

# Gène de l'enzyme de conversion

## Quelle influence sur la performance ?

La recherche génétique avance à grands pas dans l'explication et le dépistage de la performance sportive. L'idée de base est fondée sur la théorie de Darwin : les meilleurs athlètes sont ceux qui ont le meilleur profil génétique et sont donc "sélectionnés" par leur réussite. La plupart des grands sportifs ont été analysés sur le plan génétique dans une grande discrétion. La plupart des états ou des instances sportives ont lancé des programmes de recherche sur ces thèmes. Enfin, sur le plan commercial et au-delà de considérations éthiques et scientifiques, il est très facile d'obtenir "son" profil génétique à partir duquel sont tirés des plans sur votre avenir sportif ou celui de vos proches, et ce au mépris de la rigueur scientifique.

Dr Marc Ferrière\*

Le premier gène qualifié en 1998 de "gène de la performance" (1) est le gène de l'enzyme de conversion. Depuis, il fait partie de toutes les analyses génétiques de la performance et est dans tous les scores de performance qui fleurissent. La recherche génétique dans ce domaine a débuté en comparant plusieurs populations, athlètes et population générale, athlètes de différents niveaux de performance, athlètes de différentes disciplines sportives (endurance vs explosivité), cohortes de vrais jumeaux entraînés ou non, groupes d'origines géographiques, d'ethnies et de sexes différents (2).

### POURQUOI LE GÈNE DE L'ENZYME DE CONVERSION ?

Le gène de l'enzyme de conversion (ACE) est situé sur le chromosome 17q23, il est constitué de 26 exons et de 25 introns, il a une longueur de 21 kb et il est le siège d'un polymorphisme selon qu'il y ait insertion (allèle I) ou délétion (allèle D) de l'intron 16 (287 bp). Le polymorphisme du gène de l'ACE permet le classement en trois groupes d'humains

selon qu'ils sont porteurs du gène avec insertion, homozygote II, du gène avec délétion, homozygote DD, les hétérozygotes étant ID.

Rappelons que l'ACE transforme l'angiotensine I en angiotensine II. Celle-ci a plusieurs actions cardiovasculaires : effet vasoconstricteur, augmentation de la volémie (réabsorption du sel et sécrétion d'aldostérone) et donc de la pression artérielle (2-4). L'angiotensine II stimule la libération de cytokines et de facteurs de croissance, hypertrophie et prolifération cellulaires musculaires vasculaires et myocardiques (5). Toute augmentation de l'ACE s'accompagne donc d'une augmentation de l'angiotensine II plasmatique et tissulaire.

Les sujets homozygotes II ont un taux d'ACE deux fois plus faible que les DD, les hétérozygotes ID ayant un taux intermédiaire (5). Les sujets II présentent une pression artérielle plus basse grâce à une volémie et une teneur en sodium plus faibles et à une vasoconstriction vasculaire moindre. Au total, ils présentent un système cardiovasculaire plus performant. Sur le plan sportif, ils ont des qualités aérobies plus développées et/ou une efficacité musculaire meilleure illustrées par une meilleure performance en endurance avec un  $VO_2$  max plus élevé (6). Les sujets DD qui ont tendance à avoir

une hypertrophie pariétale ventriculaire gauche plus marquée après entraînement et une force musculaire squelettique plus importante présentent une meilleure capacité pour les sprints et les sports explosifs (7). Depuis l'article princeps de l'équipe Montgomery (1), plus de 366 articles scientifiques au jour de la rédaction de cet article ont montré que les sujets II étaient favorisés pour l'endurance (7).

### RÉPARTITION DES GÉNOTYPES DE L'ACE CHEZ LES SPORTIFS

La répartition dans les populations non sélectionnées (contrôle) est globalement voisine, respectivement II = 25 %, ID = 50 %, DD = 25 %, indépendamment de l'origine géographique et du sexe (8, 9).

Chez les sportifs d'endurance, une méta-analyse (6) conclut que chez les caucasiens, le génotype II est associé à la performance des athlètes endurants avec un *odd ratio* de 1,35. Chez les hétérozygotes (ID), il existe une tendance forte (proche de la significativité) en faveur de la performance en endurance. En revanche, chez les DD, il n'y a aucune relation avec les spécialistes des disciplines explosives. Ainsi, la présence d'au moins un allèle I semble intervenir dans la performance en endurance,

\*Praticien hospitalier honoraire (CHRU de Montpellier) ; ICM (Institut contre le cancer de Montpellier) ; Club des cardiologues du sport

quel que soit le sport (aviron, natation, cyclisme, course à pied de fond [ $> 5000$  m]). Cependant, les résultats de certaines études sèment le doute, soit en ne confirmant pas ces données (5, 10), soit en montrant que l'allèle DD est plus représenté chez les marathoniens (6), en particulier chez les athlètes d'Afrique de l'Est pour lesquels il n'a pas été observé de relation entre l'allèle I et les performances en endurance (11-14).

