



# Un cerveau propre et net

« Le monde appartient aux optimistes » disait l'historien François Guizot. « Les pessimistes ne sont que des spectateurs. » Cette façon de voir le bon côté des choses devrait aussi inspirer les sportifs auxquels il est parfois reproché d'avoir de gros muscles, certes, mais pas de cerveau. Or ce n'est pas parce qu'il arrive parfois qu'on « déconnecte » l'organe pour parvenir au bout d'un effort très intense que les sportifs se trouvent irrémédiablement condamnés à la vésanie. Au

contraire ! En plus de son rôle bénéfique sur le métabolisme, l'exercice préserve l'intégrité du système cérébral et permet de réguler efficacement les neuromédiateurs qui contrôlent l'état psychique. On sait par exemple que des substances dites endocannabinoïdes (semblables au cannabis) sont libérées après un exercice intense et procurent une sensation de bien-être parfois comparée à celle qui prolonge un orgasme. A long terme, l'exercice favorise aussi la

production de sérotonine, un neuromédiateur qui participe à la régulation du sommeil par l'intermédiaire de la mélatonine. Le sport freine en outre la progression du syndrome bipolaire qui caractérise ces personnes oscillant perpétuellement entre des phases dépressives et des périodes de grande excitation. Très récemment, on a établi que l'entraînement en endurance permettait également de réguler l'équilibre du rapport GABA/glutamate, soit deux molécules aux

d'épilepsie. Enfin, l'exercice possède d'indéniables vertus dans le maintien d'une bonne santé cérébrale et dans la conservation des capacités cognitives en dépit de l'avancée en âge. Les publications abondent sur le sujet!

## Vivre et laisser mourir

Les bonnes performances mentales que permet le sport ou a contrario le déclin accéléré de ceux qui n'en font pas se mesurent assez facilement par le biais de larges enquêtes où l'on compare les résultats de tests d'intelligence au sein de diverses populations plus ou moins actives. Elles peuvent faire aussi l'objet d'expérimentations parfaitement

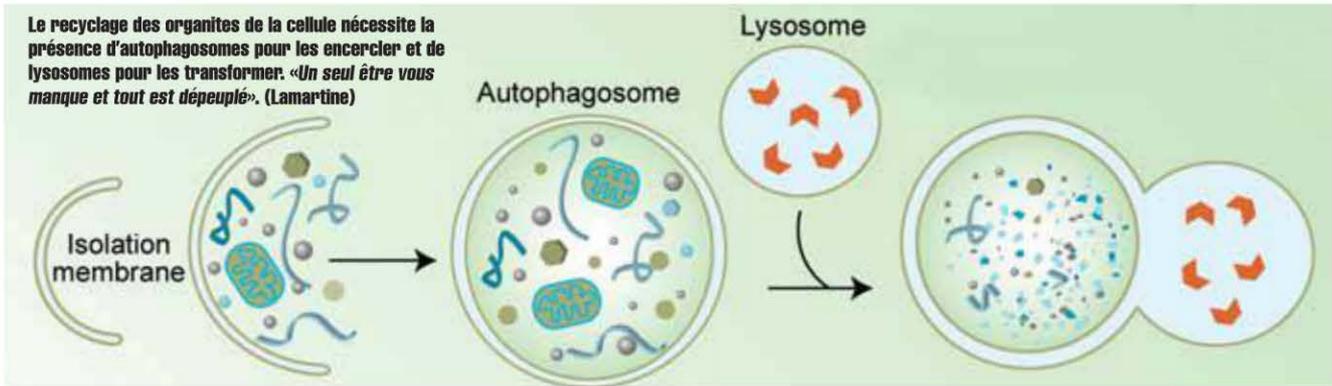
contrôlées où l'on analyse l'habileté de rats à se sortir d'un labyrinthe. Les sportifs font généralement mieux que les sédentaires. Bref, les preuves de cette influence du corps sur l'esprit ne sont pas difficiles à trouver. Reste à les expliquer au plan scientifique et à cibler les différents mécanismes à l'œuvre. Là, cela se complique un peu. Des travaux récents ont néanmoins pointé la responsabilité d'un processus similaire à celui de l'autophagie, qui caractérise l'évolution de la fonction musculaire des sportifs. En résumé, les cellules se dévorent les unes les autres lorsqu'elles se trouvent placées dans des situations difficiles comme par exemple un exercice de longue durée. De

