en matière d'irritabilité, d'anxiété et de sentiment d'énergie/vitalité dans les deux groupes d'exercice physique par rapport à la liste d'attente [15]. Des analyses de suivi de cette étude unique ont indiqué une amélioration de certains aspects du sommeil [16] et de certaines dimensions de la qualité de vie [17].

Pour l'état de stress post-traumatique (PTSD), de nombreux travaux ont établi l'efficacité de l'exercice physique aérobie seul. Dans un petit échantillon d'adultes, un programme de douze séances de 40 minutes d'exercices aérobies a été efficace pour réduire les symptômes [18]. Auprès de 33 adultes avec diagnostic PTSD, Fetzner et Asmundson [19] ont montré qu'après seulement deux semaines d'exercice physique les symptômes diminuent avec une taille d'effet « élevée ».

[Troubles dépressifs](#)

L'efficacité de l'exercice pour réduire les symptômes dépressifs est bien établie. Dans la dernière méta-analyse publiée [20] il a été révélé que l'exercice physique a un effet positif de taille « élevée » par rapport à l'absence d'intervention, et aucune différence significative par rapport aux médicaments antidépresseurs ou aux TCC.

Chez des adultes avec diagnostic de dépression majeure et qui n'ont pas connu de rémission avec un traitement médicamenteux, 12 semaines d'exercice physique à la dose publique recommandée (150 minutes par semaine) permettent un taux de rémission de 28 %, contre 16 % pour un groupe avec une dose d'exercice physique inférieure [21]. Une étude en établissement psychiatrique quelques années plus tard suggère que même des interventions beaucoup plus courtes peuvent aboutir à des résultats cliniquement significatifs : dix jours d'activité physique quotidienne en complément des traitements reçus (30 minutes de marche rapide/course à pied) réduisent l'intensité des symptômes dépressifs de 49 % contre 25,5 % pour des patients pratiquant une activité physique placebo (étirements) [22].

L'exercice physique aérobie a parfois été ajouté à un programme d'activation comportementale. C'est le cas de l'étude par Szuhany et Otto [23], dans laquelle le groupe avec ajout d'exercice aérobie a rapporté moins de stress et une plus grande amélioration de la tolérance à la détresse par rapport à un groupe d'activation comportementale seule. Une étude ayant randomisé 16 patients avec diagnostic de dépression majeure à des médicaments antidépresseurs + TCC de groupe ou à des médicaments antidépresseurs + TCC de groupe + exercice physique pendant huit semaines a révélé de meilleurs résultats en matière de symptômes dépressifs, de qualité du sommeil et de fonctionnement cognitif, ainsi que des niveaux plus élevés de BDNF dans le groupe avec ajout d'exercice physique [24].

[Troubles bipolaires](#)

Les études pour le trouble bipolaire sont beaucoup plus rares. La raison est que beaucoup de médecins et de patients redoutent que l'exercice physique exacerbe les phases maniaques. Néanmoins, les très rares recherches menées ont établi qu'une seule séance d'exercice physique peut améliorer le bien-être autodéclaré [25] et les

symptômes de dépression [26] chez des patients bipolaires. De même, des études pilotes associant l'exercice physique à des modifications nutritionnelles ont indiqué la faisabilité et l'efficacité de l'exercice physique pour abaisser les symptômes dépressifs, bien que les symptômes maniaques aient eu tendance à légèrement augmenter [27].

[Schizophrénie et autres troubles psychotiques](#)

Même si les médicaments antipsychotiques améliorent les symptômes positifs (hallucinations et délires) au cours des premiers mois de traitement [28], ils sont moins efficaces pour les symptômes négatifs (p. ex., affect émoussé, pauvreté du discours, anhédonie) et les déficits cognitifs [29]. L'exercice physique a été associé à une réduction des symptômes psychiatriques et à une amélioration du fonctionnement cognitif chez les personnes atteintes de schizophrénie. Une méta-analyse [30] de 20 études testant une moyenne de 90 minutes d'exercice physique hebdomadaire modéré à vigoureux sur une durée totale de 12 à 15 semaines a trouvé un effet favorable de taille « élevée » sur les symptômes positifs et négatifs. Cependant, cet effet n'était pas présent pour les études testant des exercices de faible intensité comme la marche, les étirements, ou les postures de yoga. Une seconde méta-analyse par les mêmes auteurs deux années plus tard indique que l'exercice physique est également utile pour le fonctionnement cognitif global de la personne schizophrène, avec des bénéfices marqués pour les domaines de la mémoire de travail, de l'attention, et de la cognition sociale [31].

[Troubles d'usage d'alcool](#)

Roessler et son équipe [32] ont publié en 2017 une des plus grandes études sur le sujet avec 175 buveurs excessifs répartis en trois groupes d'intervention pendant six mois : (1) traitement usuel (médicaments atténuant les effets de sevrage, TCC, et thérapie familiale), (2) traitement usuel + programme de course à pied (deux entraînements par semaine), et (3) traitement usuel + programme de course à pied (deux entraînements par semaine). Les trois groupes ont montré une réduction marquée de la consommation d'alcool, sans différence entre les groupes. Cependant, au moment de l'évaluation six mois après la fin de l'étude, ceux qui ont réalisé le plus de séances de course à pied présentaient des risques plus faibles de consommation excessive d'alcool et un taux d'abstinence plus élevé.

