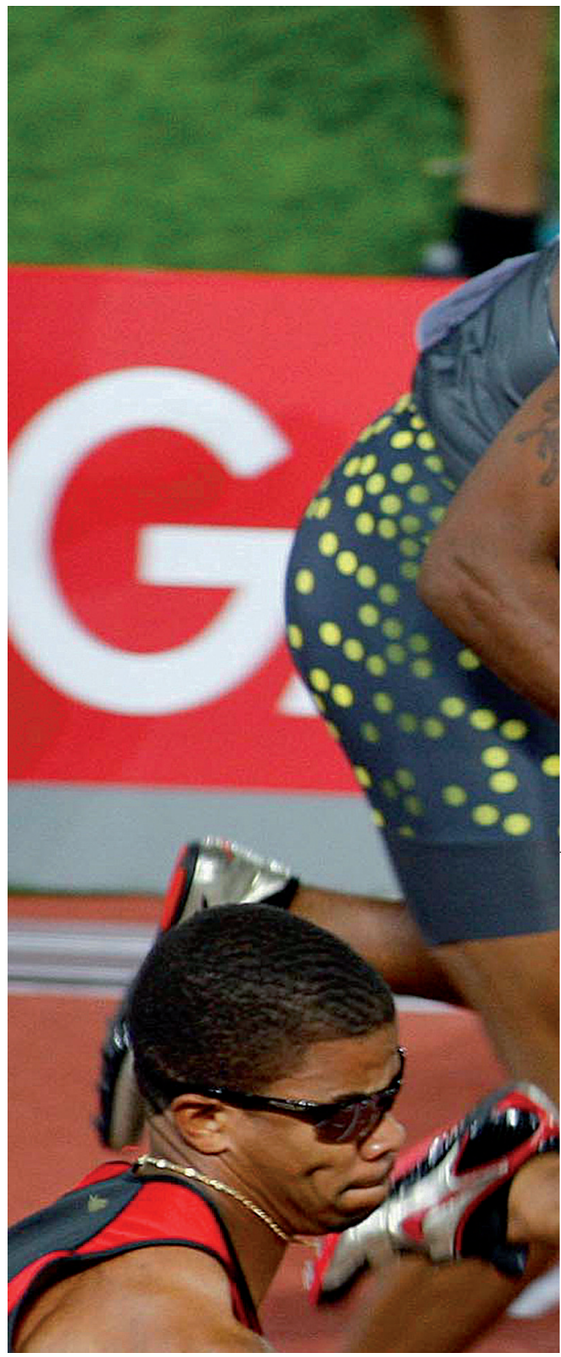
SEV106_12_Genes 7/01/08 10:58 Page 12

Les progrès en génétique donnent parfois l'impression d'assister à une grande braderie où tous les participants proposeraient le gène doté des vertus les plus fantastiques. Celui-ci pour les épaules de Sébastien Chabal, celui-là pour les jambes de Paula Radcliffe.

