

EXPOSITION

6.12.16 > 27.08.17

PALAIS-DECOUVERTE.FR



80 ans
Palais



M Champs-Élysées Clemenceau M Franklin Roosevelt

#FaitesVosJeux

Exposition conçue avec le concours du

mathematikum
Mathematik zum Anfassen.

En partenariat avec

SCIENCE

JUNIOR

SCIENCE&VIE

Syfy

FUTURA

OUI FM

l'éléphant

EXPOSITION PALAIS

Les bienfaits des toxines végétales sur le cerveau

Mark Mattson

En provoquant un stress au sein de nos neurones, les toxines issues des plantes que nous consommons préparent notre cerveau à se défendre contre des agressions plus importantes.

Pourquoi consommer des fruits et légumes est-il bon pour la santé ? À cette question, la réponse de nombre de personnes tient en un mot : antioxydants. Et elle paraît plutôt logique, quand on sait que beaucoup de maladies telles que le cancer, le diabète et les maladies cardiovasculaires sont liées à des dégâts causés aux cellules par les radicaux libres, que les antioxydants neutralisent.

Ces radicaux libres, des atomes ou des molécules instables à cause de leur nombre impair d'électrons, tentent continuellement de céder ou de capter un électron aux molécules qui les entourent. Ils propagent ainsi un phénomène dit de stress oxydatif dans l'organisme, que les antioxydants combattent. On sait aussi que les personnes qui consomment régulièrement des fruits, légumes et autres produits issus de plantes réputés pour être à haute teneur en antioxydants ont tendance à avoir un cerveau en meilleure forme et sont moins prédisposées à souffrir de maladies neurodégénératives. Mais les choses ne sont pas aussi simples.

Lorsque l'on isole des antioxydants, tels que les vitamines C, E et A, et que

L'ESSENTIEL

- Pour survivre, les plantes ont développé au cours de l'évolution la production de toxines, qui éloignent les insectes et les animaux.
- En mangeant, nous consommons ces toxines en petites quantités. L'exposition à ces substances provoque un léger stress dans les cellules.
- La réponse de l'organisme à ces stress a certains bénéfices sur la santé, dont la protection contre la dégénérescence des neurones, qui advient dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.

L'on évalue leur effet chez l'animal et chez l'homme, on n'observe aucun bénéfice sur la prévention de maladies ou leur atténuation. Quelle est alors la recette des fruits et légumes pour nous maintenir en bonne santé ?

Ce qui ne nous tue pas nous rend plus fort

La réponse qui émerge peu à peu est liée aux stratégies de défense que les plantes ont développées au cours de l'évolution. Les végétaux produisent des molécules au goût amer qui agissent comme répulsif naturel et les protègent ainsi des insectes et autres animaux qui tentent de les manger. Lorsque nous consommons des aliments issus des plantes, nous ingérons ces molécules en petites quantités. Elles provoquent un léger stress au sein des cellules de l'organisme – le même qui se produit lorsque nous jeûnons ou pratiquons une activité physique. Ce stress modéré ne tue pas les cellules, bien au contraire : il les rend plus fortes ! La capacité des cellules à s'adapter à un stress plus important, tel qu'un stress



© Getty Images/Dan Orlu

oxydatif dû aux radicaux libres, est ainsi renforcée. Un nombre croissant de chercheurs considère que ce processus serait à l'origine des bienfaits de la consommation de fruits et légumes sur la santé. Comprendre ce phénomène serait même utile dans la lutte contre certaines maladies liées à la dégénérescence des neurones, telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, ou les accidents vasculaires cérébraux (AVC).

C'est un chemin détourné qui nous a conduits, mes collègues et moi, à nous pencher sur ces processus. Au début des années 1990, avec mon équipe du centre Sanders-Brown sur le vieillissement à l'université du Kentucky, nous étudions la possibilité de produire un traitement contre la maladie d'Alzheimer à partir d'antioxydants. Nous pensions qu'ils pouvaient être utiles, car nous avions observé que la protéine bêta-amyloïde, qui s'accumule en excès dans le cerveau de patients atteints de cette maladie, endommage les neurones cultivés *in vitro*, et nous savions que des radicaux libres sont impliqués dans ces dégâts. Toutefois, lors d'un essai clinique mené par Douglas Galasko et Paul Aisen, de l'université de San Diego en Californie, l'administration d'antioxydants à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'a conduit à aucune amélioration.