[Troubles neurocognitifs](#)

Dans la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs légers (*mild cognitive impairment*, MCI), les méta-analyses indiquent un effet positif de l'exercice physique pour les fonctions cognitives et les capacités mnésiques [33, 34] ; cependant, l'hétérogénéité importante dans les études incluses dans ces analyses amène à penser que des recherches avec des échantillons de plus grande taille et un respect plus strict de la méthode expérimentale sont nécessaires avant de tirer des conclusions fermes. Des facteurs neurobiologiques tels que le BDNF, ainsi que l'accroissement d'activité des neurones dopaminergiques dans la substance noire (*substantia nigra pars compacta*) et dans les ganglions de la base, ont été proposés pour expliquer l'effet d'amélioration de l'exercice sur les maladies neurodégénératives [35].

[Effets primaires de l'exercice physique](#)

Plusieurs travaux évoquent les bases physiologiques et psychologiques par lesquelles l'exercice physique produit les effets positifs évoqués précédemment [36]. Nous développerons ici six effets primaires de l'exercice physique pouvant avoir pour conséquences secondaires une amélioration de la santé mentale. Nous ne prétendons pas que cette liste est complète car les recherches sur le sujet livrent de nouvelles découvertes très régulièrement.

[Accroissement du sentiment d'efficacité personnelle](#)

L'auto-efficacité perçue est la conviction que l'on a la capacité de réaliser quelque chose efficacement et de résister à l'adversité afin d'atteindre les objectifs fixés [37]. Les études indiquent que les adultes ayant une auto-efficacité plus élevée présentent une variété de meilleurs résultats en matière de santé mentale comparativement aux adultes ayant une auto-efficacité plus faible [38]. Réciproquement, il a été démontré qu'une auto-efficacité plus faible favorise la dépression [39].

L'exercice physique peut favoriser une meilleure santé mentale en augmentant l'auto-efficacité perçue. En participant jusqu'à la fin à une activité qui exige des efforts, les individus sont récompensés par l'expérience qu'ils ont de ne pas avoir abandonné. Les études évaluant l'hypothèse de l'auto-efficacité ont testé une variété de programmes d'exercice physique auprès de différentes populations : étudiants universitaires [40], patients d'hôpitaux et de centres de réadaptation [41] ; et personnes âgées [42]. Une méta-analyse a évalué l'auto-efficacité perçue avant et après des interventions d'exercice physique et a révélé que l'exercice augmente l'auto-efficacité avec une taille d'effet « moyenne » [43].

[Réduction de la sensibilité à l'anxiété](#)

La sensibilité à l'anxiété est le degré auquel un individu croit que l'anxiété et les sensations qui en résultent ont des conséquences néfastes sur le plan social, cognitif ou physique [44]. Il a été démontré que la sensibilité à l'anxiété est associée à diverses psychopathologies [45] ; et plus particulièrement à l'agoraphobie, au trouble anxieux généralisé (TAG), au trouble panique, et à l'état de stress post-traumatique (PTSD) [46]. La sensibilité à l'anxiété serait également associée positivement à la consommation d'alcool [47] ainsi qu'à l'échec du traitement chez les personnes toxicomanes [48].

Des études portant sur une seule session d'exercice physique ont montré une réduction de la sensibilité à l'anxiété [p. ex., 49]. Une méta-analyse a identifié six études utilisant un programme d'entraînement physique aérobie ou d'entraînement en résistance pour réduire la sensibilité à l'anxiété, avec une taille d'effet « moyenne » à « élevée » à chaque fois [50].

[Augmentation de la tolérance/résistance au stress et aux émotions négatives](#)

La tolérance à la détresse désigne la capacité de supporter des états négatifs [51]. Elle comprend l'évaluation par une personne du caractère tolérable ou intolérable d'un état négatif. La tolérance à la détresse s'est avérée être un facteur transdiagnostique de grande valeur, impliqué dans un certain nombre de psychopathologies, notamment l'état de stress post-traumatique (PTSD) et le comportement suicidaire [52], le trouble d'anxiété sociale (TAS) et le trouble obsessionnel compulsif (TOC) [53]. La faible tolérance au stress est également un médiateur des relations entre la dépression et l'abus d'alcool et de cannabis [54].

La pratique d'exercices physiques pourrait augmenter la tolérance à la détresse en modifiant la capacité d'une personne à supporter des états inconfortables. En retour, cela pourrait se généraliser à la tolérance ou à

l'inconfort dans d'autres domaines. Quatre études ont examiné si la tolérance à la détresse augmentait après un entraînement physique, avec des résultats mitigés. Dans une étude [55], la tolérance à la détresse a augmenté de manière significative après quatre semaines dans un groupe d'exercices physiques de résistance, mais pas dans un groupe d'exercices aérobies. Une étude a examiné la tolérance à la détresse avant et après 8 semaines de yoga, et a constaté au contraire une diminution significative par rapport au groupe contrôle [56]. Il est nécessaire de mener davantage de recherches sur le potentiel de l'exercice à modifier la tolérance à la détresse.

Développement des capacités de régulation émotionnelle

L'effet protecteur de l'exercice physique vis-à-vis de la santé mentale pourrait s'expliquer en partie par son action sur la capacité d'une personne à réguler ses émotions. Si certaines personnes peuvent trouver relativement facile de détourner leur attention dans les moments où ils vivent des émotions négatives, d'autres ont des difficultés à le faire et sont susceptibles de ressentir plus longtemps les émotions négatives ce qui accroît leur vulnérabilité aux troubles psychiques. Il existe quelques preuves que l'exercice physique permet d'atténuer les déficits de régulation émotionnelle. Parmi des participants qui ont déclaré avoir des difficultés à réguler leurs émotions, ceux qui ont fait de l'exercice aérobique avant le visionnage d'une scène de film triste ont rapporté moins de tristesse que ceux qui ont fait des étirements (groupe contrôle) [57].