**«Le sport me nettoie la tête» dit-on parfois pour traduire l'apaisement qu'il procure. Cette expression résume aussi très bien les mécanismes à l'œuvre au plan neurologique. Le sport débarrasse vraiment le cerveau de ses déchets encombrants!**

actions antagonistes. La première inhibe le système nerveux central, empêchant ainsi l'activation prolongée des neurones, tandis que la seconde serait plutôt excitatrice. Un déséquilibre en faveur du glutamate induit des états pathologiques comme les phobies, les attaques de panique ou même les crises d'épilepsie. En équilibrant ce ratio, le sport permet de limiter le risque. On le prescrit d'ailleurs dans ce but en marge des traitements pour certaines formes



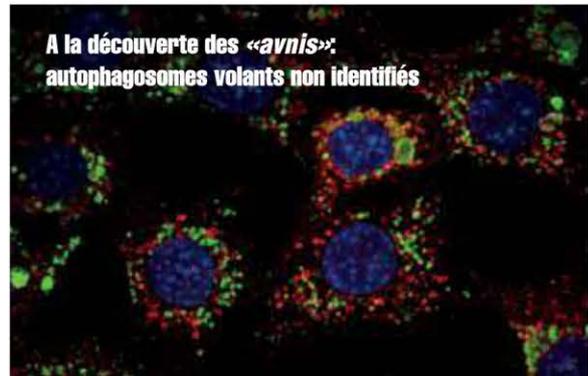
**Les processus d'autophagie permettent de tout réparer et de tout recycler. Ou presque!**



prime abord, on aurait toutes les raisons de craindre la mise en place de cette forme de cannibalisme cellulaire. En réalité, il s'agit d'un processus extrêmement favorable. Car les cellules dégradées ne sont évidemment pas choisies au hasard. On sacrifie prioritairement les moins efficaces. L'autophagie permet en outre de ne rien perdre de leurs précieux constituants. L'ingéniosité extrême de ce procédé avait déjà frappé le chercheur américain Sam Clark (Université Washington à Saint-Louis) qui fut le premier à en faire une description précise. Cela remonte au 13 novembre 1956. Ce jour-là, Clark rendait public les résultats de ses travaux menés en grand secret dans son laboratoire (1). Les premiers articles sortirent au printemps 1957 et, bien que le terme «autophagie» n'ait pas encore été formulé à l'époque, le texte décrivait très précisément les mécanismes à l'œuvre. Clark travaillait alors sur des cellules rénales. Grâce aux nouvelles

techniques de microscopie électronique, il avait pu assister en direct à la formation de grosses vésicules (appelées autophagosomes) qui planaient comme des ovnis à la surface de la Terre. Ces vésicules ciblaient alors des éléments cellulaires fragiles sur lesquelles elles fondaient soudainement pour en pomper les constituants. Comme il arrive parfois en science, ces publications pourtant essentielles à notre compréhension du métabolisme restèrent lettre morte pendant une dizaine d'années. Ce n'est qu'au milieu des années 60 que d'autres chercheurs s'intéressèrent de nouveau à ces vésicules, constatant cette fois-ci leur présence dans l'ensemble des tissus de l'organisme. Il ne s'agissait donc pas d'une

spécificité rénale. Ces nouveaux travaux aidèrent aussi à décrypter la chaîne de réaction. On put mettre en évidence le rôle essentiel des autophagosomes déjà identifiés par Clark mais aussi celui des lysosomes, d'autres vésicules remplies d'enzymes capables de digérer des protéines et certaines grandes molécules (graisses et sucres) qui composent nos cellules. Assez