La grande braderie



Les physiologistes de l'exercice et les médecins du sport caressent depuis longtemps le rêve d'une évaluation des aptitudes de l'athlète grâce à un seul indice biologique majeur. Dans les années 60, les pays du bloc soviétique avaient ainsi entrepris une vaste campagne de dépistage et d'orientation des jeunes talents en fonction de la composition de leurs muscles. Les sportifs qui présentaient beaucoup de fibres rouges, couleur de myoglobine, étaient naturellement orientés vers les disciplines d'endurance. Ceux dont les fibres affichaient massivement une blancheur laiteuse devaient se consacrer aux disciplines explosives. Et les autres? Au goulag! Aujourd'hui, on sait que la typologie musculaire ne constitue pas le facteur déterminant majeur de la performance. Nos muscles possèdent en effet cette qualité magnifique qui les rend capables de s'adapter en profondeur aux contraintes de l'entraînement. Ainsi, les fibres musculaires rapides s'hypertrophient en réponse à des contraintes mécaniques intenses et répétées. De ce fait, elles occupent plus de place sans forcément modifier la clé de répartition. Cela explique aussi le phénomène d'accroissement du diamètre des biceps après une grosse période de musculation en salle. Notons au passage que le recours à des stéroïdes anabolisants permet d'accélérer ce processus. C'est d'ailleurs le problème du veau aux hormones. Il présente des rondeurs qui font plaisir à l'éleveur mais sa chair devient blafarde et insipide, du fait précisément de la place prépondérante occupée par les fibres blanches. Les athlètes qui veulent accroître leur masse musculaire avec des techniques similaires doivent s'attendre à développer, eux aussi, une viande pisseuse! Mais laissons là ce parallèle fortuit entre bovins et représentants de la grande tribu des *"hormonophiles"* et revenons à cette plasticité musculaire qui s'exprime de façon parfois très inattendue. Pendant longtemps, on a cru que les différents types d'entraînement pouvaient affecter la taille des fibres, mais pas leur proportion au cœur du muscle. On sait aujourd'hui que ce n'est pas tout à fait exact. Les fibres lentes peuvent être remplacées par des fibres rapides dans des conditions particulières. Une équipe scandinave conduite par le professeur Olmmo, a réussi à produire cette métamorphose en recourant à des techniques d'électrostimulation à des fréquences très élevées sur des muscles en état de régénération. Et ce n'est pas la seule conception ancienne qui vient récemment de mordre la poussière. Jusqu'à présent, on était persuadé que le phénomène d'hyperplasie (multiplication des cellules) était impossible chez l'homme. Nous savons maintenant que cette éventualité s'exprime aussi chez les athlètes qui ont recours à la musculation intensive (1). Bref, notre patrimoine génétique ne fige pas une fois pour toutes les performances musculaires, comme le pensait la génération précédente des techniciens de l'Est. D'ailleurs, leur stratégie de détection et d'orientation des athlètes sur base de ce seul critère biologique est tombée en disgrâce avant même la chute du mur de Berlin et la fin de la guerre froide.