Il a été démontré que la rumination, une stratégie inadaptée de régulation émotionnelle qui consiste à penser de manière répétitive à des émotions négatives, permet de prédire l'apparition et la chronicisation des symptômes de dépression et, dans une moindre mesure, d'anxiété [58]. Certaines données suggèrent que l'exercice physique atténue la rumination, en particulier chez des personnes qui ont tendance à s'engager régulièrement dans des pensées négatives. Une étude de neuf semaines incluant 19 femmes déprimées (dont neuf ont suivi un programme d'entraînement physique aérobique) a montré une diminution de la rumination dès la troisième semaine, qui s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude pour celles qui ont suivi l'entraînement [59].

Diminution des mécanismes inflammatoires de bas grade

Les processus inflammatoires de bas grade suscitent un intérêt croissant pour leur rôle étiologique dans plusieurs troubles psychiques. Comparativement aux personnes non déprimées, les patients souffrant de dépression majeure présentent les caractéristiques d'une inflammation accrue [60]. L'état de stress post-traumatique (PTSD) a également été associé à plusieurs marqueurs d'une activité inflammatoire anormalement élevée [61]. Les preuves de ce lien sont étayées par des études expérimentales. Ainsi, il a été démontré que le blocage de cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) réduit les symptômes dépressifs [62].

Il existe de nombreuses preuves que l'exercice a des effets anti-inflammatoires. L'exercice physique aigu (c'est-à-dire une seule séance) semble réduire la libération de cytokines pro-inflammatoires [63]. Des données transversales démontrent une association entre l'activité physique régulière et la production de protéine C-réactive qui a des propriétés anti-inflammatoires [64].

Facilitation de l'endormissement et du sommeil

Enfin, les bienfaits de l'exercice sur la santé mentale peuvent être liés à l'amélioration du sommeil. Les troubles du sommeil sont un marqueur caractéristique de nombreux problèmes de santé mentale, et ils peuvent également renforcer la vulnérabilité aux troubles psychiques. Une étude longitudinale portant sur 1 200 jeunes

adultes a indiqué que l'insomnie permettait de prédire une dépression ultérieure [65]. Une autre étude impliquant plus de 25 000 adultes sans anxiété ou dépression significative a révélé que l'insomnie prédisait des symptômes d'anxiété ultérieurs [66]. L'exercice physique et le sommeil semblent entretenir une relation bidirectionnelle. Dans un examen récent de 34 études qui ont évalué les changements auto-rapportés et/ou mesurés par polysomnographie du sommeil pendant un programme d'entraînement physique, 29 de ces études ont indiqué que l'exercice physique améliore la durée totale de sommeil, ainsi que la qualité du sommeil (en particulier le nombre de réveils nocturnes et la latence d'endormissement) [67].

Mécanismes neurobiologiques hypothétiques

Jusqu'à récemment, les hypothèses neurobiologiques des bienfaits de l'exercice ont été basées sur les travaux expérimentaux chez l'animal de laboratoire. Bien qu'essentielles, il faut garder à l'esprit que l'application à l'homme des résultats observés chez l'animal peut poser un problème. Au-delà des limites des formes d'exercice physique utilisées (par exemple, exercice forcé, intensité d'effort non contrôlée), se pose de manière plus importante la question de la validité des modèles animaux des pathologies psychiatriques. Ainsi, autant les tests de *screening* de l'anxiété ont une validité reconnue [68], autant les modèles de troubles plus complexes comme la dépression restent discutés [69]. Fort heureusement, les progrès spectaculaires de la neuroimagerie chez l'homme permettent de tester les hypothèses soulevées par les travaux chez l'animal de laboratoire.

[Les facteurs de croissance tels que la protéine BDNF \(*Brain-Derived Neurotrophic Factor*\)](#)

Le BDNF est une protéine de la famille des neurotrophines qui joue un rôle important dans le soutien et la croissance des neurones, sert de modulateur à plusieurs neurotransmetteurs, et contribue à la plasticité neuronale. On a constaté que le BDNF, au même titre que d'autres neurotrophines, réagit à l'exercice physique [70]. Des études sur l'animal ont fourni des preuves que l'exercice volontaire contribue à maintenir des niveaux normaux de BDNF et de neuroplasticité [71]. Zheng et al. [72] ont montré que des rats exposés à un stress chronique ayant accès libre à une roue d'activité présentaient moins de comportements dépressifs que les rats exposés au stress sans accès à cette roue. De plus, alors que les niveaux de BDNF diminuaient chez les rats exposés à un stress chronique, l'exercice physique volontaire annulait ou même inversait cet effet.

Chez l'humain, une méta-analyse a révélé que le BDNF augmente après une seule séance d'exercice physique [73] mais que l'exercice régulier a un faible effet sur l'augmentation des niveaux de BDNF au repos. Une étude évaluant l'impact d'un programme de marche a révélé que l'exercice physique améliore les fonctions exécutives chez les adultes plus âgés et que les changements dans le BDNF sont un médiateur de cette amélioration [74]. Cependant, les analyses *post-hoc* ont montré que ce n'était le cas que pour les participants âgés de plus de 71 ans ; il est donc possible que cela ne s'applique qu'à certains groupes d'âge. Chez des personnes souffrant de stress post-traumatique qui ont passé 30 minutes à courir sur un tapis roulant en plus de séances de thérapie d'exposition, une plus grande amélioration des symptômes et un niveau de BDNF plus élevé ont été observés par rapport à la thérapie d'exposition seule [75].

