



**HAL**  
open science

## Aspects cliniques et moléculaires de l'arthrose précoce non syndromique

Valentin Ruault

► **To cite this version:**

Valentin Ruault. Aspects cliniques et moléculaires de l'arthrose précoce non syndromique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03139721

**HAL Id: dumas-03139721**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03139721v1>**

Submitted on 12 Feb 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

**THÈSE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Monsieur Valentin Ruault**

le Lundi 9 Novembre 2020

**ASPECTS CLINIQUES ET MOLÉCULAIRES DE L'ARTHROSE  
PRÉCOCE NON SYNDROMIQUE**

Directeur de thèse : Professeur David Geneviève

**JURY**

Président : Professeur David Geneviève

Asseseurs : Professeur Isabelle Touitou  
Professeur Christian Jorgensen  
Professeur Franck Pellestor

Membre invitée : Docteur Mouna Barat-Houari

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

**THÈSE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Monsieur Valentin Ruault**

le Lundi 9 Novembre 2020

**ASPECTS CLINIQUES ET MOLÉCULAIRES DE L'ARTHROSE  
PRÉCOCE NON SYNDROMIQUE**

Directeur de thèse : Professeur David Geneviève

**JURY**

Président : Professeur David Geneviève

Asseseurs : Professeur Isabelle Touitou  
Professeur Christian Jorgensen  
Professeur Franck Pellestor

Membre invitée : Docteur Mouna Barat-Houari

# Liste du corps enseignant



ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

## PERSONNEL ENSEIGNANT

### Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

**PU-PH de classe exceptionnelle**

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire



DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle

Génétique

TRAN Tu-Anh

Pédiatrie

VERNHET Hélène

Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophthalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAURY Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire



STOEBNER Pierre	Dermato-vénérologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

##### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

##### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

##### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

##### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

### Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

#### MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

10 / 13

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid

Chirurgie viscérale et digestive

JEZIORSKI Éric

Pédiatrie

KUSTER Nils

Biochimie et biologie moléculaire

MAKINSON Alain

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

PANTEL Alix

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

PERS Yves-Marie

Thérapeutique; addictologie

ROUBILLE Camille

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

SZABLEWSKY

Anatomie et cytologie pathologiques

### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

#### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

#### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

### Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive



## Remerciements

À l'issu de ce travail de recherche, je suis convaincu que le travail de thèse ne peut pas être un travail solitaire. En effet, je n'aurais pas été capable de réaliser ce travail doctoral sans l'appui, l'aide et le soutien d'un très grand nombre de personnes.

Avant toute chose, je tiens à remercier très chaleureusement tous les patients et toutes les familles qui ont permis de réaliser ce travail de thèse. Vous êtes 33 dont les données personnelles sont présentées dans ce travail, mais en réalité plus de 100 : certains dont les résultats génétiques sont négatifs, ou avec un résultat dont la certitude diagnostic n'est pas suffisante. Encore une fois, un grand merci à tous.

Je remercie également particulièrement à tous les médecins et internes qui adressent leurs patients au laboratoire de génétique de Montpellier afin de réaliser leur séquençage génomique. Sans vous, nous n'aurions jamais eu connaissance de tous ces individus et de toutes les données présentées dans cette thèse.

Enfin, puisque ce travail de thèse a fait l'objet d'une publication dans le journal *Arthritis & Rheumatology*, j'adresse de sincères remerciements à tous ceux qui ont participé à la publication de cet article.

### À mes maîtres

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, président de jury de thèse, et surtout mentor depuis plusieurs années : le Professeur David Geneviève. Tu m'as proposé ce sujet de thèse, tu m'as accompagné tout au long de la réalisation de ce projet, mais surtout, tu m'as accompagné depuis mon arrivée à Montpellier en novembre 2017. Merci pour ton soutien, ton compagnonnage et ton engagement au quotidien auprès de nous, les internes.