## LE RETOUR DES CANNIBALES

En mars 2011, nous publions un premier article intitulé «Les muscles cannibales» (*Sport et Vie* n°125) où nous décrivions l'importance de l'autophagie dans le muscle strié squelettique. Entretemps, beaucoup de progrès ont été réalisés, ce qui justifie cette petite mise à jour. Initialement, l'autophagie était présentée comme un élément essentiel à l'entretien cellulaire au même titre que la seconde grande filière de dégradation des protéines, la voie ubiquitine-protéasome. A l'effort, en particulier quand la charge de travail est importante, on dégrade nos éléments cellulaires les moins performants et on récupère le matériel en sortie pour en bâtir de plus solides. Voilà ce que nous expliquions dans l'article. Seulement, nous n'avions pas fait la distinction entre les disciplines de force et d'endurance à l'époque. Or des travaux récents montrent qu'elle est essentielle pour comprendre les adaptations et qu'en définitive, seuls des exercices suffisamment longs et intenses sont susceptibles d'induire ces changements (1). Il faut donc prendre l'habitude de monter quelquefois dans les tours et pousser l'effort à son paroxysme. Mieux encore: on a démontré que

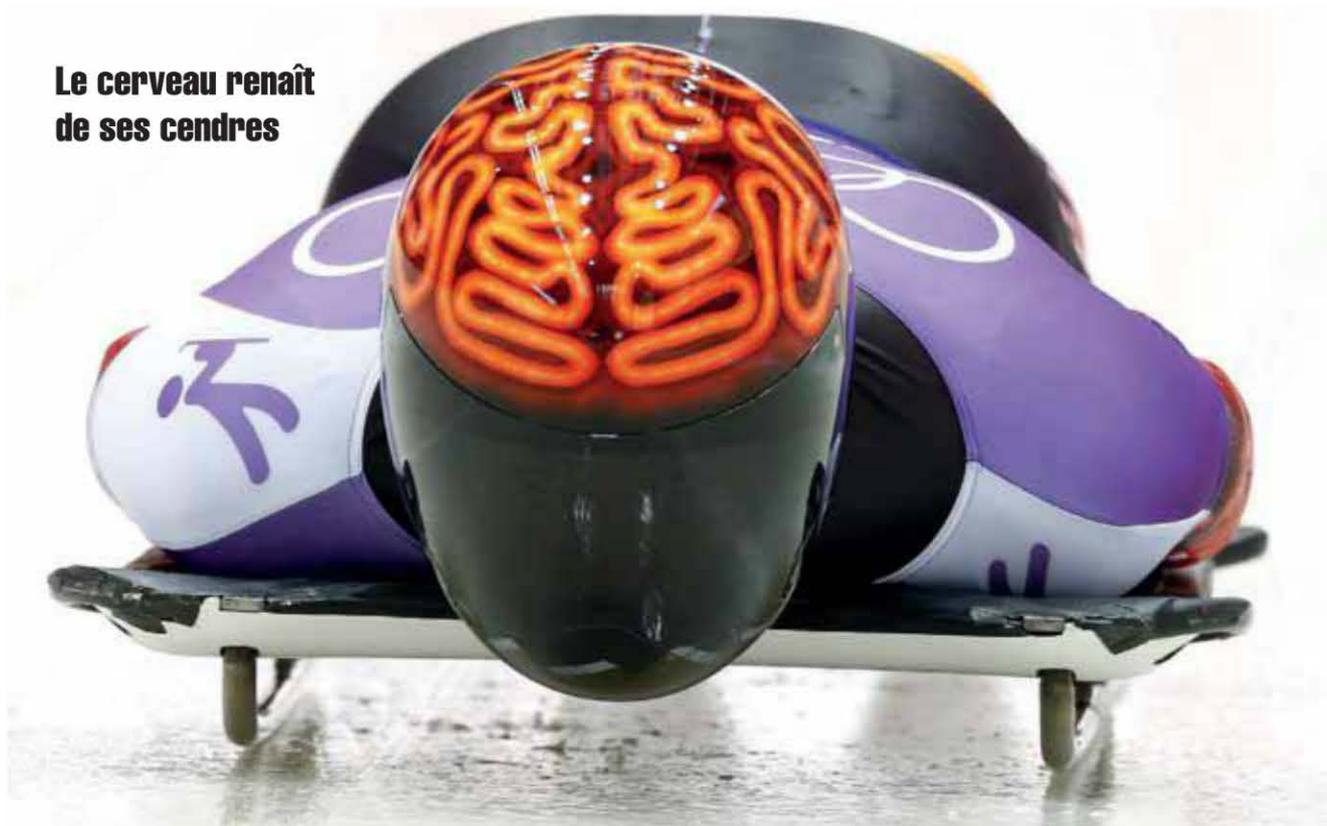
les processus autophagiques étaient à l'œuvre dans la transformation des fibres intermédiaires en fibres lentes. En réalité, on a déduit cela en démontrant l'inverse! En bloquant l'autophagie, on empêche l'élaboration d'un phénotype musculaire de type lent et oxydatif. Autrement dit, ce mécanisme d'autophagie participe à la transformation profonde de nos muscles pour les rendre chaque fois mieux adaptés aux sollicitations auxquels ils devront faire face (2). Que la nature est ingénieuse!