[Monoamines](#)

Dès les années 1980, l'hypothèse monoaminergique des bienfaits de l'exercice physique a été privilégiée [76]. Cette hypothèse s'est appuyée sur le rôle supposé des monoamines (dopamine, sérotonine, noradrénaline) dans le contrôle de l'anxiété et l'étiologie de la dépression, et plus particulièrement, sur la découverte que les antidépresseurs tricycliques, puis les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline (ISRS/ISRSN) ont pour cibles les récepteurs/transporteurs monoaminergiques. Les études chez l'animal de laboratoire établissant que les métabolismes de la sérotonine et de la dopamine étaient augmentés par l'exercice physique aigu dans différentes régions cérébrales du rat ont initialement semblé confirmer cette hypothèse [77]. Néanmoins, la reconnaissance que la mesure du métabolisme monoaminergique n'est pas un index fiable de la libération de ces monoamines (et donc de leur action aux récepteurs impliqués dans les bienfaits de l'exercice) a limité la portée de ces publications. Finalement, la possibilité de mesurer la libération synaptique de ces monoamines pendant ou après une session d'exercice et la mise en évidence d'une augmentation de ces dernières a été un grand pas en avant dans notre compréhension de la neurobiologie de l'exercice physique [78]. Il reste maintenant à prouver que ces altérations monoaminergiques contribuent aux bienfaits psychologiques de la pratique de l'exercice chez l'homme [79].

Opiacés endogènes (endorphines)

Les endorphines, au même titre que les enképhalines (et dynorphines), sont des peptides qui agissent sur les mêmes récepteurs que la morphine ou l'héroïne. Du fait de leurs effets positifs sur l'humeur mais également sur la douleur, ces peptides ont rapidement été impliqués dans les propriétés euphorisantes et analgésiques de l'exercice. Les études réalisées dès les années 1980 chez l'animal, mais également chez l'homme, ont confirmé que l'exercice physique stimule la sécrétion périphérique d'endorphines [80]. Ce résultat posait néanmoins la question du passage de ces molécules dans le cerveau et/ou de la réalité d'un parallèle entre réactivité périphérique et centrale des systèmes opioïdiques à l'exercice. Ainsi, des publications montrant que le blocage des récepteurs (périphériques et centraux) des endorphines ne modifiait pas nécessairement l'effet bénéfique d'un exercice aigu sur l'humeur ont contrebalancé cette hypothèse endorphinergique [81]. Plus pertinentes peut-être par rapport à la question posée sont des études dont celle de Saanijoki indiquant que seule une activité physique à haute intensité stimule la sécrétion des endorphines [82].

Cannabinoïdes endogènes (endocannabinoïdes)

Le système endocannabinoïde (SEC) est composé des récepteurs CB1 et CB2, de leurs ligands endogènes (endocannabinoïdes, ECB), principalement l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG), et d'enzymes qui synthétisent et dégradent les ECB [83]. Le récepteur CB1, cible du delta9-tetrahydrocannabinol (le principal composé psychoactif du cannabis), est situé sur les axones et les terminaisons axonales de nombreuses populations neuronales (glutamatergiques, GABAergiques, dopaminergiques, sérotonergiques, cholinergiques) où il assure un rôle régulateur inhibiteur de l'excitabilité neuronale et de la libération du neurotransmetteur [83]. Les ECB sont des molécules lipidiques qui sont synthétisées et libérées à partir des éléments postsynaptiques pour ensuite activer de manière rétrograde les récepteurs CB1 situés au niveau des terminaisons présynaptiques. Du fait de ces caractéristiques, le SEC joue un rôle clef dans de nombreuses fonctions cérébrales (mais également périphériques). Parmi ces fonctions, on peut citer la modulation de la perception de la douleur [84]. En plus de la modulation de la

perception de douleur, les ECB ont été reconnus pour leur rôle dans la lutte contre la dépression. Il a été démontré que ces niveaux sont différents chez les femmes souffrant de troubles dépressifs par rapport à des femmes témoins [85]. En 2003 il était rapporté pour la première fois qu'un exercice physique d'intensité modérée élève les concentrations circulantes d'AEA [86], observation confirmée par d'autres auteurs [87]. Les parallèles établis entre les effets psychologiques de l'exercice physique et de la consommation de cannabis à faible dose (anxiolyse, bien-être, découplage avec le temps réel) ont suggéré que le SEC puisse jouer un rôle dans les nombreux effets psychophysiologiques de l'exercice.

Doses d'exercice utiles et recommandations pour les professionnels de santé mentale

La dose nécessaire pour que l'exercice physique produise des bénéfices sur la santé mentale semble être similaire aux recommandations générales de l'Organisation Mondiale de la Santé (150 minutes par semaine d'activité physique modérée ou 75 minutes d'activité plus intensive ; pour plus de détails lire http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789242599978_fre.pdf)

Pour le traitement des troubles dépressifs et anxieux, la plupart des études ont utilisé des programmes d'exercice physique aérobic. Cependant, la plupart des études publiées jusqu'à présent ont échoué à montrer que l'exercice physique aérobic serait plus efficace que le renforcement musculaire. Les recherches comparant différents dosages d'exercices pour les troubles dépressifs semblent indiquer que des doses plus élevées sont susceptibles d'être plus efficaces. Une étude comparant un groupe effectuant la dose standard d'exercice aérobic recommandée pour la santé publique (17,5 kcal/kg/semaine) avec un groupe effectuant moins de la moitié de cette quantité (7 kcal/kg/semaine) et un contrôle placebo d'étirements pendant 12 semaines a révélé que la dose la plus élevée était la plus efficace pour réduire les symptômes de dépression, tandis que la dose inférieure d'exercice aérobic était comparable au groupe contrôle [88].

