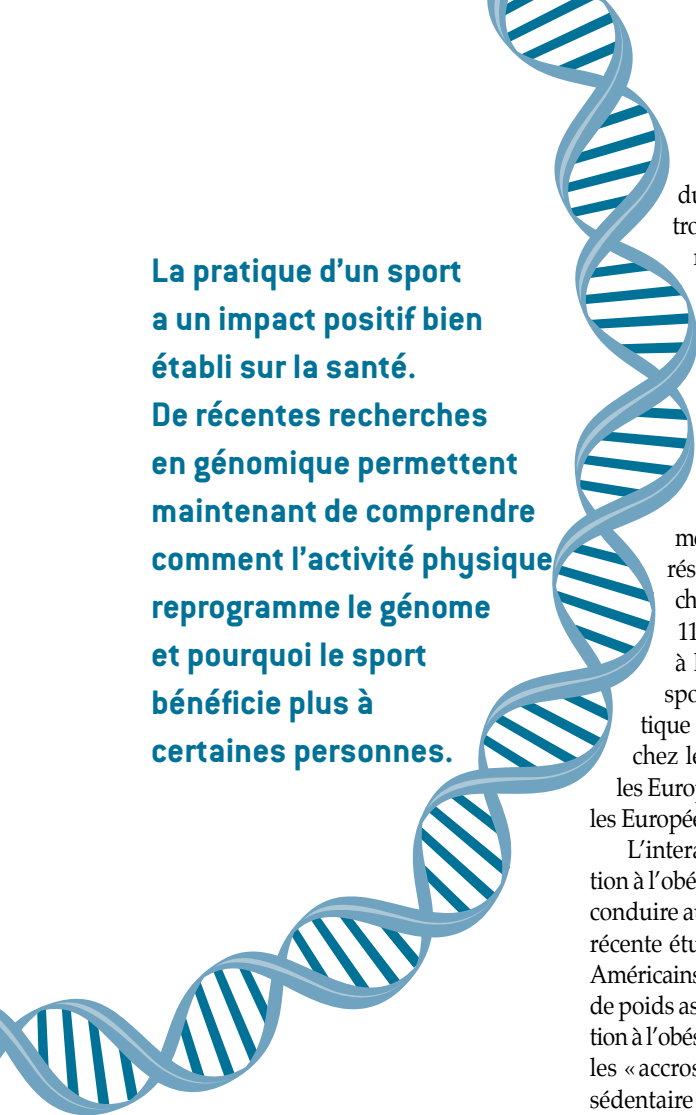


La pratique d'un sport a un impact positif bien établi sur la santé.

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.



■ 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.

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.

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

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 7 663 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. ■