La présence de D (DD, ID) est associée à la performance d'élite en sprint et dans les sports explosifs. Chez la femme, la présence de l'allèle I (II + ID) est associée à une diminution des performances explosive (*odd ratio* 0,59). Chez les gymnastes masculins italiens, le génotype II est associé à des moins bonnes performances que chez les autres gymnastes (15). En revanche, les gènes ADRB2 et FTO, impliqués dans la constitution corporelle et en particulier dans la masse grasse, paraissent avoir une implication dans la performance chez des spécialistes de gymnastique rythmique du même pays, sans aucun rôle du polymorphisme ACE (16). Chez des sprinters les génotypes II (8,1 % vs 32,4 % chez contrôles) sont moins présents que dans la population (32,4 %) à l'inverse du génotype DD (51,4 % vs 37,8 %) et ID (40,5 % vs 29,7 %) (17).

En résumé, il apparaît que l'allèle I favorise la réponse à un entraînement en endurance et la performance aérobie. L'allèle D favorise la réponse à un entraînement explosif et la performance dans les sports explosifs, il pourrait jouer un rôle dans le développement d'une hypertrophie pariétale myocardique (ventriculaire gauche). Mais il n'y a aucun argument pour dire que l'allèle D est gênant pour l'activité d'endurance ou que l'allèle I limite les activités de courte durée. En effet, les porteurs

de ces allèles restent prépondérants ou très fréquents dans les élites pratiquant ces deux types d'effort ou les efforts intermédiaires dits mixtes. Enfin, il y a indiscutablement des variations selon le sexe, l'ethnie, ou pour des populations dont l'effet favorable de ces gènes n'est pas identifiable, compte tenu d'autres facteurs génétiques ou environnementaux prépondérants. Ces réserves ont un effet majeur sur le dépistage des talents que ce soit chez l'enfant ou l'adulte, et posent le problème actuellement de l'usage commercial très répandu de ces recherches génétiques et des conclusions (non scientifiques en général) proposées.

### ASSOCIATION DE L'ACE AVEC D'AUTRES GÈNES

D'autres nombreux gènes ont été identifiés comme favorables à la performance en endurance ou explosive, mais aussi comme favorables aux blessures musculaires ou comme sensibles aux traumatismes cérébraux (commotion-contusion cérébrale). Tous ces gènes ont été testés en combinaison avec celui de l'ACE.

Parmi les très nombreux gènes testés, on peut arbitrairement citer le gène ACTN3 (alpha-actin 3) nommé "gène de la vitesse" qui a été "couplé" avec le polymorphisme du gène de l'ACE. Le gène ACTN3 intervient dans la production de la protéine actin-3 dans le muscle squelettique. Les porteurs de l'allèle X ont une production plus faible. Il y a une association démontrée entre les porteurs de l'allèle R (ACTN3) et le sprint ou puissance en courte durée (18). De plus, l'association des allèles I de l'ACE et X de l'ACTN3 ont de meilleurs résultats en termes de *handgrip* et de détente verticale (4). Mais les résultats sont contradictoires puisque les associations

ID/RX, ID/XX, II/RX, II/XX sont plus fréquentes chez les nageurs de longue distance (18). Au total, actuellement, les associations de ces gènes ne sont donc pas vraiment utiles dans l'explication ou la prévision des performances (6, 17-20).

Plus récemment, ont été explorés les micro-ARNs qui sont des molécules d'ARN non codant de petite taille (22 nucléotides) qui agissent sur les régulateurs de synthèse protéique et du métabolisme. Les micro-ARN modulent aussi la fonction contractile du muscle squelettique intervenant dans l'endurance et la force musculaire. Ainsi, de nombreux micro-ARN sont *down-regulated* par l'entraînement physique, avec des "faibles-répondeurs" et des "forts-répondeurs" (6, 20-23).

Des scores génétiques, allant de 0 à 100, correspondant à un profil polygénique idéal pour l'endurance, ont été proposés. À partir d'un score établi sur 23 gènes candidats "polymorphiques", la probabilité pour un caucasien d'avoir le score idéal est très faible, 0,0005 %, soit trois individus parmi les 60 millions de Britanniques (24). À partir d'un score à sept gènes dont l'ACE, ACTN3 (isoforme X), l'AMPD1 (isoforme M), le CKMM (créatine kinase), le GDF (myostatin) et le PPARGCA1, les valeurs de 46 cyclistes élites (finalistes olympiques, cyclistes du tour de France sur le podium) espagnols étudiés étaient supérieures à celles de contrôles ( $70,2 \pm 15,6$  vs  $60,8 \pm 12,1$ ). Aucun cycliste n'avait le score optimal, trois seulement avaient un score exceptionnel de 93 et un qui était monté sur le podium du Tour de France avait un score "faible" de 57 (25). Donc les scores génétiques montrent un profil favorable pour la performance et peuvent être utiles à la détection et au choix d'un mode d'entraînement.

Concernant le risque de "fragilité"

musculaire, de nombreux gènes ont été proposés comme favorisant ou non la survenue de blessures de type rupture des ligaments croisés ou du tendon d'Achille ou bien la susceptibilité aux commotions cérébrales lors de traumatismes crâniens (4). Le gène ACE a été impliqué dans la fragilité musculaire en cas d'entraînement inadapté. Ainsi, un athlète élite II serait plus exposé aux blessures lors des exercices de musculation, en particulier de type excentrique, qu'un athlète de même niveau DD (4).