### Références

- (1) *Autophagy is essential to support skeletal muscle plasticity in response to endurance exercise* dans *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, octobre 2014.
- (2) *Autophagy regulation in human skeletal muscle during exercise* dans *The Journal of Physiology*, septembre 2016.



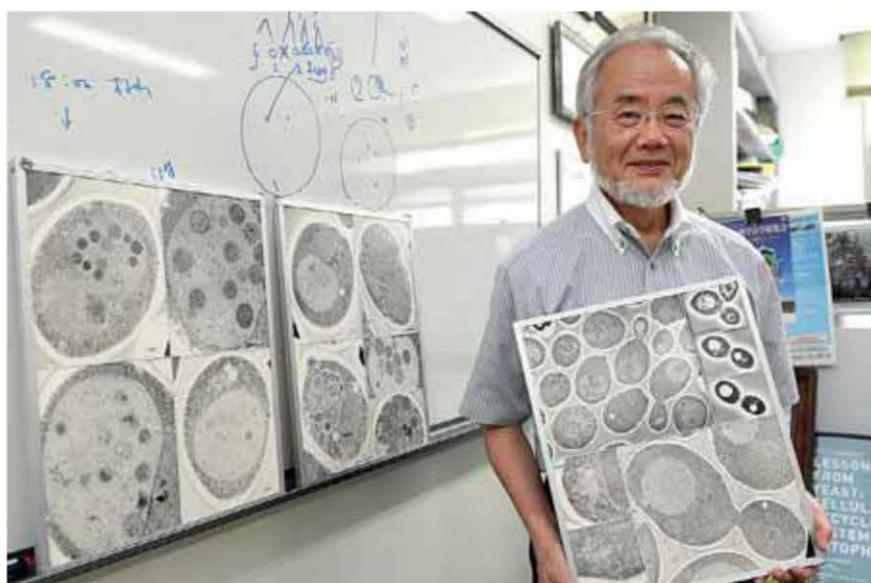
## Le cerveau renaît de ses cendres



logiquement, on se mit à parler d'«autophagie» puisque les cellules se mangent entre elles. Plus exactement, elles s'auto-digèrent les unes les autres afin de recycler leurs constituants et d'éviter qu'ils ne se transforment en produits toxiques. De nouveau, ces découvertes restèrent longtemps en friche. On n'y comprenait pas grand-chose. Surtout, on ne savait pas comment les considérer. Cette autophagie mettait-elle la cellule en danger? Ou fallait-il la considérer

au contraire comme favorable à la survie? Notre ignorance sur le sujet fut presque totale jusqu'au début des années 90, lorsqu'on a commencé à comprendre l'importance d'un défaut d'autophagie dans le développement de pathologies comme la maladie de Parkinson ou le diabète de type 2. Ces avancées doivent beaucoup aux travaux du Japonais Yoshinori Ohsumi, prix Nobel de médecine en 2016. Dans les années 80, Ohsumi menait des recherches

sur des organismes plutôt rudimentaires, des levures en l'occurrence, qu'il privait de nourriture pour observer leurs processus adaptatifs. Aussitôt, ces levures augmentaient leur nombre d'autophagosomes qui s'associaient ensuite aux lysosomes pour dégrader les constituants cellulaires inutiles à la survie. Cette opération permettait notamment d'organiser le recyclage des mitochondries, des organites intracellulaires que l'on présente toujours comme des petites usines énergétiques dans les textes de vulgarisation scientifique, sans préciser toujours qu'en fin de vie, ces usines ont malheureusement tendance à dysfonctionner. Plutôt que de permettre une re-synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), ce qui constitue leur principale raison d'exister, elles libèrent des grandes quantités de radicaux qui ravagent tout sur leur passage. Les autophagosomes agissent donc préventivement en sélectionnant les mitochondries défectueuses et en les empêchant de ce fait de générer ce stress oxydant. Voilà comment l'organisme se protège des attaques. En cas de défaut, plusieurs organes risquent d'en pâtir. D'où le très large spectre de maladies liées aux pannes autophagiques.



