

Lee **Know**, ND

LES MITOCHONDRIES AU CŒUR DE LA MÉDECINE DU FUTUR

Leur **rôle essentiel** dans de **nombreuses maladies**
et **leur guérison**

Un ouvrage paru sous la direction de Cécile Carru
Traduction Cécile Carru

Dangles
ÉDITIONS 

Préface

Depuis l'origine, la vie n'a pu se développer sur Terre qu'en se dotant de moyens qui lui ont permis à la fois de se maintenir dans des conditions souvent défavorables et de se reproduire. Le crible de l'évolution a alors considérablement complexifié les êtres vivants en développant et raffinant tous les éléments du programme génétique nécessaires à leur maintien et à leur reproduction. La production énergétique, maillon essentiel de notre survie, n'a pas échappé à cette règle.

Le corps humain est constitué d'un très grand nombre de cellules dont chacune nécessite beaucoup d'énergie pour pouvoir fonctionner. La synthèse énergétique est donc une fonction primordiale de notre métabolisme dont les mitochondries sont un des acteurs principaux. Ces dernières vont assurer, entre autres, la respiration cellulaire et produire de l'ATP, le carburant indispensable au fonctionnement cellulaire, en utilisant l'oxygène présent comme comburant. Les mitochondries sont donc essentielles à la survie cellulaire. Elles possèdent des propriétés particulières, sans doute héritées de la bactérie endosymbiotique qui leur a donné naissance. Elles sont ainsi capables de fusionner entre elles et de s'organiser en réseau lorsque la cellule fonctionne bien, afin d'optimiser la production d'ATP via la formation de super-complexes respiratoires. A contrario, elles fissionnent et se dissocient lorsque la cellule fonctionne mal et cette fission est souvent un événement préalable à la mort cellulaire. Les mitochondries possèdent donc un fonctionnement qui leur est propre, dont l'importance est capitale pour l'équilibre métabolique de la cellule. À plus grande échelle, elles sont indispensables pour le fonctionnement harmonieux d'un tissu, d'un organe, donc d'un individu.

En raison de leur rôle clé dans l'homéostasie énergétique cellulaire, on les retrouve impliquées dans de nombreuses pathologies. Il peut s'agir de maladies métaboliques génétiquement déterminées apparaissant dès la naissance, comme certaines myopathies qui furent déterminantes dans la découverte et la connaissance des maladies mitochondriales. Il peut s'agir aussi et surtout de pathologies se révélant plus tardivement dans la vie à la suite de dérégulations de métabolismes cellulaires fondamentaux, en particulier mitochondriaux. Le rôle délétère de ces dysfonctionnements est si clairement établi que des traitements régulateurs des fonctions mitochondriales commencent à être développés et devraient apparaître sur le marché dans les années qui viennent.

L'industrie pharmaceutique, à la suite d'accidents très médiatisés, a également pris conscience de l'importance d'étudier l'effet des médicaments nouveaux sur la fonction mitochondriale. L'étude de ces métabolismes, qu'elle négligeait jusqu'alors, se fait plus systématique et va devenir un passage obligé sous la pression des instances de régulation, comme la FDA aux USA. En effet, une molécule qui aurait un effet négatif sur le fonctionnement mitochondrial devra faire l'objet d'études très particulières. La prévention du dysfonctionnement mitochondrial va donc revêtir un rôle majeur dans la mise au point des médicaments du futur. Le traitement d'une pathologie donnée ne doit pas créer un contexte métabolique qui pourrait entraîner l'apparition d'une autre pathologie.

Il est essentiel de se rendre compte que la mitochondrie est une véritable usine qui fonctionne à une vitesse vertigineuse. Chaque cellule en possède jusqu'à plusieurs centaines. Comme l'ATP ne peut pas être stockée, les cellules de notre corps en produisent, au fur et à mesure de nos besoins, environ 50 kg par jour. Cette énorme synthèse énergétique s'accompagne malheureusement d'un transfert d'électrons sur les molécules d'oxygène présentes, générant une production tout aussi impressionnante de radicaux libres oxygénés. Ces molécules hautement toxiques induisent une attaque radicalaire massive qui peut détruire les mitochondries elles-mêmes, mais aussi d'autres éléments cellulaires, et finalement conduire à la destruction de la cellule. Sans des défenses antioxydantes puissantes, le système se déséquilibre et dysfonctionne. Équilibres oxydatif et mitochondrial sont donc étroitement interdépendants et ne peuvent être dissociés.