Nous nous sommes alors intéressés à un autre phénomène *a priori* sans rapport avec les végétaux, mais qui nous a conduits à eux. Plusieurs équipes, dont la nôtre, ont montré que les individus qui pratiquent régulièrement une activité physique, ont un régime faible en calories et réalisent quotidiennement des tâches cognitives tendent à maintenir un cerveau en meilleure forme que ceux ayant un mode de vie opposé. En outre, ils ont moins de risques de souffrir de la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou d'un AVC. Nous nous sommes demandé si le régime, l'exercice physique et l'activité intellectuelle influaient sur les fonctions cérébrales et la prédisposition à certaines maladies en agissant tous trois sur les cellules du cerveau *via* les mêmes processus moléculaires.

À partir de travaux réalisés en 1999 par Annadora Bruce-Keller, alors postdoctorante

■ L'AUTEUR



Mark MATTSON dirige le laboratoire de neurosciences de l'Institut américain sur le vieillissement, à l'université Johns Hopkins.

**Le stress
lié à un jeûne
temporaire**
incite le cerveau à privilégier
la protection des neurones,
ce qui préserve les capacités
cérébrales nécessaires
pour trouver de la nourriture

dans mon laboratoire, nous nous sommes penchés sur les effets du jeûne. Nous avons découvert que les neurones de rats soumis à un jeûne un jour sur deux résistaient aux neurotoxines connues pour causer des symptômes qui ressemblent à ceux de l'épilepsie ou de la maladie de Huntington. À l'inverse, les animaux nourris normalement succombaient à ces neurotoxines. Peu après, j'ai été recruté à la tête du laboratoire de neurosciences à l'Institut américain du vieillissement, où nos recherches ont montré que la privation de nourriture un jour sur deux protégeait aussi le cerveau d'animaux modèles présentant des symptômes des maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou d'un AVC.

Quel processus le jeûne déclenchait-il ? Nos expériences mirent en évidence que les neurones répondaient au stress induit par la privation de nourriture en mobilisant des défenses moléculaires contre les radicaux libres et l'accumulation de la protéine bêta-amyloïde. Ce système de défense se caractérisait par une production de protéines, nommées facteurs neurotrophes, responsables de la croissance et de la survie des neurones, mais aussi d'autres molécules qui optimisent l'utilisation de l'énergie et préviennent l'accumulation de molécules lésées.

D'un point de vue évolutif, le fait qu'une privation temporaire de nourriture puisse être bénéfique n'est pas si surprenant. Le léger stress qui en résulte incite le cerveau à privilégier la protection des neurones, permettant à l'animal de préserver ses capacités cérébrales, nécessaires pour trouver de la nourriture.

Ces effets positifs du stress nous ont alors conduits à considérer des études menées dans les années 1970. Elles faisaient état d'une neurotoxine, l'acide kaïnique, présente dans une algue et capable d'augmenter l'activité des récepteurs du glutamate, la principale molécule impliquée dans l'activation des neurones. Or diverses équipes, dont la nôtre, avaient mis en évidence des effets paradoxaux du jeûne et de l'activité physique sur le glutamate : une stimulation excessive des récepteurs endommageait ou détruisait les neurones tandis qu'une stimulation modérée activait une voie chimique qui

joue un rôle fondamental dans l'apprentissage, la mémorisation et la protection des neurones. Nous nous sommes donc demandé si de petites quantités de neurotoxines issues des plantes pouvaient provoquer des effets bénéfiques sur la santé en induisant de légers stress dans les neurones.

Les bienfaits des fruits et légumes sur la santé sont le résultat d'une guerre de longue haleine menée par les végétaux contre les animaux qui tentent de les manger. Au cours de centaines de millions d'années d'histoire évolutive, ces plantes en sont venues à produire des pesticides naturels qui leur ont permis de survivre en tant qu'individus et en tant qu'espèces.

