

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.

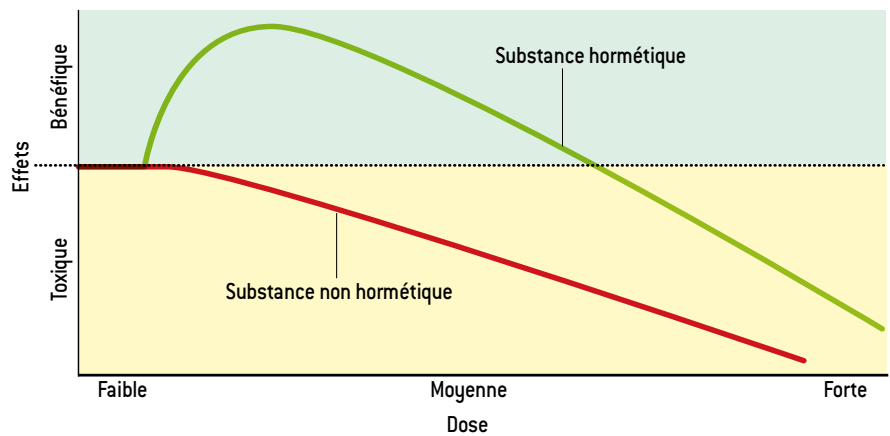
En général, ces molécules ne tuent pas les insectes, mais agissent sur leur système nerveux. Et plus particulièrement sur des neurones spécifiques, les neurones sensoriels de la partie buccale des insectes, rassemblés en de petites structures nommées sensilles, similaires aux papilles gustatives de notre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

