

Il s'agit ici d'un moment de prise de conscience qui a ouvert la porte à des années de réflexion ultérieures. Plus les années passaient, plus les écrits de Grothendieck se concentraient autour de la seule question de « l'existence dans notre univers de souffrance, d'humiliations, de victimes ». Pourquoi tant de misère humaine ? D'une manière qui me semble unique au monde, il relie directement ce phénomène à l'aveuglement de la psyché humaine vis-à-vis des causes profondes de cette misère, dont la connaissance risque de faire déchoir une belle « image de soi » et déstabiliser ceux dont le Moi est construit sur cette image, les laissant en proie à des peurs innombrables. Pour tous les humains qui ne sont pas des mutants (mais heureusement, des mutants existent un peu partout), rien n'est d'une importance aussi primordiale que la protection de l'image de la moindre égratignure. « C'est surtout ça, Leila, » m'a-t-il écrit, « la "misère humaine" dont je parle, votre misère : cette impuissance-là à reconnaître en soi, ne serait-ce que le moindre bout de vanité, de ridicule, de mensonge. »

La vraie nature de l'horreur

Qui étudie la souffrance humaine au XX^e siècle ne peut ignorer la Shoah. Grothendieck aborde le sujet après un long périple personnel. Il semblerait que, s'il savait depuis des décennies que son père avait été déporté en 1942 à Auschwitz, où il a trouvé la mort, c'est seulement dans les dernières années de sa vie que cet événement a pris pour lui un sens intime, personnel. Peut-être est-ce le volume listant les convois des déportés de France, qu'un ami lui avait apporté, qui déclencha cet éveil. Ce volume contenait, parmi tant d'autres, le nom de son père, Sascha Schapiro (dit Tanaroff). Il a eu un fort impact sur Grothendieck, qui s'est mis à recopier, chaque jour, quelques-uns des noms de ces victimes de la déportation, pas tant pour les sauver de l'oubli que pour inscrire leurs souffrances dans sa chair, ou dans son âme. C'est à ce moment qu'il semble ressentir pour la première fois que le judaïsme – celui de son père ne semble pas l'avoir intéressé auparavant – recelait peut-être un véritable sens, un sens qui le concernait, lui. Dans une lettre à une ancienne amie, il écrit :

Sachez que pour moi [...] « être juif » ne m'a jamais posé problème, pas plus qu'être

allemand, ou (une fois « naturalisé ») français, après avoir été apatride une trentaine d'années durant. Par contre, j'ai appris l'existence d'un peuple juif, il y a moins d'un an. Et que mon destin est lié de près à celui de ce peuple, sur lequel j'ai des clefs, et des lumières...

Si la réalité des victimes de la Shoah l'a profondément frappé, les textes qu'il s'est mis à lire sur le sujet, en revanche, l'ont peu impressionné. Comme beaucoup de gens, des survivants de la Shoah en particulier, il trouvait que les écrits qui lui tombaient sous la main ne parvenaient absolument pas à communiquer la vraie nature de l'horreur, que le public non plus ne voulait pas vraiment savoir. Ainsi, il crache sur les œuvres destinées à « un grand public distingué, à présent grand consommateur de Shoah-et-tout-ça » :

Un « public Shoah », qui en demande et en redemande, né comme par enchantement dans la foulée du Mémorial. Public friand, nous voilà ! (merci, merci ! Militants de la Mémoire), après 40 ans d'indifférence honteuse au scandale et à la honte de la Shoah, et au scandale et à la honte, pires, de l'après-Shoah : l'impunité des « bourreaux nazis » et de leurs prête-main français, et (inséparable de celle-ci) le silence pudique de tous sur le sort des victimes. Comme on se cacherait, chut ! d'une maladie honteuse, la plus honteuse des maladies : avoir subi, humiliés, sans défense, mépris, violence, massacre – et à présent, le silence pudique...

Ce passage réunit à lui seul les traits les plus saillants de la pensée grothendieckienne : l'horreur, c'est mal, mais la capacité humaine – individuelle ou collective – d'accepter toutes les horreurs sans se livrer à une insurrection totale qui y mettrait fin une fois pour toutes est un mal encore bien pire. Cette pensée représente la conclusion logique de la vie ratée de son père, anarchiste militant qui avait consacré sa vie à changer le monde, et qui y croyait dur comme fer jusqu'à ce que l'impossibilité évidente de sa tentative ne le réduise au désespoir.

Peut-être, tout comme lui, Grothendieck a-t-il tenté l'impossible. Mais la tentative est d'une telle puissance et d'une telle justesse que nul ne peut y rester tout à fait indifférent après en avoir pris connaissance. Poésie, allégorie, érotisme, plaidoyers, correspondance, autobiographie – autant d'efforts désespérés pour communiquer les vérités qu'il voyait à un monde qui se fermait à lui –, c'est cela, l'héritage littéraire d'Alexandre Grothendieck. ■

■ L'AUTEURE



Leila SCHNEPS est directrice de recherche du CNRS à l'Institut de mathématiques de l'université Pierre-et-Marie-Curie, à Paris.

La misère humaine est l'impuissance à reconnaître en soi ne serait-ce que le moindre bout de mensonge

■ À ÉCOUTER

Une conférence donnée par Alexandre Grothendieck au CERN en 1972 sur le thème : « Allons-nous continuer la recherche scientifique ? » <http://bit.ly/2aDwl9T>.

Aux origines génétiques de l'obésité

Richard Johnson et Peter Andrews

Selon une hypothèse émise en 1962, un gène favorisant le stockage des graisses a aidé nos lointains ancêtres à traverser les périodes de disette et expliquerait la pandémie actuelle d'obésité et de diabète. Les chercheurs pensent avoir identifié ce « gène d'épargne ».