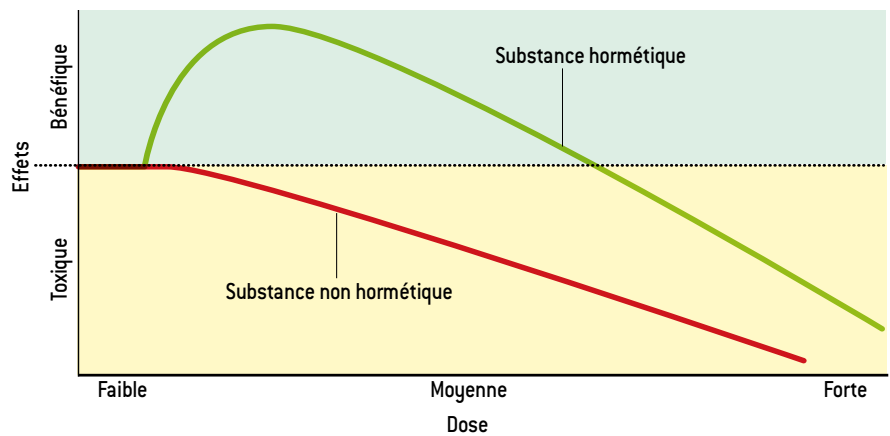
En général, ces molécules ne tuent pas les insectes, mais agissent sur leur système nerveux. Et plus particulièrement sur des neurones spécifiques, les neurones sensoriels de la partie buccale des insectes, rassemblés en de petites structures nommées sensilles, similaires aux papilles gustatives de notre langue. Ces neurones font parvenir un message au cerveau, qui décide ensuite si la plante est comestible ou non.

Nos ancêtres primates ont aussi cherché à utiliser les racines, feuilles et fruits qu'ils trouvaient dans les forêts tropicales où ils vivaient. Les plantes constituaient une source précieuse de nourriture ou de médicaments, mais pouvaient aussi causer des nausées, des vomissements et même la mort.

C'est ainsi que, au fil de l'évolution, l'homme a développé un système d'avertissement élaboré, qui signale au cerveau la présence de substances toxiques. Le goût amer de certaines plantes est une mise en garde contre la consommation excessive de feuilles, de racines ou de fruits ; ou même contre leur consommation tout court, afin de ne pas mettre notre santé en péril.

Les herboristes traditionnels ont appris empiriquement (à force d'expérimentation et parfois d'erreurs fatales) à reconnaître les plantes présentant des vertus médicinales. Aujourd'hui, les pharmacologues, toxicologues et biochimistes confirment que certaines molécules issues de végétaux, toxiques à haute dose, peuvent être bénéfiques à faible dose. Ce phénomène se nomme l'hormèse.

Lorsque l'on mesure les effets hormétiques induits par ces substances, on observe ce que les scientifiques appellent une réponse biphasique. Sur un graphique



UNE QUESTION D'ÉQUILIBRE. Les fruits et légumes contiennent souvent des toxines qui ont des effets bénéfiques sur notre santé lorsque nous en consommons de petites quantités. Mais, à haute dose, ces substances deviennent nocives. Cette dualité est nommée l'hormèse. Les substances non hormétiques tel le mercure sont dangereuses même à faible dose.

(voir la figure ci-dessus) qui représente la nature des effets en fonction de la dose, ce phénomène s'illustre par une courbe en cloche. La courbe commence par croître, indiquant que la consommation d'une petite quantité de la substance a des effets bénéfiques sur la santé. Puis elle chute, illustrant le fait que des quantités plus importantes sont toxiques. Ainsi, consommer trop de noix du Brésil risque d'empoisonner le foie et les poumons, à cause de la présence de traces de sélénium. Pourtant, en manger en petite quantité fournit un nutriment essentiel, qui aide notre organisme à s'armer contre les maladies du cœur et le cancer.

Un stress bénéfique... à petite dose

Les molécules qui induisent l'hormèse semblent omniprésentes dans le monde végétal. Edward Calabrese, professeur de toxicologie à l'université du Massachusetts Amherst, a dédié la majeure partie de sa carrière à répertorier ces molécules. Sur sa liste figurent la caféine, les opiacés et d'autres composés ayant des effets sur le cerveau.

À présent, des chercheurs réévaluent les expériences antérieures qui mettaient en évidence le rôle bénéfique des antioxydants des fruits et légumes sur la santé. Ils examinent si l'hormèse ne serait pas la cause des résultats observés à l'époque. Leurs conclusions suggèrent que le stress que les toxines des plantes produisent sur les cellules complèterait, voire, dans certains cas, éclipserait la contribution des antioxydants. Mais les antioxydants

ne disparaissent pas complètement du scénario, car les processus biochimiques déclenchés par le stress hormétique semblent contrôler à quel moment les antioxydants interviennent.

