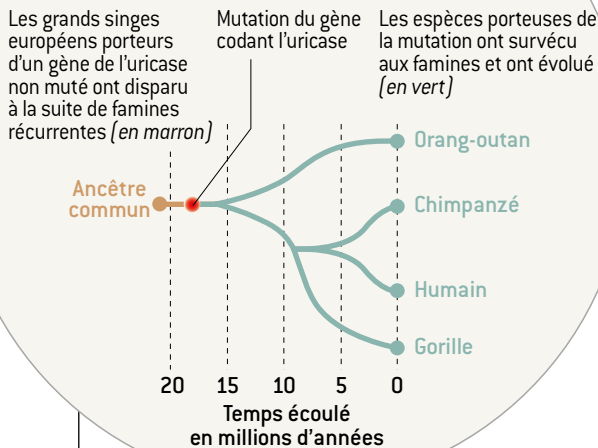


LA LOINTAINE MUTATION QUI A SAUVÉ NOS ANCÊTRES HOMINOÏDES

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

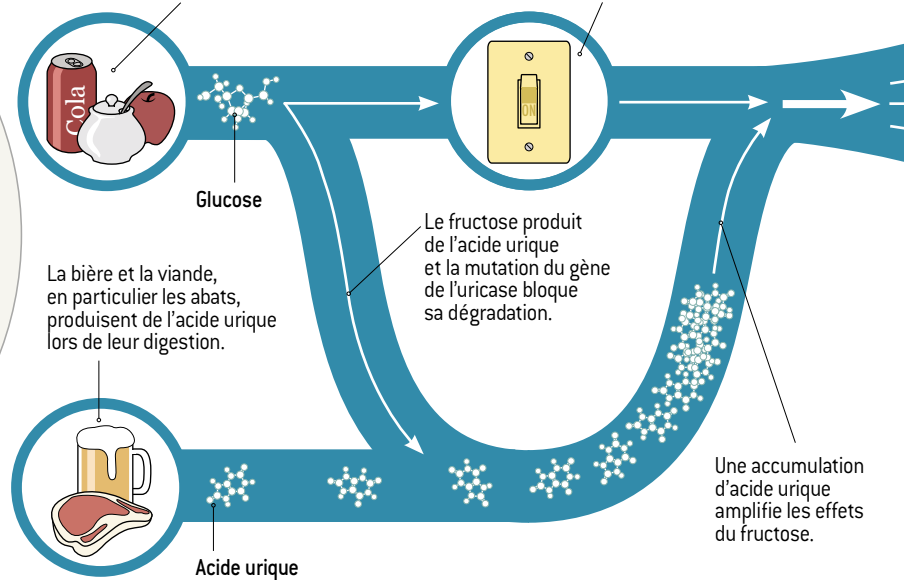
transmis la mutation à leurs descendants, dont les humains font partie. La mutation du gène codant l'uricase a favorisé la survie lors des périodes de famine parce qu'elle amène l'organisme à stocker des calories sous la forme de graisses plutôt que de les brûler tout de suite. Lorsque la nourriture 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.

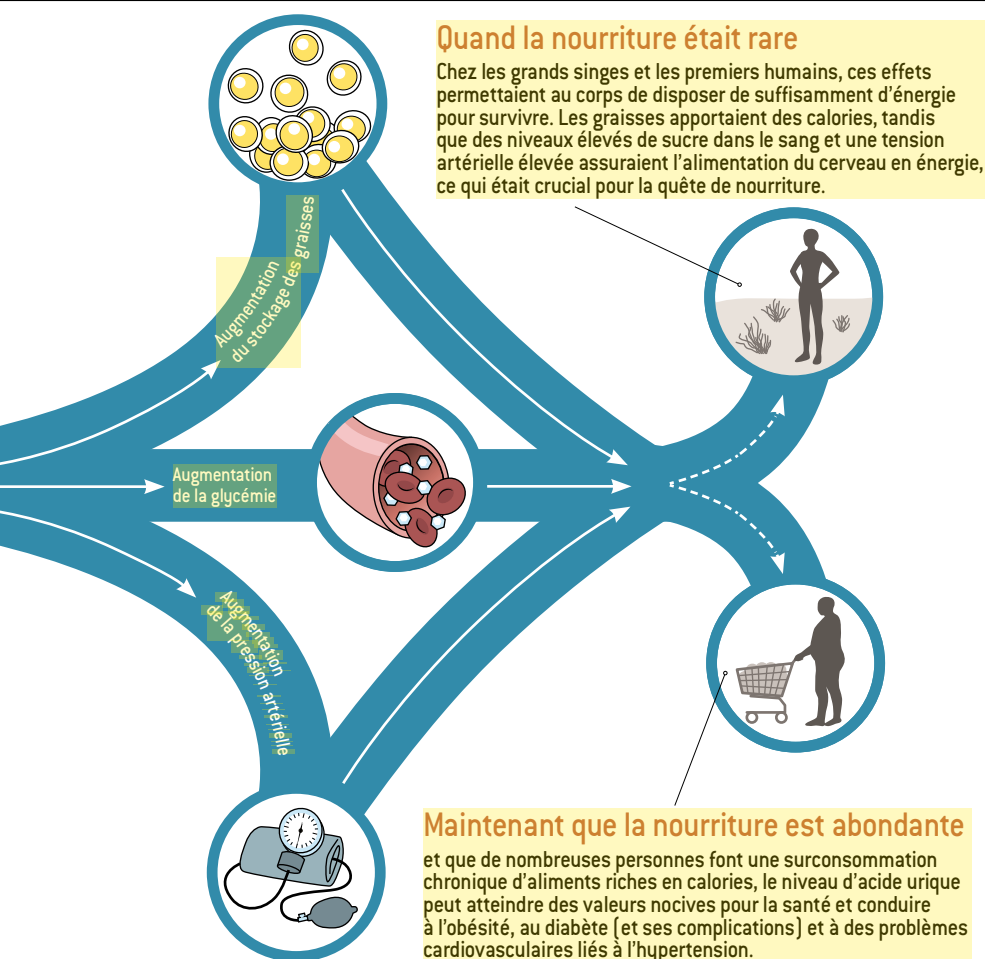
L'acide urique, facteur d'hypertension

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 gavant 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.