L'ESSENTIEL

- Le refroidissement du climat européen il y a 16 millions d'années a fait disparaître les forêts où vivaient les grands singes européens.
- Une mutation du gène codant l'enzyme uricase aurait aidé ces animaux à stocker des graisses et, ainsi, à survivre.
- Ce gène s'est transmis aux hominidés et nous prédisposerait aujourd'hui à l'obésité et au diabète.
- Consommer moins de fructose devrait nous aider à lutter contre l'obésité et ses complications.

© Gettyimages/Kelly/Mooney Photography

En 1962, le généticien américain James Neel s'attaque à l'épineuse énigme du diabète de type 2. Pourquoi cette maladie se traduisant par des concentrations anormalement élevées de glucose dans le sang existe-t-elle ? S'il est d'origine génétique, ce diabète n'aurait-il pas dû disparaître avec les porteurs des gènes défectueux ? se demande Neel. Nos ancêtres ne pouvant le traiter, il aurait dû affecter la reproduction de ses porteurs, qui n'auraient pas dû le transmettre. Bref, la sélection naturelle aurait dû éliminer le diabète de type 2 et sa prévalence – le pourcentage de gens atteints – n'aurait jamais dû augmenter.

Neel a passé beaucoup de temps à étudier des populations indigènes qui, bien qu'elles soient présumées porteuses du variant du gène lié au diabète de type 2, ne comptent presque pas d'obèses (l'obésité augmente le risque de développer un diabète de type 2). Le contraste entre ces peuplades et les sociétés développées lui suggéra une hypothèse. Des disettes assez sévères pour entraîner une famine durable

s'étaient sûrement produites dans le passé ; au cours de ces périodes, les porteurs d'un variant de gène qui rend l'organisme particulièrement « efficace dans l'absorption ou l'utilisation des aliments » stockaient, sous forme de graisse, une grande partie des rares calories. Ce supplément de graisse aurait conféré aux porteurs de ce gène – dit « gène d'épargne » ou « gène économe » – un avantage en cas de famine. Durant les périodes d'abondance, comme c'est le cas de nos jours, ce caractère conduirait à un excès de poids et donc au diabète.

Le gène d'épargne, une idée cinquantenaire

L'hypothèse émise par Neel a été contestée, mais depuis un demi-siècle, elle perdure sous une forme ou une autre. Nous venons de la réexaminer et nous avons trouvé des raisons de la confirmer, pour l'essentiel. Toutefois, nous ne plaçons pas sa logique dans le passé humain, mais plutôt dans un lointain passé hominoïde, où vivaient des grands singes ancêtres des hominidés. Si



nous avons raison, alors notre approche éclairera l'émergence du genre *Homo* et désignera un gène particulièrement délétère, puisqu'il serait responsable de nombreuses pathologies modernes...

L'idée que notre organisme pourrait être génétiquement programmé pour stocker les graisses, de sorte que notre trop riche alimentation entraînerait la surexpression du gène d'épargne, a suscité d'intenses recherches. Les chercheurs se sont avant tout efforcés d'identifier le gène d'épargne supputé par Neel, ce gène censé être à l'origine du diabète, de l'hypertension (pression artérielle élevée), de la stéatose hépatique (présence de graisse dans les cellules du foie) non alcoolique et des maladies cardiaques.

Une histoire de changement climatique

Selon les détracteurs de l'hypothèse de Neel, les périodes de disette traversées par nos ancêtres humains étaient trop rares et trop brèves pour que des gènes favorisant le stockage des graisses soient sélectionnés. Par ailleurs, pointent-ils, aucun gène d'épargne n'a été identifié avec certitude pour le moment.

Neel et ses contemporains pensaient qu'un gène d'épargne était apparu à l'époque où les premiers humains parcouraient les plaines de l'Afrique de l'Est. L'histoire de notre lignée débute cependant beaucoup plus tôt, à une époque où les grands singes hominoïdes qui allaient donner les humains étaient encore relativement nouveaux. Or il s'agit d'une histoire pleine de crises climatiques, de famines et d'adaptations pour la survie.

Les premiers grands singes hominoïdes se seraient séparés du rameau simien il y a quelque 26 millions d'années, en Afrique de l'Est probablement. Du moins est-ce l'âge des plus anciens fossiles de *Proconsul*, le plus connu des hominoïdes anciens. Ces premiers hominoïdes étaient des quadrupèdes vivant la plupart du temps dans les arbres, comme les singes. Mais ils avaient un grand corps sans queue ainsi qu'un crâne, donc un cerveau, plus grand que celui de leurs cousins simiens.

■ LES AUTEURS



Richard J. JOHNSON est professeur de médecine à l'université du Colorado, aux États-Unis.

Peter ANDREWS est chercheur émérite au Muséum d'histoire naturelle de Londres et professeur au département d'anthropologie de l'University College de Londres.

