



Organisme de formations
en kinésithérapie :
sport et thérapies manuelles

GENOMIQUE DE LA PERFORMANCE : OUTILS GENOMIQUES ET SPORT

- 1.INTRODUCTION
- 2.GÈNES ET PERFORMANCES SPORTIVES
- 3.GÈNES ET PRÉVENTION DES BLESSURES
SPORTIVES
- 4.FACTEURS POST TRANSCRIPTIONNELS :
PLACE DES MICROSARNS (MIRNAS)
- 5.PROFILS GÉNOTYPIQUES ET SÉQUENCAGE
GLOBAL
- 6.COMMENTAIRES
- 7.RÉALITÉ DES OFFRES DTC
- 8.CONCLUSION
- 9.TABLEAUX
- 10.BIBLIOGRAPHIE

Professeur Gérard DINE



Introduction

En 1998, pour la première fois est rapportée une relation possible entre un déterminisme génétique et la réalisation d'une performance significative à l'occasion d'un exercice endurant (1). Cette mise en évidence décrivait un polymorphisme d'insertion/délétion du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). Ce gène déjà identifié précédemment est impliqué en fait dans la production de l'angiotensine qui est un régulateur de la tension artérielle chez l'homme. Cette découverte à l'époque avait permis le développement d'une classe de médicaments hypotenseurs, largement utilisés chez les patients. La relation vis-à-vis de l'exercice physique en seconde intention est apparue inattendue en raison de l'absence apparente de lien qui pouvait exister entre la régulation de la tension artérielle et une capacité sportive supérieure dans l'exercice musculaire endurant. L'étude ayant mené à cette identification retrouvait la surreprésentation de 2 allèles polymorphiques du gène ACE chez des alpinistes rompus à la haute altitude sans utilisation d'oxygène en comparaison d'un groupe témoin de sujets sains non alpinistes. Ces résultats posaient toutefois la question d'une définition claire entre le génotype identifié et le phénotype exprimé supposé favorisant.

Dans un second temps, d'autres études, portant cette fois sur le polymorphisme génétique présenté par le gène de l' α -actinin-3 (ACTN3) ont déclenché l'intérêt de nombreux spécialistes de l'exercice physique vers la pratique d'investigations génétiques chez les sportifs de haut niveau (2). La découverte d'une représentation polymorphique, supposée favorable, de type R577X au niveau de ce gène déclencha de très nombreux travaux fondamentaux sur animaux et en expérimentation biologique tissulaire notamment chez les sprinters. Des résultats convergents furent obtenus mais l'intérêt sportif n'a pas été complètement élucidé. Toutefois cette identification a eu pour conséquence d'attirer l'attention du mouvement sportif au sens large du terme à tel point que le polymorphisme R577X du gène de l' α -actinin-3 fut présenté au grand public comme le gène du sprinter. Les différentes études mises en place au début des années 2000 sur ce gène précis constituent réellement le point de départ des réflexions développées entre prédispositions génétiques et performances sportives de haut niveau. Dans ce contexte, l'émergence de la génomique de la performance peut être attribuée à l'Australie à partir de 2004 avec la disponibilité commerciale du test ACTN3 Sports Performance. Aujourd'hui de nombreux laboratoires de génomique fonctionnelle publiques sont en mesure de réaliser des analyses similaires mais surtout il existe 50 compagnies commerciales voire probablement plus sur ce marché. Elles sont aisément accessibles de la part des clients potentiels via la communication électronique, sous la forme du *direct to consumer (DTC)*.

Bien avant en fait, la recherche hématologique sur l'érythropoïèse découvrait l'existence d'un trait génétique net reliant la performance endurante à un génotype mutationnel précis. Les études effectuées au sein d'une famille finlandaise particulièrement douée pour l'effort aérobie propre au ski de fond, permirent la découverte d'une mutation rare portant sur le gène du récepteur érythropoïétique de l'EPO provoquant en conséquence, une érythrocytose significative sans pathologie associée de type polyglobulie primitive. L'athlète le plus emblématique de cette famille domina les compétitions de ski de fond entre 1960 et 1970 et gagna de nombreuses médailles olympiques sur 3 jeux, démontrant parfois une supériorité spectaculaire vis-à-vis de ses adversaires. Les publications relatant ces études menées 30 ans après la période compétitive de ce skieur de fond furent publiées à partir de 1993 (3). Si l'intérêt hématologique était indéniable en termes de compréhension de l'érythropoïèse, l'application sportive n'a été réellement comprise qu'au moment où émergeait ce qui est devenu aujourd'hui, biotechnologie oblige, la génomique de la performance dans la foulée des développements rapides proposés par les collègues australiens.

