

- de nos cousins. De fait, notre diversité microbienne est bien inférieure à la leur.

Autre particularité humaine, cuire sa nourriture a conduit notre espèce à abandonner un comportement alimentaire pourtant prisé par beaucoup d'autres mammifères : la coprophagie, c'est-à-dire la consommation de selles. Cette habitude, surprenante à nos yeux, devient pourtant très compréhensible quand on pense qu'elle permet à l'animal de se réensemencer en microbes utiles. D'ailleurs, on remarque que les adeptes de cette pratique choisissent avec soin les excréments qu'ils consomment.

Cette habitude a néanmoins un coût : elle transmet inmanquablement divers parasites. Cela explique pourquoi, chez l'homme, elle peut avoir disparu, mais indique là encore que le rôle de notre microbiote est certainement moins crucial que chez les autres animaux. Alimentation omnivore, cuisson, abandon de la coprophagie... explorons plus en profondeur cette coévolution entre mode de vie et microbiote.

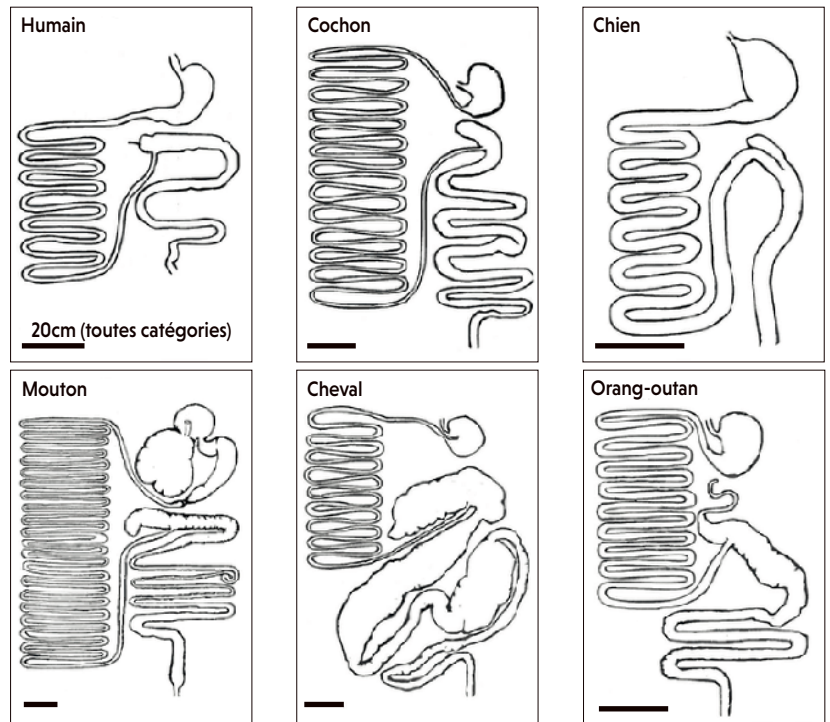
Si notre microbiote a une importance moindre, c'est que nos habitudes alimentaires diminuent notre dépendance à cet égard. Pour autant, reste-t-il des apports essentiels de notre microbiote intestinal ? Pour le savoir, voyons comment nous avons accès à un métabolite essentiel à notre survie, et spécifiquement synthétisé par des microbes : la vitamine B₁₂.

AVEC OU SANS COENZYMES ?

Sous l'étiquette «B₁₂», on regroupe une famille de composés exclusivement synthétisés par certaines espèces de bactéries et d'archées. Ce sont des coenzymes, c'est-à-dire des molécules indispensables à l'activité catalytique d'enzymes. En l'occurrence, celles en question ici sont cruciales : la méthionine synthase, qui produit l'acide aminé méthionine, dont l'apport par la nourriture est insuffisant, et la méthylmalonyl-CoA mutase mitochondriale, enzyme de détoxification très importante. On commence aussi à découvrir d'autres activités dépendant de la B₁₂ qui retarderaient le vieillissement.

Puisque d'origine bactérienne, il faut bien que la B₁₂ provienne d'un microbiote. L'hypothèse la plus simple serait qu'elle soit produite par notre microbiote intestinal, et plutôt par celui qui se trouve au début de l'intestin grêle pour qu'elle puisse être absorbée, mais est-ce bien le cas ? Une autre source possible est l'alimentation, qui apporterait de la B₁₂ fabriquée ailleurs par les bactéries et archées qui en sont capables, mais quelle alimentation ? Les plantes terrestres, comme beaucoup de bactéries, ne fabriquent ni n'utilisent de B₁₂, mais c'est au prix d'un coût métabolique considérable : sans B₁₂, les méthionines synthases végétales ont une activité si faible qu'elles doivent être produites en grande quantité.