Cette mutation apparue il y a des millions d'années aurait aidé des espèces ancestrales à résister aux hivers devenus froids et secs

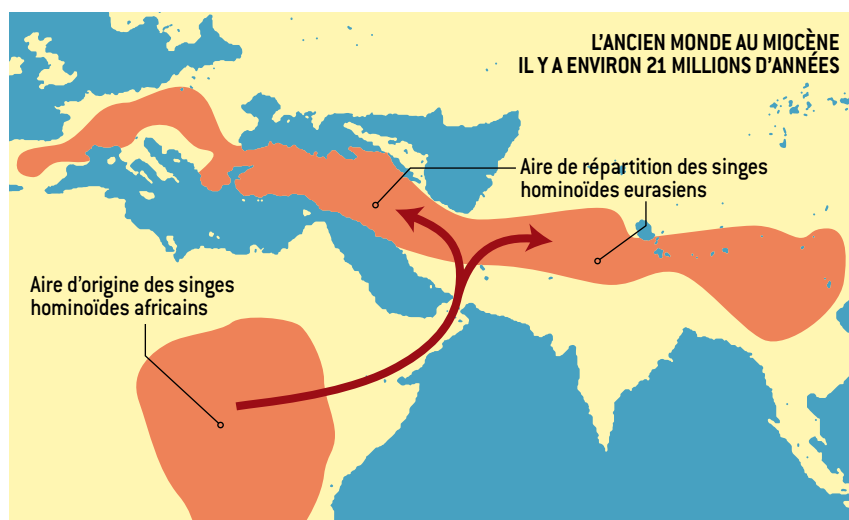
L'Afrique était alors une étendue tropicale couverte de forêts d'arbres à feuilles caduques plus ou moins humides. Les hominoïdes s'y nourrissaient surtout de fruits et le registre fossile nous apprend qu'ils s'étaient diversifiés en 14 espèces différentes.

Le climat terrestre, toutefois, s'est peu à peu refroidi. Des calottes polaires se sont formées, ce qui a abaissé le niveau de l'océan mondial. Il y a quelque 21 millions d'années, le continent insulaire qu'était alors l'Afrique s'est rattaché à l'Eurasie par toute une série de ponts terrestres (voir la figure page ci-contre). Les fouilles effectuées en Turquie, en Allemagne et en Espagne par nombre de paléontologues (dont l'un de nous) montrent que des girafes, des éléphants, des antilopes et même des oryctéropes (des mammifères termitivores) ont migré d'Afrique en Eurasie. Des grands singes ont accompagné ces migrations, tels *Griphopithecus* et *Kenyapithecus*, dont on a retrouvé des traces près de l'actuel village turc de Pasalar.

Après leur arrivée en Eurasie, les grands singes ont d'abord prospéré dans les forêts subtropicales d'arbres à feuilles persistantes et les bois humides d'arbres à grandes feuilles, c'est-à-dire partout où il y avait des fruits en abondance. Ils se sont diversifiés en 8 espèces d'au moins 5 genres, dont *Dryopithecus* et *Ankarapithecus*. À partir des dépôts vieux de 16,5 millions d'années de Pasalar, Peter Andrews et ses collègues ont montré que le climat ressemblait à celui du nord de l'Inde actuelle, qui comporte des moussons d'été suivies de longues sécheresses et d'hivers frais sans gelées.

Ensuite, à mesure que se poursuivait le refroidissement de la Terre, le climat est devenu plus sec. La forêt s'est progressivement transformée en savane, tandis que les fruits se sont raréfiés pendant l'hiver. Les fouilles de Peter Andrews, dans les années 1980 et 1990, suggèrent que les espèces fossiles de grands singes vivaient davantage au sol que dans les arbres. Cela les aurait amenés à parcourir des territoires plus étendus. D'après l'étude de l'usure de dents fossiles et de l'épaississement de leur émail, ces grands singes affamés se sont rabattus sur d'autres aliments que les fruits, tels les tubercules et les racines.

Puis est venu un temps où les grands singes eurasiatiques ont beaucoup souffert



AU DÉBUT DU MIOCÈNE, il y a quelque 23 millions d'années, l'Afrique est insulaire, mais les forces tectoniques sont sur le point de la raccorder à l'Eurasie. De nombreuses espèces africaines migrent alors vers le nord, dont plusieurs espèces de grands singes hominoïdes. Une douzaine de millions d'années plus tard, certains de leurs descendants, qui se sont adaptés à un climat de plus en plus froid et sec en acquérant une meilleure capacité à stocker les graisses, migreront vers l'Afrique, où naîtra le genre humain.

de la faim en hiver. À Pasalar, Peter Andrews et Jay Kelley, aujourd'hui à l'université d'État de l'Arizona, ont découvert des fossiles de jeunes *Kenyapithecus kizili* dont les incisives présentent des striations révélatrices de périodes intermittentes de stress alimentaire ou de famine. D'autres paléontologues ont décrit ces mêmes striations dentaires sur *Dryopithecus*, un hominoïde qui, il y a entre 12 et 9 millions d'années, vivait dans le bassin de Vallès-Penedès en Espagne. Il s'est alors mis à faire de plus en plus froid, de sorte qu'il y a environ 7 millions d'années, les derniers grands singes eurasiatiques ont disparu.

Le gène d'épargne serait celui de l'uricase

C'est ce qu'il semblait du moins. Depuis, les indices fossiles nous suggèrent d'une part que certains grands singes européens auraient migré vers l'Asie, où ils sont devenus les ancêtres des gibbons et des orangs-outangs, et d'autre part que d'autres seraient retournés en Afrique, où ils auraient évolué pour donner les grands singes africains, puis les hominidés, puis les humains. *Kenyapithecus kizili* était peut-être une espèce de grand singe européen qui a migré d'Eurasie en Afrique. Ses dents et ses mâchoires sont en effet similaires à celles de *Kenyapithecus wickeri*, un grand singe qui a vécu en Afrique 2 millions d'années après *Kenyapithecus kizili*.