Je tiens également à exprimer ma gratitude au Professeur Isabelle Touitou. Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse, mais surtout, vous avez su accompagner mes premiers pas au laboratoire de génétique moléculaire. Merci pour vos conseils, votre expérience et votre enthousiasme.

Ces remerciements s'adressent également au Professeur Franck Pellestor, qui a accepté de s'éloigner furtivement de la cytogénomique pour me faire l'honneur d'évaluer cette thèse, dans un registre beaucoup plus "moléculaire" ! Merci pour ta bonne humeur, pour tes blagues, mais surtout pour ces discussions rugby pendant la coupe du monde 2019 !

Je suis infiniment gré au Professeur Christian Jorgensen de s'être rendu disponible pour participer à cette soutenance. Merci d'avoir apporté l'expertise rhumatologique à ce jury.

Enfin, au dernier membre de ce jury : le Docteur Mouna Barat. Merci pour ton accueil à l'UMAI lors de mon semestre dans l'équipe et merci pour ta bonne humeur au quotidien. Surtout, merci pour l'aide précieuse que tu m'as apportée afin de mener à bien ce projet de thèse sans laquelle nous ne serions peut-être pas là aujourd'hui...

À toute l'équipe de génétique du CHU de Montpellier

En commençant par le service de génétique clinique qui m'a accueilli, et sacrément bien accueilli, après mon arrivée de Nantes ! Merci à toute l'équipe médicale pour commencer : Christine, Constance (j'espère que tu prends toujours l'escalier pour monter au CPDP), Emmanuelle (souvenirs émus et parfois étranges de mes premières consultations), Lucile, Marjolaine (et nos petites viennoiseries à l'amande dont il ne faut pas trop abuser), Patricia (j'attends avec impatience le prochain déjeuner sur l'herbe) et Jacques. Merci bien sûr à notre super équipe de secrétaires : Bénédicte, Stéphanie et Valérie. Merci à nos super infirmières-puéricultrices Christiane, Nelly et Nathalie pour votre patience avec moi (mais je crois que je suis de plus en plus efficace). Merci enfin à notre cellule psychologique : Claire, Natacha et Yann.

Je n'oublie pas, bien évidemment, nos amis et voisins du service d'oncogénétique ! En premier lieu, au Professeur Pascal Pujol, merci pour votre accueil et votre bonne humeur. Un immense merci Carole pour la qualité de ton compagnonnage et la qualité de ton travail qui auraient pu me faire basculer du côté crabe de la génétique ! Je remercie bien évidemment toute l'équipe du service d'oncogénétique, vous êtes tous formidables : Chloé, Corine, Isabelle, Karen, Tatiana, Virginie, Nathalie.

Après avoir gagné autant d'expérience clinique, il était temps de développer mes connaissances et mes compétences en génétique biologique, en commençant au laboratoire de génétique moléculaire : l'UMAI. Merci à toute l'équipe du laboratoire pour ces six mois extrêmement riches en apprentissages : au Professeur Isabelle Touitou, mais plus particulièrement à Guilaine, Mouna, Guillaume et Florian avec qui j'ai partagé mon quotidien pendant ce semestre. Merci Cécile pour la découverte du wet lab, merci Aurélie d'avoir été si patiente quand j'ai découvert la pipette multicanaux (quelle galère !), merci Nathalie de ton aide lorsque j'ai séquencé une région jusque-là inconnue du génome à l'aide d'amorces *FGD1* (c'était peut-être un coup de génie ?) et bien sûr Déborah et Gisèle. Muriel, j'aurais pu dire que "je n'ai pas eu le temps" de préparer ces remerciements, mais je préfère laisser le plus grand chanteur de tous les temps te le dire (PS, pour les profanes, c'est évidemment Patrick Bruel) : alors merci pour ces francs moments de rigolade, et aussi pour ces francs moments d'énervement au téléphone avec nos prescripteurs ! Enfin, merci Loïc, grâce à toi j'ai pu parler résultats sportifs le matin, et ça, ça n'a pas de prix !

