

Réflexion Sport

Scientifique & technique

EXTRAIT

Génomique de
la performance
sportive :
état des lieux
en 2020



Génomique de la performance sportive : état des lieux en 2020



Par Gérard Dine

Professeur à Centrale Paris, directeur de l'Institut biotechnologique de Troyes (IBT),
membre du conseil scientifique de l'IRMES.



Encore absente des réflexions au début du millénaire, la génomique s'invite dans le débat et promet de révolutionner l'approche du haut niveau. Un terrain où la France reste en retrait.

“... l'utilisation de la génomique est bien réelle afin d'essayer de comprendre les prédispositions à la performance...”

À partir de 1980, quelques années après les découvertes de l'ADN (acide désoxyribonucléique) et de l'ARN (acide ribonucléique), le séquençage des acides nucléiques a été rendu possible grâce aux progrès accomplis en biologie moléculaire. Il s'agissait à cette époque d'un travail fastidieux, nécessitant des méthodes analytiques précises et répétitives pour un impact budgétaire élevé. En conséquence, elles relevaient uniquement de la recherche fondamentale ou d'applications industrielles pointues. Après 1990, les progrès technologiques conséquents ont permis d'accélérer les analyses génétiques grâce notamment à la mise au point de la technique « *polymerase chain reaction* » (PCR). Cette approche automatisable a entraîné la mise au point de tests analytiques dits de première génération autorisant le génotypage. L'effet conjugué de développements mis au

point par l'industrie pharmaceutique, mais aussi d'actions à grandes échelles de pionniers comme Graig Venter, ont déclenché l'automatisation du séquençage. Pour assurer la gestion des nombreuses données biomoléculaires collectées, il a été nécessaire de faire appel aux solutions mathématiques et aux outils bio-informatiques. À l'issue de la décennie 2010, la conjugaison de ces différentes compétences a mis à disposition les méthodes de *next generation sequencing* (NGS), permettant des temps analytiques plus courts et surtout plus économiques. En 2020, l'utilisation des techniques NGS s'est répandue dans toutes les applications du vivant animal et végétal, occasionnant des progrès fulgurants dans le domaine biomédical. Cette approche, utilisable sur des individus sains, permet une meilleure compréhension des processus physiologiques. Au regard des enjeux du sport de haut niveau et dans le contexte de ce qu'est devenue l'industrie du spectacle sportif, l'utilisation de la génomique est bien réelle afin d'essayer de comprendre les prédispositions à la performance, à l'image d'Usain Bolt, prototype du sprinteur « parfait » qui combine grande taille pour une allonge plus importante, fréquence de foulées pour gagner en vélocité, et résistance pour endurer la décharge lactique induite par l'activité de sprint ; ou encore de la gymnaste Simone Biles, combinaison ►

exceptionnelle d'explosivité et de proprioception. Dans le même temps, la génomique peut s'avérer intéressante pour analyser les susceptibilités fragilisant le corps de l'athlète face à l'exercice intense, comme dans le cas de Teddy Tamgho, triple sauteur d'exception, champion du monde 2013, qui a flirté avec les 18,04 m sur un bond

(le record du monde est de 18,29 m, propriété du Britannique Jonathan Edwards), mais dont la carrière a été émaillée par d'innombrables blessures, ou d'Abou Diaby, footballeur qui a connu pas moins de [43 blessures pour un total de 222 semaines d'indisponibilité](#), en dix ans de carrière.

La découverte du gène du sprinteur

Les approches génomiques appliquées au sport de compétition ne sont pas récentes. Le seul frein a été technologique, et donc financier. Aussi, le développement actuel est lié à l'optimisation des méthodes disponibles. En 1988, Montgomery met en évidence un polymorphisme du gène ACE pouvant prédisposer à la performance aérobie (Montgomery *et al.* 1998). Dès 1999, l'équipe North identifie le polymorphisme R577X du gène ACTN3 codant la protéine α -actinin-3 composante importante du disque Z présente au niveau des fibres musculaires II dites rapides (Yang *et al.* 2003). Cette découverte sera traduite pour le grand public par le terme « gène du sprinteur ». Elle permet à partir de 2004 de mettre à disposition le premier test commercial génétique appliqué à la performance sportive. ▶