Les indices d'un grand refroidissement climatique en Europe il y a quelque 15 millions d'années et les constatations que l'on peut faire en génétique humaine nous ont conduits à relancer l'idée du gène

d'épargne. Nous proposons de l'identifier au gène qui, chez de nombreux animaux, code l'enzyme uricase. Ce gène est en effet muté chez tous les hominidés modernes (gorilles, orangs-outangs, chimpanzés, bonobos et humains), ce qui inhibe la synthèse de cette enzyme, aussi nommée urate oxydase. En outre, tous les hominidés ont la même forme mutante du gène, ce qui indique qu'ils l'ont hérité d'un ancêtre commun.

En se fondant sur la théorie de l'horloge moléculaire, c'est-à-dire sur l'idée que les mutations génétiques s'accumulent dans une lignée à un rythme constant, Naoyuki Takahata, du SOKENDAI (Collège doctoral de recherche avancée) à Hayama au Japon, et des collègues, ainsi qu'Eric Gaucher de l'Institut de technologie de Géorgie à Atlanta, ont estimé que cet ancêtre commun à tous les hominidés aurait vécu il y a entre 17 et 13 millions d'années – c'est-à-dire à l'époque où les grands singes européens luttèrent pour survivre aux famines hivernales.

Par ailleurs, une mutation différente a aussi réduit au silence le gène de l'uricase chez les ancêtres des gibbons, qui vivaient à la même époque, en Europe comme en Asie probablement. Ces constatations laissent penser que l'inactivation de l'uricase a favorisé la survie des anciens grands singes européens au cours des famines. Mais de quelle façon ?

Un élément de réponse provient de recherches sur l'origine de l'hypertension artérielle et des maladies cardiaques. Quelle est la fonction biologique de l'uricase ? Chez la plupart des animaux, cette enzyme catalyse la décomposition de l'acide urique. Cette molécule, de formule brute

$C_5H_4N_4O_3$, est l'un des déchets organiques produits au cours de la métabolisation des aliments, c'est-à-dire de leur conversion en énergie et en nutriments cellulaires. Chez les grands singes, la mutation du gène codant l'uricase aurait modifié l'enzyme de telle façon qu'elle serait devenue non fonctionnelle. La conséquence en est une accumulation d'acide urique dans le sang.

Une mutation qui favorise l'acide urique

Dans les conditions normales de vie, cette accumulation peut devenir pathologique, puisque l'acide urique excédentaire peut précipiter et former des cristaux dans les articulations (ce qui est à l'origine de la goutte) ou dans les reins (ce qui produit des calculs rénaux). Toutefois, comme ceux des autres hominidés, les organismes humains sont normalement capables d'évacuer assez efficacement l'acide urique par les urines, de sorte que la mutation du gène en question n'a pour effet que d'augmenter modérément le taux d'acide urique. De fait, les grands singes africains ont des taux d'acide urique légèrement supérieurs à ceux des autres animaux, tout comme les ethnies ayant conservé leur mode de vie traditionnel, tels les Yanomamis, une population indigène d'Amazonie.

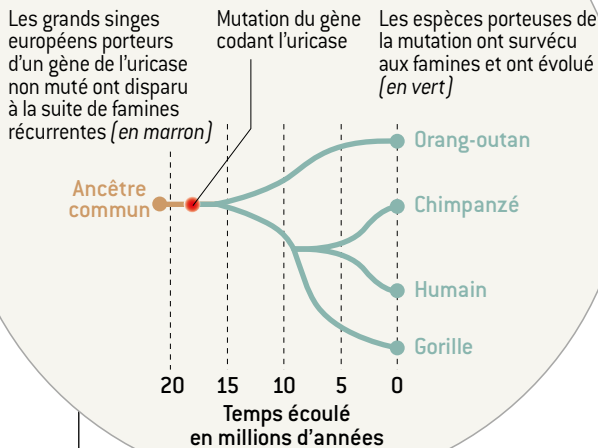
Dans les sociétés où prévalent des régimes alimentaires occidentaux et des habitudes sédentaires, les taux moyens d'acide urique sont en augmentation. Les personnes obèses ou cardiaques présentent aussi des taux sanguins d'acide urique supérieurs à ceux de personnes minces et en bonne santé ; elles ont aussi des taux

LA LOINTAINE MUTATION QUI A SAUVÉ NOS ANCÊTRES HOMINOÏDES

D'après les auteurs, la mutation du gène codant l'enzyme uricase s'est produite il y a des millions d'années chez une espèce ancestrale de grands singes européens. Cette mutation aurait aidé cette espèce à survivre aux famines qui se multipliaient à cause d'un refroidissement climatique, tandis que les autres espèces de grands singes européens s'éteignaient. Les survivants ont fini par quitter l'Europe pour se réfugier en Afrique et en Asie du Sud-Est, où ils ont