**Yoshinori Ohsumi,  
éleveur de levures**



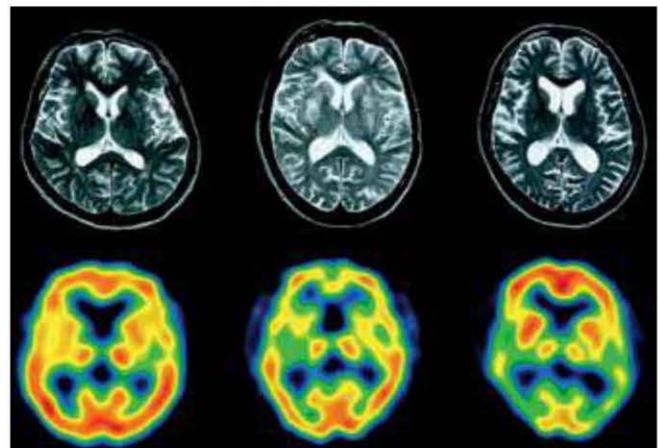
Pour penser juste,  
il faut éviter les plaques

## La grève des éboueurs

Lorsqu'on parle du cerveau, on doit se représenter la chose comme un vaste filet formé par un embrouillamini de dendrites et d'axones qui relient les neurones entre eux. Pour que l'on puisse réfléchir correctement, ces voies de communication doivent être bien propres et entretenues. C'est précisément le rôle de l'autophagie. Il lui revient de faire le tri des organites et d'éviter par exemple que des peptides (\*) ne s'agrègent entre les cellules et ne ralentissent les échanges. Souvent les maladies neurodégénératives se caractérisent par l'accumulation de ces «plaques». Le cerveau est encombré comme ces plages surpeuplées du mois d'août où l'on se déplace difficilement entre les serviettes pour atteindre la mer ou

vendre ses chouchous. On pourrait aussi comparer cela à une entreprise qui recruterait mal ses employés et souffrirait d'une proportion beaucoup trop importante de tire-au-flanc. Tant de gens s'agglutinent autour de la machine à café qu'il devient impossible d'en encore circuler dans les couloirs.

Une telle entreprise risque la banqueroute, évidemment. Et cela vaut aussi pour les cellules nerveuses. Ces agrégats peptidiques peuvent les empêcher de fonctionner normalement. Et même les tuer. Très souvent, on observe un grossissement des aires affectées proportionnellement à la régression des capacités intellectuelles. L'exemple le plus connu est celui de l'«amyloïde bêta» dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Ce peptide s'accumule au sein des plaques amyloïdes (ou plaques séniles) qui s'immiscent dans le ciment de la matrice extracellulaire. Or ce phénomène débute presque toujours par une altération de l'activité du



**Comment Alzheimer dégrade le cerveau:  
les aires fonctionnelles rétrécissent.**

(en rouge sur les images du bas).

système autophagique (2, 3). Lorsqu'on analyse le cerveau de patients décédés, on s'aperçoit qu'il regorge d'autophagosomes, ce qui est paradoxal puisque ceux-ci sont associés d'ordinaire à la mise en place d'un système plus efficace de nettoyage. Seulement, l'autophagosome ne peut fonctionner qu'en tandem avec le lysosome. Dans le cas qui nous occupe, l'accumulation d'autophagosomes témoigne simplement d'un rendez-vous raté avec le lysosome. Un peu comme des sacs d'ordures



On se dépouille  
par le sport

s'accumulent lorsque les éboueurs font la grève. A la longue, leur odeur pestilentielle envahit tout l'espace. Cela attire les rats et les corneilles. Pareil dans le cerveau! Ces autophagosomes abandonnés induisent la formation de peptides amyloïdes bêta qui s'agrègent en plaques séniles, synonymes d'Alzheimer. On pourrait concevoir de guérir cette maladie en empêchant cette accumulation de vésicules toxiques. Mais c'est plus facile à dire qu'à réaliser! Jusqu'à présent, toutes les tentatives de thérapies médicamenteuses ont échoué et on n'a pas encore trouvé le moyen de bloquer le processus. Sinon via un truc: les sports d'endurance. Eh oui! Pour rétablir la chaîne de recyclage des constituants cellulaires, il n'existe effectivement rien de tel: marcher, courir, faire du vélo.