SEV106_12_Genes 7/01/08 10:58 Page 13

Au nom de la VO_2 max, je vous arrête

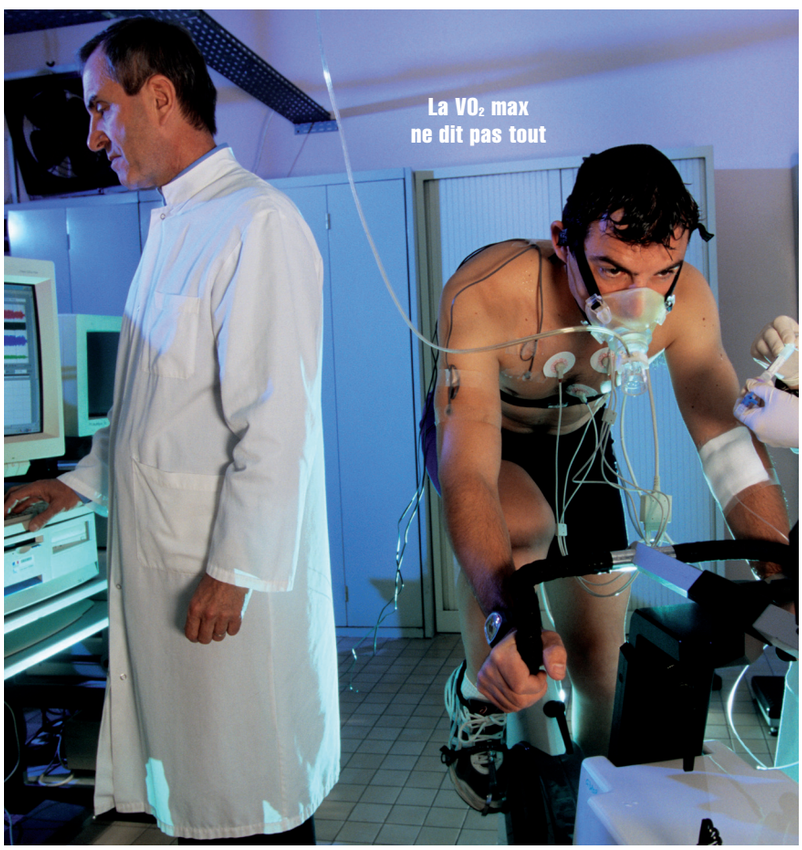
Toujours à la recherche de critères fiables, les physiologistes se sont orientés plus tard sur un descripteur plus global de l'aptitude physique: la fameuse VO_2 max. Comme chacun sait, il s'agit de la valeur maximale de consommation d'oxygène qu'un individu est capable de tenir à chaque minute d'un effort maximal. Ce débit grimpe effectivement vers des plafonds très élevés chez les athlètes de l'élite mondiale dans les sports en endurance. Cependant, les marchands de VO_2 max se sont rapidement cassé les dents sur un problème de taille. Certes, ils observaient une corrélation dans des groupes disparates entre l'aptitude moyenne des sujets et les résultats sur le terrain. Mais lorsqu'ils examinaient des groupes plus homogènes, ils constataient une faible corrélation entre la consommation d'oxygène et la performance. Autrement dit, les plus grosses VO_2 max n'occupaient pas forcément les plus hautes marches du podium. D'autres déterminants fondamentaux de la performance ont alors été identifiés comme *"l'endurance"*, c'est-à-dire la capacité de rester longtemps à des intensités d'exercice proches de VO_2 max, et *"l'économie de déplacement"* que l'on peut assimiler à un critère d'efficacité du geste. Avec un panorama aussi complet, on

SEV106_12_Genes 7/01/08 10:58 Page 14

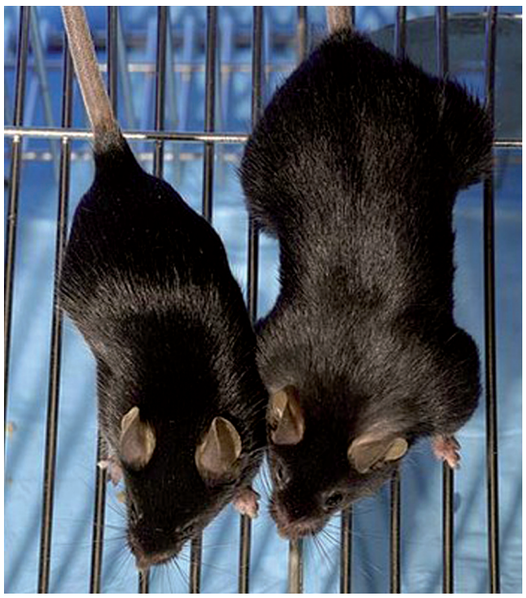
pouvait enfin se dire que l'on avait bien circonscrit les aptitudes sportives et que l'on disposait désormais de tous les outils nécessaires pour organiser les tâches de suivi, de dépistage et d'orientation des athlètes. Pourtant, les écueils demeurent. Car, si la VO_2 max pose peu de problèmes d'évaluation en laboratoire, il n'en va pas de même pour les notions d'endurance et d'économie de l'effort; surtout que celles-ci semblent fluctuer énormément en fonction des situations. Or, la quantification de l'ensemble des aptitudes fondamentales n'est véritablement utile que si elle est opérée dans les conditions réelles de pratique. Ce qui s'avère difficile voire impossible à réaliser dans le cadre d'un simple test en laboratoire. Pensez qu'une victoire dans un grand marathon est parfois récompensée d'une prime de 100.000 dollars. Comment reproduire un même degré de motivation lors d'une simple expérience? Sans parler du rôle de la foule, du prestige de l'événement, ou de la rivalité entre favoris. Il faut se rendre à l'évidence: aucun test de labo ne permet de déduire avec certitude la valeur d'un athlète en compétition. D'où cette volonté de poursuivre les recherches sur le terrain de la génétique!