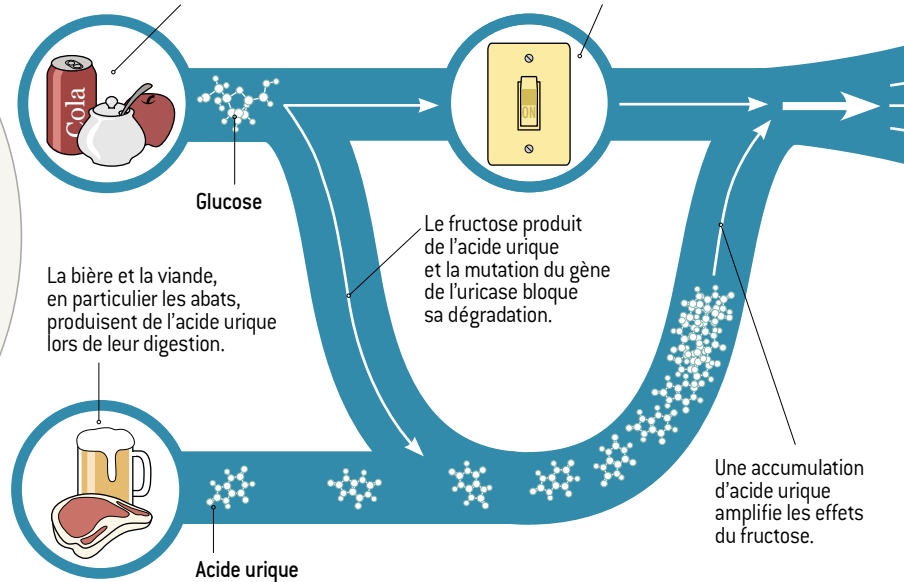
transmis la mutation à leurs descendants, dont les humains font partie. La mutation du gène codant l'uricase a favorisé la survie lors des périodes de famine parce qu'elle amène l'organisme à stocker des calories sous la forme de graisses plutôt que de les brûler tout de suite. Lorsque la nourriture est disponible en abondance, comme aujourd'hui, cette mutation contribuerait à l'obésité et aux maladies qui lui sont associées, tel le diabète de type 2.

Le « gène d'épargne » est apparu chez les grands singes



La consommation de fruits augmente les niveaux de fructose dans le sang et le foie ; les aliments riches en saccharose ou le sirop de maïs, riche en fructose, entraînent des pics de concentration.

Des niveaux élevés de fructose actionnent un mécanisme qui déclenche le stockage des graisses et augmente la concentration de glucose dans le sang (la glycémie) ainsi que la pression artérielle.



sanguins élevés de cholestérol et de triglycérides (graisses).

Afin d'identifier statistiquement lesquelles de ces substances entraînent des pathologies cardiovasculaires, les auteurs de la très influente étude de Framingham (*Framingham Heart Study*), aux États-Unis, ont suivi les mêmes patients pendant des décennies. En 1999, ils rapportaient qu'un niveau élevé d'acide urique ne provoque pas, en soi, de maladie. Selon eux, la responsable serait plutôt l'hypertension artérielle, une pathologie qui, en plus d'augmenter le risque cardiaque, accroîtrait par ailleurs le taux d'acide urique.

Richard Johnson, l'un de nous, était gêné par cette conclusion, car les auteurs de l'étude de Framingham ont omis d'appliquer un principe de base de la méthodologie biologique : ils n'ont pas vérifié leur thèse sur des animaux de laboratoire. Marilda Mazzali, une collaboratrice de Richard Johnson, a comblé cette lacune expérimentale.

L'équipe de ce dernier avait établi il y a quelques années que l'apparition chez le rat de microlésions rénales peut provoquer de l'hypertension artérielle. À l'aide d'une substance bloquant l'uricase, Marilda Mazzali a cherché à savoir si une hausse des niveaux d'acide urique augmente la pression artérielle et nuit à la fonction rénale. Lors d'expériences précédentes, aucune microlésion rénale n'était apparue. Nous nous attendions donc à ce que l'augmentation du taux sanguin d'acide urique n'ait pas d'effet sur les reins, ni sur la tension artérielle.