1. Gènes et performances sportives

1.1. Variante R577X du gène ACTN-3 (α -actinin-3)

Cette particularité génétique déjà présentée précédemment et identifiée dès le départ comme le gène du sprinter est actuellement le polymorphisme qui possède l'évidence la plus significative du point de vue scientifique entre potentiel de performance supposé et expression phénotypique notamment chez les sprinters. Les conséquences du polymorphisme R577X de ce gène ont été de loin les plus étudiées à ce jour. L'expression de la protéine α -actinin-3 au niveau musculaire est presque exclusivement localisée dans les fibres musculaires de type 2. Cette protéine est un composant majeur du disque Z. L' α -actinin-3 stabilise le système contractile musculaire ce qui confère une plus grande capacité d'absorption et de transmission de la force aux fibres 2 par comparaison aux fibres 1. Ce sont les travaux de Mills dans les années 2000 qui ont attiré l'attention sur l'importance de cette protéine musculaire (4). En 2003 Yang et collaborateurs vont donc identifier une surreprésentation du polymorphisme génique R577X au niveau du gène ACTN-3 chez les athlètes féminines finalistes des épreuves d'athlétisme dans les disciplines de force et de sprint en opposition au génotype nul XX (2). Dans les 10 années qui vont suivre, de nombreux travaux vont confirmer cette particularité prédisposante chez les sportifs ayant besoin de puissance ou de force sachant toutefois que quelques études certes rares n'aboutiront pas à des résultats similaires. On peut donc comprendre aujourd'hui pourquoi ce polymorphisme est de loin le plus recherché et en conséquence proposé par les laboratoires de génétique opérant dans le secteur de la génomique du sport.

1.2. Polymorphisme du gène ACE (Angiotensin Converting Enzyme)

Le travail initial de Montgomery et collaborateurs en 1998 avait été effectué sur une population d'alpinistes de haute altitude et un groupe témoin. L'affirmation d'une relation avantageuse à la performance aérobie en relation avec un polymorphisme de type insertion/délétion a été difficile à définir. Ce polymorphisme est apparemment favorable aux spécialistes de l'exercice endurant en relation avec la régulation interactive améliorée entre masse musculaire et réserve lipidique libre. Il semble exister également un avantage sélectif du génotype ACE DD chez les sportifs spécialisés dans les disciplines de puissance et de force.

1.3. Erythropoietin Receptor (EPOR)

Lors d'une démarche rétrospective remontant aux années 1960 – 1970, l'équipe mixte américaine et finlandaise qui travaillait sur l'existence d'érythrocytoses possiblement héréditaires sans relation avec la polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez a donc identifié en 1993 l'existence d'une mutation précise sur le gène de la protéine SHP-1 (Src Homology region 2 domain-containing Phosphatase-1). Cette anomalie génique entraîne l'expression d'un récepteur tronqué à l'érythropoïétine perturbant de ce fait la régulation de la stimulation de ce récepteur par l'érythropoïétine, et en conséquence l'absence de contrôle de la production médullaire érythrocytaire et uniquement érythrocytaire sans autre forme de désordre sur les cellules myéloïdes voisines (3). Cette mutation est très rare. Par contre elle apporte indubitablement un avantage sélectif en terme de production de globules rouges sans qu'il y ait de conséquences pathologiques immédiates et sans qu'il soit nécessaire bien évidemment d'utiliser l'EPO.

1.4. Mutation JAK2V617F-exon12 (Janus Kinase)

Au début des années 2000 est identifiée la relation entre l'expression biologique et clinique de la polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez et une mutation acquise du gène contrôlant une protéine impliquée dans différents récepteurs hématopoïétiques, dont le récepteur à l'EPO. L'évolution est progressivement délétère et n'est pas compatible avec la réalisation de performances sportives significatives. Toutefois un sous type de cette mutation intitulé JAK2V617F+ exon 12 a été identifié. Cette forme précise provoque une érythrocytose initiale pouvant être favorable notamment à l'exercice aérobic chez les sujets les plus jeunes car les conséquences pathologiques vont être plus lentes à s'exprimer ensuite à l'identique de la maladie de Vaquez classique.

1.5. Mutations partiellement délétères du gène HFE (High Fe)

La mise en place des passeports biologiques élargis à partir de 2002 par les fédérations internationales gérant les disciplines nordiques du ski (FIS et IBU) a permis dans un contexte préventif en opposition à la politique de l'UCI, l'identification des différents modes opératoires de dopage sanguin de type transfusionnel ou d'emploi d'EPO. Plusieurs sportifs soumis à cette traçabilité biologique rigoureuse ont été suspectés de dopage sanguin. Devant l'affirmation d'une innocence revendiquée, le recours à la démarche génétique en vue de déceler une particularité génétique a été proposé. Dans ce contexte, Dine et collaborateurs vont identifier entre 2003 et 2010 la relation entre plusieurs mutations partiellement délétères du gène HFE et son impact positif sur le métabolisme du fer. La description princeps de cette découverte a été effective en 2011 (5).



La confirmation de l'intérêt de ce polymorphisme du gène HFE avec focus sur la mutation H63D et à un moindre degré sur les mutations C282Y et S65C fut apportée par le travail exhaustif réalisé par l'Institut de Recherche Biomédicale et d'Epidémiologie du Sport (IRMES) lors d'une publication en 2015.

1.6. Mutation du gène MSTN (Myostatin)

En 2004, en parallèle des découvertes effectuées notamment chez les bovins de type blanc une mutation surreprésentée sur le gène de la myostatine, la première description de cette mutation rare chez l'humain est effectuée (6). A l'époque la presse grand public évoqua le nom de l'enfant concerné était en situation homozygote pour cette mutation intronique G/A. On suppose que les porteurs hétérozygotes plus fréquents ne puissent disposer également d'un avantage musculaire à un moindre degré. Les modèles animaux sont allés dans ce sens. Par contre cette mutation en position homozygote peut être à double face avec un impact possiblement négatif au court terme mais également prédisposant à la fragilité tendineuse.

