



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Génétique des lombalgies

Genetics of low back pain

Laëtitia Michou

Division de rhumatologie, département de médecine, université Laval et centre de recherche du CHU de Québec, 2705, boulevard Laurier, S-763, G1V 4G2 Québec, Canada



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 3 juillet 2013

Disponible sur Internet le 2 août 2013

Mots clés :

Discopathie dégénérative

Héritabilité

Études de jumeaux

Génomique

Gènes candidats

Keywords:

Degenerative disc disease

Heritability

Twin studies

Genomics

Candidate genes

RÉSUMÉ

La génétique des lombalgies a beaucoup été étudiée au cours des 15 dernières années. Dans les études de jumeaux, les héritabilités de la discopathie dégénérative et des lombalgies sont estimées, respectivement, entre 29 % et 80 % et entre 21 % et 67 %. L'agrégation familiale de la discopathie dégénérative varierait entre 34 % et 61 %. Une méta-analyse d'étude pangénomique d'association a identifié une association génétique avec un variant du gène *PARK2*. Une revue systématique des études d'association génétique dans la discopathie dégénérative a confirmé un niveau d'évidence modéré pour des variants des gènes *ASPN*, *COL11A1*, *GDF5*, *SKT*, *THBS2* et *MMP9*. Plusieurs variants de gènes candidats codant pour des protéines structurales du disque intervertébral ont été associés aux lombalgies, notamment *ACAN*, *COL9A2*, *COL9A3*, *ASPN*, ainsi que des polymorphismes fonctionnels des gènes *COL11A1*, *SPARC*, et *CILP*. Une association génétique a été rapportée avec des allèles codant pour des protéines cataboliques, notamment *MMP1* et *MMP3*. Les gènes codant pour les interleukines (IL), notamment le cluster de l'IL-1, pour des facteurs de croissance et pour des protéines impliquées dans la douleur, tels que *COMT*, *OPRM1* et *GCH1* ont aussi été rapportés. Les études pangénomiques d'expression génique dans l'annulus ont montré une surexpression des gènes de la douleur, tels que le *Bradykinin receptor B1* et le *COMT*. Les gènes de cytokines pro-inflammatoires, de chemokines et des composantes de la matrice extracellulaire, étaient aussi différenciellement exprimés. Dans le nucléus pulposus, les disques modérément atteints surexprimaient les gènes *ACAN*, *COL2*, *SOX9*, *COL1* alors que les disques sévèrement atteints surexprimaient l'IL-1 β et le *TNF α* .

© 2013 Société française de rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Genetics of low back pain have been extensively studied during the past 15 years. In twin studies, heritabilities of degenerative disc disease and of low back pain have been estimated between 29% and 80% and between 21% and 67%, respectively. The familial aggregation of degenerative disc disease may vary between 34% and 61%. A meta-analysis of a genome-wide association study has identified a genetic association with a variant of *PARK2* gene. A systematic review of genetic association studies in degenerative disc disease has confirmed a moderate level of evidence for variants of *ASPN*, *COL11A1*, *GDF5*, *SKT*, *THBS2* and *MMP9* genes. Several variants of candidate genes coding for structural proteins of the intervertebral disc have been associated with low back pain, in particular *ACAN*, *COL9A2*, *COL9A3*, and *ASPN*, as well as functional polymorphisms of *COL11A1*, *SPARC*, and *CILP* genes. A genetic association has been reported for alleles coding for catabolic proteins, in particular *MMP1* and *MMP3*. Genes coding for interleukins (IL), in particular the *IL1* cluster, for growth factors and for proteins involved in pain, such as *COMT*, *OPRM1* and *GCH1*, have also been reported. Genome-wide gene expression studies in the annulus have shown an upregulation of pain genes, such as *Bradykinin receptor B1* and *COMT*. Genes of pro-inflammatory cytokines, of chemokines and of extracellular matrix components, have also been differentially expressed. In the nucleus pulposus, moderately affected discs overexpressed *ACAN*, *COL2*, *SOX9*, *COL1* genes whereas severely affected discs overexpressed IL-1 β and *TNF α* .