## Les rats quittent le navire

Monsieur Kou est professeur de physiologie à l'Université des Sports de Wuhan, dans le sud-est de la Chine. En 2017, il met le doigt sur le mécanisme précis permettant de relier l'autophagie à la maladie d'Alzheimer. En fait, tout passe par l'existence de micro-ARNs. Ces petites molécules découvertes à la fin des années 90 exercent un rôle important dans de nombreux processus biologiques (\*\*). Elles sont non-codantes, certes. En revanche, elles peuvent empêcher l'étape de traduction d'un ARN messager par les ribosomes et donc la fabrication de



**On a découvert  
le remède  
à la maladie  
d'Alzheimer!**

nouvelles protéines. Elles agissent comme le frein à main de la voiture. Lorsque les micro-ARNs sont activés, ils limitent la production orchestrée par le génome. A l'inverse, lorsqu'on fait de l'exercice, on module plus efficacement leur expression, ce qui permet de fabriquer de nouveaux éléments cellulaires indispensables au remodelage du muscle et à l'augmentation du potentiel physique de l'athlète (4). Au cours d'une expérience conduite dans son laboratoire, le docteur Kou a élaboré un modèle d'étude de la maladie d'Alzheimer

grâce à des rats que l'on avait rendus volontairement séniles. Les cerveaux de ces rats se caractérisaient par une autophagie altérée et un nombre anormalement élevé de mitochondries défectueuses qui, au fil du temps, généraient un stress oxydant. Kou fut surtout frappé par l'augmentation en flèche d'un micro-ARN particulier (le miR-34a) déjà connu pour son rôle dans l'installation de maladies neurodégénératives. Il eut alors l'idée de prescrire des séances de natation à ses rongeurs. Surprise! Ce simple programme d'entraînement a permis

## LE FOIE SOULÈVE DES MONTAGNES

Il n'y a pas que sur les muscles et le cerveau que l'exercice physique étend ses effets bénéfiques! Prenons l'exemple d'une étude publiée en 2017 dans le *Journal Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* par Megan Rosa-Caldwell et ses collaborateurs de l'Université de l'Arkansas aux Etats-Unis (1). Ces chercheurs s'intéressaient à des maladies hépatiques comme la stéatose, appelée communément «foie gras d'origine non-alcoolique», ce qui éclairera également le lecteur sur sa genèse. Une alimentation trop riche en graisses provoque parfois leur accumulation dans le foie et altère son fonctionnement. Cette stéatose peut alors évoluer vers des maladies plus graves et parfois mortelles comme la cirrhose ou le cancer. Megan Rosa-Caldwell s'intéressait particulièrement aux altérations de la fonction hépatique chez les souris obèses et elle a compris que chez elles l'autophagie y était grandement défectueuse. Elle eut ainsi l'idée de tester les effets d'un programme d'entraînement en endurance de quatre semaines sur les animaux en surpoids. Les souris devaient courir dans leur petite roue à raison de plusieurs dizaines de minutes tous les jours. Pendant ce temps, la chercheuse observait les évolutions des différents marqueurs de l'état de santé des mitochondries et de l'autophagie. Bingo! A la lecture des résultats, on s'aperçut

**Par leur gavage,  
les Sumotori  
bousillent leur  
foie. Mais c'est  
réparable.**



très vite que l'exercice physique suffisait à augmenter la capacité du foie à éliminer ses mitochondries usagées grâce à l'autophagie, mais aussi à en fabriquer des nouvelles, plus belles et plus robustes. De grosses souris malades que l'on donnait pour mortes quelques semaines plus tôt reprenaient soudain goût à la vie!

### Référence

(1) *Moderate physical activity promotes basal hepatic autophagy in diet-induced obese mice* dans *Journal of Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, février 2017.