En outre, une fréquence d'entraînement physique élevée semble avoir une réelle importance. Une étude comparant un programme d'exercice physique aérobic de huit semaines avec haute fréquence d'entraînement (trois à cinq séances de 30 minutes par semaine) à un groupe s'entraînant seulement une fois par semaine a montré une plus forte diminution de la dépression chez ceux qui s'entraînent le plus [89]. Une autre étude a analysé l'effet isolé de l'intensité de l'exercice physique en assignant des seniors déprimés à des formes d'entraînement de différentes intensités sur la même durée (huit semaines) et à la même fréquence (trois séances de 30 minutes par semaine). Cette étude montre des bénéfices plus importants pour le programme d'entraînement à l'intensité la plus élevée [90]. La plupart des professionnels en santé mentale reconnaissent l'intérêt d'utiliser l'exercice physique dans la prévention, ou en complément des traitements usuels. Malheureusement, les programmes d'entraînement physique sont associés à une participation généralement faible [91], ce qui nuit à leur efficacité. Dans cette section, nous abordons brièvement les mesures et précautions qui peuvent être prises pour faciliter l'engagement. Pour une discussion plus détaillée nous renvoyons le lecteur à Otto et Smits [91].

[Précautions préliminaires à l'engagement d'un patient dans un programme d'exercice physique](#)

Pour la plupart des adultes, pratiquer de l'exercice physique ne comporte pas de risques majeurs. Cependant, s'exercer de façon trop intensive peut avoir des effets indésirables allant de blessures légères au décès. Il est donc important de prendre en compte la condition physique de la personne au moment de s'engager, et adapter l'intensité de l'exercice ciblé en fonction. Une mesure simple en deux étapes peut aider les praticiens dans ce processus. Premièrement, faire remplir le questionnaire sur l'aptitude à l'activité physique (Q-AAP; disponible en ligne à l'adresse <https://www.oms-meaux.fr/app/download/22586978/Questionnaire+Q-AAP.pdf>). Deuxièmement, pour toute personne qui répond « oui » à au moins un des items du Q-AAP, demander un certificat médical de non contre-indication à la pratique sportive au médecin de famille.

Individualisation de l'intervention en fonction du but recherché

Bien que la mise en place d'un plan d'entraînement conforme aux recommandations de santé publique permette certainement d'atteindre la plupart des objectifs cliniques, certains patients pourront bénéficier d'un plan plus personnalisé. Prenons l'exemple d'un patient qui a du mal à réguler des émotions intenses. S'il est médicalement autorisé à pratiquer des exercices d'intensité vigoureuse, ce patient peut bénéficier d'un protocole avec séances intensives (par exemple, six séances de 20 minutes d'exercices d'intensité vigoureuse), comme décrit par exemple par Linehan [92]. Pour ceux qui cherchent à soulager leur détresse psychologique « de fond », on pourra plutôt utiliser un programme qui met l'accent sur l'entraînement aérobic d'intensité modérée [p. ex., 55].

Aides au maintien de la motivation et de l'engagement

Pour augmenter l'engagement dans un programme d'exercice physique et un haut niveau de motivation au niveau individuel, il faut agir sur deux variables : les récompenses et le contexte. Les gens ont tendance à s'engager dans des activités qui sont gratifiantes ; ainsi, l'accent mis sur le « succès » peut aider à accroître la motivation et l'engagement. La définition de la réussite varie selon les personnes et les phases du traitement. Pour les interventions d'exercice physique visant l'amélioration de la santé mentale (donc avec des patients souvent en mauvaise condition physique), le succès peut simplement consister à pouvoir faire un peu d'exercice sans être épuisé et sans se blesser. Une fois que les patients auront passé le cap des premières séances, ressentir une amélioration de la qualité du sommeil et de l'humeur les jours où l'exercice est pratiqué agira comme un renforcement positif.

Même si un patient reconnaît les propriétés gratifiantes de l'exercice physique, la motivation pour l'exercice peut être réduite par des intérêts concurrents pour des activités alternatives. Sachant que les contextes nous incitent à nous engager dans des activités (par exemple, le salon nous incite à regarder la télévision), il est essentiel d'ajouter dans l'environnement de vie du patient des indices évocateurs de l'exercice physique. Avoir un sac de sport à portée de main, s'habiller avec des vêtements d'exercice au réveil, installer des appareils d'exercice dans le garage, sont autant de moyens d'organiser le contexte de manière que la motivation pour l'exercice reste supérieure à la motivation pour d'autres activités.

Conclusions

L'exercice physique est utilisé depuis des milliers d'années comme une stratégie d'amélioration de la santé mentale. Toutefois, ce n'est véritablement qu'au cours des deux dernières décennies que la recherche scientifique

visé à mieux comprendre et évaluer méthodiquement ses effets favorables par rapport à différentes psychopathologies. Les résultats obtenus jusqu'à présent indiquent que l'exercice physique, seul ou en complément d'autres formes de traitement, permet d'atténuer la dépression et les troubles anxieux et est prometteur pour plusieurs autres problèmes de santé mentale (trouble bipolaire, schizophrénies, trouble d'usage de substances, troubles neurocognitifs). Bien que d'autres recherches soient nécessaires pour comprendre les mécanismes d'action et déterminer quels types et quelles quantités d'exercice sont les plus efficaces selon les troubles mentaux considérés, l'exercice est – contrairement à de nombreuses autres interventions en santé mentale – facilement accessible, sans effets secondaires indésirables, et ajustable aux capacités de chacun.