1.7. Polymorphisme du gène IGF2 (Insulin like Growth Factor)

En 2004 également, Schrage décrit une relation significative entre le polymorphisme de la région Apa1 du gène IGF2 avec la force musculaire, la masse musculaire, et la masse maigre. Le facteur de croissance IGF2 est impliqué de fait dans le développement musculaire humain. La preuve de la relation possible à la performance sportive est apportée en 2016 par l'équipe japonaise dirigée par Machida en particulier chez les judokas (7). Toutefois certains polymorphismes du gène IGF2 pourraient être susceptibles également de favoriser les blessures musculaires.

1.8. Autres particularités géniques implicables dans la performance (8, 9)

Le nombre d'études en génomique de la performance a explosé ces dernières années. De nombreuses descriptions sont disponibles aujourd'hui. Certaines sont validées, d'autres pas encore.

1.8.1. Gène CK-MM (Creatin Kinase Isoforme MM)

L'existence d'un polymorphisme de ce gène peut avoir pour conséquence une expression phénotypique différentielle sur l'activité de cette enzyme très importante dans le métabolisme énergétique et dans la capacité de puissance à l'effort musculaire. Il existe une grande variabilité interethnique dont les expressions en termes de performances musculaires sont à apprécier pour chaque individu. Par contre, la tendance supérieure à la survenue de blessures musculaires est décrite en parallèle.

1.8.2. Gène AMPD1 (Monophosphate Desaminase Isoforme 1)

L'existence d'un polymorphisme sur le gène de cette enzyme identifié C34T a été associée à l'amélioration des performances musculaires au cours d'efforts aérobies.

1.8.3. Gène CNB3 (β -protein-polypeptide-3)

Un polymorphisme précis sur ce gène identifié C825T est surreprésenté au niveau des individus pratiquant les disciplines athlétiques de demi-fond et fond.

1.8.4. Gène COL6A1 (collagen type 6)

Ce gène est régulièrement en position polymorphique. Il existe une surreprésentation de certains polymorphismes retrouvée au niveau des triathlètes vis-à-vis d'un groupe témoin ne pratiquant pas de disciplines intensives endurantes.

1.8.4. Gene AQP-1 (aquaporin-1)

La prévalence d'un polymorphisme de ce gène a été retrouvée significative chez les athlètes pratiquant la course à pied d'endurance. Le phénotype en relation avec la performance ainsi optimisée concerne l'amélioration de la régulation hydrique.

1.8.5. Gène PPARA (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Alpha)

Le polymorphisme G/C existant au niveau de ce gène est associé à la composition musculaire des fibres de type 1. Les études réalisées ces 10 dernières années ont mis en évidence une plus grande richesse musculaire des fibres de type 1 chez les individus porteurs de ce polymorphisme par rapport aux individus présentant des polymorphismes de type CC. Manifestement la performance aérobie améliorée pourrait être reliée aux variations de la proportion en fibres musculaires de type 1 avec un impact favorable au niveau de la V_{O2max} .

1.8.6. Variant du gène de contrôle du tunnel K (KCNA4rs1323860)

Dans la performance aérobie des courses à pied, l'implication d'un variant du gène KCNA4 a été évoqué récemment sur la base d'une approche bioinformatique statistique. Toutefois la réalité phénotypique de ces signalements reste bien à confirmer en vue de valider l'intérêt de ce marqueur génomique.

2. Gènes et prévention des blessures sportives (10)

La multiplicité des blessures survenant à l'exercice physique intensif est importante. Chaque discipline sportive possède un profil de risque de blessures parfois spécifiques. La prévention dans ces conditions doit être basée sur une surveillance adaptée permettant de comprendre cette particularité des blessures selon les disciplines sportives. Les blessures bien entendu peuvent être mécaniques liées au mouvement ou au blocage du mouvement provoqué par un choc ou une chute. Mais en fait la majorité des blessures relève de la sommation et touche essentiellement l'appareil musculo-tendineux locomoteur. Dans ces conditions, la possibilité d'identifier des facteurs génétiques prédisposant les athlètes à la blessure apparaît comme un élément clé dans le management des sportifs de haut niveau. Cette approche peut permettre la mise en place de démarches préventives selon les éventuels profils détectés par les professionnels de santé. Plusieurs polymorphismes nucléotidiques simples ont été identifiés vis-à-vis d'un risque augmenté en termes de blessures musculo-tendineuses notamment. La difficulté actuelle est l'analyse d'impact de ces différents polymorphismes selon le sexe et bien évidemment les différentes origines ethniques.

En ce qui concerne les blessures musculaires, un variant MCT1 (monocarboxylate transporter) rs10494334TT sous contrôle du gène SLC16A1 localisé sur le chromosome 1 pourrait être relié à la survenue des blessures musculaires notamment chez les pratiquants de sports aéro/anaérobies comme le football (11). Cette protéine possède en effet un rôle important dans le transport de l'acide lactique à travers la membrane cellulaire au niveau du muscle squelettique.

Le gène de l'enzyme CK-MM considéré comme un élément prédisposant à une explosivité musculaire supérieure apparaît dans un certain nombre de disciplines associant force et vitesse, comme un élément de fragilité musculaire suivant le type d'exercice imposé notamment excentrique.

Le gène de la Myosin Light Chain Kinase (MLCK) qui régule la production de la chaîne légère de myosine possède plusieurs polymorphismes perturbant la régulation. Certaines variations génétiques de ce gène apparaissent implicables dans les dommages musculaires à l'effort en particulier lors d'un exercice aérobique prolongé (12).