Au contraire, utiliser la B₁₂ est très efficace. Cependant, la synthèse de ces coenzymes par



Comparé aux autres animaux, et particulièrement aux herbivores, l'être humain a l'un des tubes digestifs les plus courts. Nos habitudes alimentaires comme l'omnivorie l'explique.

les bactéries et les archées est génétiquement très coûteuse, puisqu'il faut des enzymes codées par plus de 30 gènes pour y parvenir. On le voit, la synthèse de la méthionine conduit à un cas remarquable d'équilibre entre exigences contradictoires, où les microbiotes jouent un rôle central. Les plantes ont opté pour l'indépendance vis-à-vis de la B₁₂, alors que les animaux ont choisi de l'extraire de leur environnement, mais au prix d'une association nécessaire avec des microbes.

Le résultat de ces stratégies différentes confère un rôle tout particulier aux microbiotes intestinaux. En ce qui concerne l'homme, nous avons étudié la contribution possible du microbiote d'un ensemble d'individus vivant dans des conditions très différentes, puis évalué quantitativement la présence de microorganismes producteurs de B₁₂. L'analyse semble sans appel, même si elle est limitée au microbiote fécal : le microbiote humain est généralement trop pauvre en bactéries productrices de B₁₂ pour répondre aux besoins de l'hôte. Problème. Nous n'avons pas assez de microbes fabriquant de la B₁₂ et les plantes en sont dépourvues. Comment dès lors se procurer ces coenzymes indispensables à notre métabolisme et dont la carence a des conséquences notables sur la santé, le vieillissement et les capacités cognitives ?

À partir d'une alimentation non végétale. En effet, une source majeure de B₁₂ est la consommation de produits animaux (la coprophagie en est une autre), en particulier de mammifères polygastriques, comme la vache. C'est sans doute l'une des raisons de l'importance de la domestication ancienne de ces animaux. Dotés d'un

microbiote complexe de grande taille, ils ont un intestin structurellement apte à un développement microbien considérable, et leur corps (et donc leur viande) est le plus souvent riche en vitamine B₁₂. Cet exemple le montre, à l'inverse de bien d'autres espèces, c'est la nourriture et non notre microbiote, malgré son rôle important pour bien d'autres aspects, qui nous apporte l'essentiel de nos ressources alimentaires.

CUIRE ET VIEILLIR

L'être humain, nous l'avons dit, est sans équivalent à cet égard puisque la base de son alimentation est faite de nourriture cuite. Bien que certains animaux sachent utiliser le feu, comme certains oiseaux prédateurs qui s'emparent de tisons pour propager un incendie, affolant les animaux terrestres qui sont alors des proies faciles, le genre *Homo* est le seul à l'avoir domestiqué, bien avant l'apparition de l'homme moderne. Le feu a été utilisé à la fois pour chasser, pour confectionner des outils, et pour cuire les aliments, qu'ils soient végétaux ou animaux. Or, la cuisson altère fortement les molécules organiques et, lorsqu'elle n'est pas trop poussée, les rend bien plus digestes, tout en permettant la libération de vitamines essentielles.

Une conséquence majeure de la cuisson est qu'il fallait beaucoup moins de nourriture pour satisfaire nos besoins quotidiens. Cette révolution a dégagé beaucoup de temps, utilisable pour des activités non essentielles à la survie et propices au développement de cultures complexes. Par ailleurs, depuis la domestication du feu, des processus de sélection génétique positifs tenant compte des altérations chimiques résultant de la cuisson, se sont développés. Et c'est à cette chimie que fait aussi face notre microbiote intestinal!

La cuisson produit des composés originaux résultant de la réaction dite «de Maillard», qui en fait rassemble plusieurs réactions chimiques (voir la figure ci-contre). Cette famille de réactions découvertes en 1911 se produit lorsque des acides aminés et certains sucres réagissent ensemble, sous l'effet du chauffage, engendrant une série d'intermédiaires réactifs de plus en plus complexes à mesure que la cuisson avance. On doit à cette réaction la caramélisation des aliments, la texture et la couleur de la croûte du pain, le doré des viandes rôties... Souvenez-vous du repas dominical de l'introduction.

De façon remarquable, les produits de la réaction de Maillard sont savoureux. Cela leur confère un rôle positif dans les habitudes alimentaires. Même les singes et les souris, par exemple, les apprécient alors qu'ils ne cuisent pas leurs aliments! On en déduit à la fois que ces animaux ont les récepteurs gustatifs adéquats, mais aussi qu'ils peuvent en tirer profit.