Des souris et des chromosomes

Les progrès réalisés quasiment chaque jour dans le décryptage du génome ont réactivé le vieux rêve d'un marqueur biologique prédictif de la réussite athlétique. Ainsi, la très sérieuse revue *Nature Genetics* vient de publier un article (2) qui fait déjà grand bruit dans la communauté scientifique et à propos duquel on peut prédire, sans risque de se tromper, qu'il suscitera autant d'émoi chez les sportifs. Il apparaît en effet que les meilleurs sprinteurs de l'élite mondiale se caractérisent par une mutation du gène qui code pour une protéine du muscle connue des spécialistes sous le nom *"alpha-actinine 3"*. L'équipe australienne à l'origine de ces travaux a été plus loin encore. En manipulant le génome de souris, les chercheurs sont parvenus à sous-exprimer l'alpha-actinine 3 et à produire ainsi des animaux très peu doués pour le sprint mais qui présentaient en revanche de formidables dispositions en endurance. Ces souris *"KO"* présentent un profil à faire rêver n'importe quel marathonien. Comme le suggère l'abréviation, il s'agissait d'organiser des petits combats de boxe entre les rongeurs. Non, c'est une blague! Ces initiales se rapportent au gène de l'alpha-actinine 3 sur lequel portent les manipulations. A l'heure actuelle, on se trouve donc avec d'un côté des sprinteurs aux muscles richement dotés d'alpha actinine 3 et, de l'autre, des souris transformées en marathoniennes après l'inhibition de cette même petite protéine. Cela paraît clair comme de l'eau de roche. Et pourtant, les interrogations demeurent! Jusqu'à présent, l'alpha-actinine 3 était en effet considérée comme une protéine de structure. Elle assure la liaison entre les filaments d'actine au niveau des disques Z aux extrémités de l'unité contractile. Mais peu importe. Ce qui compte en revanche, c'est qu'elle n'intervient pas directement dans le processus de contraction musculaire et encore moins dans celui de la régénération de l'ATP par la mitochondrie. On est donc en droit de se demander si la mutation génétique est bien la cause des orientations différenciées de la performance ou seulement sa conséquence. A moins bien sûr qu'il ne s'agisse que d'une simple coïncidence. L'équipe australienne a donc poursuivi ses investigations et démontré que la disparition de l'alpha-actinine 3 s'opérait au profit d'une autre protéine appelée alpha-actinine 2: une petite sœur de remplacement qui ne se contenterait pas d'un simple rôle statique. Celle-ci participerait à la régulation du phénotype oxydatif ainsi qu'en témoigne le passage au vert d'une multitude de témoins du métabolisme aérobie. Avec l'alpha-actinine 2 aux commandes, les muscles deviennent plus endurants. Par quel miracle? Serait-ce par le biais d'une disparition des fibres rapides au profit des fibres lentes? Non. La réalité est un peu plus complexe. Il apparaît en effet que la proportion entre les deux populations de fibres reste identique mais que la protéine de remplacement permet une appropriation par les fibres rapides de caractéristiques qui étaient jusqu'alors l'apanage des fibres lentes. Vous suivez toujours? Ces fibres perdent alors leur dépendance vis-à-vis de la glycolyse (dégradation du glucose en l'absence d'oxygène) et présentent de ce fait un meilleur potentiel oxydatif. Voilà qui expliquerait par exemple le fait surprenant que certains athlètes sont capables de performances fantastiques en endurance malgré un important pourcentage de fibres rapides. Quant aux souris KO de l'expérience australienne, elles ont répondu aux attentes des



La VO_2 max ne dit pas tout



L'inhibition de la myostatine vous change une souris. Un lévrier aussi !