En fait, sans le savoir, les hématologues en quête de compréhension sur la fabrication des globules rouges dans la moelle osseuse identifient parallèlement plusieurs particularités géniques prédisposant à la performance. En 1993, De la Chapelle met en évidence une mutation au niveau du récepteur à l'EPO dans les cellules qui participent à la production des globules rouges par la moelle osseuse et qui a pour conséquence d'entraîner, sans dopage, une élévation nette du taux d'hémoglobine non associée à une pathologie maligne (De la Chapelle *et al.* 1993). D'autres recherches, à finalités strictement médicales, vont identifier à partir de 2000 des mutations acquises associées à l'apparition de maladies hématologiques touchant la production des globules rouges, la plus connue étant la maladie de Vaquez. Une mutation permet même de poser le diagnostic de différentes maladies dites myéloïdes, mais ouvre également à la mise au point de thérapies ciblées efficaces. Une de ces mutations n'exprime pas immédiatement le risque biologique chez les individus porteurs, mais constitue pendant un certain temps un avantage potentiel en termes de production de globules rouges sans manipulation dopante. En 2003, l'équipe Dine, à l'origine de la démarche conceptuelle du passeport biologique de l'athlète aujourd'hui utilisé par l'Agence mondiale antidopage (AMA), identifie lors des premières applications sur les skieurs de

fond des mutations positives et statistiquement significatives en termes de résultats sportifs sur le gène HFE dont certaines sont aussi impliquées dans une maladie génétique appelée hémochromatose idiopathique, le patient touché voit son organisme absorber trop de fer, causant des dommages tissulaires et un dysfonctionnement du foie, du pancréas, du cœur et de l'hypophyse (Dine *et al.* 2011). Selon la combinaison, il existe un avantage en termes de performance, mais le risque d'évolution à terme du point de vue médical ne peut pas être écarté. L'étude menée ensuite par l'Institut de recherche biomédicale et d'épidémiologie du sport (IRMES) et coordonnée par Olivier Hermine et Gérard Dine confirme cette découverte, non ►



© iron sport

seulement dans les disciplines aérobies, mais également dans les disciplines aéro/anaérobies avec nécessité de puissance musculaire. Le mécanisme, sous déterminisme génétique, relie les voies de signalisation de l'hémoglobine aux voies de signalisation du fer en termes de production d'énergie et pourrait impliquer la myoglobine musculaire (Hermine *et al.* 2015).

“ Une équipe japonaise apportera la confirmation de l'intérêt de ce polymorphisme chez les judokas. ”

Cinq déterminants géniques de la performance

En 2004, avec l'aide de la recherche vétérinaire, une mutation décrite sur le gène de la myostatine, protéine de régulation de la prolifération musculaire présente chez de nombreux mammifères dont l'être humain, est associée à une expression potentialisante au niveau du volume musculaire périphérique (Schuelke *et al.* 2004). Dans le même temps, le chercheur

américain Matthew Schrager, avec son équipe, va identifier un polymorphisme sur une région précise du gène IGF2 impliqué dans le développement musculaire humain et relié significativement au ratio masse maigre/masse musculaire et à la force musculaire (Schrager *et al.* 2004). Une équipe japonaise apportera la confirmation de l'intérêt de ce polymorphisme chez les judokas en 2016 (Itaka *et al.* 2016).



© Icon sport

Dans ce contexte, avec l'accès plus aisé aux méthodologies génomiques, de nombreux scientifiques vont se regrouper, passant de la recherche académique ciblée à une démarche globalisée. Sur le plan mondial, ils forment l'Athlome Project Consortium, regroupant de nombreuses entités académiques de recherche mais également ►

des structures sportives. Il est à noter que peu d'équipes françaises sont associées à cette démarche internationale. C'est dans ce cadre qu'une autre équipe nippone a précisé, récemment, l'intérêt des polymorphismes du gène ESR1 qui code pour un récepteur œstrogénique (Kumagai *et al.* 2019). Leur travail établit les relations prédisposantes de certains polymorphismes vis-à-vis de la fréquence des blessures musculaires sans contact, notamment chez les joueurs de football. En raison de la disponibilité technologique qui facilite l'accès des scientifiques de tout ordre à ces méthodes mais également en raison de l'écrasement des coûts au plan financier, la génomique de la performance devient une réalité et le nombre des publications explose. Celles-ci deviennent prescriptives du point de vue du terrain sportif. Ainsi, au cours de l'année 2019, La Montagna, travaillant dans le cadre d'une équipe regroupant public et privé, décrit un profil génique de cinq déterminants reliés significativement à la performance athlétique et à la susceptibilité aux blessures musculotendineuses sans contact chez les footballeurs (La Montagna *et al.* 2019). Dans le même temps, Suijkerbuijk met en place une approche algorithmique permettant un calcul de risque vis-à-vis des blessures sans contact du ligament croisé antérieur du genou (LCA) [Suijkerbuijk *et al.* 2019].