### LE GÈNE ACE N'EXPLIQUE PAS TOUTE LA PERFORMANCE

Globalement, il est estimé que 66 % de la performance est d'origine génétique (28-30). Il faut donc bien choisir ses parents avant de s'entraîner très dur pour espérer devenir un champion ! Ainsi, si on compare des groupes d'athlètes élités avec la population générale, les sujets génétiquement favorisés sont plus nombreux chez les sportifs. Mais dans les groupes d'athlètes élités, les sujets favorisés et non favorisés par leur profil génétique cohabitent. Chez les coureurs kenyans et éthiopiens, aucun élément favorisant par le polymorphisme de l'ACE n'a été retrouvé. Ceci pourrait s'expliquer par l'impact important d'autres aspects génétiques morphologiques et des facteurs environnementaux dominants. Les Kenyans ont un meilleur rendement énergétique et une économie musculaire supérieure, en partie explicable par des membres inférieurs plus longs (origine génétique ?) et une meilleure résistance à la fatigue leur permettant de courir plus longtemps à un niveau de  $\dot{V}O_2$  proche de leur  $\dot{V}O_{2\text{ max}}$ . Les facteurs environnementaux associés, vie en altitude, courses prolongées long-

temps répétées plusieurs fois par jour depuis le plus jeune âge, auraient aussi un rôle important sur le mode d'expression de leur patrimoine génétique (11-14).

### GÈNE DE L'ACE ET RÉPONSE À L'ENTRAÎNEMENT

À l'opposé des centaines de publications scientifiques sur "génétique et performance sportive", peu d'études se sont intéressées aux relations entre le gène de l'ACE et l'efficacité de l'exercice physique en termes d'effet préventif ou curatif que ce soit dans les maladies chroniques ou dans les effets, comme la sarcopénie, du vieillissement. Il a pourtant été montré chez les insuffisants cardiaques que la non-réponse au réentraînement était un critère pronostique péjoratif (26). Dans le vieillissement, l'exercice physique est le seul moyen prouvé qui retarde la baisse de la capacité physique. Mais la réponse à l'entraînement dans la population âgée est très variable, avec une meilleure réponse chez les personnes porteuses de l'allèle D (ID ou DD) (27). Dans le cadre de la cardiologie où la majorité des patients ont un traitement inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone, des questions restent encore sans réponse. On ne peut croire qu'il n'y a pas d'interférence entre ces traitements qui interviennent sur les taux tissulaires et plasmatiques d'angiotensine II et de bradykinine et la prescription de l'activité physique en prévention primaire et secondaire. Est-il utile de proposer une réadaptation cardiaque à des patients fragiles qui s'avéreront non répondeurs, alors que la génétique aurait pu le prédire ? Faut-il proposer la même posologie de bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldos-

térone à tous les patients, alors que leur taux tissulaire ou plasmatique d'angiotensine II dépend largement de la génétique individuelle ?

### LIMITES ÉTHIQUES ET DÉONTOLOGIQUES

La possibilité d'un effet "dopant" des inhibiteurs de l'enzyme de conversion a été évoquée, mais aujourd'hui ces molécules ne sont pas sur la liste des produits interdits.

Des kits de recherche génétique sont facilement accessibles dans le commerce. L'analyse du génome individuel a bien d'autre intérêt que le sport. Mais beaucoup de pays et de fédérations sportives semblent les utiliser. Une sélection et des modifications d'entraînement sont déjà utilisées et personnalisées. Le dépistage des gènes favorisant chez le jeune enfant est d'ores et déjà effectué dans certaines disciplines, ce qui pose bien évidemment un problème éthique. Le phénomène s'amplifie très rapidement, ainsi l'Islande est en passe d'être le premier pays où l'analyse génétique aura été faite dans la totalité de la population.


Dans le commerce "lucrative", des offices de la performance fleurissent avec pour objet l'analyse génétique. Il est désormais très facile, avec des offres nombreuses, de faire une recherche génétique pour connaître ses possibilités de devenir un athlète élite. Une grande méfiance est nécessaire, car l'affirmation individuelle fournie à partir de données statistiques et scientifiques plus ou moins prouvées sur des populations générales est bien entendue sujette à caution.

La question de savoir si l'observation de performances de très haut niveau par un sportif avec un "mauvais" profil génétique pouvait être une preuve de dopage a aussi été posée.

## CONCLUSION

Les performances en endurance ou en sport explosif sont influencées par les profils génétiques des sportifs. Ces influences indiscutables sont modulées par des facteurs eth-

niques et environnementaux. L'analyse génétique de la performance est en cours et va progresser très vite. L'analyse du polymorphisme génétique de l'ACE est incontournable. Outre le monde du sport de perfor-

mance, des retombées sont attendues dans le domaine médical. 