© 2013 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Cette revue narrative aborde les données de la littérature concernant les études familiales, les études pangénomiques

Adresse e-mail : Laetitia.Michou@crchul.ulaval.ca

d'association génétique et d'expression génique, et les études de gènes candidats dans les lombalgies et les discopathies dégénératives. Elle ne couvre pas la génétique des spondylarthropathies, des chondrodysplasies génétiques, des nodules de Schmorl, de la maladie de Forestier ni de la maladie de Scheuermann. Bien que les relations entre la lombalgie et la constatation radiographique d'une discopathie dégénérative soient complexes et actuellement mal comprises, la génétique des lombalgies rejoint en grande partie celle des discopathies dégénératives.

2. Études familiales et estimation de l'héritabilité

2.1. Estimation de l'héritabilité d'après les études de jumeaux

La Twin Spine Study a publié plusieurs études épidémiogénétiques sur la discopathie dégénérative à partir d'une cohorte populationnelle finlandaise de 300 paires de jumeaux masculins mono- et dizygotes, âgés entre 35 et 70 ans [1]. L'agrégation familiale de la discopathie au sein de ces jumeaux monozygotes expliquait 34 % à 61 % de la variance. L'héritabilité de la discopathie dégénérative déterminée par IRM a été estimée, dans cette cohorte, entre 29 % et 54 % avec une variabilité selon l'étage lombaire étudié [2], alors que l'héritabilité de la lombalgie variait de 30 % à 46 % [3]. Dans une cohorte de paires de jumeaux britanniques de même sexe (féminins et masculins), âgés entre 31 et 80 ans, l'héritabilité de la discopathie déterminée par IRM a été estimée à 74 % (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) : 64 % à 80 %) [4]. Les différents phénotypes de la discopathie dégénérative, à savoir la hauteur du disque, son bombement, la présence d'ostéophytes étaient tous hautement héréditaires. L'héritabilité de la progression de ces différents phénotypes sur une période de dix ans a montré que seule la progression de la hauteur discale n'était pas héréditaire [5]. L'héritabilité de la lombalgie chez les jumelles de cette cohorte a été estimée entre 52 % et 68 %, les changements à l'IRM étant fortement prédicteurs de lombalgies (odds ratio [OR] = 3,3 [IC95 % : 2,1–5,0]) [6]. La cohorte populationnelle du registre danois de jumeaux, âgés entre 12 et 41 ans, a permis d'estimer l'héritabilité à 44 % (IC 95 % : 37 à 50 %) dans les paires masculines et à 40 % (IC95 % : 34 à 46 %) dans les paires féminines [7]. L'environnement partagé par les jumeaux était une composante importante jusqu'à l'âge de 15 ans. Après cet âge, l'effet des facteurs environnementaux non partagés augmente et les effets génétiques non additifs deviennent plus évidents, suggérant une augmentation du degré d'interaction génétique avec l'âge. Dans le registre suédois de 43 088 paires de jumeaux nées entre 1959 et 1985, l'héritabilité de la lombalgie concomitante avec une cervicalgie a été estimée à 60 % alors qu'elle était de seulement 30 % en cas de lombalgie seule [8]. Une méta-analyse de 27 études de jumeaux estimait l'héritabilité de la lombalgie entre 21 % et 67 % [9]. La composante génétique était plus importante dans les formes chroniques et dans les cas plus sévères de lombalgies.

2.2. Autres études d'agrégation familiale

L'étude de germains (non jumeaux) issues d'un échantillon aléatoire de 1583 individus de la Rotterdam Study a estimé l'héritabilité de la discopathie dégénérative, déterminée aux radiographies standard, à 75 % (IC95 % : 30 à 100 %) [10]. Dans la base de données de la population de l'Utah, un excès d'apparentement des individus traités pour une discopathie dégénérative a été montré [11]. Le risque relatif chez les apparentés était particulièrement élevé au premier degré de parenté (OR = 4,15 ; IC95 % : 2,82 à 6,10). D'autres études d'agrégation familiale estiment qu'environ 35 % des patients ayant des lombalgies avaient au moins un apparenté aussi atteint de lombalgies contre 12 % des individus non atteints de lombalgies [12].