Un peu plus tard, direction le laboratoire de ~~génétique~~ génomique chromosomique. Merci à tous les chromosomes, vous avez été super (sauf le 7...). Plus sérieusement, merci infiniment à toute l'équipe pour votre motivation au quotidien et pour la bonne ambiance qui règne dans votre labo : Anouck, Aurélie, Élodie (toutes les deux !), Jennifer, Magali (toutes les deux aussi !), Marie, Marie-Claude, Marie-Laure, Patricia, Pauline, Stéphanie, Sylvie, Franck et

Thomas. Vous méritez, Jean-Baptiste et Vincent, un remerciement spécial, notamment pour votre fibre pédagogique. C'est un très grand plaisir d'apprendre à vos côtés, la disponibilité dont vous faites preuve au quotidien pour la formation des étudiants (pas uniquement des internes) vous honore. Je n'oublie pas de te remercier Jean-Baptiste pour la patience dont tu as fait preuve lorsqu'il fallait subir les débrief de Roland Garros puis de la coupe du monde de rugby que nous avions tendance, Franck, Loïc et moi, à faire dans ton (notre ?) bureau. Vincent, rendez-vous au café de 16h !

Tous ces remerciements semblent bien trop formels pour vous, la fine équipe de la Génét(r)ique. Comme je sais que vous préféreriez un bon apéro qu'un long paragraphe de remerciements, je vais de ce pas sortir le Champagne du frigo.

#### Aux australiens

Tiong et toute l'équipe du VCGS, je n'oublierai jamais cette expérience unique et plus courte que prévue à Melbourne.

#### Aux pédopsychiatres

Merci pour ce hors filière passionnant et particulièrement sympathique. Vous n'aurez finalement pas réussi à me faire changer de filière, malgré votre investissement à tous ! Merci les copains pour les pauses tarot, pétanque, et toutes les autres. J'ai adoré avoir plein de co-internes (pour une fois dans mon internat !), vous avez été géniaux. Merci Amélie, Clémentine, Leila, Margaux, Marion, Pauline et Benjamin. Ce semestre aurait sûrement été d'une tout autre saveur sans toi Mélanie, alors encore une fois, merci de m'avoir aussi bien accueilli !!

### Aux co-internes

Il me semble que vous méritez une place à part dans ces remerciements. Sans vous, moins d'apéros, et ça, personne ne nous le souhaite. Alors : Marion, merci de ton soutien quand il s'agit d'instruire notre Kévin (inter)national. Il nous reste encore une sacrée série de séances cinéma à prévoir avant qu'il puisse participer à nos joutes "Jean-Claude Dussiennes". Camille et Flavien, mes deux vrais co-internes, dans la plus petite spé du CHU de Montpellier, mais de loin la plus "stylée" ! Un mot tout droit sorti de ton vocabulaire Mylène ! Merci pour ta bonne humeur (parfois), ton envie de sortir boire des cocktails "stylés" (mais pas tous les soirs !). Merci aux co-internes avec qui on a partagé, non pas un bureau, ni un placard, mais un semestre de bonne ambiance : Caroline, Laura, Lucile, Mélanie, Sarah, Benjamin et Pierre.

Kévin, merci infiniment de m'avoir accueilli dans l'équipe montpelliéraine de génétique. En 5<sup>e</sup> semestre, tu étais presque déjà le patron : brillant, sympa avec tout le monde, toujours de bonne humeur. En fait, tu n'avais rien d'un patron... Merci de m'avoir fait découvrir le vrai Montpellier : ses bars, ses pizzas à 1€, ses coins cachés pour les barbecues.

Carole, Constance, dans ma tête, votre place est ici, dans le paragraphe co-internes. Je me souviendrai longtemps des afterworks au Broc, à la "taverne du perroquet", au Parfum, au Moody, à la Barbote, la liste est encore longue !