D'autre part, il semble exister une association significative entre le polymorphisme rs2234693 du gène ESR1 (Estrogen Receptor 1) et les blessures musculaires selon l'allèle C ou T. L'allèle C augmenterait les risques de blessures musculaires et l'allèle T pourrait être protecteur. Le mécanisme en cause serait en relation avec l'importance de la raideur musculaire (13).

Plusieurs polymorphismes présents au niveau des gènes HGF (hepatocyte growth factor), IGF 2 (insulin growth factor), SOX15 et CCL2 sont également indiqués comme favorisant les blessures musculaires. Les protéines phénotypiques dépendant de ces gènes selon les polymorphismes identifiés influencent de façon significative non seulement un risque supérieur de blessures musculaires spontanées mais également conditionnent le temps de récupération dans la phase de convalescence.

Pour ce qui est des blessures récurrentes tendineuses, plusieurs polymorphismes ont été mis en cause dans les gènes suivant et constituent des pistes à ne pas négliger : COL5A1, TNC, MMP3, GDF-5.

La mutation rare portant sur le gène MSTN en position homozygote mais plus fréquente en position hétérozygote si elle donne probablement un avantage en terme de masse musculaire peut être éventuellement négative en raison de la charge supplémentaire sur le plan tendineux.

La prévention active des blessures musculo-tendineuses fait la part belle à l'investigation diététique et nutritionnelle d'ordre clinique ou biologique. Ce domaine incontournable dans la préparation sportive n'échappe plus à la démarche génétique prédictive accessible grâce aux outils génomiques (14). Aujourd'hui en conséquence plusieurs compagnies DTC proposent des profilages génétiques à visée préventive basés sur l'adéquation alimentaire personnalisée vis-à-vis de la charge d'entraînement. Les découvertes récentes sur l'importance du microbiome intestinal et son impact sur le cheminement alimentaire ont été immédiatement transférées dans le domaine sportif bien que nous soyons encore au stade des balbutiements du point de vue des connaissances. A côté de la nutrigenomique de la performance est donc apparue il y a très peu de temps, des outils génétiques permettant l'introspection personnalisée du sportif au niveau de son microbiome sans garantie quant à la fiabilité des données et à l'intérêt d'une application sportive.

3. Facteurs post transcriptionnels : place des microARNs (miRNAs)

Les microARN solubles sont des molécules ARN non codantes de taille moyenne comportant environ 22 nucléotides. Ils agissent principalement comme régulateur post transcriptionnel au niveau de la synthèse des protéines. Ces microARNs jouent aussi un rôle dans la régulation du métabolisme et peuvent être associé à des phénotypes retrouvés dans certaines maladies métaboliques comme le diabète de type 2. Les microARNs peuvent réguler également l'expression post transcriptionnelle des gènes au niveau du muscle squelettique. Dans ces conditions ils participent à la modulation de fonctions musculaires importantes en particulier la capacité de contraction. Le rôle des microARNs a été rapporté comme évoluant dans le cadre d'effort endurant. En 2011 plusieurs publications significatives ont indiqué que les microARNs ciblant les gènes RUNX1, SOX9 et PAX3 étaient influencés par différents types d'entraînement (8). Parallèlement l'introduction d'entraînement en résistance favorise des gains de masse musculaire avec des variations spécifiques de certains types de microARNs. Manifestement le rôle des microARNs se situant à l'interface entre phénotype et génotype pourraient expliquer la variabilité individuelle de réponse au type d'exercice physique effectué. Il est vraisemblable que les microARNs risquent d'être partie prenante dans la compréhension génétique de la performance athlétique.

4. Profils génotypiques et séquençage global (8)

A côté de l'identification génotypique ponctuelle sur des gènes précis, la démarche bioinformatique peut permettre aujourd'hui la définition de groupes de variants génétiques utiles à chaque discipline. En clair il s'agit d'identifier un profil optimal d'où le terme score génotypique. Les outils actuels de la génomique autorisent une telle approche passant donc de l'identification génotype/phénotype à une démarche de séquençage total du génome. La possibilité de déterminer un profil parfait pour chaque discipline est extrêmement faible sachant que de plus la variabilité ethnique et sexuelle complique singulièrement le niveau de spécificité. Toutefois de tels algorithmes prédictifs ont déjà été proposés en particulier chez les caucasiens pour la capacité endurante. Cette application associe plusieurs polymorphismes : ACEI/D, ACTN3R577X, AMPD1, CK-MM, HFEH63D, MSTN, PPARGC1A. Ce profil a ainsi été retrouvé significativement surreprésenté chez les athlètes de haut niveau disputant des compétitions mondiales de course à pied en demi fond et fond ou le tour de France vis-à-vis d'une population témoin standard. D'autres profils relèvent du même esprit cette fois orientés vers les athlètes de haut niveau présentant une force musculaire élevée. Une liste plus restrictive a été proposée : ACEI/D, ACTN3R517X, MSTN, IL6 et NOS3.

Il existe de nombreuses variations dans ces profils selon les gènes concernés. Il est vraisemblable que pour de tels algorithmes prédictifs de nombreux polymorphismes génétiques nouveaux seront candidats et ils trouveront place en fonction des particularités de chaque discipline sportive suivant le sexe et l'origine ethnique. On peut penser par exemple que le gène de la calcineurine, protéine importante de la fonctionnalité musculaire relève de cette catégorie en devenir.