Références

- [1] Tipton CM. Historical perspective: the antiquity of exercise, exercise physiology and the exercise prescription for health. In: Simopoulos AP, editor. Nutrition and fitness: cultural, genetic and metabolic aspects. Basel : Karger ; 2008. P. 198-245.
- [2] Bhisagrata K. The Sushruta Samhita, vol. 1. Chowkhamba Sanskrit series office. India : Varanasi ; 1963, 678 p.
- [3] Potter P. Hippocrates: diseases III and internal affections. In: Hippocrates, vol. VI. Cambridge : Harvard University Press ; 1988. P. 70-225.
- [4] Green R. Galen's hygiene (De Sanitate Tuenda). New York: Oxford University Press ; 1997, 304 p.
- [5] Berryman JW. The art of medicine, motion and rest: Galen on exercise and health. Lancet. 2012 ; 380(9838):210-1.
- [6] Tipton CM. Antiquity to the early years of the 20th century. In: Tipton CM, editor. History of exercise physiology. Champaign : Human Kinetics ; 2014. P. 3-32.
- [7] Dishman RK, O'Connor PJ. Five decades of Sport and exercise psychology: a festschrift for William P. Morgan. Int J Sport Exerc. 2005 ; 3(4):399-409.
- [8] Morgan W. Selected physiological and psychomotor correlates of depression in psychiatric patients. Health Phys Ed Recreat. 1968 ; 39(4):1037-43.
- [9] North CT, McCullagh P, Tran ZV. Effect of exercise on depression. Exerc Sport Sci Rev. 1990 ; 18(1):379-416.
- [10] Petruzzello SJ, Landers DM, Hatfield BD, Kubitz, KA, Salazar W. A meta-analysis on the anxiety-reducing effects of acute and chronic exercise: outcomes and mechanisms. Sports Med. 1991 ; 11(3):143-82.
- [11] Faulkner G, Biddle S. Exercise as an adjunct treatment for schizophrenia: a review of the literature. J Ment Health. 1999 ; 8(5):441-57.
- [12] Donaghy ME, Mutrie N. Is exercise beneficial in the treatment and rehabilitation of the problem drinker? A critical review. Phys Ther Rev. 1999 ; 4(3):153-66.
- [13] LeBouthillier DM, Asmundson GJ. The efficacy of aerobic exercise and resistance training as transdiagnostic interventions for anxiety-related disorders and constructs: a randomized controlled trial. J Anxiety Disord. 2017 ; 52:43-52.
- [14] Lattari E, Budde H, Paes F, Neto GAM, Appolinario JC, Nardi A, et al. Effects of aerobic exercise on anxiety symptoms and cortical activity in patients with panic disorder: a pilot study. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2018 ; 14:11-25.
- [15] Herring MP, Jacob ML, Suveg C, O'Connor PJ. Effects of short-term exercise training on signs and symptoms of generalized anxiety disorder. Mental Health Phys Activ. 2011 ; 4(2):71-77.
- [16] Herring MP, Kline CE, O'Connor PJ. Effects of exercise on sleep among young women with generalized anxiety disorder. Mental Health Phys Activ. 2015 ; 9:59-66.
- [17] Herring MP, Johnson KE, O'Connor PJ. Exercise training and health-related quality of life in generalized anxiety disorder. Psychol Sport Exerc. 2016 ; 27:138-41.
- [18] Manger TA, Motta RW. The impact of an exercise program on posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression. Int J Emerg Ment Health. 2005 ; 7(1):49-57.
- [19] Fetzner MG, Asmundson GJ. Aerobic exercise reduces symptoms of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. Cognit Behav Ther. 2015 ; 44(4):301-13.