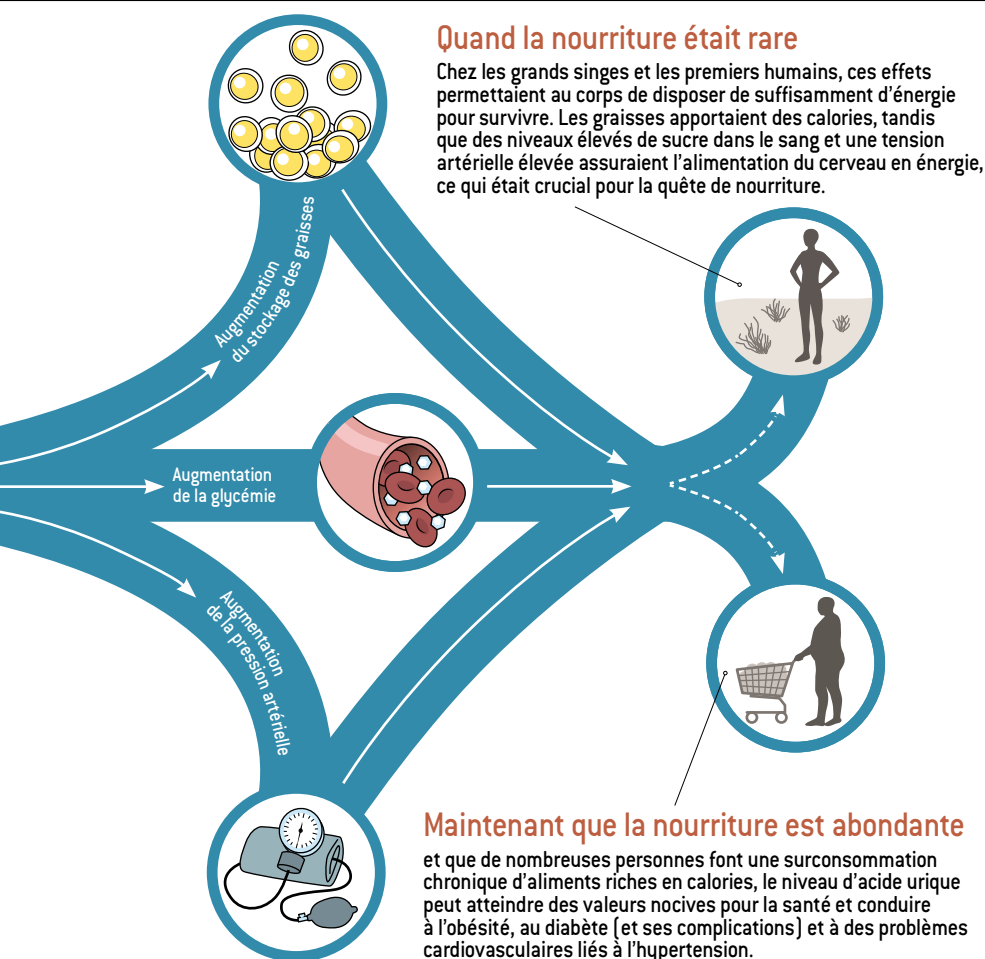
L'acide urique, facteur d'hypertension

Aussi est-ce avec beaucoup de surprise que nous avons appris que les rats de Marilda Mazzali avaient développé de l'hypertension. L'équipe de Richard Johnson a alors mené toute une série d'études afin de le

vérifier. Les chercheurs ont identifié deux mécanismes qui contribuent à l'hypertension. Ils ont tout d'abord constaté que l'acide urique entraîne rapidement un stress oxydatif, un ensemble de réactions biochimiques provoquant une vasoconstriction des vaisseaux sanguins et, ainsi, une augmentation de la pression artérielle. Une diminution du niveau d'acide urique inverse cet effet.

L'autre mécanisme identifié est le suivant : un excès prolongé d'acide urique entraîne une lésion et inflammation légères, mais durables, des reins. Cela les rend moins aptes à évacuer les sels, ce qui a pour effet d'augmenter la pression artérielle. Cet effet peut être inversé par un régime pauvre en sel, mais pas en diminuant le niveau d'acide urique.

Afin de savoir si l'organisme humain réagit de la même façon à un taux élevé d'acide urique, Richard Johnson et Daniel Feig, un néphrologue pédiatrique travaillant



Pendant ces phases de leur vie, les oiseaux et les mammifères basculent naturellement dans un état prédiabétique. Leur sang s'enrichit en sucre. La digestion des glucides produit en effet du glucose, qui s'accumule dans le sang. Le pancréas réagit en libérant de l'insuline, qui indique au foie et aux muscles de convertir ce glucose en acides gras, triglycérides et glycogène, molécules qui stockent l'énergie. Lorsque la nourriture se fait rare, les animaux doivent continuer à s'alimenter afin de survivre, et pour ce faire leur cerveau a besoin d'un apport régulier de glucose. C'est pourquoi le métabolisme des écureuils, des passereaux et de tous les animaux en état de sous-nutrition change afin de rendre les cellules de l'organisme insensibles à la stimulation par l'insuline. Cette «résistance à l'insuline» leur permet de maintenir assez de glucose dans le sang pour alimenter le cerveau.

Du fructose à l'obésité

Conscients de cela, Richard Johnson et d'autres chercheurs ont supposé l'existence d'un mécanisme de déclenchement de l'accumulation des graisses dans l'organisme et son entrée en état prédiabétique. Les oiseaux, les ours et les orangs-outangs se gavent de fruits pour stocker des graisses en vue de la mauvaise saison, il a supposé que le signal actionnant cet interrupteur pourrait être le fructose, le sucre des fruits.

Takuji Ishimoto et Miguel Lanaspá, deux chercheurs du laboratoire de Richard Johnson, ont alors mené des expériences qui ont confirmé cette hypothèse. En effet, des souris soumises à un régime riche en fructose mangent plus et bougent moins que les autres, tout en tendant à accumuler des graisses. Cette accumulation se produit en partie parce que le fructose atténue l'effet de l'hormone de la satiété – la leptine –, qui indique au cerveau qu'il est temps d'arrêter de manger.

Contrairement à ce qui est le cas pour d'autres sucres, la dégradation du fructose au sein des cellules produit de l'acide urique. Richard Johnson s'est donc demandé si l'acide urique serait le médiateur de certains effets du fructose. Dans le même laboratoire, Takahiko Nakagawa a donc soumis des rats à un régime riche en fructose et a administré de l'allopurinol à la moitié d'entre eux, pour abaisser leur niveau d'acide urique. Il a constaté que la

à l'École de médecine de Baylor, à Houston, ont mesuré les taux d'acide urique d'adolescents obèses, à qui on venait de diagnostiquer de l'hypertension. À leur grande surprise, ils ont constaté que chez 90 % de ces jeunes patients, le taux d'acide urique était élevé. Dans le cadre d'un essai clinique, ils ont alors traité 30 de ces patients à l'aide d'allopurinol, un hypo-uricémiant, c'est-à-dire un médicament qui abaisse le taux d'acide urique, mis au point pour soigner la goutte. Chez 85 % de ces jeunes gens dont les taux d'acide urique avaient notablement baissé, l'allopurinol a rétabli une pression artérielle normale.

Richard Johnson et Daniel Feig ont publié leurs résultats en 2008 et, depuis, d'autres études pilotes les ont reproduits. Toutefois, une vaste étude clinique sera nécessaire pour établir clairement qu'une réduction médicamenteuse du taux d'acide urique corrige une hypertension artérielle nouvellement diagnostiquée.