chercheurs en améliorant de 33% leur temps limite dans des épreuves d'endurance spécialement conçues pour elles. Il n'en fallait pas plus pour considérer l'alpha-actinine 3 comme le nouveau "*gène de la performance*". Des sociétés privées se sont aussitôt engouffrées dans cette voie et proposent déjà à leurs clients de leur révéler quel type de champion sommeille en eux sur la base d'une simple analyse génétique. L'athlète doit juste ouvrir la bouche pour se faire prélever quelques cellules de surface. Et le tour est joué. Enfin... Pas tout à fait. Car il apparaît à présent que la relation entre la performance et la production des formes 2 ou 3 d'alpha-actinine n'est pas aussi systématique qu'on le pensait à la lecture des premiers travaux et, si la population des sprinteurs et des marathoniens d'élite se caractérisent effectivement par un génotype particulier, l'inverse n'est pas vrai. En d'autres termes, rien ne garantit qu'un individu lambda qui présenterait l'une ou l'autre alternative du polymorphisme génétique affiche les mêmes prédispositions sportives. On remarque d'ailleurs que dans la population caucasienne (européenne), 50% des personnes se distinguent par un génotype nul qui devrait faire d'elles de bons athlètes d'endurance. Or c'est loin d'être le cas. Le concept de gène de la performance prend ici un premier coup dans l'aile. Plus embêtant encore, on observe un taux de prévalence extrêmement faible pour l'expression de ce même génotype au sein de la population africaine (<10%) alors que, précisément, ce sont les Kényans et les Éthiopiens qui dominent outrageusement les Blancs dans les courses d'endurance, au point qu'on ne trouve quasiment plus un athlète blanc dans le ranking mondial des meilleurs performers. La réalité des stades semble contredire ici l'hypothèse d'un gène omnipotent pour la performance. D'autres études permettront peut-être de lever ce paradoxe apparent. Dans l'attente, on propose néanmoins de rester très prudent lorsque les premiers échos favorables de ces recherches atteindront la communauté sportive. Sûrement, très bientôt!

L'ace reste sur le carreau

Toute cette affaire à propos de l'alpha-actinine rappelle très fort un célèbre précédent. Il y a quelques années, une équipe de recherche londonienne pensait, elle aussi, avoir identifié le gène miracle qui devait contrôler la performance en endurance en agissant directement sur la VO_2 max, le métabolisme oxydatif et surtout la morphologie cardiaque: le fameux gène ACE (*). On a appris alors que ce petit bout d'ADN commandait la production de deux hormones (rénine et angiotensine) impliquées dans la régulation de la masse hydrique et de la tension artérielle. Un polymorphisme de ce gène associé à de meilleures performances en endurance avait donc été décrit par Hugues Montgomery en 1997 dans la célèbre revue *Nature*. L'auteur avait découvert que la plupart des alpinistes de haut-niveau capables de grimper au-dessus de 7000 mètres d'altitude sans utiliser de bouteilles d'oxygène présentaient le même particularisme génétique: une formulation I/I (double insertion de cette séquence magique de nucléotide), alors que d'autres alpinistes moins bien adaptés à cette raréfaction de l'air présentaient une formule I/D (une insertion et une délétion) et d'autres encore une double délétion (D/D) du gène ACE. Dans la presse, les choses furent présentées de façon simpliste. Le génotype I/I caractérisait les dieux des cimes. Les porteurs du polymorphisme I/D devaient se contenter de grimper plus modestement dans les Alpes ou dans les Pyrénées. Tandis que les DD restaient dans la vallée pour garder les vaches. Dans la foulée, de nombreux chercheurs se mirent en devoir de percer les mystères de ce gène ACE. Toutes les pistes furent envisagées: sur la typologie musculaire, sur le rendement, sur la VO_2 max. On lui a surtout prêté de changer les aptitudes cardiaques. On a dit par exemple que les athlètes porteurs du génotype I/I présentaient un cœur plus petit que leurs homologues D/D. Certains ont même organisé un suivi médical différencié afin de déceler d'éventuelles prédispositions à une hypertrophie cardiaque et réfléchir à la mise en place de nouvelles mesures dans le cadre d'une prévention de la mort subite. Des études furent lancées tous azimuts. Puis tout cela est finalement retombé comme un soufflé lorsqu'on a pris soin d'élargir le recrutement des sujets avec des études de cohorte (4). Les résultats partaient dans tous les sens et les