Au quotidien, chacun d'entre nous peut et doit devenir un acteur majeur dans le maintien de son équilibre mitochondrial. Il ne faut pas attendre qu'il soit rompu pour intervenir. De nombreuses études montrent que l'équilibre oxydatif et la fonction mitochondriale sont très largement impactés par notre style de vie et notre alimentation. La pratique régulière d'un exercice physique ou de sport est largement bénéfique, même s'il est très intensif et de haut niveau. Le mode d'alimentation est lui aussi primordial. L'aspect nutritionnel est déterminant. Réguler ses fonctions oxydative et mitochondriale ne nous mettra pas, bien sûr, à l'abri de pathologies lourdes, mais réduira les facteurs de risques associés. De plus, en dehors d'épisodes pathologiques, notre bien-être s'en trouvera renforcé, notre santé également. Nous serons ainsi moins sujets aux tracas bénins du quotidien.

Il est donc important de faire connaître, non seulement aux acteurs de la santé mais plus largement auprès du grand public, l'importance des mitochondries et de leurs fonctions. Pour cette raison, des ouvrages de vulgarisation comme celui-ci sont nécessaires. Nous avons besoin de livres qui aident chacun d'entre nous, quelle que soit notre formation, à comprendre l'importance de cet organite cellulaire, qui en expliquent la structure et le fonctionnement, qui mettent en relief son importance médicale avec les pathologies qui résultent de son dysfonctionnement et enfin qui présentent des solutions thérapeutiques, des règles d'hygiène et de mode de vie.

P^r Sylvain Loric et D^r Marc Conti
INSERM U955 EQ7,
Institut Mondor de recherche biologique (IMRB),
Créteil, France

Chapitre 1

La Force : origines et évolution des mitochondries dans la physiologie humaine

« Sans les midi-chloriens, il n’y aurait pas de vie et l’on n’aurait pas connaissance de la Force. À tout instant, ils parlent en nous. Ils nous disent ce que veut la Force. Quand tu sauras faire silence en toi, tu percevras leur voix. »

La Guerre des étoiles : Épisode I - La Menace fantôme,
Qui-Gon Jinn à Anakin Skywalker

Il y a bien longtemps, dans une galaxie lointaine, existaient des formes de vie microscopiques intelligentes appelées midi-chloriens qui vivaient en symbiose avec les cellules de tous les êtres vivants. Lorsqu’ils étaient présents en nombre suffisant, les midi-chloriens permettaient à leur hôte d’accueil de percevoir l’omniprésence du champ d’énergie connu sous le nom de la Force. Le nombre de midi-chloriens présents chez un individu était lié à son potentiel, allant des niveaux humains normaux de 2 500 par cellule à des niveaux beaucoup plus élevés chez un Jedi. C’est le Jedi Anakin Skywalker qui en totalisait le plus grand nombre connu avec près de 20 000 par cellule.

Présents dans toute forme de vie, les midi-chloriens sont identiques dans tous les mondes vivants – en fait, les midi-chloriens sont indispensables à l’existence même de la vie. S’ils sont en nombre suffisant, ils permettront à leur hôte de détecter la Force, et cette connexion sera plus forte et calmera son esprit. Les midi-chloriens « parleront » à leur hôte et lui communiqueront la volonté de la Force.

Certains lecteurs, j'en suis sûr, vont penser : « Mais dans quoi nous embarque-t-il ? Il s'égaré. » Eh bien, les amateurs de science-fiction – et la ou les génération(s) ayant grandi avec *La Guerre des étoiles* – seront les mieux placés pour deviner que les midi-chloriens sont une création de George Lucas... Mais le sont-ils vraiment ?

Les midi-chloriens ont été imaginés pour la première fois par le réalisateur américain en 1977. Il donna alors quelques lignes directrices à son équipe, expliquant divers concepts de son univers. Entre autres, une explication des midi-chloriens (même si Lucas ne décida de présenter le concept qu'en 1999, date à laquelle il fut mentionné pour la première fois dans *La Menace fantôme*). Expliquer pourquoi certains étaient sensibles à la Force alors que d'autres ne l'étaient pas est une question restée sans réponse dans les premiers opus de *La Guerre des étoiles*.