Réalité fonctionnelle, l'exemple britannique aux JO 2012

L'intérêt de la génomique n'est plus discutable dans le domaine biomédical. La mise au point de tests commerciaux génétiques est une réalité en 2020. Les agences de régulation comme la Food and Drug Administration (FDA) ont commencé à agréer l'accessibilité pour les professions de santé, mais également pour les patients, en direct ou non, aux tests génétiques. Ainsi, sont publiés régulièrement les agréments accordés aux sociétés ►



©Icon sport

biomédicales ou biopharmaceutiques vis-à-vis de ces analyses génétiques. Certaines compagnies biomédicales travaillant sur le marché de la santé sont donc en mesure de mettre à disposition des tests d'intérêt sportif. Il existe des situations partagées, pour ne pas dire connexes, entre certains états pathologiques au plan médical et des applications au niveau de la performance ou de la susceptibilité aux blessures. L'entreprise américaine 23andMe est emblématique de ce cousinage. Les tests disponibles permettent, par exemple, de

diagnostiquer des anomalies portant sur la régulation des globules rouges et du fer ainsi que sur les défauts du collagène, composant majeur des tendons ou ligaments. Selon l'anomalie ou son importance, les porteurs peuvent être malades ou seulement désavantagés sportivement, voire à risque de blessures et, parfois, dans le meilleur des cas, avantagés en termes de performances sportives. Le test met en évidence l'anomalie génique et c'est ensuite le biologiste qui doit interpréter la conséquence positive ou négative sur la santé ou la pratique sportive, une application non imaginée lors de la mise au point de ces tests dans le cadre médical.

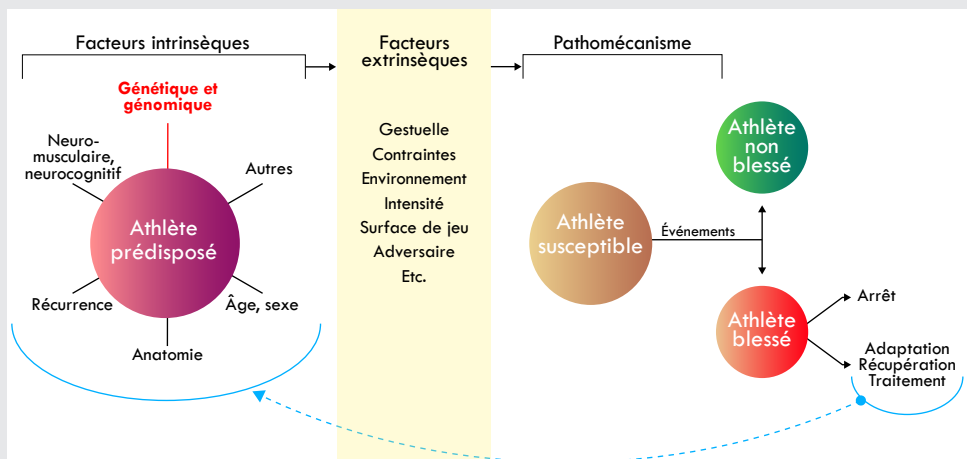
Très concrètement, il y a une décennie, dès 2008-2010, la Grande-Bretagne a mis en place un programme scientifique olympique, dans le cadre de l'obtention des JO de Londres, comportant l'intérêt de l'introspection génique en vue de prévenir les blessures sportives. La particularité de cette initiative à la fois technologique, sportive et étatique, a provoqué l'association des plus hautes autorités médicales du royaume britannique à travers notamment les universités d'Oxford et de Cambridge. C'est Montgomery, déjà cité précédemment, qui a assuré la transition efficace entre les institutions sportives et les entreprises biomédicales. ►