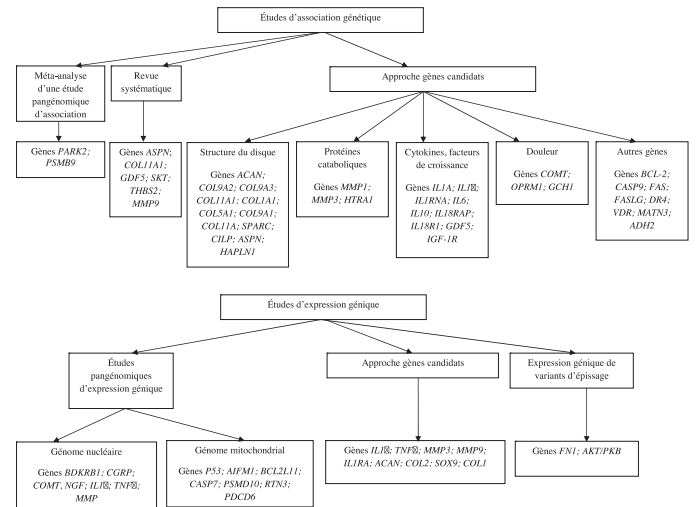


Fig. 1. Principaux gènes ayant fait l'objet d'études d'association génétique et/ou d'expression génique dans les lombalgies et/ou les discopathies dégénératives lombaires. Pour chaque gène, le symbole utilisé correspond au symbole officiel tel que défini par la nomenclature Human Genome Organisation (HUGO).

3. Principales études d'association génétique

À l'exception d'une étude pangénomique d'association génétique, toutes les études d'association génétique avec les lombalgies ou la discopathie dégénérative ont utilisé une approche gène candidat. D'une meilleure connaissance des bases moléculaires de la discopathie dégénérative [13], notamment de la matrice extracellulaire, des enzymes cataboliques et des cytokines, découlent logiquement le choix de la majorité des gènes candidats étudiés (Fig. 1).

3.1. Étude pangénomique d'association génétique

Une méta-analyse d'étude pangénomique d'association provenant de cinq cohortes Nord-européennes, à savoir Genetics of osteoArthritis and Progression study (GARP), Framingham, Rotterdam Study 1 et 3 et Twin UK, totalisant 4683 individus, a identifié une association génétique avec quatre variants communs [14]. Trois de ces variants étaient situés sur le chromosome 6 et le quatrième était un marqueur intergénique sur le chromosome 3. Après ajustement pour l'âge et le sexe, le signal le plus fort était avec le variant commun rs926849 (chromosome 6). Ce variant est situé dans une région intronique du gène Parkinson protein 2 (*PARK2*), qui code pour une protéine E3 ubiquitin ligase. Cette protéine est impliquée dans la dégradation de protéine par le protéasome et dans la mitophagie. Des mutations de *PARK2* sont associées à certaines formes autosomiques récessives de la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, le diabète et certains cancers solides. L'allèle mineur C de ce variant conférerait un effet protecteur contre la discopathie dégénérative. De plus, une association entre un site CpG hyperméthylé du promoteur de *PARK2* et la discopathie dégénérative a été identifiée. L'expression de *PARK2* serait réduite lorsque la discopathie dégénérative augmente, ce qui demande à être confirmé par des études fonctionnelles sur tissus atteints. Enfin, deux variants cités ci-dessus étaient en déséquilibre de liaison avec un marqueur intronique du gène Proteasome subunit β type 9, large multifonctionnel peptidase 2 (*PSMB9*), localisé au sein du HLA de classe II.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3389831>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3389831>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)