Les facteurs de variation liés à l'environnement et à l'alimentation ainsi que les fluctuations épigénétiques devront être prises en compte.

5. Commentaires

L'évolution depuis une quinzaine d'années de l'investigation génétique vis-à-vis de l'utilisation médicale, qu'elle soit préventive, thérapeutique ou en surveillance est spectaculaire. L'intérêt n'est pas discutable. Les actuels projets publiques ou privés visant à développer des laboratoires de génomique clinique largement ouverts à l'ensemble des populations témoignent de cette réalité incontournable. L'accès aisé à l'information et à la commercialisation rendu possible par les technologies de communication facilitent grandement la diffusion des données et par conséquent la disponibilité des produits commercialisables de façon encadrée ou non. Vis-à-vis des enjeux du sport de haut niveau et de ce qui est aujourd'hui l'économie du spectacle sportif dotée de moyens financiers conséquents il était illusoire d'imaginer que de tels outils permettant l'introspection sur les limites de la performance ne soient pas employés d'une manière ou d'une autre. L'utilisation dans le domaine sportif a été rapide. Pour des raisons évidentes de maîtrise technologique et de coût, les premiers scientifiques compétents en génomique de la performance relevaient de structures académiques et de budgets universitaires publiques. Les motivations de départ étaient en relation avec la recherche sur la compréhension des différentes performances physiques, ou l'appréhension des impacts physiologiques de tel ou tel type d'entraînement. Ces approches académiques ont rapidement été dépassées par des transferts immédiats de compétences et de technologies à destination du grand public via des structures commerciales.

Les chercheurs en génétique exerçant dans le domaine du sport et de l'exercice ont donc tenter de proposer une attitude consensuelle en indiquant notamment que les tests génétiques n'ont pas de rôle à jouer dans l'identification des talents sportifs et ne doivent pas relever de prescription individuelle vis-à-vis de la conduite de l'entraînement en vue d'optimiser la performance. Malgré ces précautions éthiques et en dépit du manque d'évidence sur l'utilisation pratique des données obtenues, l'intérêt supposé de ces outils a généré des marchés conséquents utilisant la nouvelle économie de type DTC pour cibler les consommateurs possibles que sont les sportifs eux même, les entraîneurs, les managers de l'économie du sport, et bien entendu les parents. Face à ce qui peut être a terme un dérapage mais qui est une réalité incontournable le milieu académique a tenté de proposer depuis peu un mode opératoire résumé sous le terme consensus de Santorin 2015 (15).

En matière de génétique clinique, les législations apparaissent très différentes selon les pays. Aujourd'hui les agences de régulation régissant les produits de santé sont à l'origine de décisions déjà prises sur des applications strictement médicales. Ainsi la FDA (Federal Drug Administration) en 2016 a statué comme d'utilisation légale plusieurs tests DTC en relation avec des pathologies génétiques à prévenir ou des maladies dégénératives nécessitant des thérapies ciblées. Les limites entre ce qui pourrait relever de l'autorisation éthiquement acceptable conditionnée ou pas par un remboursement et l'emploi élargi à toute autre application y compris sportive ne sont pas aisées à fixer.

La réalité commerciale le démontre en permanence et ne se pose pas elle la question des limites. En effet aujourd'hui, les compagnies biomédicales qui bénéficient d'autorisation de type FDA sur des tests à finalité diagnostique ou thérapeutique sont également pourvoyeuses de tests d'application générale ou d'applications spécifiques dans le domaine de l'exercice physique à destination des sportifs quel que soit leur niveau. Parmi les attendus du consensus de Santorin 2015, les premières interrogations sur qui, quand et comment utiliser les tests DTC apparaissent déjà problématiques vis-à-vis de la réalité (16). Sur le marché commercial, on peut estimer qu'il existe une cinquantaine de compagnies mettant à disposition leurs compétences pour réaliser à façon avec ou sans encadrement médical ce type de tests. La moindre des choses est bien évidemment d'avoir la certitude que la pratique analytique est réellement en rapport avec l'objet de la recherche. Le second élément est la nécessité impérieuse de bénéficier de résultats qui soient validés et correspondant aux savoirs du moment dans le domaine de la génétique fonctionnelle. Enfin et ce n'est pas le plus simple, l'interprétation éclairée des données obtenues doit être absolument nécessaire pour utilisation ou décision en relation bien évidemment avec ce qui était recherché par la pratique du test génétique.

6. Réalité des offres DTC

Le tableau 1 résume les allégations d'intérêt exprimées par les compagnies biomédicales DTC spécialisées sur le marché sportif dans leur démarche commerciale.

La technologie génomique évolue très vite et met à disposition des tests accessibles avec une réduction des coûts spectaculaire depuis 2015. Le marché biomédical est donc explosif au vu de l'intérêt et du nombre de domaines d'application qu'ils soient éthiquement acceptables ou non. La multiplication des compagnies biomédicales DTC améliore l'accessibilité et permet une offre significative. Les consommateurs sportifs quelque soient les donneurs d'ordre ou les prescripteurs provoquent une croissance de la demande qui est exponentielle. Les agences de régulation en particulier la FDA ont aussi accordé parallèlement des autorisations en vue de remboursements pour des tests d'application biomédicale sans relais prescriptif professionnel automatique. Le risque de dérapage dans les applications sportives a provoqué des réactions au-delà du consensus de Santorin 2015. Parmi les pays qui ont pris acte, on remarque l'Australie via son Institut National des Sports ce qui peut être surprenant car il faut le rappeler c'est en Australie, qu'a été initiée la génomique de la performance. Les recommandations de cette prise de position datant de 2017 sont présentées dans le tableau 2. L'état des lieux de la réalité commerciale offerte par les compagnies biomédicales DTC spécialisées dans le marché de la performance sportive ou de la prévention des blessures sportives démontre qu'il sera très difficile du point de vue des régulations étatiques ou des considérations éthiques académiques d'empêcher le public spécialisé voire le grand public d'envisager une démarche génétique DTC.