Comme l'hypertension semble résulter de l'obésité et de l'inactivité, Richard Johnson s'est demandé si l'acide urique entraînerait non seulement de l'hypertension, mais aussi le surpoids lui-même. Il a donc décidé d'examiner de quelle façon nos ancêtres lointains – qu'il s'agisse de petits mammifères comparables à des rongeurs ou de grands singes – ajustaient leur métabolisme lorsqu'ils étaient confrontés à des périodes d'abondance ou au contraire de disette.

Dans la nature, quand la disette devient famine, ce sont les plus gras qui survivent. De façon générale, les mammifères tendent à accroître leurs réserves de graisses afin d'augmenter leurs chances de survivre à l'hiver. De même, les oiseaux engraisent pour résister aux longs hivers rigoureux ou pour effectuer une longue migration. Ainsi, ces animaux se gavent instinctivement quand ils sentent approcher des périodes difficiles.

pression artérielle de ces rats diminuait, ce qui confirmait les précédents résultats de l'équipe. En même temps, l'allopurinol avait pour effet de faire disparaître plusieurs caractéristiques du syndrome métabolique, un ensemble de symptômes incluant un bas taux de lipoprotéine de haute densité (HDL, le « bon cholestérol »), une forte concentration sanguine de glucose et de triglycérides (graisses), un excès de graisse abdominale et de l'hypertension.

Et dans une étude distincte portant sur des cellules humaines de foie cultivées en laboratoire, les chercheurs ont montré qu'une réduction du taux d'acide urique tend à empêcher les cellules de transformer le fructose en graisses. Cela implique qu'un niveau plus élevé d'acide urique facilite cette transformation.

Un tableau clair se dessine ainsi. Une alimentation riche en fructose actionne le déclencheur d'engraissement, et l'absence d'uricase fonctionnelle chez les grands singes et les humains conduit à des niveaux élevés d'acide urique, ce qui amplifie les effets du fructose. Cette chaîne amplificatrice entraînerait un dysfonctionnement métabolique et son cortège de risques cardiaques et diabétiques.

En juin 2008, alors qu'émergeait ce tableau, nous nous sommes rencontrés au Muséum d'histoire naturelle de Londres, où Peter Andrews dirige ses recherches sur l'évolution des humains et des grands singes. Nous avons alors essayé de comprendre comment le gène muté de l'uricase a pu aider les hominoïdes européens à survivre au grand refroidissement qui a débuté il y a quelque 15 millions d'années.

L'idée qui est ressortie de nos discussions est la suivante : le déficit en uricase fonctionnelle aurait augmenté le niveau d'acide urique, ce qui aurait aidé les porteurs de la mutation à produire de la graisse à partir de leur nourriture, riche en fruits. Cette meilleure efficacité métabolique dans la production de graisse corporelle aurait facilité la survie quand les hivers sont peu à peu devenus froids et secs.

Malgré le refroidissement, du moins dans un premier temps, il a fait passablement chaud assez longtemps, pensons-nous, pour que les figuiers tropicaux subsistent. Or

ces arbres très répandus produisent toute l'année. Les grands singes pouvaient donc consommer des fruits, notamment des figues, ce que les chimpanzés, les gorilles en Afrique et les orangs-outans en Asie du Sud-Est insulaire font toujours. Puis, lorsque le climat européen est passé de subtropical à tempéré, les figuiers se sont raréfiés et ont cessé de donner des fruits en hiver. Les grands singes européens ont alors commencé à souffrir régulièrement de la faim pendant la mauvaise saison.

Nous avons alors supposé que la mutation désactivant l'uricase a rendu les grands singes européens capables de convertir le fructose en graisse en vue des saisons froides. Quelques millions d'années plus tard, les descendants de ces grands singes auraient emporté cette mutation en Afrique,

fonctionnelle est le gène d'épargne ne peut à ce stade être considérée comme prouvée, puisqu'il existe déjà nombre de candidats au rôle de gène d'épargne. Avant l'émergence de notre hypothèse, les chercheurs ont en effet longtemps travaillé à identifier de possibles gènes d'épargne ; ils se sont concentrés pour cela sur des variants de gènes (des polymorphismes génétiques) susceptibles d'expliquer l'épidémie actuelle d'obésité et de diabète.

Une hypothèse qui reste à prouver

Ils en ont trouvé, qui, certes, prédisposent à ces maladies, mais aucun ne suffit, à lui seul, à expliquer l'épidémie. Soulignons en passant que cette chasse tous azimuts aux polymorphismes ne pouvait aboutir à identifier le gène de l'uricase non fonctionnelle, car sa séquence d'ADN ne varie pas, tout en étant présente chez tous les humains.

Ceux qui doutent de la pertinence de l'hypothèse de Neel ont aussi soutenu qu'un gène d'épargne n'a pu apparaître que si l'obésité procurait un avantage aux anciens humains. Or le gène de l'uricase a muté bien avant l'apparition du genre humain... Cette mutation a conféré un avantage de survie en cas de famine non pas à des humains, mais bien aux singes hominoïdes, leurs ancêtres. Son intérêt était d'aider à traverser les famines, et non pas de faire grossir, même si le gène muté a cet effet chez les humains d'aujourd'hui.

D'autres encore affirment que si nous avons tous un gène d'épargne, l'obésité serait beaucoup plus fréquente de nos jours. Toutefois, lorsqu'on se nourrit de façon traditionnelle, le fait d'avoir une uricase inactive ne fait qu'augmenter légèrement les taux d'acide urique dans le sang. Selon nous, le gène entraîne des hausses importantes du niveau d'acide urique en réaction à deux types d'aliments du régime occidental : ceux qui produisent de l'acide urique – la bière par exemple – et ceux qui contiennent ou produisent beaucoup de fructose. Parmi ces derniers figurent le miel et les aliments industriels, riches en sucre de table (saccharose, qui se décompose

On a trouvé d'autres gènes de prédisposition, mais aucun n'explique à lui seul la pandémie actuelle d'obésité et de diabète

de sorte qu'ils auraient été mieux équipés pour survivre aux famines que les autres grands singes africains.