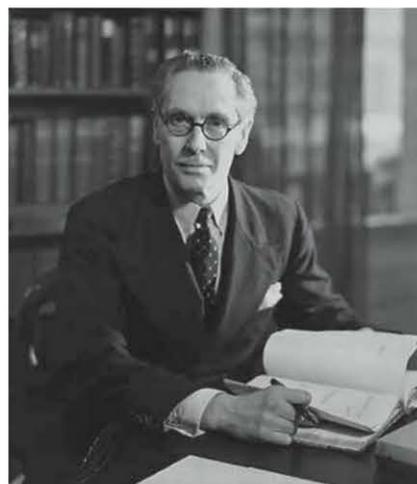
**Aux bons soins  
du Docteur Kou**

d'atténuer significativement l'altération des fonctions cognitives: un effet bénéfique très certainement dû à une restauration partielle de la fonction autophagique et à une diminution importante des altérations de fonctionnement des mitochondries. La simple prescription d'un exercice physique a également permis de rétablir les taux de miR-34a à un niveau normal (5). La boucle est bouclée. On comprend désormais comment l'exercice d'endurance améliore la santé cérébrale et limite la perte des fonctions cognitives avec l'âge. On sait également qu'il n'est jamais trop tard pour bénéficier de ses bienfaits. En ce qui concerne Alzheimer, les preuves s'accumulent pour dire que, même lorsque la pathologie est installée, l'exercice limite sa progression et réussit même partiellement à inverser le cours des choses jusqu'à produire des améliorations sensibles des fonctions cognitives chez certains patients. Une chose est sûre: plus tôt la prise en charge aura lieu, plus on aura de chances de combattre cette évolution vers la démence.

## Des neurones autonettoyants

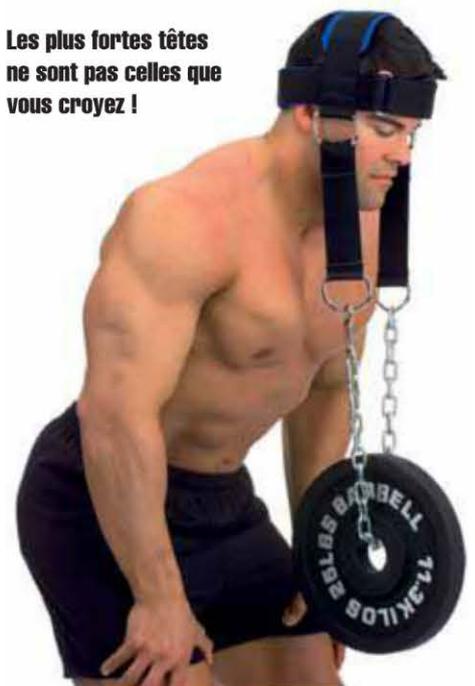
Dans le paragraphe précédent, nous envisageons la question pour des populations vieillissantes et/ou atteintes de maladies neurodégénératives. Et pour les autres? Eh bien, cela marche aussi! Chez le rat sénior en

bonne santé, trois à quatre semaines d'exercice modéré suffisent à améliorer le fonctionnement des mitochondries du cerveau (6). Du coup, il respire et travaille mieux. Chez l'adulte, ces bienfaits s'élargissent au cervelet, une zone de l'encéphale également impliquée dans le contrôle moteur mais aussi dans les fonctions cognitives telles que le langage, l'attention, le plaisir et le contrôle de la peur (7). Cela se traduit par une amélioration des mesures biologiques. Ainsi on observe une diminution des marqueurs de mort cellulaire dès la première



**Philip Noel-Baker est le seul Prix Nobel à avoir remporté aussi une médaille aux Jeux olympiques: l'argent sur 1500 mètres aux Jeux d'Anvers en 1928.**