J'ai aussi la chance, en génétique, d'avoir des co-internes et amis partout en France. Alors un grand merci à tous les copains de la SIGF, d'égayer les 3<sup>e</sup> jeudis, les journées de cours à Paris et à Nantes. Surtout à vous, la fine équipe de 2017 : Alexia, Chloé, Clara, Juliette, Alexandre, Bertrand, Tanguy et William. Un grand « pas merci » pour le vin chaud à Tignes.

### À mes amis

La liste est longue mes amis, mes copains, mes potes de toujours. Pour certains, on a dépassé les 20 ans (cette phrase n'est là que pour toi Maxime). Pour certains d'entre vous, ça ne fait à peine que 15 ans qu'on grandit ensemble... Camille, Célia, Doria, Juliette, Marine, Marine, Pauline, Pauline, Arthur, Axel, Benjamin, Clément, Nicolas, Tony. Merci à vous d'être toujours là, toujours de bonne humeur, toujours motivés. Je pense qu'on partage trop de souvenirs pour essayer de les lister ici.

Célia, Doria, Juliette. Il y a certaines années de ma vie qui me resteront plus longtemps en mémoire que d'autres, et l'année que nous avons subi tous les quatre, sur le côté droit de la mezzanine de l'amphi Kerneïs, ne m'aurait pas laissé le même souvenir sans vous. Merci également au Tutorat Santé Nantes sans qui cette première année n'aurait pas été la même.

Heureusement, la P1, ça ne dure pas toute la vie, et j'ai eu la chance de rencontrer des gens formidables pendant mes études de médecine. Il y a les copains qu'on voit moins avec le temps, mais que je n'oublie pas, et il y a ceux qui sont toujours là. Merci à mes 10 amis de la corpo, vous m'avez permis de changer et de grandir. Merci Margaux, Marion, Marion, Naïs, Pénélope, Édouard, Guillaume, Jean, Nicolas, Rodolphe, et aussi Dominique. Je pense aussi aux "vieux" et aux "jeunes" de la corpo, notamment toi Maxime, mon tout premier « mentor ». Merci aussi aux copains d'Interasso : ça n'a pas été simple tous les jours, mais nous savions l'importance de la création de cette asso ! Je suis heureux de savoir qu'aujourd'hui, des jeunes encore plus motivés que nous à l'époque s'engagent dans cette aventure.

À Montpellier maintenant, en commençant finement par Perpignan, et ce week-end post ECN mémorable, qui heureusement n'a pas été annulé à cause de l'avion loupé pour cause de CNG incompetent. Je ne savais pas encore que ce week-end marquerait le début d'une grande aventure avec beaucoup d'entre vous. Notamment certains, qui se sont retrouvés dans la meilleure coloc du monde : Chirine, Mathilde, Pénélope, Édouard, et nos petites Audrey et Cécile,

élues toutes les deux meilleures rencontres de l'année. Merci pour cette année très intelligente à vos côtés. Ça a été une année difficile, qui m'aura permis (malgré moi) d'être un client très habituel de Volotea, mais j'en retiens surtout les superbes souvenirs que nous avons tous ensemble. Je termine ces remerciements avec tous les autres copains, Agathe, Chloé, Antoine, Hugo, Jules, Thomas, Ugo, ... et bien d'autres.

### À ma famille

Maman, il m'est difficile de trouver les mots pour t'exprimer ce que je ressens. Je ne pense pas que merci soit un mot suffisamment fort... Merci pour tout. Je n'aurais pas pu rêver d'une maman plus extraordinaire. Merci Martial de lui avoir redonné confiance en elle.

Papa, malgré la distance qui nous sépare, merci pour ton écoute et ton soutien.

Papi, Mamie, merci pour tous ces souvenirs d'enfance passés à vos côtés. Merci du soutien sans faille que vous m'avez toujours montré. Vous êtes des grands- parents exceptionnels.

Sophie, Marc, Amélie, Alexandre, merci de me compter comme l'un des vôtres.

