

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 hominoides 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 hominoides, 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 avions 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. ■