Les midi-chloriens dans *La Guerre des étoiles : Épisode 1 – La Menace fantôme* illustrent le thème récurrent tout au long du film, celui des relations symbiotiques. Il est fascinant de constater que le concept des midi-chloriens fut librement inspiré des mitochondries, ces *organites* qui fournissent l'énergie aux cellules de notre monde bien réel. Tout comme les midi-chloriens, on pense que les mitochondries ont été autrefois des organismes séparés et sont, au fil du temps, devenues partie intégrante des cellules ; encore aujourd'hui, les mitochondries agissent dans une certaine mesure de façon autonome puisqu'elles ont leur propre ADN.

La plupart d'entre vous se rappellent certainement leurs cours de biologie où les mitochondries étaient décrites comme des « centrales énergétiques », ces minuscules générateurs vivant à l'intérieur des cellules et produisant quasiment toute l'énergie dont celles-ci ont besoin pour vivre. Suivant le type de cellules, elles sont une centaine, voire des milliers dans chacune des cellules. Elles utilisent l'oxygène de l'air que nous respirons pour transformer la nourriture que nous mangeons en énergie utile.

Quelques-uns parmi vous ont peut-être entendu parler de « l'Ève mitochondriale », expression basée sur le fait que l'on hérite des mitochondries de la mère. On peut remonter les lignées génétiques de l'enfant à la mère, puis à la grand-mère maternelle et continuer ainsi. L'Ève mitochondriale serait donc la mère de toutes les mères (on pense qu'elle a vécu en Afrique il y a plus de 170 000 ans, ce qui n'implique pas qu'elle fut le premier être humain, seulement qu'elle est l'ancêtre le plus lointain de toute l'humanité).

Nous pouvons ainsi remonter le lignage de nos ancêtres, chaque mitochondrie ayant un ADN (le matériel génétique) qui lui est propre, et transmis aux enfants seulement dans l'ovule maternel – et non dans le sperme paternel. L'ADN mitochondrial (ADNmt en abrégé) agit comme un patronyme génétique. Cependant, contrairement au nom de famille occidental transmis par le père (et qui change avec le mariage ou pour toute autre raison), l'ADNmt est inaltérable et incontestable. On peut ainsi retracer son hérédité par la lignée féminine. Il permet aussi de confirmer ou de contester un lien familial.

Cette particularité de l'ADNmt est très utile dans le cadre d'une enquête médico-légale (pour identifier un individu ou un cadavre), grâce à l'abondance de matériel génétique des cellules. Alors qu'il n'y a que deux copies d'ADN dans le noyau d'une cellule (appelé ADN nucléaire, ADNn en abrégé – le centre de contrôle de la cellule), il y a cinq à dix copies de ces gènes dans la mitochondrie. Dans le seul noyau de la cellule, on trouve normalement plusieurs centaines, voire milliers de mitochondries, ce qui signifie des milliers de copies du même ADNmt dans chaque cellule.

Sur le plan médical, il faut évoquer « la théorie mitochondriale du vieillissement », j'y reviendrai en détail page 55. Pour l'essentiel, cette théorie prétend que le vieillissement et bon nombre de maladies qui l'accompagnent sont causés par une lente dégradation de la qualité des mitochondries. En effet, durant le processus de respiration cellulaire – à savoir le moment où la mitochondrie assimile la nourriture que nous mangeons en utilisant l'oxygène que nous respirons – se forment des molécules réactives appelées *radicaux libres*. Ces radicaux libres vont endommager les structures adjacentes, incluant l'ADN de la cellule et des mitochondries.

Les radicaux libres attaquent l'ADN de chacune de nos cellules des dizaines de milliers de fois chaque jour. L'essentiel de ces lésions est pris en charge par un large mécanisme réparateur au cœur même de la cellule, mais il arrive que certaines de ces attaques causent des dommages irréversibles – des mutations génétiques définitives de l'ADN. Ces assauts sont continus et les mutations s'accumulent au cours de la vie. Lorsque l'altération atteint un certain seuil, la cellule meurt, et graduellement les tissus dégénèrent. Cette érosion régulière est responsable de la plupart des maladies dégénératives liées à l'âge et du processus de vieillissement lui-même.

du Soleil. Évidemment, nous sommes amenés à nous poser la question : « Pourquoi personne ne s'est-il encore approprié l'*Azotobacter* pour en faire une source d'énergie propre et biologique ? » Je ne peux pas être le seul à avoir ces idées à mille milliards de dollars !