Prenons l'exemple du curcuma, cette épice extraite des rhizomes des plantes du même nom et qui entre dans la composition du curry. Il y a plus d'une décennie, Gregory Cole, de l'université de Los Angeles en Californie, menait des expériences sur cet ingrédient, espérant aboutir à un traitement contre la maladie d'Alzheimer. En effet, quand elles consommaient du curcuma, des souris modèles génétiquement modifiées pour développer des symptômes de la maladie présentaient moins de lésions neuronales dues aux radicaux libres et accumulaient moins de protéine bêta-amyloïde que celles qui n'en ingéraient pas. Gregory Cole pensait à l'époque que le curcuma agissait en éliminant les radicaux libres. Mais des expériences plus récentes, menées par d'autres équipes ainsi que dans mon laboratoire, ont montré que le curcuma provoque en réalité un léger stress dans les cellules du cerveau. Ce stress déclenche la production d'enzymes antioxydantes qui atténuent à la fois l'effet des radicaux libres et l'accumulation de protéines toxiques. Des études sur le curcuma, menées sur d'autres animaux, montrent qu'il atténuerait aussi les lésions provoquées par un AVC et aiderait à lutter contre la dépression et l'anxiété.

D'autres épices seraient aussi bénéfiques pour notre cerveau. L'ail et les piments contiennent des composés qui induisent l'ouverture des canaux dans la membrane

externe des neurones. Des ions calcium pénètrent dans les cellules et l'activité électrique des neurones augmente. Chez des animaux modèles, ce stress semble protéger les cellules de l'hyperactivité qui survient lors d'un AVC.

Dans toutes ces études, les substances végétales hormétiques semblent ainsi jouer un rôle dans les interactions des radicaux libres et des antioxydants. Le curcuma n'agit pas directement en neutralisant les radicaux libres. Il recrute des enzymes pour aider les cellules à s'en protéger. Ce

procédé soigneusement synchronisé expliquerait pourquoi les traitements à base d'antioxydants sous forme de suppléments sont inefficaces, voire contreproductifs.

En effet, nourrir l'organisme avec des suppléments pourrait inhiber la réponse naturelle au stress dans le corps. Dans une étude publiée en 2009, une équipe de l'université Friedrich Schiller, à Jena, en Allemagne, a comparé la santé de deux groupes d'hommes. Tous étaient soumis à une activité physique régulière et, dans l'un des deux groupes, les personnes prenaient

des compléments d'antioxydants. Chez ces individus, les chercheurs n'ont constaté aucune amélioration de la régulation du taux de glucose dans le sang et d'autres indicateurs de la santé, contrairement aux résultats de l'autre groupe. Cette étude suggère que les compléments d'antioxydants annihilent les effets de l'exercice physique sur la santé en empêchant l'hormèse.

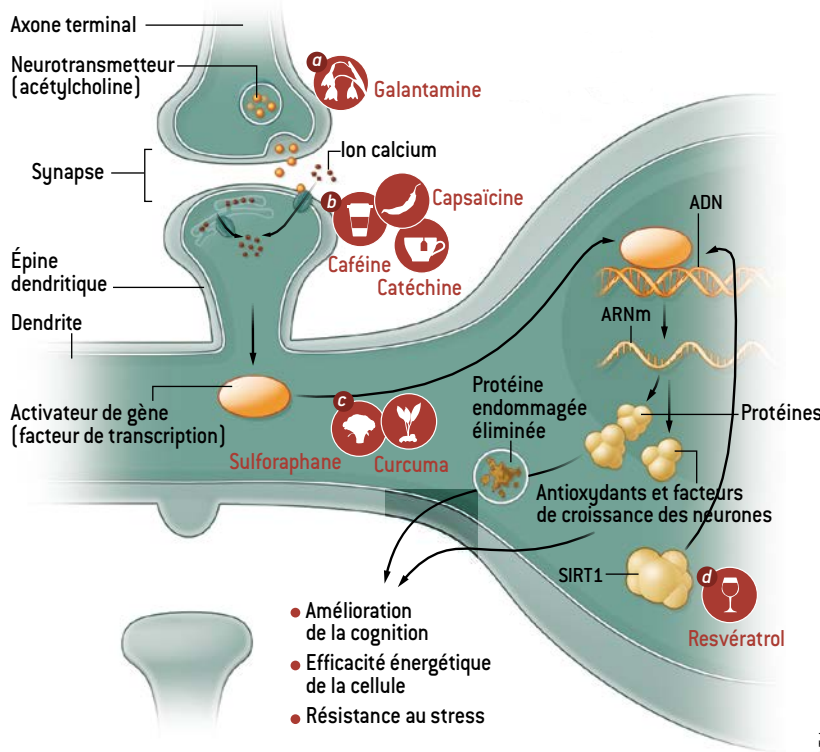
Peu à peu, les voies biochimiques impliquées dans les réactions aux toxines des plantes se précisent. L'une d'elles implique deux protéines, Nrf2 et Keap1, normalement liées l'une à l'autre dans le cytoplasme (l'espace de la cellule situé hors du noyau). Quand ces protéines sont exposées à des substances telles que le curcuma ou le sulforaphane du brocoli, Keap1 libère Nrf2, qui entre dans le noyau de la cellule. La protéine y active alors des gènes codant des enzymes antioxydantes qui éliminent les radicaux libres.