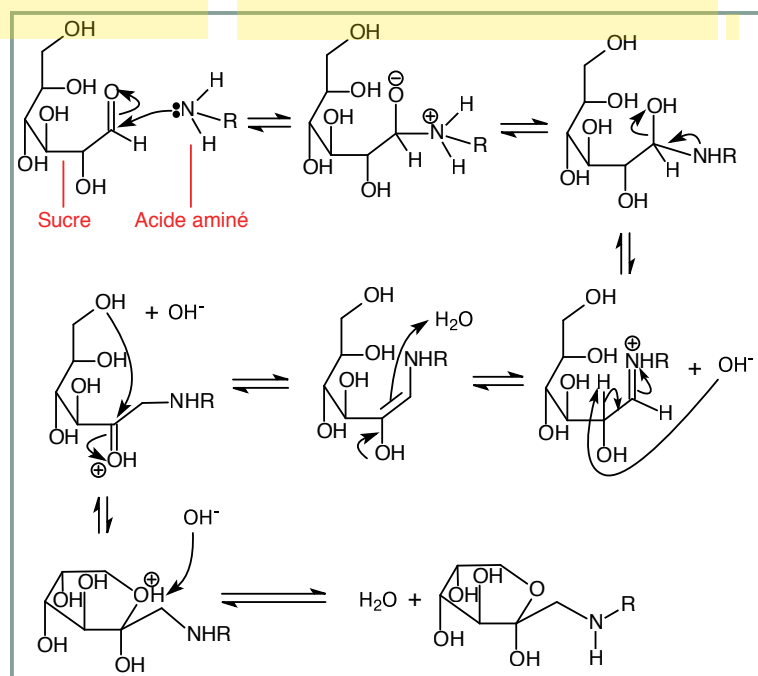
La raison de cette situation apparemment paradoxale est que les réactions que nous constatons lors de la cuisson ont en réalité lieu dans

NOTRE ESPÈCE A ABANDONNÉ UN COMPORTEMENT ALIMENTAIRE POURTANT PRISÉ PAR BEAUCOUP D'AUTRES MAMMIFÈRES: LA COPROPHAGIE

toutes sortes de circonstances et pas seulement lors d'un chauffage. Ce sont des «accidents» métaboliques inévitables dus à la réactivité des composants de la cellule. Elles sont simplement plus lentes à froid qu'à chaud. Elles contribuent au goût «faisané» longtemps apprécié des tables royales. Les animaux charognards y sont très sensibles. Mieux, l'«umami» des Japonais, le cinquième goût, serait associé à certains dérivés de la réaction de Maillard.

Pourtant ces composés sont loin d'être systématiquement bénéfiques. Ils évoluent ensuite via une série de réactions impliquant des réarrangements dits «d'Amadori» (voir la figure ci-dessous), communs à une variété de substances chimiques, dont certaines sont présentes aussi dans certaines réactions enzymatiques naturelles. Les réarrangements d'Amadori produisent des produits dits «de glycation avancée» (notés AGE, pour *advanced glycation endproducts*) qui participent à de nombreux types de réactions inflammatoires et interfèrent avec le métabolisme général du glucose. Ils sont une cause

Les réactions de Maillard consistent, schématiquement, en la condensation d'un sucre et d'un acide aminé, suivie de nombreux réarrangements (dits «d'Amadori») conduisant à la formation de molécules odorantes : celles de la viande rôtie et du pain chaud.



► possible de la résistance à l'insuline dans les adipocytes et les cellules musculaires, caractéristique de l'obésité et du diabète.

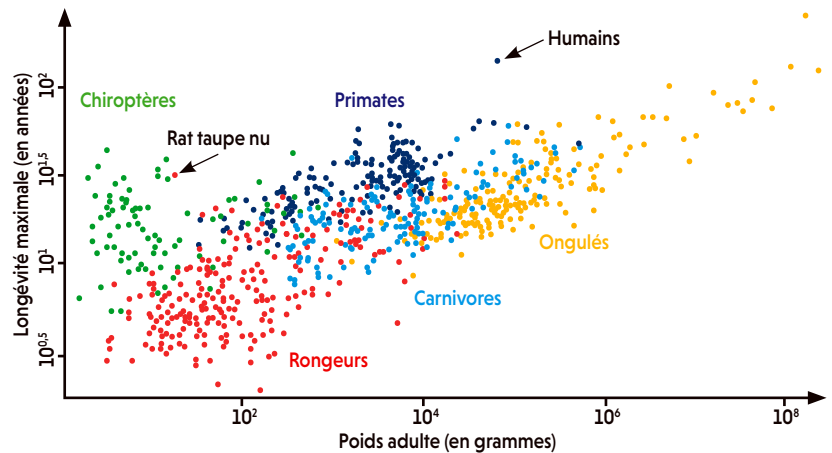
D'autres conséquences de la cuisson des aliments ont été moins souvent prises en considération, mais sont tout aussi importantes. Les molécules asymétriques, comme les acides aminés, existent sous deux formes, images l'une de l'autre dans un miroir, notées L et D, la première étant largement prédominante chez les êtres vivants. Or la cuisson accélère les processus de racémisation, c'est-à-dire des réarrangements moléculaires transformant ici les formes normales L en leur image D aboutissant à un équilibre entre les deux. Ce n'est pas anodin quand on sait par exemple que les formes D des acides aminés aspartate et sérine sont des neuromédiateurs. Le chauffage dénature aussi les protéines : elles perdent leur conformation tridimensionnelle normale et se replient sous des formes anormales qui s'aggrègent, ce phénomène étant par ailleurs associé à la neurodégénérescence, par exemple. Là encore, ces deux réactions ont aussi lieu naturellement au sein des cellules, elles sont juste plus lentes en l'absence de chaleur.

