

Du sport pour lutter contre les gènes à risque



David Meyre

Le sport est dépassement de soi. Cette citation d'Aimé Jacquet, sélectionneur français de football et champion du monde en 1998, trouve un écho particulier dans les récentes découvertes en génomique. La pratique du sport diminuerait l'impact négatif de nos gènes dans le développement des maladies cardiométaboliques. À l'échelle des populations, les bienfaits du sport sur la santé sont avérés (*voir l'article de Shari Bassuk et al., page 56*). Cependant, les scientifiques ont remarqué que la pratique d'un sport bénéficie plus à certaines personnes qu'à d'autres. Examinons les découvertes récentes en génomique qui expliquent ces différences entre individus.

En matière de santé, une mauvaise nouvelle arrive rarement seule. Certains individus tendent ainsi à développer simultanément plusieurs complications, rassemblées sous le nom de syndrome métabolique : glycémie élevée (résistance à l'insuline), hypertension artérielle, concentration sanguine élevée de triglycérides, faible concentration de « bon » cholestérol, obésité. Les personnes cumulant au moins trois de ces cinq facteurs de risque sont considérées comme souffrant du syndrome

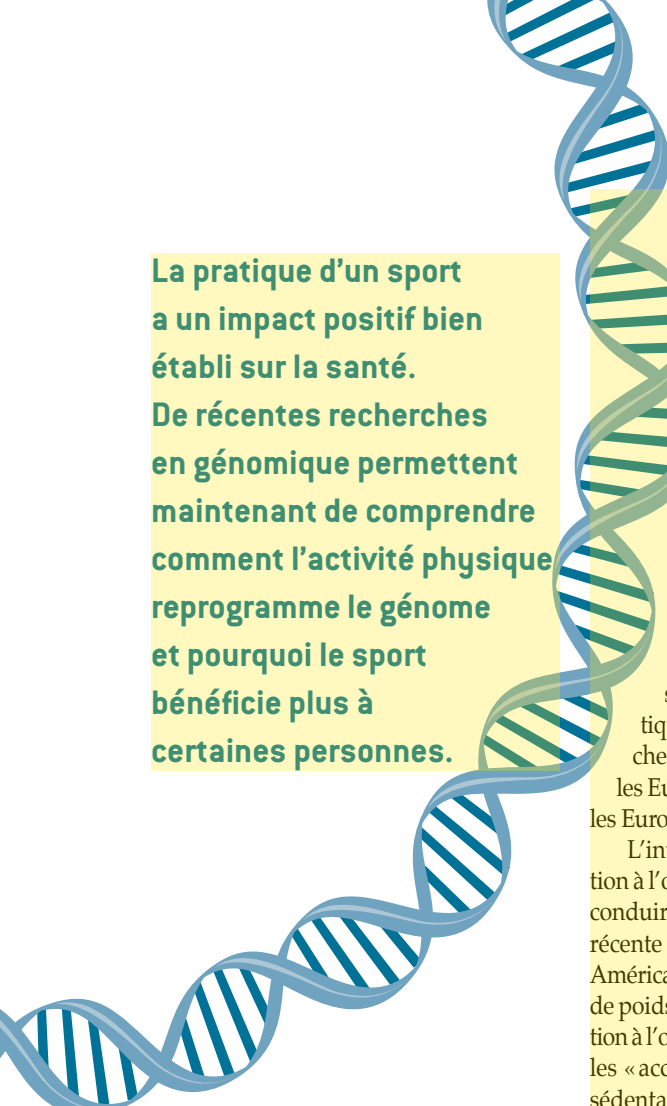
métabolique. La résistance à l'insuline liée au surpoids jouerait un rôle majeur dans l'apparition du syndrome métabolique. Elle touche aujourd'hui un Américain sur quatre et constitue les prémices de complications de santé plus graves telles que le diabète de type 2 ou les maladies cardiovasculaires. Sa fréquence toujours plus élevée dans la population mondiale constitue un enjeu de santé publique de premier plan. L'apparition du syndrome métabolique est favorisée par la « malbouffe », la sédentarité, les perturbateurs endocriniens présents dans notre environnement (pesticides, dioxines), mais aussi par une prédisposition génétique.

Il y a 125 ans, le scientifique anglais Sir Francis Galton rapportait déjà dans ses écrits l'abondance de cas d'obésité dans certaines familles, signe de l'existence d'une composante héréditaire. Le séquençage du génome humain en 2001, suivi de la mise au point de puces à ADN permettant l'étude de millions de variants génétiques, a donné les moyens aux scientifiques d'identifier plusieurs centaines de gènes qui modulent les différentes composantes du syndrome métabolique – des gènes à risque. Cette récente moisson a constitué une occasion

unique d'explorer si les facteurs environnementaux, incluant la pratique d'une activité physique, modulaient l'impact de ces gènes à risque sur le développement de complications métaboliques.

La comparaison de l'indice de masse corporelle (le rapport du poids en kilogrammes par le carré de la taille en mètres) de milliers de vrais et de faux jumeaux (qui partagent respectivement 100 et 50 pour cent de leur génome) a montré que 70 pour cent de la variation de notre corpulence sont pilotés par les gènes. Ce résultat suggère que notre destinée pondérale est déterminée d'avance par la loterie génétique. Cependant, plusieurs études portant sur des jumeaux américains ou nord-européens ont montré que la pratique régulière d'une activité physique non seulement réduit le poids, mais diminue de moitié la contribution des facteurs génétiques dans la détermination de la corpulence. En d'autres termes, il est possible de lutter contre ses gènes à risque grâce au sport.