Dans le prolongement de ces travaux sur la protéine Nrf2, je me suis intéressé à des pesticides naturels produits par des plantes. Mon équipe a testé leur capacité à activer une ou plusieurs voies de signalisation de l'adaptation au stress sur des neurones en culture. Plusieurs de ces composés ont activé la voie de la protéine Nrf2 et produit une réponse en courbe biphasique caractéristique de l'hormèse. L'un des composés était particulièrement efficace : la plumbagin, que l'on trouve dans un type de plante tropicale à fleurs et dans les noyers noirs. Nos travaux suggèrent que la plumbagin réduit les lésions cérébrales de souris génétiquement modifiées pour présenter les symptômes d'un AVC et améliore leur état de santé. La prochaine étape sera de tester les composés identifiés comme neuroprotecteurs, tels que le sulforaphane ou la plumbagin, chez des patients humains.

Une autre voie clé de la défense cellulaire implique une famille de protéines : les sirtuines. Leonard Guarente, du MIT (l'institut de technologie du Massachusetts), a découvert que l'une des sirtuines, SIRT1, augmente la durée de vie chez la levure. Or le resvératrol, que l'on trouve dans le raisin noir et le vin, semble activer SIRT1, qui déclenche de multiples voies chimiques responsables d'effets hormétiques. Des études menées chez l'animal ont aussi montré que le resvératrol protégerait le cerveau et la moelle épinière contre les dégâts liés à l'interruption du flux sanguin qui survient dans certains types d'AVC.

RENFORCER LES CAPACITÉS DE RÉSILIENCE DU CERVEAU

Les plantes produisent des substances hormétiques qui renforcent le fonctionnement des neurones en agissant sur les voies de signalisation. La galantamine, une toxine extraite des perce-neige, augmente la concentration d'acétylcholine (a), une molécule impliquée dans la communication entre les neurones et déficiente chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Une fois libérée à l'extrémité d'un neurone, l'acétylcholine stimule un autre neurone en se liant à un site récepteur, l'épine dendritique. La caféine, la capsaïcine du piment et la catéchine du thé (b) favorisent l'entrée d'ions calcium dans les neurones en agissant sur les canaux qui traversent leur membrane. L'entrée de ces ions déclenche la machinerie de fabrication des protéines. À l'intérieur de la cellule, le sulforaphane du brocoli, le curcuma (c) et le resvératrol du raisin (d) déclenchent aussi l'activité de gènes ou d'une protéine régulatrice de gènes (SIRT1). Ces chaînes d'événements biochimiques produisent des antioxydants ou des facteurs de croissance des neurones et éliminent les protéines endommagées. Tout ceci renforce la résistance au stress, régule l'efficacité énergétique des cellules et améliore les fonctions cognitives.



Mais tous les effets de cette molécule ne seraient pas bénéfiques. Les chercheurs doivent encore vérifier si l'une des voies activées par le resvératrol n'accélérerait pas la mort de certains neurones.

Depuis, d'autres recherches ont complété ces études. Elles indiquent que la durée de stress dans une cellule est déterminante pour qu'une cellule en tire profit ou non. Des exercices physiques intenses doivent être ponctués d'un temps de repos nécessaire à la croissance et à la réparation cellulaire; c'est la même chose en ce qui concerne la consommation des toxines végétales. Lorsqu'on consomme des fruits et légumes, l'organisme entre dans un mode de résistance au stress, caractérisé par une réduction générale de la fabrication de nouvelles protéines, une élimination accrue des molécules endommagées et la production de protéines spécifiquement nécessaires à la survie de la cellule.