Dans ces conditions, les professionnels de santé et les professionnels du sport qui souhaitent au-delà du comportement éthique utiliser ces outils possiblement efficaces de manière rationnelle doivent impérativement faire un effort de formation vis-à-vis de la littérature scientifique explosive sur le sujet ou travailler en réseau via la mise en place de structures référentes permettant d'établir la connexion efficace entre données génotypiques ou génomiques et leurs expressions phénotypiques réalistes ou pas. Dans le cas contraire le mode de fonctionnement pourrait être la gabegie, les non-sens scientifiques, le risque éventuel d'affirmations erronées en particulier vis-à-vis des enfants supposés doués et champions en devenir. En clair, la génomique de la performance qui relève du savoir biologique appliqué à la pratique sportive sous-entend la nécessité de relais de compétences pour permettre aux professionnels de la santé et du sport d'employer utilement les informations obtenues pour guider la progression des jeunes athlètes, personnaliser éventuellement les entraînements, prévenir dans la mesure du possible les sur-risques de blessures provoquées par la pratique intensive du sport, participer à la surveillance au long de la carrière et permettre la reconversion d'un athlète de haut niveau avec un encadrement ultérieur selon les déterminismes génétiques favorables dont il pourrait être porteur et dont certains pourraient être délétères avec le temps ou à l'arrêt d'une pratique sportive intensive régulière.

Actuellement une cinquantaine de compagnies biomédicales sont sur le marché mondial via l'internet (cf tableau 3). Ces sociétés en toute logique doivent indiquer le contenu de leur panel de tests ce qui est loin d'être le cas. Parmi les tests les plus utilisés on retrouve dans 89 % le test ACTN3R577X. Ensuite c'est le test ACE qui est proposé par 61 % de 18 laboratoires identifiés. Bien évidemment il faut espérer que tous les variants génétiques nécessaires à la compréhension des recherches ACTN3 et ACE soient bien étudiés. Sur le tableau 4 figure une liste non exhaustive des tests proposés par ces entreprises biomédicales spécialisées dans le diagnostic génétique à destination de la performance sportive, de la réponse à l'entraînement et du sur-risque de blessures en raison d'une pratique sportive intensive. Certaines compagnies sont parfois des relais commerciaux masqués de laboratoires académiques, d'autres ont des existences fugaces. Une grande partie de ces sociétés biomédicales (54%), ne publient pas les variants génétiques qu'ils vont analyser pour les gènes proposés. Et enfin les technologies employées ne sont quasiment jamais précisées. En clair sans formation initiale et connaissances précises face à ce qui est a priori un maquis informatique apparent le risque est grand de se fourvoyer. Aujourd'hui les utilisations les plus raisonnables relèvent de structures sportives conséquentes disposant des moyens financiers nécessaires pour mettre en place les encadrements professionnels et médicaux indispensables. Cela ne garantit pas toutefois l'utilisation rationnelle et réellement efficace quant aux objectifs recherchés c'est-à-dire la détection des talents qui éthiquement est discutable, la prévention des blessures, la personnalisation de l'entraînement et l'affirmation d'un capital prédisposant à la haute performance. Le propos doit évoluer dans les années qui viennent avec la progression des connaissances et des savoirs faire à tous les niveaux.

A ce jour, certaines écuries professionnelles du sport y contribuent que ce soit dans le domaine privé comme le FC Barcelone ou dans le domaine public en référence au programme de préparation olympique mis en place par le Royaume Uni à partir de 2008. Bien évidemment comme pour tous les emplois de la génomique fonctionnelle la logique est le travail en réseau et l'échange collaboratif. Ces pratiques ne posent pas de problème quand il s'agit de démarches médicales dans l'intérêt du patient. Vu les enjeux financiers de l'économie du sport, il est bien évident que le secret n'est pas défense mais performance et risque de constituer par contre une barrière bien réelle à la diffusion des connaissances.

7. Conclusion

En 1998, la liaison entre le gène ACE et un avantage physiologique amélioré a fait entrer la démarche génétique dans l'environnement sportif. Ce qui est aujourd'hui une économie florissante à travers la planète en relation avec le spectacle vivant qu'est le sport de haut niveau quelque soient les disciplines permet de donner des moyens financiers conséquents pour assurer la prévention, la surveillance, et la guérison des athlètes qui constituent la matière première du système. Ces individus relèvent toutefois et toujours de l'espèce humaine et de ses limites. La course à la performance à côté du dopage fait appel à l'optimisation licite et s'appuie sur la démarche biomédicale. Imaginer que les progrès spectaculaires accomplis dans le domaine de la génétique ne seraient pas employés d'une manière ou d'une autre dans ce contexte relève de l'utopie. La mise à disposition, dès 2004 du premier test commercial portant uniquement sur l'ACTN3 alors que cette information unique chez un athlète ne pouvait pas être très significative a été immédiate. En l'espace de 15 ans l'offre a explosé avec les compagnies biomédicales DTC mais elle est anarchique. La prise de position de la communauté scientifique depuis 2015 à la suite du consensus de Santorin propose des éléments de base propres à la réflexion et à la volonté d'un emploi raisonnable de la génomique de la performance. Par contre ce consensus ne règle pas la réalité actuelle qui relève plus de la foire d'empoigne et qui toute proportion gardée ressemble au dérapage dopant ou à la profusion délirante des compléments alimentaires à visée de performance.