À nous, Agathe. Merci pour le bonheur que nous partageons depuis si longtemps déjà.

À toi, petit bébé, que j'ai hâte de rencontrer, de câliner, de bercer, d'embrasser.



# Table des matières

Glossaire	24
Liste des logiciels utilisés	25
Liste des tableaux	26
Liste des figures	27
I- Introduction	29
<i>a- Focus sur l'articulation (source : Anatomie clinique, Kamina)</i>	29
<i>b- Focus sur le cartilage articulaire (source : COFER)</i>	30
<i>c- Focus sur le collagène</i>	31
<i>d- L'arthrose</i>	35
L'arthrose n'est pas un processus physiologique	35
L'arthrose n'est pas une maladie isolée du cartilage mais de toute l'articulation	35
La douleur ressentie par les patients n'est pas due à l'altération du cartilage	36
Héritabilité de l'arthrose	36
<i>e- Focus sur l'arthrose précoce non syndromique</i>	37
II- Matériels et méthodes	39
<i>a- Population cible</i>	39
<i>b- Test génétique</i>	39
<i>c- Éthique et consentement</i>	40
III- Résultats	41
<i>a- Constitution de la série</i>	41
<i>b- Données cliniques</i>	43
<i>c- Données moléculaires</i>	48
IV- Discussion	57
<i>a- Remarques générales</i>	57
<i>b- Limites</i>	58
<i>c- Conclusion</i>	59
V- Bibliographie	60
VI- Annexes	64
VII- Article publié dans Arthritis & Rheumatology	78
SERMENT	84
Résumé	85
Mots clés	85

## Glossaire

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AD : Autosomique Dominant

AR : Autosomique Récessif

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cm : Centimètre

COFER : Collège Français des Enseignant en Rhumatologie

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

CPP : Comités de protection des personnes

DPI : Diagnostic Pré-Implantatoire

DPN : Diagnostic Prénatal

DS : Déviation Standard

gnomAD : Genome Aggregation Database

IGV : Integrative Genomics Viewer

IMC : Indice de Masse Corporelle

Kg : Kilogramme

MEC : Matrice Extra-Cellulaire

MIM : Mendelian Inheritance in Man

MOC : Maladie Osseuse Constitutionnelle

OMIM : Online Mendelian Inheritance in Man

PTG : Prothèse Totale de Genou

PTH : Prothèse Totale de Hanche

XL : Lié au chromosome X

## Liste des logiciels utilisés

Phenotips : aide à la réalisation des arbres généalogiques

Seqnext – JSI medical systems : lecture des résultats de NGS

Seqscape – ABI : lecture des résultats de séquençage Sanger

Varsome - <https://varsome.com/> : aide à l'interprétation et à la classification des variants

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques pour l'arthrose précoce, (Aury-Landas et al., 2016)

Tableau 2 : Gènes connus comme responsables d'une arthrose précoce non syndromique lorsqu'ils sont porteurs d'un variant pathogène

Tableau 3 : panel de 49 gènes utilisé dans le cadre de cette étude

Tableau 4 : Synthèse des données cliniques exprimée en moyennes des 33 individus présentant une arthrose précoce non syndromique inclus dans cette série [Entre crochets : valeurs extrêmes]

Tableau 5 (en annexe) : Données cliniques et moléculaires détaillées des 33 individus présentant une arthrose précoce non syndromique inclus dans cette série

Tableau 6 : Données cliniques et moléculaires exprimées en moyennes des 33 individus présentant une arthrose précoce non syndromique inclus dans cette série, selon le gène en cause [Entre crochets : valeurs extrêmes]

Tableau 7 : Données cliniques et moléculaires des 30 individus présentant une arthrose précoce non syndromique liée au gène *COL2A1* inclus dans cette série, selon que le variant moléculaire résulte en une protéine tronquée ou non [Entre crochets : valeurs extrêmes]