Les périodes de repos sont importantes

Les cellules peuvent endurer cet état un certain temps avant d'avoir besoin de fabriquer des protéines ayant d'autres fonctions que la résistance au stress et d'être altérées par ce surplus de stress. Lorsque celui-ci disparaît, la synthèse de protéines reprend, les cellules entrent en croissance et réparent les dommages moléculaires qui sont apparus. Dans le cas des neurones, de nouvelles connections se forment entre les cellules pendant la période de récupération. Des études suggèrent que la consommation de fruits et légumes ou la pratique d'exercices physiques suivis d'une période de repos stimulent la synthèse de nouveaux neurones à partir des cellules souches. Les nouveaux neurones forment des connexions avec les neurones existants, stimulant efficacement l'apprentissage et la mémorisation. En pratique, un temps de sommeil normal la nuit suffit pour que les cellules récupèrent après un effort physique ou une consommation de toxines végétales.

Des chercheurs voient dans l'hormèse une piste de nouveaux médicaments, voire d'explication du mécanisme de certains médicaments déjà sur le marché. C'est le cas de la galantamine, la molécule extraite des fleurs blanches du genre *Galanthus* telles que les perce-neige, prescrite aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette molécule est censée améliorer, certes



LE BROCOLI ET LE RAISIN contiennent des toxines, respectivement le sulforaphane et le resvératrol, qui stressent les cellules de l'organisme et lui permettent de lutter contre certaines maladies. De tels composés sont omniprésents dans les fruits et les légumes.

■ BIBLIOGRAPHIE

J. Yun et T. Finkel, *Mitohormesis*, *Cell Metabolism*, vol. 19, n° 5, pp. 757-766, 2014.

J. Xu et al., *Neurotrophic natural products: chemistry and biology*, *Angewandte Chemie Int. Ed.*, vol. 53, n° 4, pp. 956-987, 2014.

A. M. Stranahan et M. P. Mattson, *Recruiting adaptive cellular stress responses for successful brain ageing*, *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 13, pp. 209-216, 2012.