(*) ACE sont les initiales de "*angiotensin-converting enzyme*"

Lire aussi *Sport et Vie* n°61 page 18 et n°63 page 24.

SEV106_12_Genes 7/01/08 10:58 Page 16

distinctions que l'on avait identifiées sur des groupes restreints semblaient soudainement perdre toute pertinence. Les généticiens de l'effort avaient de quoi être déçus. On s'imagine alors que des collègues plus aguerris aux aléas du métier les ont pris par l'épaule et profité de leur désarroi pour leur faire entendre quelques vérités du genre: *"les lois valables pour de petits échantillons de la population ne résistent pas toujours aux tests à grande échelle"* ou encore *"on doit se méfier des hypothèses, surtout lorsqu'elles sont belles"* ou même *"un gène de perdu, dix de retrouvés"*. Aujourd'hui, on considère que si une relation existe entre le gène ACE et la performance, elle serait plutôt en rapport avec un effet local sur le muscle. Et sans la moindre implication cardio-respiratoire.

L'enzyme qui rend "*Speedy*"

Récemment, un autre gène a attiré l'attention des médias. Il code pour une enzyme impliquée dans la synthèse du glucose: la phosphœnolpyruvate carboxykinase. A vos souhaits! On retiendra plutôt ses initiales: PEPCK. Là encore, il s'agit de travaux de recherche à visée fondamentale dans le but de mieux comprendre sa fonction dans l'organisme. Mais les premières expériences montrent des gains de performance tels que cela émeut déjà la communauté sportive. Des souris génétiquement modifiées, surnommées "*Speedy Gonzales*", sont effectivement capables de courir six kilomètres à pleine vitesse là où des souris normales s'épuisent après 200 mètres seulement. On peut voir cette curieuse démonstration sur Internet (*). Et ce ne sont pas les seules différences. Les "*Speedy Gonzales*" mangent 60% de nourriture en plus et restent toujours aussi affûtées avec une masse grasse qui ne dépasse jamais de plus de 10% celle des souris du groupe contrôle. Explication: elles sont spontanément neuf fois plus actives que leurs consœurs. Le plus étonnant réside sans doute dans l'espérance de vie de ces souris transgéniques et l'accroissement de la période de fertilité. A 30 mois, l'âge où la plupart des souris ont déjà passé l'arme à gauche, elles continuent de donner encore naissance à de charmants souriceaux de taille tout à fait normale! A l'origine de tous ces avantages, les chercheurs pointent l'utilisation accrue du glycérol qui sert normalement au stockage des graisses dans les cellules adipeuses et à leur intégration dans les filières de production d'énergie. Jusqu'à présent, on croyait que le muscle n'était pas capable de synthétiser lui-même son propre glucose. Or, il peut très bien y parvenir grâce précisément à cette enzyme PEPCK que l'on savait active plutôt dans le foie et les reins. De fait, la filière musculaire reste modeste en temps normal. Mais on peut aussi l'élever artificiellement par le biais d'un petit bricolage génétique. Cette possibilité de synthétiser du glucose en grandes quantités constitue alors un avantage majeur pour les efforts en endurance où les stocks de glycogène sont un facteur limitant. De plus, il apparaît que cette enzyme joue un rôle crucial dans le métabolisme aérobie comme en témoigne la VO_2 max record qu'affiche cette souris: 156 mlO_2/min/kg! C'est presque deux fois mieux que Haile Gebrselassie, le tout récent recordman du monde du marathon. Cette adaptation hors norme est en rapport avec une augmentation drastique du nombre de mitochondries et un accroissement de la disponibilité en triglycérides. Déjà, on se demande si ce gène ne va pas inaugurer une nouvelle ère de dopage. Mais n'allons pas trop vite en besogne. Toutes les manipulations génétiques qui fonctionnent avec succès sur le rongeur ne sont pas nécessairement transférables sur les gros mammifères que nous sommes, comme en témoignent les efforts continus fournis en direction de la thérapie génétique et qui, pour l'instant, demeurent couronnés de peu de succès. Rien ne nous dit que le métabolisme lipidique de l'homme puisse être bonifié de façon aussi marquée que celui de la souris. Enfin, une question mérite probablement d'être posée avant de s'émerveiller trop bruyamment sur les potentialités nouvelles de ce gène. Et si les gains de performance de Speedy Gonzales représentaient essentiellement un effet de l'entraînement? Pour rappel, son activité spontanée est multipliée par un facteur proche de 10 et, comme la PEPCK est exprimée aussi au niveau du cerveau où sa fonction demeure obscure, on peut tout à fait envisager un effet principal associé à une simple stimulation drastique de la motricité. Les gains de performance et les adaptations du métabolisme ne seraient alors qu'une conséquence secondaire à l'activité motrice décuplée. On redécouvrirait en somme les vertus de l'exercice. Voici encore une affaire à suivre! Et gageons qu'elle fera l'objet d'une attention accrue au sein de l'industrie pharmaceutique tant les enjeux commerciaux sont importants, qu'il s'agisse de produire des sportifs super performants, ou de traiter l'obésité ou encore d'augmenter tout simplement l'espérance de vie.