Aujourd'hui, selon l'état actuel des connaissances et dont certaines restent bien entendu à valider, nous disposons d'une liste non limitative de deux cents gènes d'intérêt sportif dans des applications différentes. Il existe en effet des prédispositions géniques à différents étages ou nécessités de la performance sportive en particulier au plan musculaire, mais aussi des déterminismes génétiques qui relèvent plutôt de l'avantage énergétique. Enfin, plusieurs informations géniques récentes permettant de mieux appréhender les susceptibilités ou blessures, qu'elles soient musculaires ou tendino-ligamentaires, intéressent au plus haut point le monde du sport professionnel. En cela, le football en Europe joue un rôle moteur et constitue un support pour le financement académique de nombreuses

recherches. De ce point de vue, les informations obtenues, qui se multiplient, vont bousculer probablement la façon de gérer d'une manière préventive la préparation des sportifs de haut niveau afin de privilégier progressivement des entraînements personnalisés où les facteurs génétiques prennent une véritable place qui ne pourra être négligée (Fig. 1).

La France, le gène de l'absence

La sectorisation à chaque discipline sportive des intérêts de la génomique est plus qu'une réalité, c'est devenu un fait. Dans le cadre général d'Athlome Project Consortium, plusieurs pays anglo-saxons, leaders dans le domaine du rugby à XV, ont ►



mis en place le Rugby Gene Project. On remarque que, comme dans la plupart des autres disciplines sportives y compris le football, la France est absente de ce programme proposé par les institutions publiques et privées d'Irlande, du Pays de Galles, d'Angleterre, de Nouvelle Zélande et d'Afrique du Sud. Soit les quatre nations ayant atteint le dernier carré de la récente Coupe du monde au Japon (l'Irlande a été éliminée en quart de finale par la Nouvelle-Zélande, NDLR). L'intérêt commercial de la génomique appliquée à la performance sportive ne peut être ignoré. La puissance économique de l'industrie du sport permet l'obtention de financements privés pouvant irriguer la recherche académique ainsi que participer à la création de start-up en biotechnologies avec des applications sportives

affichées. De nombreux chercheurs académiques, parfois anciens sportifs de haut niveau, sont aujourd'hui des acteurs de cette évolution générale. Parmi eux, on peut citer Greg Pickering qui fut un très bon athlète de sprint britannique et qui dispose aujourd'hui d'une position d'enseignant-chercheur au sein d'institutions académiques britanniques tout en étant associé au développement d'une compagnie privée dont l'activité de génomique est complètement orientée sur des applications sportives.

“ *L'intérêt commercial de la génomique appliquée à la performance sportive ne peut être ignoré.* ”

Figure 1 – Proposition d'un modèle récursif d'étiologie dynamique sportive. Le pointillé exprime la relation qui s'impose entre les facteurs intrinsèques, y compris les données génétiques, et les pathomécanismes dans la compréhension de la blessure de l'athlète. Les facteurs génétiques, jusque-là mis de côté, entrent maintenant pleinement dans la prévention de la blessure chez un athlète pré-disposé, ainsi que dans la prise en charge post blessure des athlètes.

Une absence de régulation qui interroge

En dix ans, cette finalité commerciale est devenue non seulement bien réelle mais également non régulée. Il est très aisé à partir d'une prise de contact sur internet de pouvoir obtenir un séquençage commercial à finalité sportive sous forme de la démarche *direct to consumer* (DTC). ►

“... ces informations géniques vont permettre aussi d'identifier a priori les limites de tolérance à la charge...”

De nombreux portails internet, parfois couvertures de laboratoires académiques, offrent des propositions élargies de séquençage (Laure et Dine, 2018). Malheureusement, il existe une grande disparité de l'offre dans un contexte d'opacité fréquente vis-à-vis des méthodes analytiques utilisées. Souvent il n'y a pas d'interprétations appliquées aux résultats fournis. À ce qu'on pourrait qualifier de dérapage en cours, les premiers scientifiques à avoir travaillé dans ce domaine dès 1990 ont tenté de proposer un référentiel identifié sous le nom de Consensus de Santorin en 2015. En vain. Aujourd'hui, toutefois, nous assistons à une confrontation entre les allégations émanant de compagnies dites biomédicales DTC (*direct to consumer*), dont certaines le sont réellement et d'autres pas, avec les recommandations issues du Consensus de Santorin. En 2017, devant l'ampleur du dérapage, l'Institut australien des

sports, qui pourtant historiquement a été pionnier dans ce secteur, a listé des recommandations précises à connotations éthiques et scientifiques pour encadrer si possible les séquençages (Laure et Dine, 2018). Il s'agit d'une démarche positive qui risque malheureusement de ne pas être suffisante pour faire face à la profusion des propositions DTC à partir des portails internet. À partir de la France, il est donc tout à fait possible d'accéder à cinquante compagnies biomédicales supposées, proposant des séquençages orientés performance ou d'autres déterminations d'intérêt préventif, voire d'usage nutritionnel, intégrant également l'exploration du microbiote (Tab. 1).