Ainsi, avantageuse en termes d'extraction des nutriments, la cuisson des aliments crée néanmoins une charge métabolique importante. Plus précisément, l'ensemble des réactions accélérées par la chaleur (Maillard, racémisation...) produit des composés associés par ailleurs au vieillissement, naturel et plus étalé dans le temps, des cellules. La chimie de la cuisson n'est pas très différente de celle du vieillissement !

Il s'ensuit que l'espèce humaine a évolué, pendant des millions d'années, en parallèle avec une activité qui la conduisait quotidiennement à côtoyer un nombre important de produits issus des conséquences chimiques du vieillissement. Il est donc concevable que la sélection naturelle ait intégré peu à peu cette situation au sein du génome humain, recrutant pour ce faire des activités présentes auparavant, et dont le rôle était la gestion des inévitables accidents métaboliques. C'est là qu'entre en scène la longévité humaine.

D'UNE PIERRE DEUX COUPS

La mode du transhumanisme prône l'idée que la vie humaine est courte, trop courte et qu'il sera facile de la prolonger. Mais en nous comparant aux autres mammifères et même aux autres primates, nous découvrons avec surprise que nous vivons déjà nettement plus longtemps que ce que laissent présager divers paramètres comme la taille de notre corps ou le volume de notre cerveau (voir la figure ci-dessus). L'exploration de la longévité des animaux nous apprend encore plus : ce sont les animaux volants (oiseaux, chauve-souris...) qui, proportionnellement à leur taille, vivent le plus longtemps. Cette observation semble paradoxale, car les processus métaboliques nécessaires au vol produisent des dérivés



Lorsqu'on s'intéresse à la longévité des espèces animales en fonction de leur poids, on observe une relation mathématique (peu ou prou une loi de puissance) à laquelle se conforment de nombreux groupes (rongeurs, ongulés, carnivores...). Cependant, deux types d'animaux s'en écartent : ceux qui volent, comme les chauves-souris (les chiroptères, en vert) et... l'être humain. Les deux bénéficient d'un métabolisme efficace pour éliminer les produits nocifs liés au vol ou à la cuisson des aliments.

très réactifs de l'oxygène responsables d'un «stress oxydant» nocif, mais universel. De fait, ces composés sont aussi incriminés dans le vieillissement. Voler procure un avantage considérable en ouvrant l'accès à une troisième dimension du monde. On comprend donc que cette aptitude soit apparue plusieurs fois, et de façon convergente, au cours de l'évolution. Mais il y a une contrepartie : voler requiert une consommation d'énergie considérable et disponible immédiatement. Cela suppose une organisation unique du métabolisme énergétique, fondée à la fois sur un stockage efficace de réserves, sur la mobilisation d'une énorme quantité d'oxygène pour la mise en œuvre de ces réserves et, plus encore, sur un indispensable processus de remédiation aux conséquences néfastes du stress oxydant produit par le métabolisme énergétique. L'efficacité de ce dernier est la clé de longévité des animaux volants.

La leçon à tirer est que la coévolution entre une chimie biologique potentiellement toxique et un comportement animal conduit à l'émergence de solutions efficaces dont les conséquences dépassent largement le processus à l'origine de la sélection du nouveau comportement. Dans le cas de l'homme moderne, sa coévolution avec l'utilisation de nourriture cuite potentiellement toxique a conduit au recrutement d'activités enzymatiques détoxifiantes, préexistantes et destinées initialement à un usage différent. La nourriture cuite et les produits du vieillissement étant de même nature, ces activités ont donc, accidentellement, conduit à accroître de manière importante la longévité du dernier maillon de la chaîne, à savoir l'homme moderne. On retrouve là un heureux hasard, un de ces «écoïçons» de la basilique Saint-Marc (*spandrel* en anglais) par lequel le paléontologue américain Stephen Jay Gould explique comment une propriété connexe (ici, la longévité) peut apparaître à côté de la sélection d'une autre (le vol ou l'adaptation à la cuisson des aliments).

D'où vient cette activité détoxifiante qui prolonge notre longévité ? La première barrière contre la toxicité des dérivés de la cuisson est