La seule différence réside peut-être dans la nécessité de compétences scientifiques plus élaborées, ce qui n'est malheureusement pas le cas pour certains affichages commerciaux déjà présents à travers l'internet. Ce constat doit nécessiter une prise de conscience pour déterminer des actions qui relèvent de la cohérence et qui doivent faire appel à l'information et à la formation (17). Tous les maillons concernés de l'encadrement des sportifs, de la détection au management de la carrière doivent être sensibilisés et avertis de façon à ce que se mettent en place les réseaux de compétences indispensables à chaque étage pour au moins employer de façon rationnelle les données complexes que vont fournir ces outils quel que soit l'origine académique ou commerciale. La prise en compte par les professionnels de santé et du sport de l'irruption de la génomique sportive pourrait permettre d'assurer le tri pour éviter les dérapages. La progression des connaissances en parallèle amènera probablement les clarifications utiles à défaut peut être de résultats efficaces. L'ensemble des professions concernées par l'exercice physique et par l'encadrement des athlètes au sein des différentes structures de l'économie du sport doit donc baliser le chemin de façon réaliste.

8. Tableaux

Tableau 1 : Allégations émanant de compagnies biomédicales DTC

- Découverte des gènes constituant la caractéristique athlétique de l'individu
- Personnalisation de l'entraînement en relation avec les caractéristiques génétiques sportives personnelles
- Information précoce des parents et des entraîneurs sur les prédispositions génétiques permettant le succès dans les sports individuels ou collectifs de vitesse, puissance et endurance
- Connaissance des prédispositions génétiques nécessaires à la tolérance des programmes d'entraînement indispensables à la progression sportive
- Indications sur les différentes particularités nécessaires au sport de haut niveau
 - o Dispositions favorables vis-à-vis des sports d'endurance ou de puissance
 - o Score des prédispositions génétiques vis-à-vis des sports d'endurance ou de puissance
 - o Connaissance sur l'alimentation sanguine, la capacité de travail et les voies métaboliques de la structure musculaire
- Typologie des fibres musculaires (rapides ou lentes)
- Disponibilité énergétique des cellules musculaires
- Information sur l'apport énergétique supplémentaire et nécessaire aux cellules musculaires pendant l'exercice intense
- Prédispositions et amélioration des mécanismes de prévention de la fatigue musculaire

Tableau 2 : Recommandations de l'Institut Australien du Sport dans le domaine de la génomique de la performance (2017).

- Réalisation des tests génétiques en relation avec une indication de santé prescrits médicalement et sous réserve d'un conseil médical spécialisé
- Contre indication à la pratique individuelle d'un test DTC pratiqué par une compagnie biomédicale commerciale sans avis médical spécialisé préalable
- Consentement écrit des athlètes nécessaires pour participer à un projet de recherche génétique après information éclairée en particulier si risque de découverte non attendue pouvant être pathologique chez le sujet ou un membre de sa famille
- Droit des athlètes à refuser un test génétique sans risque de discrimination sportive en cas de refus
- Confidentialité indispensable vis-à-vis des résultats obtenus et nécessité organisationnelle inhérente à la pratique de la génomique clinique
- Pas de recherche génétique à visée sportive sans relation à la santé chez les mineurs (-18 ans)
- Droits des athlètes à se retirer d'un programme de recherche quand ils le veulent avec destruction des échantillons biologiques après examens
- Droits des athlètes engagés dans un programme génétique de recherche à faire adresser les échantillons biologiques ou les résultats à une autre équipe autorisée et référencée
- Conservation des échantillons biologiques faisant appel à la méthodologie la moins invasive
- Non utilisation des manipulations génétiques pour l'amélioration des performances
- Contre indication des tests génétiques en relation avec une finalité de recherche de la performance
- Contre indication des tests génétiques en vue d'inclure ou exclure les athlètes d'un programme visant la haute performance
- Contre indication des tests génétiques en vue de détecter chez les athlètes des prédispositions à la performance
- Tests génétiques autorisés pour la pratique préventive en vue de réduire le taux de blessures et d'améliorer la santé en permettant les interventions médicales validées

Guidelines précis pour assurer la communication des informations génétiques avant d'initier une recherche prospective ou un programme de tests à finalité préventive

Tableau 3: Liste des compagnies DTC identifiées en 2017 sur internet

Compagnies DTC		
23andMe	GenePlanet	Nordic Laboratories
Advanced Business Services	Genetic Center	Nutrigen
Agoga	Genetic Performance	Pathway Genomics
Asper Biotech	Genetrainer	Phenom Biosciences
Athletigen	Gknowmix	PlayDNA
Atlas Sports Genetics	Gonidio	Simplified Genetics
C2DNA	IgnitePlay	Sports Gene
Cosmetics DNA	Institut for Optimum Nutrition	The Wellness Gene
CyGene Direct	Lyfgene DNA	TheMakingsofMe
DNA Fit	Molecular Testing Labs Fitness	ThinnerGene
DNA Spectrum	Musclegenes	ThriveLondon
DNAeX	MyInnerGo	Woblab
DNAlysis	MyRISQ	XRGenomics
FitnessGenes		