Compagnies DTC		
23andMe	GenePlanet	Nordic Laboratories
Advanced Business Services	Genetic Center	Nutrakene
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	TheMakings ofMe
DNA Fit	Molecular Testing Labs Fitness	ThinnerGene
DNA Spectrum	MuscleGenes	ThriveLondon
DNAeX	MyInnerGo	Woblab
DNAlysis	MyRISQ	XRGenomics
FitnessGenes		

Tableau 1 – Liste des compagnies DTC identifiées en 2016 sur internet.

Conclusion

Les professions de santé appliquées au sport et les professions impliquées dans l'entraînement sportif et l'éducation sportive ne peuvent plus ignorer l'émergence de la génomique de la performance. Il faut par conséquent que ces professions soient réalistes, s'organisent et associent de façon transversale leurs compétences en prenant en considération la diversité des informations que peut apporter ce nouveau champ d'exploration.

En effet, il va être nécessaire de mener un travail énorme de validation des données obtenues et de vérification des études. Il sera indispensable également d'établir des grilles de lecture et des feuilles de route vis-à-vis des profils géniques proposés à l'utilisation. Car l'enjeu derrière est aussi d'employer la génomique de la performance, dans la mesure du possible, de façon raisonnée. En effet, les données obtenues peuvent permettre une aide à la carrière sportive et aux choix éventuels à mener. Elles autoriseront la mise en place d'entraînements personnalisés aux confins du secteur médical. Mais ces informations géniques vont permettre aussi d'identifier *a priori* les limites de tolérance à la charge qui est imposée aux corps des sportifs. De façon très pratique, la prévention des blessures, notamment sans contact chez les sportifs ►



soumis à des programmes intensifs, pourra être envisagée à partir des éventuelles susceptibilités présentées par chaque athlète. Toutefois, il faudra pour chaque individu dans sa discipline sportive relier les phénotypes exprimés aux génotypes identifiés et pour cela être sensibilisé à cette nouvelle façon d'envisager la performance au plus haut niveau et en maîtriser les codes dans toute leur complexité. ■

Bibliographie

DE LA CHAPELLE A, TRÄSKELIN AL et JUVONEN E, « Truncated erythropoietin receptor causes dominately inherited benign human erythrocytosis », *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(10), p. 4495-4499, doi:[10.1073/pnas.90.10.4495](https://doi.org/10.1073/pnas.90.10.4495).

DINE G, HERMINE O, GENTY V, ESCOLANO S, FUMAGALLI G, TAFFLET M, VAN LIERDE F, EL HELOU N, ROUSSEAU-BLANCHI MP, PALIERNE C, FREY A, LAPOSTOLLE J,



CERVETTI J, JOUVEN X et TOUSSANT JF, « HFE mutations associated with high level sport performance », *Haematologica*, 2011, 96(2), p. 229 (abstract).

HERMINE O, DINE G, GENTY V, MARQUET LA, FUMAGALLI G, TAFFLET M, GUILLEM F, VAN LIERDE F, ROUSSEAU-BLANCHI MP, PALIERNE C, LAPOSTOLLE JC, CERVETTI JP, FREY A, JOUVEN X, NOIREZ P et TOUSSANT JF, « Eighty percent of French sport winners in Olympic, World and Europeans competitions have mutations in the hemochromatosis HFE gene », *Biochimie*, 2015, 119, p. 1-5, doi:[10.1016/j.biochi.2015.09.028](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.09.028).

ITAKA T, AGEMIZU K, ARUGA S et MACHIDA S G, « Allele of the IGF2 apal polymorphism is associated with judo status », *J Strength Cond Res*, 2016, 30(7), p. 2043-2048, doi:[10.1519/JSC.0000000000001300](https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001300).

KUMAGAI H, MIYAMOTO-MIKAMI E, HIRATA K, KIKUCHI N, KAMIYA N, HOSHIKAWA S, ZEMPO H, NAITO H, MIYAMOTO N et FUKU N, « ESR1 rs2234693 polymorphism is associated with muscle injury and muscle stiffness », *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51(1), p. 19-26, doi:[10.1249/MSS.0000000000001750](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001750).