Carré d'ACE

(*) www.jbc.org.gate2.inist.fr/cgi/content/full/M706127200/DC1

Aux Etats-Unis aussi, on connaît le cas d'un enfant atteint d'une maladie d'inhibition de la myostatine : Liam Hoekstra. Ici en promenade avec ses parents.

La maladie du bœuf musclé

Un quatrième gène passionne la communauté scientifique depuis une dizaine d'années: celui de la myostatine. Si vous comptez parmi les fidèles lecteurs de ce magazine, ce nom ne vous est pas inconnu (lire aussi *Sport et Vie* n° 86, page 22). A l'état naturel, cette protéine freine l'anabolisme musculaire par une action spécifique sur les facteurs de croissance de la famille des gros bêtas (TGF-, en jargon scientifique). L'inhibition de sa production revient en somme à un *désétranglement* de la filière et à l'explosion de la masse maigre. Celle-ci peut doubler comme on le voit chez les bovins de la race blanc-bleu belge. Par simple sélection des reproducteurs, les éleveurs sont en effet parvenus à tirer profit d'une anomalie génétique qui survient de façon spontanée dans cette espèce pour produire une nouvelle race d'animaux "*culards*" surnommés ainsi en raison d'un arrière-train particulièrement volumineux. Certains moutons aussi peuvent être atteints par cette maladie et arborer une musculature de bodybuilder. Par manipulation génétique, on est également parvenu à créer de toutes pièces des super souris de laboratoire. Et chez l'homme? Ce type de mutation semble rare même s'il existe un cas célèbre: celui d'un enfant allemand actuellement suivi par un collège d'experts et à propos de qui on reçoit de loin en loin des informations. A l'âge de 4 ans, on le dit bâti comme Schwarzenegger. D'autres légendes courent à son propos. Ainsi, on raconte que son grand-père labourait les champs en tirant la charrue lui-même à la place du cheval et que sa mère était aussi athlète de haut niveau à ses heures perdues… Pas d'emballement toutefois. Car, lorsque la délétion affecte totalement le matériel génétique, c'est-à-dire que les deux exons de myostatine sont touchés, l'hypertrophie musculaire ne s'accompagne pas d'une augmentation proportionnelle de la force et reste donc sans intérêt pour la performance athlétique. Sur le plan fonctionnel, cela s'explique sans doute par la disproportion entre une masse musculaire hypertrophiée et les possibilités d'adaptation limitées du réticulum sarcoplasmique responsable de la libération et du recaptage du calcium. D'où ces performances très décevantes sur le plan de la force. Pour l'endurance, c'est pire encore. L'inhibition de la myostatine oriente massivement le développement musculaire vers un type rapide et celui-ci voit disparaître du même coup tout son potentiel oxydatif. Malgré leur aspect de forteresse de guerre, les "*culards*" sont en fait des animaux fragiles incapables même de monter les femelles pour assurer la reproduction de la race. A l'opposé, on sait que trop de myostatine détermine une atrophie musculaire comme dans le cas de cachexies associées au