

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.

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

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

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.

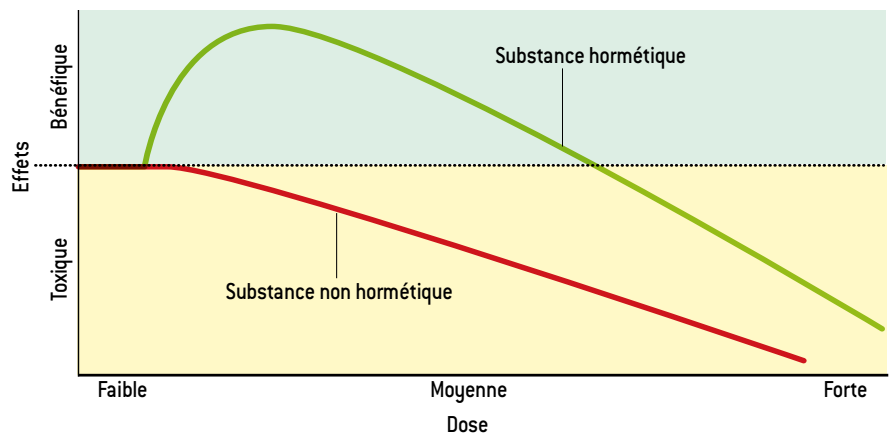
En général, ces molécules ne tuent pas les insectes, mais agissent sur leur système nerveux. Et plus particulièrement sur des neurones spécifiques, les neurones sensoriels de la partie buccale des insectes, rassemblés en de petites structures nommées sensilles, similaires aux papilles gustatives de notre 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