Les bases de la mitochondrie

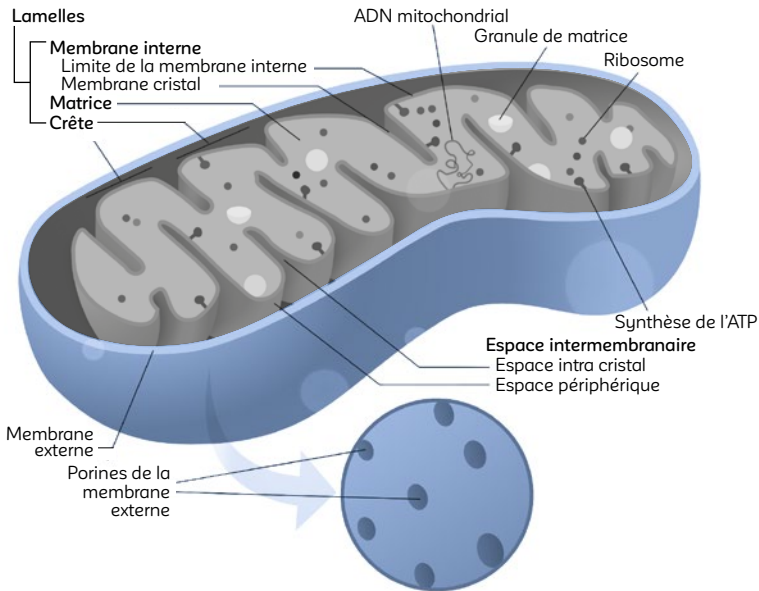


Figure 1.1. Structure d'une mitochondrie représentant l'architecture à double membrane, avec la membrane interne pliée plusieurs fois, augmentant sa surface.

La plupart des illustrations décrivent les mitochondries comme des bâtonnets, bien qu'elles soient capables de prendre de nombreuses autres formes. Elles sont, en effet, assez flexibles, peuvent se diviser en deux bactéries semblables, ou fusionner pour former des structures complexes. Des études montrent qu'elles ne restent pas immobiles, mais se déplacent constamment vers les zones où elles sont nécessaires. Leurs mouvements semblent être liés au réseau de microtubules (imaginez-les comme les os de la cellule, le « cytosquelette » qui donne sa forme à la cellule) et sont probablement transportés le long du réseau par des protéines dites motrices. Les cellules actives dans le métabolisme, telles que celles du cœur, des muscles et du cerveau, ont des milliers de mitochondries. La cellule ovocytaire (ovule) dispose de cent mille mitochondries. En revanche, les

CoQ10 (la molécule qui transfère les électrons des complexes I et II au complexe III) et l'oxygène, nous ne produirions que deux molécules d'ATP via la glycolyse. Vous avez ainsi un aperçu de l'importance des nutriments spécifiques dans le fonctionnement optimal des mitochondries. Chaque étape de la production d'ATP peut fonctionner de manière optimale si elle reçoit les nutriments appropriés. Sans eux, la cellule est obligée de produire de l'ATP de manière moins efficace, ce qui met en péril la cellule tout entière.

Production et renouvellement de l'ATP

Bien que la CoQ10 et la L-carnitine soient de puissantes combinaisons de nutriments pour la santé mitochondriale, aucune d'elles ne peut produire d'ATP si le corps n'a pas assez d'ADP (la matière première). Mais l'ADP n'apparaît pas comme par magie.

Dans des circonstances normales, ce renouvellement de l'ATP se produit des millions de fois par seconde dans nos cellules. Cependant, si l'apport en oxygène est réduit ou entravé, ou s'il existe un autre dysfonctionnement mitochondrial, la phosphorylation oxydative (production d'ATP dans les mitochondries) ralentit ou s'arrête, ce qui oblige la cellule à utiliser l'ATP plus rapidement qu'elle ne peut la remplacer (rappelez-vous que la phosphorylation oxydative est la principale productrice d'ATP – seules deux molécules d'ATP sont produites sans elle).

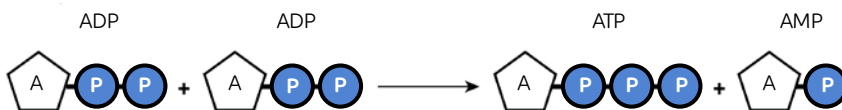


Figure 2.1. Production d'ATP par combinaison de deux ADP. C'est ce qu'on appelle la réaction de l'adénylate kinase ou réaction de myokinase, de laquelle est également produite l'AMP.

Lorsque ce phénomène se produit, les concentrations d'ATP dans la cellule diminuent, alors que celles d'ADP augmentent. Pour continuer à produire de l'ATP et pour rééquilibrer le ratio ADP/ATP, la cellule combine deux molécules d'ADP pour produire une ATP et une AMP (adénosine monophosphate) dans un processus appelé *réaction de l'adénylate kinase* ou *réaction myokinase*.