cancer ou au sida. Le compromis idéal semble être trouvé lorsque l'expression de myostatine est simplement diminuée sans être totalement inhibée comme dans le cas d'un traitement à base d'anticorps ou suite à une délétion du gène sur une seule copie. A ce sujet, une équipe américaine vient d'identifier un morphotype de lévrier hyper musclé associé à une simple copie de la mutation (3). Le développement musculaire reste alors harmonieux et les performances de ce chien en compétition sont supérieures à celles de ses congénères qui arborent simplement un génotype standard. Certains spécialistes travaillent encore à la mise au point d'anticorps dirigés spécifiquement contre la myostatine dans le but de développer la force. Il existe même un vaccin. Les auteurs de cette petite prouesse de génie génétique ont réussi à insérer la toxine du tétanos sur la myostatine afin de la rendre victime des attaques du système immunitaire. Le but semble atteint avec une augmentation de la masse musculaire de 60% et surtout une amélioration en proportion de la force et l'endurance. Un petit vaccin avant l'hiver? Face à de tels résultats, la tentation d'un dopage génétique devient évidemment très forte pour les athlètes. Et déjà, l'agence mondiale antidopage a prévu de combattre les manipulations du génome comme les autres substances et procédés repris dans sa liste rouge. De ce petit tour d'horizon des principaux gènes identifiés comme "*gènes de la performance*", nous retiendrons trois choses. D'abord qu'il faut faire preuve de beaucoup de retenue. Ainsi, des résultats qui paraissent très concluants sur des séries limitées de sujets peuvent perdre toute signification dès le moment où l'on élargit le spectre de recrutement. Ensuite qu'il faut se garder d'instaurer des déséquilibres dans la machinerie contractile et ses outils associés. Enfin, il faut bien admettre qu'on se trouve effectivement à l'aube d'une nouvelle révolution passionnante de la médecine avec la perspective lointaine de corriger les anomalies génétiques dans le cadre de maladies héréditaires; et celle, plus proche, de séquencer les bactéries ou les virus qui, au quotidien, résistent encore à notre arsenal thérapeutique. Mais cela s'accompagne de perspectives plus inquiétante, comme toutes ces tentatives qui viseront inévitablement à améliorer diverses aptitudes physiques et mentales. Comme souvent en pareil cas, le sport servira de laboratoire. A lui de faire preuve de sagesse. C'est pas gagné!

Santiago Zalvidéa, Guillaume Py, Robin Candau

Références bibliographiques

(1) D'Antona et al., 2006. *J Physiol* 570.3 (2006) pp611-627 61)
(2) Macarthur et al., *Loss of ACTN3 gene function alters mouse muscle metabolism and shows evidence of positive selection in humans. Nat Genet.* 2007 Oct;39 (10):1261-5. Epub 2007 Sep 9.
(3) Ostrander et al., *A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs. PLoS Genet.* 2007 May 25;3(5):e79. Epub 2007 Apr 30.
(4) Rankinen et al., 2000 *J Appl Physiol* 88: 1029-35