### MOTS-CLÉS

*Génétique, Enzyme de conversion, Angiotensine, Performance*

## BIBLIOGRAPHIE

- Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H *et al.* Human gene for physical performance. *Nature* 1998 ; 393 : 221-2.
- Eynon N, Ruiz JR, Oliveira J *et al.* Genes and elite athletes: a roadmap for future research. *J Physiol* 2011 ; 589 : 3063-70.
- Guth LM, Roth SM. Genetic influence on athletic performance. *Curr Opin Pediatr* 2013 ; V653-8.
- Maffuli N, Margiotti K, Longo U G *et al.* The genetics of sports injuries and athletic performance. *Muscles Ligaments Tendons J* 2013 ; 3 : 173-89.
- Shahmorai S, Ahmadalipour A, Slehi M. Evaluation of ACE gene I/D polymorphism in Iranian elite athletes. *Dv Biomed Research* 2014 ; 3 : 207.
- Wang P, Fedoruk MN, Ruprt JL. Keeping pace with ACE: are ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists potential doping agents? *Sports Med* 2008 ; 38 : 1065-79.
- Ma F, Yang Y, Zhou F *et al.* The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and metaanalysis. *Plos One* 2013 ; 8 : e(54685).
- Jones A, Montgomery HE, Woods DR. Human performance: a role for the ACE genotype? *Exerc Sport Sci Rev* 2002 ; 30 : 184-90.
- Oh SD. The distribution of I/D polymorphism in the ACE gene among Korean male elite athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2007 ; 47 : 250-4.
- Amir O, Amir R, Yamin C, Attias E *et al.* The ACE deletion allele is associated with israeli elite endurance athletes. *Expl Physiol* 2007 ; 92 : 881-6.
- Ash GI, Scott RA, Deason M, Dawson TA *et al.* No association between ACE gene variation and endurance athlete status in Ethiopians. *Med Sports Exerc* 2011 ; 43 : 590-7.
- Domingo R, Sturrock ED, Collins M. ACE activity and endurance performance during the south African ironman triathlons : *Int Sports Med* 2013 ; 34 : 402-8.
- Larsen HB. Kenyan dominance in distance running. *Comp Bioch Physiol A Mol Integr Physiol* 2003 ; 136 : 161-70.
- Scott RA, Moran C, Wilson RH, Onywera V *et al.* No association between Angiotensin converting Enzyme (ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2005 ; 141 : 169-75.
- Morucci G, Punzi T, Innocenti G *et al.* New frontiers in sport training: genetics and artistic gymnastics. *J Strength Cond Res* 2014 ; 28 : 459-66.
- Tringali C, Brivio I, Stucchi B *et al.* Prevalence of a characteristic gene profile in high-level rhythmic gymnasts. *J Sports Sci* 2014 ; 32 : 1409-15.
- Gunel T, Gumusoglu E, Hosseini MK *et al.* Effect of angiotensin I-converting enzyme and alpha-actinin-3 gene polymorphisms on sport performance. *Mol Med Rep* 2014 ; 9 : 1422-6.
- Grenda A, Leonska-Duniec A, Kaczmarczyk M *et al.* Interaction between ACE I/D and ACTN3 R557X polymorphisms in polish competitive swimmers. *J Hum Kinet* 2014 ; 42 : 127-36.
- Wang G, Mikami E, Chiu LL *et al.* Association analysis of ACE and ACTN3 in elite Caucasian and East Asian swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2013 ; 45 : 892-900.
- Tucker R, Santos-Concerjero J, Collins M. The genetic basis for elite running performance. *Br J Sports Med* 2013 ; 47 : 545-9.
- Davidsen PK, Gallagher IJ, Hartman JW *et al.* High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. *J Appl Physiol* 2011 ; 110 : 309-17.
- De Moor MH, Spector TD, Cherkas LF *et al.* Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. *Twin Res Hum Genet* 2007 ; 10 : 812-20.
- Neves VJ, Fernandes T, Roque FR *et al.* Exercise training in hypertension: Role of microRNAs. *World J Cardiol* 2014 ; 6 : 713-27.
- Williams G, Folland JP. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite humanphysical performance. *J Physiol* 2008 ; 586 : 113-21.
- Ruiz JR, Gomez-Gallego F, Gonzalez-Freire M *et al.* Is there an optimum endurance polygenic profile ? *J Physiol* 2009 ; 587 : 1527-34.
- Tabet JY, Meurin PH. Réadaptation cardiaque : quoi de neuf ces dix dernières années ? *Cardio & Sport* 2014 ; 40 : 40-2.
- Buford TW, Hsu FC, Brinkley TE *et al.* Genetic influence on exercise-induced changes in physical function among mobility-limited older adults. *Physiol Genomics* 2014 ; 46 : 149-58.
- Bouchard C, Chagnon M, Thibault MC *et al.* Muscle genetic variants and relationship with performance and trainability. *Med Sci Sports Exerc* 1989 ; 21 : 71-7.
- Bouchard C, Sarzinsky MA, Rice TK *et al.* Genomic predictors of maximal oxygen uptake response to standardized exercise training programs 2009 ; 41 : 35-73.
- Bouchard C. Genomic predictors of trainability. *Experimental Physiology* 2012 ; 97 : 347-52.