**Les plus fortes têtes  
ne sont pas celles que  
vous croyez !**



séance et une augmentation transitoire de l'autophagie et de la fonction mitochondriale dans le cerveau après douze semaines. Ensuite, ces mécanismes se renforcent au fil des exercices et on peut désormais affirmer qu'en plus de tous ces autres avantages, le sport améliore la fonction cognitive et participe, en gros, au maintien de la bonne santé cérébrale. Pour des raisons d'éthique plutôt évidentes, la plupart des travaux sont menés sur l'animal. On ne peut pas ponc-

tionner une petite carotte de matière grise comme on le ferait dans le muscle. Laissons cela à Hannibal Lecter. A défaut de biopsie, il faudra donc qu'on trouve d'autres moyens d'étayer cette piste de réflexion par des observations indirectes. Chez l'homme, il sera également nécessaire de déterminer les modalités et les doses d'exercice les plus favorables à la préservation de l'encéphale. A ce stade, on sait seulement que l'entraînement en endurance possède des vertus bien supérieures à l'entraînement en force. Si, au lieu de défilier sur les podiums pour faire admirer la taille de leurs biscotos, les culturistes se souciaient plutôt de celle de leurs lobes cérébraux, c'est sûr, ils feraient du vélo!

**Anthony MJ Sanchez (MCF STAPS Université de Perpignan) et Robin Candau (PU STAPS Université de Montpellier)**

(\*) Un peptide est constitué généralement de deux à dix acides aminés. On parle de polypeptides quand ils sont formés de dix à cinquante acides aminés. Plus gros, on parlera de protéines.

(\*\*) Pour plus de détails sur ces petites molécules et leur rôle dans l'exercice, lire *Vive l'ARN* dans *Sport et Vie* n°153.



#### Références

- (1) Differentiation in the kidneys of newborn mice studied with the electron microscope, dans *The Journal of biophysical and biochemical cytology*, mai 1957.
- (2) Autophagy-related protein 7 deficiency in amyloid (A $\beta$ ) precursor protein transgenic mice decreases A $\beta$  in the multivesicular bodies and induces A $\beta$  accumulation in the Golgi, dans *The American journal of pathology*, février 2015.
- (3) SUMO1 promotes A $\beta$  production via the modulation of autophagy, dans *Autophagy*, 2015.
- (4) Micro-RNAs, exercise and cellular plasticity in humans: the impact of dietary factors and hypoxia, dans *MicroRNA*, mai 2017.
- (5) Swimming attenuates D-galactose-induced brain aging via suppressing miR-34a-mediated autophagy impairment and abnormal mitochondrial dynamics, dans *Journal of applied physiology*, juin 2017.
- (6) Exercise increases mitochondrial complex I activity and DRP1 expression in the brains of aged mice, dans *Experimental gerontology*, avril 2017.
- (7) Physical exercise improves brain cortex and cerebellum mitochondrial bioenergetics and alters apoptotic, dynamic and auto (mito)phagy markers, dans *Neuroscience*, août 2015.

**Comment passer du "body building" au "brain building"**

## JEÛNER EN PAIX

Les processus autophagiques accompagnent systématiquement la mise en place d'un programme sportif. Mais pas seulement! On observe qu'un phénomène très similaire se produit en cas de maladie et même de jeûne. D'ailleurs, ces deux états sont souvent liés. La plupart des affections se manifestent par une perte d'appétit et il n'est pas sûr du tout que dans une telle circonstance, les proches soient bien inspirés lorsqu'ils exhortent la personne malade à s'alimenter tout de même. A sa manière, cet épisode de diète pourrait bien participer lui aussi à la guérison. En tous cas, il enclenche le processus autophagique et favorise cette sorte de grand nettoyage intracellulaire. Y compris sur le plan cérébral et hépatique. Plusieurs études démontrent cette influence de façon éclatante (1, 2). De manière intéressante, les corps cétoniques qui sont produits lors d'un jeûne prolongé permettent d'activer l'autophagie et améliorent la transmission GABAergique. D'où parfois la sensation de bien-être et d'apaisement. Toutefois, l'effet d'une restriction calorique n'égalera jamais l'efficacité d'un bon programme d'entraînement en endurance. Pour se nettoyer l'esprit, le jeûne, c'est bien. Le sport, c'est mieux!

#### Références

- (1) Augmenting brain metabolism to increase macro- and chaperone-mediated autophagy for decreasing neuronal proteotoxicity and aging, dans *Progress in neurobiology*, mai 2017.
- (2) Mitophagy regulation after diet and exercise in non-alcoholic fatty liver disease, dans *FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology) Journal*, avril 2017.

**Les corps cétoniques sont là pour prendre le relais lorsqu'on rentre bredouille de la chasse**