Tableau 2.1. Médicaments dont les effets provoquent des dommages mitochondriaux.

Type de médicament	Médicament
Médicament contre l'alcoolisme	disulfirame (Antabuse™)
Analgésique (anti-douleur) et anti-inflammatoire	acide acétylsalicylique (aspirine), paracétamol (Doliprane™, Efferalgan™, Dafalgan™), diclofénac (Voltaren™, Voltarol™, Diclon™, Dicloflex Difen™, Cataflam™), fénoprophène (Nalfon™), indométhacine (Indocin™, Indocid™, Indochron E-Rm™, Indocin-SR™), naproxène (Aleve™, Naprosyn™)
Anesthésiant	bupivacaïne, lidocaïne, propofol
Médicament contre l'angine de poitrine	perhexiline, amiodarone (Cordarone™), diéthylaminoéthyl hexestrol (DEATH)
Anxiolytique	alprazolam (Xanax™), diazépam (Valium™, Diastat™), barbituriques, amobarbital (Amytal™), aprobarbital, butobarbital, butalbital (Fiorinal™), hexobarbital (Sombulex™), méthylphénobarbital (Mebaral™), pentobarbital (Nembutal™), phénobarbital (Luminal™), primidone, propofol, sécobarbital (Seconal™), talbutale (Lotusate™), thiobarbital
Antiarythmique	amiodarone (Cordarone™)
Antibiotique	tétracycline, antimycine A, fluoroquinolone (Cipro™, Factive™, Levaquin™, Avelox™, Noroxine™, Floxine™)
Antidépresseur	amitriptyline (Lentizol™), amoxapine (Asendis™), citalopram (Cipramil™), fluoxétine (Prozac™, Symbyax™, Sarafem™, Fontex™, Foxétine™, Ladose™, Fluctin™, Prodep™, Fludac™, Oxétine™, Seronil™, Lovan™)
Neuroleptique	chlorpromazine, fluphénazine, halopéridol, rispéridone, quétiapine, clozapine, olanzapine
Cancer (médicaments utilisés en chimiothérapie)	mitomycine C, profiromycine, adriamycine (également appelée doxorubicine et hydroxydaunorubicine et incluse dans les schémas de chimiothérapie suivants : ABVD, CHOP et FAC)

avec une acylcarnitine provenant de l'espace intermembranaire.

Une fois à l'intérieur de la matrice, les réactions s'inversent ; l'acylcarnitine réagit avec la CoA libre et forme l'acyl-CoA et la carnitine libre correspondante. Ensuite, l'acide gras à chaîne longue (en tant qu'acyl-CoA) peut entrer dans le processus de la bêta-oxydation des acides gras et produire de l'acétyl-CoA, qui au final génère de l'ATP (voir figure 3.1). Étant donné que ni l'acyl-CoA ni les acides gras libres ne peuvent traverser la mitochondrie interne tout seuls, le rôle de la L-carnitine et des carnitines acyltransférases dans le métabolisme des acides gras est vital.

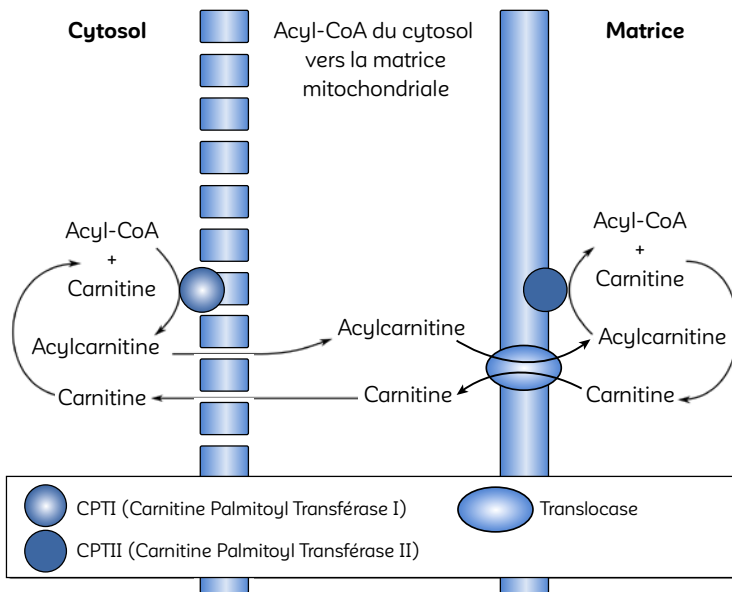


Figure 3.1. Schéma du rôle de la L-carnitine dans le transport des acides gras (désigné comme un groupe “acyle”) à travers la membrane mitochondriale interne. Les acides gras à chaîne longue ne peuvent pas traverser les membranes mitochondriales externes ou internes, et ils ont besoin d’un transporteur : la L-carnitine. Ce schéma montre également comment la coenzyme A (CoA) est impliquée dans le processus et illustre comment la L-carnitine aide à gérer l’homéostasie de la CoA.