# Gène de l'enzyme de conversion

## Quelle influence sur la performance ?

La recherche génétique avance à grands pas dans l'explication et le dépistage de la performance sportive. L'idée de base est fondée sur la théorie de Darwin : les meilleurs athlètes sont ceux qui ont le meilleur profil génétique et sont donc "sélectionnés" par leur réussite. La plupart des grands sportifs ont été analysés sur le plan génétique dans une grande discrétion. La plupart des états ou des instances sportives ont lancé des programmes de recherche sur ces thèmes. Enfin, sur le plan commercial et au-delà de considérations éthiques et scientifiques, il est très facile d'obtenir "son" profil génétique à partir duquel sont tirés des plans sur votre avenir sportif ou celui de vos proches, et ce au mépris de la rigueur scientifique.

Dr Marc Ferrière\*

Le premier gène qualifié en 1998 de "gène de la performance" (1) est le gène de l'enzyme de conversion. Depuis, il fait partie de toutes les analyses génétiques de la performance et est dans tous les scores de performance qui fleurissent. La recherche génétique dans ce domaine a débuté en comparant plusieurs populations, athlètes et population générale, athlètes de différents niveaux de performance, athlètes de différentes disciplines sportives (endurance vs explosivité), cohortes de vrais jumeaux entraînés ou non, groupes d'origines géographiques, d'ethnies et de sexes différents (2).

### POURQUOI LE GÈNE DE L'ENZYME DE CONVERSION ?

Le gène de l'enzyme de conversion (ACE) est situé sur le chromosome 17q23, il est constitué de 26 exons et de 25 introns, il a une longueur de 21 kb et il est le siège d'un polymorphisme selon qu'il y ait insertion (allèle I) ou délétion (allèle D) de l'intron 16 (287 bp). Le polymorphisme du gène de l'ACE permet le classement en trois groupes d'humains

selon qu'ils sont porteurs du gène avec insertion, homozygote II, du gène avec délétion, homozygote DD, les hétérozygotes étant ID.

Rappelons que l'ACE transforme l'angiotensine I en angiotensine II. Celle-ci a plusieurs actions cardiovasculaires : effet vasoconstricteur, augmentation de la volémie (réabsorption du sel et sécrétion d'aldostérone) et donc de la pression artérielle (2-4). L'angiotensine II stimule la libération de cytokines et de facteurs de croissance, hypertrophie et prolifération cellulaires musculaires vasculaires et myocardiques (5). Toute augmentation de l'ACE s'accompagne donc d'une augmentation de l'angiotensine II plasmatique et tissulaire.

Les sujets homozygotes II ont un taux d'ACE deux fois plus faible que les DD, les hétérozygotes ID ayant un taux intermédiaire (5). Les sujets II présentent une pression artérielle plus basse grâce à une volémie et une teneur en sodium plus faibles et à une vasoconstriction vasculaire moindre. Au total, ils présentent un système cardiovasculaire plus performant. Sur le plan sportif, ils ont des qualités aérobies plus développées et/ou une efficacité musculaire meilleure illustrées par une meilleure performance en endurance avec un  $VO_2$  max plus élevé (6). Les sujets DD qui ont tendance à avoir

une hypertrophie pariétale ventriculaire gauche plus marquée après entraînement et une force musculaire squelettique plus importante présentent une meilleure capacité pour les sprints et les sports explosifs (7). Depuis l'article princeps de l'équipe Montgomery (1), plus de 366 articles scientifiques au jour de la rédaction de cet article ont montré que les sujets II étaient favorisés pour l'endurance (7).

### RÉPARTITION DES GÉNOTYPES DE L'ACE CHEZ LES SPORTIFS

La répartition dans les populations non sélectionnées (contrôle) est globalement voisine, respectivement II = 25 %, ID = 50 %, DD = 25 %, indépendamment de l'origine géographique et du sexe (8, 9).

Chez les sportifs d'endurance, une méta-analyse (6) conclut que chez les caucasiens, le génotype II est associé à la performance des athlètes endurants avec un *odd ratio* de 1,35. Chez les hétérozygotes (ID), il existe une tendance forte (proche de la significativité) en faveur de la performance en endurance. En revanche, chez les DD, il n'y a aucune relation avec les spécialistes des disciplines explosives. Ainsi, la présence d'au moins un allèle I semble intervenir dans la performance en endurance,

\*Praticien hospitalier honoraire (CHRU de Montpellier) ; ICM (Institut contre le cancer de Montpellier) ; Club des cardiologues du sport



quel que soit le sport (aviron, natation, cyclisme, course à pied de fond [ $> 5000$  m]). Cependant, les résultats de certaines études sèment le doute, soit en ne confirmant pas ces données (5, 10), soit en montrant que l'allèle DD est plus représenté chez les marathoniens (6), en particulier chez les athlètes d'Afrique de l'Est pour lesquels il n'a pas été observé de relation entre l'allèle I et les performances en endurance (11-14).