Tableau 4 : Liste des identifications génétiques proposées par les compagnies biomédicales DTC

A	ACE, ACTN3, ADRA2A, ADRB1, ADRB2, ADRB3, AGT, AMPD1, APOE
B	BDKRB2
C	CHRM2, CILP,CKMM, COL1A1, COL5A1, CREB1, CRP
D	DIO1, DKRB2
E	EDN1, ENOS, EPOR
F	FTO
G	GDF5, GDF8 (MSTN), GSTM1, GSTT1
H	HBB, HFEH63D, HIF1A
I	IHSIG, IL1B, IL6, IL6R,
M	MCT1, MMP3
N	NAT2, NOS3, NRF2
P	PPARA, PPARD, PPARG, PPARGC1A,
R	RAD23A
S	SLC30A9, SOD2
T	THF, TRHR
V	VEGF, VDR

9. Bibliographie

- 1- Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H, Myerson S, Clarkson P, Dollery C, Hayward M, Holliman DE, Jubbs M, World M, Thomas EL, Brynes AE, Saeed N, Barnard M, Bell JD, Prasad K, Rayson M, Talmud PJ, Humphries SE. Human gene for physical performance. *Nature*. 1998; 393:221-222.
- 2- Yang N, MacArthur DG, Gulbin JP, Hahn AG, Beggs AH, Eastal S, North K. ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance. *Am J Hum Genet*. 2003; 73:627-631.
- 3- De la Chapelle A, Traskelin AL, Juvonen E. Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90:4495-4499.
- 4- Mills M, Yang N, Weinberger R, Vander Woude DL, Beggs AH, Eastal S, North K. Differential expression of the actin-binding proteins, α -actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. *Hum Mol Genet*. 2001; 10:1335-1346.
- 5- Dine G, Hermine O, Genty V, Escolano S, Fumagalli G, Tafflet M, Van Lierde F, El Helou N, Rousseaux-Blanchi M, Palierne C, Frey A, Lapostolle J, Cervetti J, Jouven X, Toussant JF. HFE mutations associated with high level sport performance. *Haematologica*. 2011; 96:229.
- 6- Schuelke M, Wagner KR, Stolz LE, Hubner C, Riebel TK, Komen W, Braun T, Tobin JF, Lee S-J. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N Engl J Med*. 2004; 350:2682-2688.
- 7- Itaka T, Agemizu K, Aruga S, Machida S. G Allele of the IGF2 Apal Polymorphism Is Associated With Judo Status. *J Strength Cond Res*. 2016, 30, 7, 2043-2048.
- 8- Eynon N, Ruiz JR, Oliveira J, Duarte JA, Birk R, Lucia A. Genes and elite athletes: a roadmap for future research. *J Physiol*. 2011; 589:3063-3070.
- 9- Flecha-Velazquez K, Fahey TD, Martínez JL, Lopez-Taylor JR, Rivera MA. KCNA4 Gene Variant is Auxiliary in Endurance Running Performance Level. *Int J Sports Med*, 2019. DOI: 10.1055/a-0824-5394.



- 10- Pickering C, Kiely J. Hamstring injury prevention: A role for genetic information? *Med Hypotheses*, 2018, DOI: 10.1016/j.mehy
- 11- Massidda M, Eyrton N, Bachis V, Corrias L, Culigioni C, Piras F, Cugia P, Scorcu M, Calo CM. Influence of the MCT1 rs1049434 on Indirect Muscle Disorders/Injuries in Elite Football Players. Massidda et al. *Sports Medicine-Open*. 2015; 1:33 DOI 10.1186/s40798-015-0033-9.
- 12- Del Coso J, Valero M, Lara B, Salinero JS, Gallo-Salazar C, Areces F. Myosin Light Chain Kinase (MLCK) Gene Influences Exercise Induced Muscle Damage during a Competitive Marathon. *PLOS ONE*, 2016, 11 (12) e0168309, DOI:org/10.1371/journal.pone.0168309
- 13- Kumagai H, Miyamoto-Mikami E, Hirata K, Kikuchi N, Kamiya N, Hoshikawa S, Zempo H, Naito H, Miyamoto N, Fuku N. ESR1 rs2234693 Polymorphism Is Associated with Muscle Injury and Muscle Stiffness. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, DOI: 10.1249/MSS.0000000000001750.
- 14- Guest NS, Horne J, Vanderhout SM, El-Sohehy A. Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance. *Front Nutr*. 2019, 6, 8, 1-16.
- 15- Webborn N, Williams A, McNamee M, Bouchard C, Pitsiladis Y, Ahmetov I, Ashley E, Byrne N, Camporesi S, Collins M, Dijkstra P, Eynon N, Fuku N, Garton FC, Hoppe N, Holm S, Kaye J, Klissouras V, Lucia A, Maase K, Moran C, North KN, Pigozzi F, Wang G. Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification. *Br J Sports Med*, 2015; 49:1486-1491.
- 16- Williams AG, Wackerhage H, Day SH. Genetic Testing for Sports Performance, Responses to Training and Injury Risk: Practical and Ethical Considerations. *Med Sport Sci*. 2016, 61, 105-119.
- 17- Laure P. et Dine G. *Suivi biologique du sportif*, Ed Elsevier-Masson. 2018