LA MONTAGNA R, CANONICO R, ALFANO L, BUCCI E, BOFFO S, STAIANO L, FULCO B, D'ANDREA E, DE NICOLA A, MAIORANO P, D'ANGELO C, CHIRICO A, DE NICOLA A et GIORDANO A, « Genomic analysis reveals association of specific SNPs with athletic performance and susceptibility to injuries in professional soccer players », *J Cell Phys*, 2019, 235(3), doi:[10.1249/MSS.0000000000007750](https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000007750).

LAURE P et DINE G, *Suivi biologique du sportif*, Elsevier-Masson, Paris, 2018.

MONTGOMERY HE, MARSHALL R, HEMINGWAY H, MYERSON S, CLARKSON P,

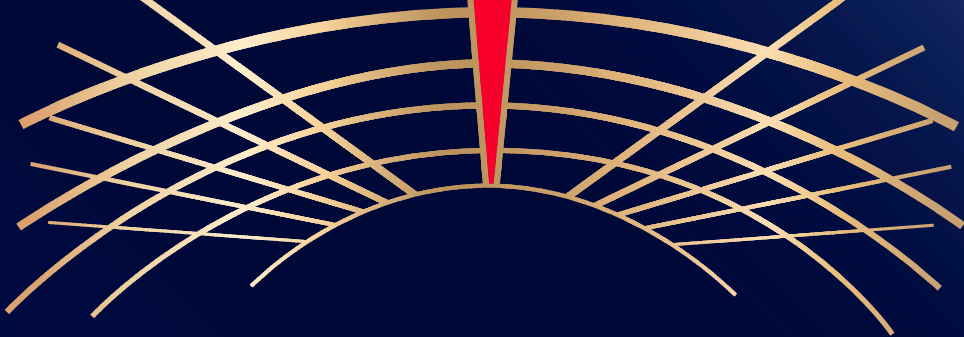
DOLLERY C, HAYWARD M, HOLLIMAN DE, JUBB M, WORLD M, THOMAS EL, BRYNES AE, SAEED N, BARNARD M, BELL JD, PRASAD K, RAYSON M, TALMUD PJ et HUMPHRIES SE, « Human gene for physical performance », *Nature*, 1998, 393(6682), p. 221-222, doi:[10.1038/30374](https://doi.org/10.1038/30374).

SCHUELKE M, WAGNER KR, STOLZ LE, HÜBNER C, RIEBEL T, KÖMEN W, BRAUN T, TOBIN JF et LEE SJ, « Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child », *N Engl J Med*, 2004, 350(26), p. 2682-2688, doi:[10.1056/NEJMoa040933](https://doi.org/10.1056/NEJMoa040933).

SCHRAGER MA, ROTH SM, FERRELL RE, METTER EJ, RUSSEK-COHEN E, LYNCH NA, LINDLE RS et HURLEY BF, « Insulin-like growth factor-2 genotype, fat-free mass, and muscle performance across the adult life span », *J Appl Physiol*, 2004, 97(6), p. 2176-2183, doi:[10.1152/japplphysiol.00985.2003](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00985.2003).

SUIJKERBUIJK MA, PONZETTI M, RAHIM M, POSTHUMUS M, HÄGER CK, STATTIN E, NILSSON KG, TETI A, MEUFFELS DE, VAN DER EERDEN BJC, COLLINS M et SEPTEMBER AV, « Functional polymorphisms within the inflammatory pathway regulate expression of extracellular matrix components in a genetic risk dependent model for anterior cruciate ligament injuries », *J Sci Med Sport*, 2019, 22(11), p. 1219-1225, doi:[10.1016/j.jsams.2019.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.07.012).

YANG N, MACARTHUR DG, GULBIN JP, HAHN AG, BEGGS AH, EASTEAL S et NORTH K, « ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance », *Am J Hum Genet*, 2003, 73(3), p. 627-631, doi:[10.1086/377590](https://doi.org/10.1086/377590).



**INSTITUT NATIONAL DU SPORT,
DE L'EXPERTISE ET DE LA PERFORMANCE**

11, avenue du Tremblay - 75012 Paris - France

Tél. 01 41 74 41 00

www.insep.fr