La présence de D (DD, ID) est associée à la performance d'élite en sprint et dans les sports explosifs. Chez la femme, la présence de l'allèle I (II + ID) est associée à une diminution des performances explosive (*odd ratio* 0,59). Chez les gymnastes masculins italiens, le génotype II est associé à des moins bonnes performances que chez les autres gymnastes (15). En revanche, les gènes ADRB2 et FTO, impliqués dans la constitution corporelle et en particulier dans la masse grasse, paraissent avoir une implication dans la performance chez des spécialistes de gymnastique rythmique du même pays, sans aucun rôle du polymorphisme ACE (16). Chez des sprinters les génotypes II (8,1 % vs 32,4 % chez contrôles) sont moins présents que dans la population (32,4 %) à l'inverse du génotype DD (51,4 % vs 37,8 %) et ID (40,5 % vs 29,7 %) (17).

En résumé, il apparaît que l'allèle I favorise la réponse à un entraînement en endurance et la performance aérobie. L'allèle D favorise la réponse à un entraînement explosif et la performance dans les sports explosifs, il pourrait jouer un rôle dans le développement d'une hypertrophie pariétale myocardique (ventriculaire gauche). Mais il n'y a aucun argument pour dire que l'allèle D est gênant pour l'activité d'endurance ou que l'allèle I limite les activités de courte durée. En effet, les porteurs

de ces allèles restent prépondérants ou très fréquents dans les élites pratiquant ces deux types d'effort ou les efforts intermédiaires dits mixtes. Enfin, il y a indiscutablement des variations selon le sexe, l'ethnie, ou pour des populations dont l'effet favorable de ces gènes n'est pas identifiable, compte tenu d'autres facteurs génétiques ou environnementaux prépondérants. Ces réserves ont un effet majeur sur le dépistage des talents que ce soit chez l'enfant ou l'adulte, et posent le problème actuellement de l'usage commercial très répandu de ces recherches génétiques et des conclusions (non scientifiques en général) proposées.

### ASSOCIATION DE L'ACE AVEC D'AUTRES GÈNES

D'autres nombreux gènes ont été identifiés comme favorables à la performance en endurance ou explosive, mais aussi comme favorables aux blessures musculaires ou comme sensibles aux traumatismes cérébraux (commotion-contusion cérébrale). Tous ces gènes ont été testés en combinaison avec celui de l'ACE.

Parmi les très nombreux gènes testés, on peut arbitrairement citer le gène ACTN3 (alpha-actin 3) nommé "gène de la vitesse" qui a été "couplé" avec le polymorphisme du gène de l'ACE. Le gène ACTN3 intervient dans la production de la protéine actin-3 dans le muscle squelettique. Les porteurs de l'allèle X ont une production plus faible. Il y a une association démontrée entre les porteurs de l'allèle R (ACTN3) et le sprint ou puissance en courte durée (18). De plus, l'association des allèles I de l'ACE et X de l'ACTN3 ont de meilleurs résultats en termes de *handgrip* et de détente verticale (4). Mais les résultats sont contradictoires puisque les associations

ID/RX, ID/XX, II/RX, II/XX sont plus fréquentes chez les nageurs de longue distance (18). Au total, actuellement, les associations de ces gènes ne sont donc pas vraiment utiles dans l'explication ou la prévision des performances (6, 17-20).

Plus récemment, ont été explorés les micro-ARNs qui sont des molécules d'ARN non codant de petite taille (22 nucléotides) qui agissent sur les régulateurs de synthèse protéique et du métabolisme. Les micro-ARN modulent aussi la fonction contractile du muscle squelettique intervenant dans l'endurance et la force musculaire. Ainsi, de nombreux micro-ARN sont *down-regulated* par l'entraînement physique, avec des "faibles-répondeurs" et des "forts-répondeurs" (6, 20-23).

Des scores génétiques, allant de 0 à 100, correspondant à un profil polygénique idéal pour l'endurance, ont été proposés. À partir d'un score établi sur 23 gènes candidats "polymorphiques", la probabilité pour un caucasien d'avoir le score idéal est très faible, 0,0005 %, soit trois individus parmi les 60 millions de Britanniques (24). À partir d'un score à sept gènes dont l'ACE, ACTN3 (isoforme X), l'AMPD1 (isoforme M), le CKMM (créatine kinase), le GDF (myostatin) et le PPARGCA1, les valeurs de 46 cyclistes élites (finalistes olympiques, cyclistes du tour de France sur le podium) espagnols étudiés étaient supérieures à celles de contrôles ( $70,2 \pm 15,6$  vs  $60,8 \pm 12,1$ ). Aucun cycliste n'avait le score optimal, trois seulement avaient un score exceptionnel de 93 et un qui était monté sur le podium du Tour de France avait un score "faible" de 57 (25). Donc les scores génétiques montrent un profil favorable pour la performance et peuvent être utiles à la détection et au choix d'un mode d'entraînement.

Concernant le risque de "fragilité"

musculaire, de nombreux gènes ont été proposés comme favorisant ou non la survenue de blessures de type rupture des ligaments croisés ou du tendon d'Achille ou bien la susceptibilité aux commotions cérébrales lors de traumatismes crâniens (4). Le gène ACE a été impliqué dans la fragilité musculaire en cas d'entraînement inadapté. Ainsi, un athlète élite II serait plus exposé aux blessures lors des exercices de musculation, en particulier de type excentrique, qu'un athlète de même niveau DD (4).