- [20] Heissel A, Heinen D, Brokmeier LL, Skarabis N, Kangas M, Vancampfort D, et al. Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression. *Brit J Sport Med*. 2023 ; Published Online First: 1 February 2023. doi: 10.1136/bjsports-2022-106282.
- [21] Trivedi MH, Greer TL, Church TS, Carmody TJ, Grannemann BD, Galper DI, et al. Exercise as an augmentation treatment for nonremitted major depressive disorder: a randomized, parallel dose comparison. *J Clin Psychiatr*. 2011 ; 72(5):677-84.
- [22] Legrand F, Neff E. Efficacy of exercise as an adjunct treatment for clinically depressed inpatients during the initial stages of antidepressant pharmacotherapy: an open randomized controlled trial. *J Affect Disord*. 2016 ; 191:139-44.
- [23] Szuhany KL, Otto MW. Efficacy evaluation of exercise as an augmentation strategy to brief behavioral activation treatment for depression: a randomized pilot trial. *Cognit Behav Ther*. 2020 ; 49(3):228-41.
- [24] Gourgouvelis J, Yelder P, Clarke ST, Behbahani H, Murphy BA. Exercise leads to better clinical outcomes in those receiving medication plus cognitive behavioral therapy for major depressive disorder. *Front Psychiatr*. 2018 ; 9:37.
- [25] Hays KF. *Working it out: using exercise in psychotherapy*. Washington : American Psychological Association ; 1999, 281 p.
- [26] Ng F, Dodd S, Berk M. The effects of physical activity in the acute treatment of bipolar disorder: a pilot study. *J Affect Disord*. 2007 ; 101(1-3):259-62.
- [27] Sylvia LG, Nierenberg AA, Stange JP, Peckham AD, Deckersbach T. Development of an integrated psychosocial treatment to address the medical burden associated with bipolar disorder. *J Psychiatr Pract*. 2011 ; 17(3):224-32.
- [28] Crespo-Facorro B, Pérez-Iglesias R, Ramirez-Bonilla M, Martínez-García O, Llorca J, Luis VBJ. A practical clinical trial comparing haloperidol, risperidone, and olanzapine for the acute treatment of first-episode non affective psychosis. *J Clin Psychiatr*. 2006 ; 67(10):1511-21.
- [29] Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, et al. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatr*. 2007 ; 64(10):1115-22.
- [30] Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung AR. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med*. 2015 ; 45(7):1343-61.
- [31] Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, et al. Aerobic exercise improves cognitive functioning in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2017 ; 43(3):546-56.
- [32] Roessler KK, Bilberg R, Nielsen AS, Jensen K, Ekstrøm CT, Sari S. Exercise as adjunctive treatment for alcohol use disorder: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017 ; 12(10):e0186076.
- [33] Du Z, Li Y, Li J, Zhou C, Li F, Yang X. Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2018 ; 13:1593.
- [34] Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, et al. Drug and exercise treatment of Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of effects on cognition in randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatr*. 2015 ; 23(12):1234-49.
- [35] Paillard T, Rolland Y, de Souto Barreto P. Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review. *J Clin Neurol*. 2015 ; 11(3):212-9.
- [36] Asmundson GJ, Fetzner MG, DeBoer LB, Powers MB, Otto MW, Smits JA. Let's get physical: a contemporary review of the anxiolytic effects of exercise for anxiety and its disorders. *Depress Anxiety*. 2013 ; 30(4):362-73.
- [37] Bandura A. 2010. Self-efficacy. In: Weiner IB, Craighead WE, editors. *The Corsini Encyclopedia of Psychology*. New York : Wiley & Sons ; 2010. P. 1-3.
- [38] Schönfeld P, Brailovskaia J, Bieda A, Zhang XC, Margraf J. The effects of daily stress on positive and negative mental health: mediation through self-efficacy. *Acta Psychiatr Scand*. 2016 ; 131(5):350-9.
- [39] Maciejewski PK, Prigerson HG, Mazure CM. Self-efficacy as a mediator between stressful life events and depressive symptoms: differences based on history of prior depression. *Br J Psychiatr*. 2000 ; 176(4):373-8.
- [40] de Vries JD, van Hooff ML, Geurts SA, Kompier MA. Exercise as an intervention to reduce study-related fatigue among university students: a two-arm parallel randomized controlled trial. *PLoS One*. 2016 ; 11(3): e0152137.
- [41] Koopman FS, Voorn EL, Beelen A, Bleijenberg G, De Visser M, Brehm MA, et al. No reduction of severe fatigue in patients with post-polio syndrome by exercise therapy or cognitive behavioral therapy: results of an RCT. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 ; 30(5):402-10.
- [42] Bonura KB, Tenenbaum G. Effects of yoga on psychological health in older adults. *J Phys Activ Health*. 2014 ; 11(7):1334-41.
- [43] Jacquart J, Dutcher CD, Freeman SZ, Stein AT, Dinh M, Carl E, et al. The effects of exercise on transdiagnostic treatment targets: a meta-analytic review. *Behav Res Ther*. 2019 ; 115:19-37.

- [44] Taylor CB, Sallis JF, Needle R. The relation of physical activity and exercise to mental health. *Publ Health Rep.* 1985 ; 100(2):195-202.
- [45] Olatunji BO, Wolitzky-Taylor KB. Anxiety sensitivity and the anxiety disorders: a meta-analytic review and synthesis. *Psychol Bull.* 2009 ; 135(6):974-99.
- [46] Naragon-Gainey K. Meta-analysis of the relations of anxiety sensitivity to the depressive and anxiety disorders. *Psychol Bull.* 2010 ; 136(1):128-50.
- [47] Howell AN, Leyro TM, Hogan J, Buckner JD, Zvolensky MJ. Anxiety sensitivity, distress tolerance, and discomfort intolerance in relation to coping and conformity motives for alcohol use and alcohol use problems among young adult drinkers. *Addict Behav.* 2010 ; 35(12):1144-7.
- [48] Lejuez CW, Zvolensky MJ, Daughters SB, Bornoalova MA, Paulson A, Tull MT, et al. Anxiety sensitivity: a unique predictor of dropout among inner-city heroin and crack/cocaine users in residential substance use treatment. *Behav Res Ther.* 2008 ; 46(7):811-8.
- [49] Mason JE, Asmundson GJG. A single bout of either sprint interval training or moderate intensity continuous training reduces anxiety sensitivity: a randomized controlled trial. *Mental Health Phys Activ.* 2018 ; 14:103-12.
- [50] Jacquart J, Dutcher CD, Freeman SZ, Stein AT, Dinh M, Carl E, et al. The effects of exercise on transdiagnostic treatment targets: a meta-analytic review. *Behav Res Ther.* 2019 ;115:19-37.
- [51] McHugh RK, Otto MW. Domain-general and domain-specific strategies for the assessment of distress intolerance. *Psychol Addict Behav.* 2011 ; 25(4):745-9.
- [52] Anestis MD, Tull MT, Bagge CL, Gratz KL. The moderating role of distress tolerance in the relationship between posttraumatic stress disorder symptom clusters and suicidal behavior among trauma exposed substance users in residential treatment. *Arch Suicide Res.* 2012 ; 16(3):198-211.
- [53] Laposa JM, Collimore KC, Hawley LL, Rector NA. Distress tolerance in OCD and anxiety disorders, and its relationship with anxiety sensitivity and intolerance of uncertainty. *J Anxiety Disord.* 2015 ; 33:8-14.
- [54] Buckner JD, Keough ME, Schmidt NB. Problematic alcohol and cannabis use among young adults: the roles of depression and discomfort and distress tolerance. *Addict Behav.* 2007 ; 32(9):1957-63.
- [55] LeBouthillier DM, Asmundson GJG. The efficacy of aerobic exercise and resistance training as transdiagnostic interventions for anxiety-related disorders and constructs: a randomized controlled trial. *J Anxiety Disord.* 2017 ; 52:43-52.
- [56] Medina J, Hopkins L, Powers M, Baird SO, Smits J. The effects of a hatha yoga intervention on facets of distress tolerance. *Cognit Behav Ther.* 2015 ; 44(4):288-300.
- [57] Bernstein EE, McNally RJ. Acute aerobic exercise helps overcome emotion regulation deficits. *Cognit Emot.* 2017 ; 31(4):834-43.
- [58] Nolen-Hoeksema S. The role of rumination in depressive disorders and mixed anxiety/depressive symptoms. *J Abnorm Psychol.* 2000 ; 109(3):504-11.
- [59] Craft LL. Exercise and clinical depression: examining two psychological mechanisms. *Psychol Sport Exerc.* 2005 ; 6(2):151-71.
- [60] Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A, et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun.* 2001 ; 15(3):199-226.
- [61] Gill JM, Saligan L, Woods S, Page G. PTSD is associated with an excess of inflammatory immune activities. *Psychiatr Care.* 2009 ; 45(4):262-77.
- [62] Abbott R, Whear R, Nikolaou V, Bethel A, Coon JT, Stein K, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitor therapy in chronic physical illness: a systematic review and meta-analysis of the effect on depression and anxiety. *J Psychosom Res.* 2015 ; 79(3):175-84.
- [63] Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002 ; 16(11):1335-47.
- [64] Fallon KE. The acute phase response and exercise: the ultramarathon as prototype exercise. *Clin J Sport Med.* 2001 ; 11(1):38-43.
- [65] Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatr.* 1996 ; 39(6):411-8.
- [66] Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. *Sleep.* 2007 ; 30(7):873-80.
- [67] Dolezal BA, Neufeld EV, Boland DM, Martin JL, Cooper CB. Interrelationship between sleep and exercise: a systematic review. *Adv Prevent Med.* 2017 ; 1364387.

