

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.

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 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.

Le retour du loup en Europe occidentale

Farid Benhammou

Éliminé au XX^e siècle de l'Europe de l'Ouest, le loup revient aujourd'hui, et avec lui l'hostilité des éleveurs et des chasseurs. Un conflit qu'il importe de bien gérer afin d'assurer à cette espèce une place dans la nature.

Après y avoir été éradiqué au XX^e siècle, le loup, *Canis lupus*, réinvestit l'Europe de l'Ouest. Déjà de retour en France, en Suisse et en Allemagne, l'espèce s'étend actuellement dans toutes les directions. La façon dont se déroule cette reconquête montre que les écosystèmes européens sont en train de recouvrer des qualités perdues – même si, parallèlement, les résistances à la protection de l'environnement perdurent. C'est ce que nous allons étudier ici.

L'imbrication entre espaces naturels et espaces anthropisés n'a rien de nouveau : elle a seulement évolué. Elle était en fait bien plus grande aux XIX^e et XX^e siècles, quand la population européenne était encore très occupée par les activités agricoles. C'est particulièrement vrai pour la France, où le monde rural a été prépondérant jusque dans les années 1930, alors qu'au Royaume-Uni et en Allemagne, le monde urbain dominait

1. LE LOUP, valorisé par certains pour son rôle dans la nature et sa beauté, se fait aussi à nouveau des ennemis dans le monde rural.

© Enshiutterstock.com





déjà. Pour leur part, les espaces ruraux de l'Italie et de l'Espagne étaient alors structurés par de grands domaines dans le cadre de rapports sociaux inégaux. Les conditions de vie des populations rurales européennes étaient rudes. Dans des pays tels que l'Allemagne, elles ont donc émigré massivement vers les villes industrielles ou vers l'étranger. À cette époque, la pression démographique et les besoins en bois de construction ou d'industrie avaient réduit les espaces forestiers à peau de chagrin, de sorte que le loup ne disposait plus que de très peu d'habitats.

Au milieu du XIX^e siècle, le loup a ainsi disparu de la plus grande partie de l'Europe de l'Ouest. En France, par exemple, la politique nationale d'éradication de la rage et les primes à l'abattage qui l'accompagnaient ont eu des effets redoutables pour *Canis lupus*. Dans les campagnes françaises, on pensait se débarrasser simplement d'un «nuisible», de sorte qu'avec la généralisation des armes à feu et du poison, la chute des effectifs était inéluctable.

Ainsi, un facteur politique – l'existence d'un pouvoir centralisé efficace sur tout le territoire français – et des facteurs techniques – la démocratisation des armes à feu et du poison – ont joué un rôle majeur dans l'extermination du loup.

À ces facteurs directs se sont ajoutés des facteurs indirects: le déboisement des milieux refuges et la disparition des grands ongulés sauvages ont incité le grand prédateur à se rabattre sur les proies domestiques, ce qui a motivé davantage encore sa destruction. La mise en place d'infrastructures de communication et de transport modernes désenclavait de plus en plus de territoires, ce qui a exposé davantage la faune, dont le loup. La pénétration des milieux et des écosystèmes, leur détérioration se sont intensifiées. En cette première ère industrielle, un réseau de chemin de fer, de routes et de chemins a recouvert progressivement l'Europe occidentale, ce qui a fragmenté et réduit drastiquement les dernières populations lupines (voir la figure 2).

Quelques dates caractérisent cette disparition progressive du principal grand prédateur européen. Le loup a d'abord disparu des îles britanniques: en Angleterre au début du XVI^e siècle, en Écosse en 1684 et en Irlande en 1710, ce qui a contribué à doter ces territoires d'un avantage compétitif dans l'élevage ovin. De fait, dès cette époque, ils sont réputés pour la qualité de leur laine. En Suisse, le dernier loup aurait été tiré en 1872. L'espèce lupine a disparu à la fin du XIX^e siècle en Belgique et en Allemagne (tout juste unifiées) après s'être réfugiée dans les forêts des Ardennes et des régions rhénanes.

Le grand prédateur s'est toutefois maintenu dans les contrées au développement industriel nul, faible ou tardif de l'Europe centrale et orientale. Dans ces régions où subsistaient les structures féodales, la vague d'extermination ne s'est propagée qu'à partir du début du XX^e siècle, mais sans menacer les populations lupines.

En Europe du Nord non plus, l'élimination n'a jamais été complète. Même s'il est arrivé que les populations baissent beaucoup, les loups circulent dans tout l'espace scandinave, et leurs effectifs sont alimentés par l'important réservoir russe. Dans le Sud de l'Europe, dans les péninsules ibérique et italienne surtout, les populations ont beaucoup régressé dans les années 1970, mais la destruction n'a jamais atteint

L'ESSENTIEL

- **L'hostilité des populations rurales, encore nombreuses au XIX^e siècle, et la destruction de ses habitats ont fait disparaître le loup d'Europe de l'Ouest.**
- **En raison de la déprise agricole, de nombreux milieux convenant au loup se recréent et le font revenir.**
- **Sa mauvaise image ayant cédé la place à une vision positive de son rôle dans la nature, le loup est désormais protégé.**
- **Toutefois, une partie du monde rural lui redevient hostile, ce qui pose un défi aux politiques de protection.**

l'intensité qu'elle a eue en France.

Dans ce pays, le dernier loup aurait été abattu aux confins du Limousin et du Poitou en 1937. Mais entre cette date et le retour officiel du loup en France en 1992, des individus étaient régulièrement tués ou retrouvés morts. Il s'agissait probablement de restes de la population autochtone, des loups captifs libérés ou encore des pionniers de la recolonisation. Le mystère demeure.

En effet, le loup a longtemps survécu dans toutes les marges et les périphéries de l'Europe. En France, il s'agit de l'Est ou de marges intérieures (zones reculées du Massif central et du centre-Ouest). Constatant la