### LE GÈNE ACE N'EXPLIQUE PAS TOUTE LA PERFORMANCE

Globalement, il est estimé que 66 % de la performance est d'origine génétique (28-30). Il faut donc bien choisir ses parents avant de s'entraîner très dur pour espérer devenir un champion ! Ainsi, si on compare des groupes d'athlètes élités avec la population générale, les sujets génétiquement favorisés sont plus nombreux chez les sportifs. Mais dans les groupes d'athlètes élités, les sujets favorisés et non favorisés par leur profil génétique cohabitent.

Chez les coureurs kenyans et éthiopiens, aucun élément favorisant par le polymorphisme de l'ACE n'a été retrouvé. Ceci pourrait s'expliquer par l'impact important d'autres aspects génétiques morphologiques et des facteurs environnementaux dominants. Les Kenyans ont un meilleur rendement énergétique et une économie musculaire supérieure, en partie explicable par des membres inférieurs plus longs (origine génétique ?) et une meilleure résistance à la fatigue leur permettant de courir plus longtemps à un niveau de  $\dot{V}O_2$  proche de leur  $\dot{V}O_{2\max}$ . Les facteurs environnementaux associés, vie en altitude, courses prolongées long-

temps répétées plusieurs fois par jour depuis le plus jeune âge, auraient aussi un rôle important sur le mode d'expression de leur patrimoine génétique (11-14).

### GÈNE DE L'ACE ET RÉPONSE À L'ENTRAÎNEMENT

À l'opposé des centaines de publications scientifiques sur "génétique et performance sportive", peu d'études se sont intéressées aux relations entre le gène de l'ACE et l'efficacité de l'exercice physique en termes d'effet préventif ou curatif que ce soit dans les maladies chroniques ou dans les effets, comme la sarcopénie, du vieillissement. Il a pourtant été montré chez les insuffisants cardiaques que la non-réponse au réentraînement était un critère pronostique péjoratif (26). Dans le vieillissement, l'exercice physique est le seul moyen prouvé qui retarde la baisse de la capacité physique. Mais la réponse à l'entraînement dans la population âgée est très variable, avec une meilleure réponse chez les personnes porteuses de l'allèle D (ID ou DD) (27).

Dans le cadre de la cardiologie où la majorité des patients ont un traitement inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone, des questions restent encore sans réponse. On ne peut croire qu'il n'y a pas d'interférence entre ces traitements qui interviennent sur les taux tissulaires et plasmatiques d'angiotensine II et de bradykinine et la prescription de l'activité physique en prévention primaire et secondaire. Est-il utile de proposer une réadaptation cardiaque à des patients fragiles qui s'avéreront non répondeurs, alors que la génétique aurait pu le prédire ? Faut-il proposer la même posologie de bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldos-

térone à tous les patients, alors que leur taux tissulaire ou plasmatique d'angiotensine II dépend largement de la génétique individuelle ?

### LIMITES ÉTHIQUES ET DÉONTOLOGIQUES

La possibilité d'un effet "dopant" des inhibiteurs de l'enzyme de conversion a été évoquée, mais aujourd'hui ces molécules ne sont pas sur la liste des produits interdits.

Des kits de recherche génétique sont facilement accessibles dans le commerce. L'analyse du génome individuel a bien d'autre intérêt que le sport. Mais beaucoup de pays et de fédérations sportives semblent les utiliser. Une sélection et des modifications d'entraînement sont déjà utilisées et personnalisées. Le dépistage des gènes favorisant chez le jeune enfant est d'ores et déjà effectué dans certaines disciplines, ce qui pose bien évidemment un problème éthique. Le phénomène s'amplifie très rapidement, ainsi l'Islande est en passe d'être le premier pays où l'analyse génétique aura été faite dans la totalité de la population.


Dans le commerce "lucrative", des offices de la performance fleurissent avec pour objet l'analyse génétique. Il est désormais très facile, avec des offres nombreuses, de faire une recherche génétique pour connaître ses possibilités de devenir un athlète élite. Une grande méfiance est nécessaire, car l'affirmation individuelle fournie à partir de données statistiques et scientifiques plus ou moins prouvées sur des populations générales est bien entendue sujette à caution.

La question de savoir si l'observation de performances de très haut niveau par un sportif avec un "mauvais" profil génétique pouvait être une preuve de dopage a aussi été posée.

## CONCLUSION

Les performances en endurance ou en sport explosif sont influencées par les profils génétiques des sportifs. Ces influences indiscutables sont modulées par des facteurs eth-

niques et environnementaux. L'analyse génétique de la performance est en cours et va progresser très vite. L'analyse du polymorphisme génétique de l'ACE est incontournable. Outre le monde du sport de perfor-

mance, des retombées sont attendues dans le domaine médical. 