Si ces descendants des grands singes européens ont été en mesure de supplanter les grands singes africains de cette époque, les hominidés seraient les descendants d'ancêtres européens, ou du moins eurasiens, dont les ancêtres auraient été sélectionnés par le froid. Il s'ensuit que le gène muté codant une uricase non fonctionnelle serait ce gène d'épargne de Neel tant recherché.

Malgré tous les arguments rassemblés, notre idée que le gène codant l'uricase non



lors de la digestion en glucose et fructose) ou en sirop de maïs, riche en fructose. Et quand le niveau d'acide urique atteint des sommets, le risque d'obésité et de diabète est beaucoup plus grand.

En 2014, Eric Gaucher, James Kratzer et Miguel Lanaspá ont publié certaines des preuves de laboratoire les plus convaincantes que le gène muté de l'uricase constitue le gène d'épargne. Ils ont d'abord déterminé la probable séquence d'ADN des gènes de l'uricase de primates disparus depuis longtemps ainsi que de mammifères tels que porcs, rats et chiens et leurs ancêtres communs. Par des méthodes de génie génétique, ils ont ensuite fait produire les enzymes correspondantes par des cellules hépatiques humaines. Ils ont ainsi montré que les uricases sont devenues de moins en moins actives au cours de l'évolution des hominoïdes, jusqu'à leur inactivation totale chez l'ancêtre commun des hominidés. Cette évolution génétique aurait conféré aux hominidés une meilleure capacité à stocker des graisses et à libérer du glucose pour alimenter le cerveau pendant les famines.

Notre hypothèse ne sera toutefois définitivement prouvée que le jour où l'on aura pu mener chez l'homme une série d'essais afin de faire baisser le taux d'acide urique. Comme on l'a vu plus haut, les essais pilotes réalisés jusqu'ici ont déjà montré qu'un médicament qui réduit le niveau

LES POPULATIONS

ayant conservé leur mode de subsistance traditionnel, tels les Yanomamis, en Amazonie brésilienne, ne souffrent guère d'obésité, de diabète de type 2 ou des maladies afférentes.

■ BIBLIOGRAPHIE

R. J. Johnson et P. Andrews, *Fructose, uricase, and the back-to-Africa hypothesis*, *Evolutionary Anthropology*, vol. 19(6), pp. 250-257, 2010.

J. T. Kratzer et al., *Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases*, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 111(10), pp. 3763-3768, 2014.

R. J. Johnson, *The Fat Switch*, Mercola.com, 2012.

d'acide urique fait baisser la tension artérielle et la résistance à l'insuline, ralentit l'insuffisance rénale et prévient la prise de poids. Il reste à reproduire ces résultats à une échelle statistiquement suffisante.

Si le gène mutant de l'uricase est bien le gène d'épargne, alors la prévention de l'obésité, du diabète et des maladies cardiaques nécessitera d'abaisser les taux élevés d'acide urique, de cholestérol et de triglycérides. On pourrait même utiliser les nouvelles techniques de génie génétique pour améliorer dans l'organisme la synthèse de l'uricase humaine, et ainsi dégrader plus efficacement l'acide urique, au lieu de seulement l'évacuer par l'urine.

Réduire le sucre

En attendant, mieux vaut faire de l'exercice et adopter une alimentation plus saine afin d'éviter la prise de poids et les maladies afférentes. Le miel et le sucre blanc apportent tous deux du fructose et, pendant des milliers d'années, partout où des personnes aisées en ont consommé beaucoup, elles ont pris trop de poids et souvent souffert de la goutte. Au cours des dernières décennies, on a en outre ajouté de plus en plus de saccharose et de sirop de maïs ou de blé, riche en fructose, aux aliments transformés. Résultat : les prévalences de l'obésité et du diabète ont augmenté en flèche, de même que les niveaux moyens d'acide urique dans le sang.

En réduisant notre consommation de fructose et en le tirant essentiellement de fruits frais, qui contiennent aussi des substances telles que la vitamine C et des antioxydants susceptibles de neutraliser les effets du fructose et de l'acide urique, nous devrions pouvoir éviter de nombreuses maladies. Pour toutes ces raisons, l'association américaine de cardiologie a recommandé de réduire la consommation de sucre à 6 cuillerées à café par jour pour les femmes et à 9 cuillerées à café par jour pour les hommes. Des quantités inférieures seraient préférables !

Cinquante ans après les travaux pionniers de Neel, nous connaissons peut-être l'identité d'au moins un gène d'épargne et il semble qu'il joue un grand rôle dans les épidémies actuelles d'obésité et de diabète. Savoir épargner passe pour une vertu, mais dans le cas du métabolisme de notre organisme, cette capacité s'est retournée contre nous. ■

Le projet DES L'ÉNERGIE

Joshua Frieman

L'ESSENTIEL

- L'Univers est en expansion accélérée. La raison en est inconnue. L'une des hypothèses est l'existence d'une « énergie sombre ».
- Un nouveau projet, le relevé DES (*Dark Energy Survey*), vise à résoudre ce mystère en étudiant l'histoire de l'expansion cosmique.
- Le programme DES consiste à observer des supernovæ, les empreintes des ondes acoustiques primordiales, des amas de galaxies et des lentilles gravitationnelles.

© Belcar, Hahn/Familab