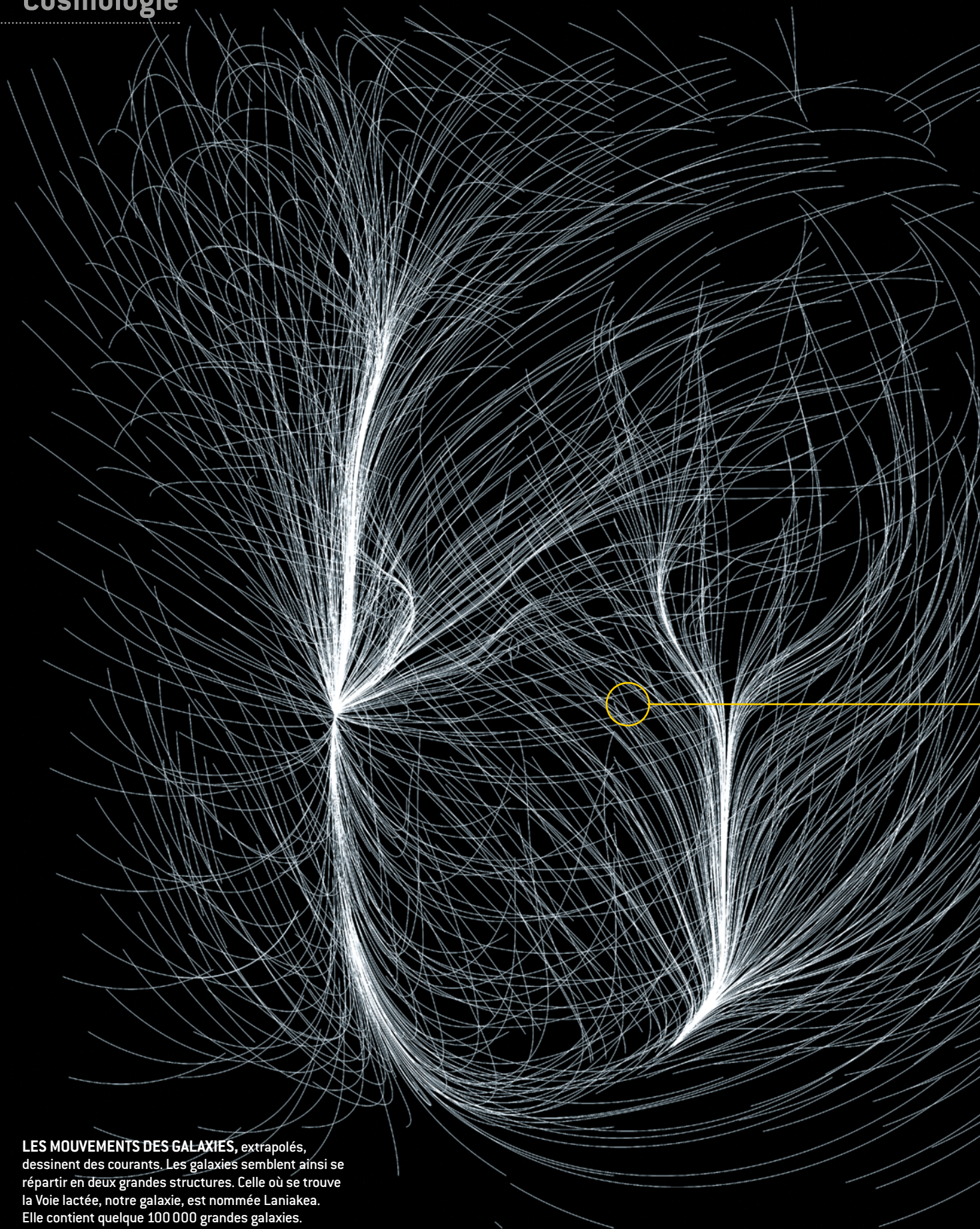
modestement, la mémoire des patients en augmentant la concentration d'acétylcholine (une molécule qui joue un rôle dans la communication entre les neurones) dans les cellules. Elle produit un certain stress dans les neurones qui semble les protéger de la neurodégénérescence tout en améliorant leur capacité à user de molécules et de signaux électriques pour communiquer.

D'autres pistes viendront peut-être de la médecine traditionnelle à base de plantes. Une substance connue sous le nom d'uwhangchungsimwon est utilisée dans la pharmacopée coréenne pour prévenir l'AVC. Elle protégerait les neurones en induisant une réponse au stress favorisant la fabrication de protéines, telle Bcl-xL, qui empêchent les cellules de mourir.

Le concept d'hormèse n'échappe pas à son lot de controverses. Certains chercheurs se demandent si les méthodes employées pour déterminer la dose à laquelle les effets bénéfiques disparaissent sont réellement adéquates. Le seuil exact à partir duquel une réaction toxique commence peut varier entre les individus. Évaluer les effets bénéfiques potentiels de l'hormèse requiert des essais cliniques contrôlés. Actuellement, de nombreuses plantes sont commercialisées en tant que médicaments accompagnés de revendications infondées sur leurs bienfaits. Le Centre américain pour la santé complémentaire et intégrative a été établi en 1998 en partie pour aider à financer des études sur de tels composés.

Ces défis ne devraient pas décourager les scientifiques de poursuivre leurs recherches sur l'hormèse. Car les toxines qui induisent un stress cellulaire pourraient avoir des avantages par rapport aux médicaments classiques, qui présentent parfois des effets secondaires dérégulant le fonctionnement normal des neurones.

Certains laboratoires, dont le mien, poursuivent leurs recherches sur les médicaments hormétiques et ont obtenu des résultats encourageants sur des modèles animaux de plusieurs maladies neurodégénératives humaines. De précédentes recherches indiquent que ces médicaments protègent les neurones de la mort en les rendant plus résistants à une attaque de radicaux libres et à d'autres lésions moléculaires. Dans un futur proche, une peau de pomme, des noix ou de la poudre de curcuma deviendront peut-être la base d'une génération radicalement nouvelle de traitements contre les maladies du cerveau. ■



LES MOUVEMENTS DES GALAXIES, extrapolés, dessinent des courants. Les galaxies semblent ainsi se répartir en deux grandes structures. Celle où se trouve la Voie lactée, notre galaxie, est nommée Laniakea. Elle contient quelque 100 000 grandes galaxies.