Le métabolisme de l'acide lactique

Un autre rôle important de la L-carnitine est d'éliminer l'accumulation d'acide lactique. Comme nous l'avons vu précédemment, l'acide lactique, ou lactate, est un produit dérivé du métabolisme anaérobie (quand il n'y a pas assez d'oxygène pour la phosphorylation oxydative, ou quand la production d'énergie doit se faire très rapidement).

Table des matières

PRÉFACE	7
CHAPITRE 1 – LA FORCE : ORIGINES ET ÉVOLUTION DES MITOCHONDRIES DANS LA PHYSIOLOGIE HUMAINE	11
Quelques notions de biologie cellulaire	15
L'évolution de la cellule eucaryote	19
Les mitochondries : l'incarnation de la Force	22
Les bases de la mitochondrie	25
Les bases de la respiration cellulaire et de la phosphorylation oxydative.....	26
Un jeu de « patate chaude » : la chaîne de transport d'électrons (ETC).....	28
L'ATP synthase ou le couplage de l'ETC avec la phosphorylation oxydative.....	34
L'ADN mitochondrial : une curieuse relique du passé	37
Un signal radical : l'aspect positif des radicaux libres.....	42
Mutations mitochondriales : le début de la fin	45
Un signal radical mortel	46
Vieillesse : théories abandonnées.....	51
La théorie mitochondriale du vieillissement	55
L'allongement de la durée de vie chez les mammifères.....	62
Les maladies dégénératives et leur fin éventuelle	63
Attention, ça va chauffer : la dissociation du gradient de protons	66
CHAPITRE 2 – LE CÔTÉ OBSCUR DE LA FORCE. LES PROBLÈMES DE SANTÉ LIÉS AU DYSFONCTIONNEMENT MITOCHONDRIAL	71
Tour d'horizon rapide de la bioénergétique	72
Nourriture et oxygène : les ingrédients pour produire de l'énergie	74
Production et renouvellement de l'ATP	76
Le rôle des mitochondries dans les maladies cardiovasculaires	79
Le rôle des mitochondries dans le système nerveux, le cerveau et la santé cognitive.....	83

L'implication des mitochondries dans la neurodégénérescence.....86

La dépression.....94

Le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité :
restons concentrés sur les mitochondries95

Syndrome de fatigue chronique, encéphalomyélite myalgique
et fibromyalgie.....97

Le diabète de type 299

Le diabète mitochondrial.....102

Dommages et maladies mitochondriales provoqués par les médicaments ..103

La maladie mitochondriale.....107

Quand la maladie mitochondriale
est la maladie primaire113

Traitement de la maladie mitochondriale.....116

Les mitochondries, le vieillissement de la peau et les rides120

Infertilité et mitochondrie.....121

Maladies oculaires.....126

Les cellules souches ont besoin de mitochondries saines127

Cancers : comprendre les causes nous rapproche
un peu plus de la solution128

Le vieillissement : une maladie ?132

**CHAPITRE 3 – PRÉSERVER LA FORCE. FACTEURS NUTRITIONNELS ET MODES DE VIE
POUR AMÉLIORER LA SANTÉ MITOCHONDRIALE.....135**

Comment font les oiseaux ?135

Le D-ribose.....140

Pyrroloquinoline quinone (PQQ)147

La coenzyme Q10.....153

La L-carnitine.....162

Le magnésium166

L'acide alpha-lipoïque168

La créatine.....170

Les vitamines du groupe B.....172

Le fer176

Le resvératrol et le ptérostilbène177

Les régimes cétogènes et la restriction calorique.....178

Massage et hydrothérapie.....185

Cannabis et phytocannabinoïdes186

Exercice et activité physique.....	189
En conclusion.....	193
REMERCIEMENTS	195
GLOSSAIRE	197
BIBLIOGRAPHIE	205
CRÉDIT ILLUSTRATIONS	273
INDEX	275