### MOTS-CLÉS

*Génétique, Enzyme de conversion, Angiotensine, Performance*

## BIBLIOGRAPHIE

- Montgomery HE, Marshall R, Hemingway H *et al.* Human gene for physical performance. *Nature* 1998 ; 393 : 221-2.
- Eynon N, Ruiz JR, Oliveira J *et al.* Genes and elite athletes: a roadmap for future research. *J Physiol* 2011 ; 589 : 3063-70.
- Guth LM, Roth SM. Genetic influence on athletic performance. *Curr Opin Pediatr* 2013 ; V653-8.
- Maffuli N, Margiotti K, Longo U G *et al.* The genetics of sports injuries and athletic performance. *Muscles Ligaments Tendons J* 2013 ; 3 : 173-89.
- Shahmorai S, Ahmadalipour A, Slehi M. Evaluation of ACE gene I/D polymorphism in Iranian elite athletes. *Dv Biomed Research* 2014 ; 3 : 207.
- Wang P, Fedoruk MN, Ruprt JL. Keeping pace with ACE: are ACE inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists potential doping agents? *Sports Med* 2008 ; 38 : 1065-79.
- Ma F, Yang Y, Zhou F *et al.* The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and metaanalysis. *Plos One* 2013 ; 8 : e(54685).
- Jones A, Montgomery HE, Woods DR. Human performance: a role for the ACE genotype? *Exerc Sport Sci Rev* 2002 ; 30 : 184-90.
- Oh SD. The distribution of I/D polymorphism in the ACE gene among Korean male elite athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2007 ; 47 : 250-4.
- Amir O, Amir R, Yamin C, Attias E *et al.* The ACE deletion allele is associated with israeli elite endurance athletes. *Expl Physiol* 2007 ; 92 : 881-6.
- Ash GI, Scott RA, Deason M, Dawson TA *et al.* No association between ACE gene variation and endurance athlete status in Ethiopians. *Med Sports Exerc* 2011 ; 43 : 590-7.
- Domingo R, Sturrock ED, Collins M. ACE activity and endurance performance during the south African ironman triathlons : *Int Sports Med* 2013 ; 34 : 402-8.
- Larsen HB. Kenyan dominance in distance running. *Comp Bioch Physiol A Mol Integr Physiol* 2003 ; 136 : 161-70.
- Scott RA, Moran C, Wilson RH, Onywera V *et al.* No association between Angiotensin converting Enzyme (ACE) gene variation and endurance athlete status in Kenyans. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2005 ; 141 : 169-75.
- Morucci G, Punzi T, Innocenti G *et al.* New frontiers in sport training: genetics and artistic gymnastics. *J Strength Cond Res* 2014 ; 28 : 459-66.
- Tringali C, Brivio I, Stucchi B *et al.* Prevalence of a characteristic gene profile in high-level rhythmic gymnasts. *J Sports Sci* 2014 ; 32 : 1409-15.
- Gunel T, Gumusoglu E, Hosseini MK *et al.* Effect of angiotensin I-converting enzyme and alpha-actinin-3 gene polymorphisms on sport performance. *Mol Med Rep* 2014 ; 9 : 1422-6.
- Grenda A, Leonska-Duniec A, Kaczmarczyk M *et al.* Interaction between ACE I/D and ACTN3 R557X polymorphisms in polish competitive swimmers. *J Hum Kinet* 2014 ; 42 : 127-36.
- Wang G, Mikami E, Chiu LL *et al.* Association analysis of ACE and ACTN3 in elite Caucasian and East Asian swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 2013 ; 45 : 892-900.
- Tucker R, Santos-Concerjero J, Collins M. The genetic basis for elite running performance. *Br J Sports Med* 2013 ; 47 : 545-9.
- Davidsen PK, Gallagher IJ, Hartman JW *et al.* High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. *J Appl Physiol* 2011 ; 110 : 309-17.
- De Moor MH, Spector TD, Cherkas LF *et al.* Genome-wide linkage scan for athlete status in 700 British female DZ twin pairs. *Twin Res Hum Genet* 2007 ; 10 : 812-20.
- Neves VJ, Fernandes T, Roque FR *et al.* Exercise training in hypertension: Role of microRNAs. *World J Cardiol* 2014 ; 6 : 713-27.
- Williams G, Folland JP. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite humanphysical performance. *J Physiol* 2008 ; 586 : 113-21.
- Ruiz JR, Gomez-Gallego F, Gonzalez-Freire M *et al.* Is there an optimum endurance polygenic profile ? *J Physiol* 2009 ; 587 : 1527-34.
- Tabet JY, Meurin PH. Réadaptation cardiaque : quoi de neuf ces dix dernières années ? *Cardio & Sport* 2014 ; 40 : 40-2.
- Buford TW, Hsu FC, Brinkley TE *et al.* Genetic influence on exercise-induced changes in physical function among mobility-limited older adults. *Physiol Genomics* 2014 ; 46 : 149-58.
- Bouchard C, Chagnon M, Thibault MC *et al.* Muscle genetic variants and relationship with performance and trainability. *Med Sci Sports Exerc* 1989 ; 21 : 71-7.
- Bouchard C, Sarzinsky MA, Rice TK *et al.* Genomic predictors of maximal oxygen uptake response to standardized exercise training programs 2009 ; 41 : 35-73.
- Bouchard C. Genomic predictors of trainability. *Experimental Physiology* 2012 ; 97 : 347-52.