- [68] Crawley JN. Behavioral phenotyping strategies for mutant mice. *Neuron*. 2008 ; 57(6), 809-18.
- [69] Chaouloff F. Social stress models in depression research: what do they tell us? *Cell Tissue Res*. 2013; 354(1):179-90.
- [70] Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(1):58-65.
- [71] Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol*. 2002 ; 88(5):2187-95.
- [72] Zheng H, Liu Y, Li W, Yang B, Chen D, Wang X, et al. Beneficial effects of exercise and its molecular mechanisms on depression in rats. *Behav Brain Res*. 2006 ; 168(1):47-55.
- [73] Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res*. 2015 ; 60:56-64.
- [74] Leckie RL, Oberlin LE, Voss MW, Prakash RS, Szabo-Reed A, Chaddock-Heyman L, et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Front Hum Neurosci*. 2014 ; 8:985.
- [75] Powers MB, Medina JL, Burns S, Kauffman BY, Monfils M, Asmundson GJG, et al. Exercise augmentation of exposure therapy for PTSD: rationale and pilot efficacy data. *Cognit Behav Ther*. 2015 ; 44(4):314-27.
- [76] Ransford CP. A role for amines in the antidepressant effect of exercise: a review. *Med Sci Sports Exerc*. 1982 ; 14(1):1-10.
- [77] Chaouloff F. Physical exercise and brain monoamines: a review. *Acta Physiol Scand*. 1989 ; 137(1):1-13.
- [78] Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, Cotman CW, Edgerton VR, et al. Neurobiology of exercise. *Obesity*. 2006 ; 14(3):345-56.
- [79] Dishman RK, O'Connor PJ. Lessons in exercise neurobiology: the case of endorphins. *Ment Health Phys Act*. 2009 ; 2:4-9.
- [80] Hoffmann P, Terenius L, Thoren P. Cerebrospinal fluid immunoreactive beta-endorphin concentration is increased by voluntary exercise in the spontaneously hypertensive rat. *Regul Peptides*. 1990 ; 28(2):233-9.
- [81] Janal MN, Colt EWD, Clark W, Glusman M. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: Effects of naloxone. *Pain*. 1984 ; 19:13-25.
- [82] Saanijoki T, Tuominen L, Tuulari JJ, Nummenmaa L, Arponen E, Kallikoski K, et al. Opioid release after high-intensity interval training in healthy human subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2018 ; 43(2):246-54.
- [83] Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci*. 2003 ; 4(11):873-84.
- [84] Richardson JD. Cannabinoids modulate pain by multiple mechanisms of action. *J Pain*. 2000 ; 1(1):2-14.
- [85] Hill MN, Miller GE, Ho WS, Gorzalka BB, Hillard CJ. Serum endocannabinoid content is altered in females with depressive disorders: a preliminary report. *Pharmacopsychiatry*. 2008 ; 41(2):48-53.
- [86] Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, Roskopf L, Dietrich A. Exercise activates the endocannabinoid system. *NeuroReport*. 2003 ; 14(17):2209-11.
- [87] Hillard CJ. Circulating endocannabinoids: from whence do they come and where are they going? *Neuropsychopharmacology*. 2018 ; 43(1):155-72.
- [88] Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med*. 2005 ; 28(1):1-8.
- [89] Legrand F, Heuze JP. Antidepressant effects associated with different exercise conditions in participants with depression: a pilot study. *J Sport Exerc Psychol*. 2007 ; 29(3):348-64.
- [90] Singh NA, Stavrinou TM, Scarbek Y, Galambos G, Liber C, Singh MA, et al. A randomized controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in older adults. *J Gerontol A*. 2005 ; 60(6):768-76.
- [91] Otto M, Smits JA. Exercise for mood and anxiety: Proven strategies for overcoming depression and enhancing well-being. New York: Oxford University Press ; 2011. 248 p.
- [92] Linehan MM. DBT skills training handouts and worksheets (2nd ed.). New York: Guilford Press ; 2015. 422 p.