Les observations sur les jumeaux ont été confirmées par des études sur les gènes de prédisposition à l'obésité dans la population. Les porteurs de deux copies mutées



La pratique d'un sport a un impact positif bien établi sur la santé. De récentes recherches en génomique permettent maintenant de comprendre comment l'activité physique reprogramme le génome et pourquoi le sport bénéficie plus à certaines personnes.

du gène *FTO* pèsent en moyenne trois kilogrammes de plus que les non-porteurs, faisant de *FTO* le plus important contributeur génétique à l'obésité commune. Une étude portant sur près de 220 000 personnes a montré que l'effet du gène *FTO* sur la prise de poids est diminué de 27 pour cent chez les sujets pratiquant une activité physique, même quand celle-ci est limitée. Des résultats similaires ont été obtenus chez 110 000 personnes pour *FTO* et 11 autres gènes de prédisposition à l'obésité. L'effet bénéfique du sport sur la prédisposition génétique à l'obésité semble plus marqué chez les Nord-Américains que chez les Européens, probablement parce que les Européens bougent plus au quotidien.

L'interaction des gènes de prédisposition à l'obésité avec l'environnement peut conduire au meilleur comme au pire. Une récente étude réalisée chez 12 300 Nord-Américains a montré que le risque de prise de poids associé à 32 gènes de prédisposition à l'obésité est multiplié par quatre chez les « accros » du petit écran, une activité sédentaire par excellence.

une interaction des gènes du métabolisme des lipides, du niveau d'activité physique, de la concentration de « bon » cholestérol et du risque d'accidents cardiovasculaires.

Le lien entre activité physique régulière et réduction des effets délétères de certaines mutations sur le syndrome métabolique tient sans doute à un mécanisme moléculaire dit épigénétique : la méthylation de l'ADN, c'est-à-dire l'ajout de groupes méthyle sur certaines bases nucléotidiques, les constituants de l'ADN. Dans la cellule, la méthylation de l'ADN agit comme un chef d'orchestre de l'expression des gènes. Une faible méthylation favorise l'expression d'un gène alors qu'une forte méthylation l'inhibe.

Les profils de méthylation sont programmés dans les différentes cellules au cours du développement embryonnaire. Cependant, ils peuvent être modifiés chez les mammifères en réponse à des stimulus environnementaux (nutrition, médicaments...). Une équipe suédoise a montré que le sport a un impact majeur sur les profils de méthylation du tissu adipeux : chez 23 hommes sédentaires, six mois d'activité physique régulière ont modifié la méthylation de 7663 gènes, dont 39 gènes de prédisposition à l'obésité et au diabète de type 2 (parmi lesquels *CDKN2A/B*, *FTO* et *TCF7L2*). La méthylation de l'ADN expliquerait pourquoi certaines mutations sur des gènes de prédisposition aux maladies métaboliques ont plus ou moins d'impact en fonction du niveau d'activité physique.

Les faits sont là : la pratique d'un sport réduit l'effet négatif des gènes de prédisposition aux maladies cardiométaboliques, probablement *via* des mécanismes liés à la méthylation de l'ADN. Ces arguments biologiques solides militent en faveur de l'inclusion du sport dans les programmes de prévention de l'obésité et de ses complications à l'échelle nationale. On rêve déjà à la mise en place de programmes de prévention personnalisée précoces fondés sur le profil génétique des patients. Cependant, l'heure est encore à la découverte des nombreux gènes prédisposant aux maladies métaboliques et dont l'effet peut être modulé par l'activité physique. Notamment, de nouvelles approches coordonnées à l'échelle internationale visent à identifier les gènes de susceptibilité dont l'effet se limite aux personnes les plus sédentaires et qui n'ont pas été détectés par les approches de génétique classiques. ■

■ L'AUTEUR

David Meyre est directeur de recherche INSERM détaché à l'Unité CNRS UMR8199, à Lille. Il est professeur associé au Département d'épidémiologie clinique et biostatistiques de l'Université McMaster à Hamilton, au Canada.

■ BIBLIOGRAPHIE

S. Ahmad *et al.*, Gene x physical activity interactions in obesity: combined analysis of 111,421 individuals of European ancestry, *PLoS Genet.*, vol. 9, e1003607, 2013.

Q. Qi *et al.*, Television watching, leisure time physical activity, and the genetic predisposition in relation to body mass index in women and men, *Circulation*, vol. 126, pp. 1821-1827, 2012.

H. Choquet et D. Meyre, Genetics of obesity: what have we learned?, *Current Genomics*, vol. 12, pp. 169-179, 2013.

Un mécanisme épigénétique ?

L'influence du sport sur les gènes de prédisposition ne se limite pas à l'obésité. Ainsi, un essai clinique a porté sur 3 500 sujets prédiabétiques suivis sur trois ans, répartis en deux groupes. Dans le groupe soumis à un programme intervenant sur la prise alimentaire et l'activité physique, cinq fois moins de porteurs de copies mutées de *TCF7L2*, un gène majeur de prédisposition au diabète de type 2, ont développé un diabète, par rapport au groupe contrôle. Si cette étude ne permet pas de mesurer les effets spécifiques du sport sur la prédisposition génétique au diabète de type 2, une étude indépendante portant sur 16 000 Suédois a montré une interaction de l'activité physique et des gènes *PPARG*, *HNF1B* et *CDKN2A/B* de prédisposition au diabète de type 2.

Une interaction du gène de prédisposition à l'hypertension *NOS3*, de l'activité physique et des variations de pression artérielle a aussi été décrite dans trois études indépendantes. Et une étude impliquant 23 000 femmes nord-américaines a montré