Tableau 8 : Données cliniques et moléculaires des 30 individus présentant une arthrose précoce non syndromique liée à un variant faux-sens du gène *COL2A1* inclus dans cette série, selon le type de substitution [Entre crochets : valeurs extrêmes]

## Liste des figures

Figure 1 : Schéma d'un genou normal (source : <http://www.docteurrouxel.com/>)

Figure 2 : Représentation schématique de la MEC du cartilage montrant notamment la présence du collagène de type II et de l'aggrecane (Khair, 2014)

Figure 3 : A : Triple hélice de collagène vue en coupe ; B : Triple hélice de collagène vue en plan (Source : Amanda Louise Barnes, 2014)

Figure 4 : Fibre de collagène (Source : Pr D Seigneurin)

Figure 5 : Fibres de collagène de lapin vues au microscope électronique à transmission (source : Vincent R. Sherman and Maria I. Lopez)

Figure 6 : Coupe histologique de cartilage dans une articulation non arthrosique (source : Dr Audrey Aussel, Service d'anatomopathologie, CHU de Montpellier)

Figure 7 : Coupe histologique de cartilage dans une articulation arthrosique (source : Dr Audrey Aussel, Service d'anatomopathologie, CHU de Montpellier)

Figure 8 : Schéma d'un genou normal à gauche et genou arthrosique à droite (source : <http://www.docteurrouxel.com/>)

Figure 9 : Organigramme de constitution de la série de cette étude

Figure 10 : Arbre généalogique de la famille 4 présentant une arthrose précoce non syndromique autosomique dominante

Figure 11 : Arbre généalogique de la famille 13 présentant une arthrose précoce non syndromique autosomique dominante

Figure 12 : Répartition en boîte à moustache de l'âge de la pose de la 1<sup>ère</sup> prothèse chez les individus de cette série

Figure 13 : Nombre de prothèse par articulation chez les individus présentant une arthrose précoce monogénique de cette série

Figure 14 : Discrètes nodosités d'Heberden chez un individu inclus dans cette série

Figure 15 : Image radiographique de l'épaule de l'individu 23, famille 5, présentant des signes d'arthrose

Figure 16 : Image radiographique des hanches de l'individu 26, famille 7, présentant des signes d'arthrose

Figure 17 : Image radiographique du bassin de l'individu 27, famille 8, avec une double chirurgie de prothèses de hanches

Figure 18 : Image radiographique de la main de l'individu 13, famille 4, présentant des signes d'arthrose

Figure 19 : Répartition des variants génétiques pathogènes ou probablement pathogènes mis en évidence dans cette série

Figure 20 : Variants génétiques identifiés dans le gène *COL2A1* (NM\_001844) dans cette série

Figure 21 : Base de données gnomAD avec représentation schématique des couvertures d'exons pour le gène *COL2A1*

Figure 22 : Représentation sur SeqNext d'un variant pathogène c.2059G>A ; p.(Gly687Ser) dans le 32<sup>e</sup> exon du gène *COL2A1*

Figure 23 : Représentation de l'alignement bioinformatique des « reads » du séquençage d'un fragment de l'exon 32 du gène *COL2A1* représenté à la figure 22

Figure 24 : Interprétation du variant c.2441C>G dans le gène *ACAN* à l'aide de l'outil VARSOME

Figure 25 : Représentation sur Seqscape du variant c.835C>T du gène *SLC26A2* mis en évidence par séquençage Sanger. Probant = C502 (homozygote), Parent = C703 (hétérozygote)

Figure 26 : Interprétation du variant c.835C>T dans le gène *SLC26A2* à l'aide de l'outil VARSOME

# I- Introduction

L'arthrose est la plus fréquente des atteintes ostéo-articulaires dégénératives dans le monde, et une cause majeure de morbidité dans les pays développés (Xie et al., 2016). On estime à près de trois milliards d'euros le coût médico-économique annuel de l'arthrose en France (Grange et al., 2012). L'arthrose se caractérise par une atteinte cartilagineuse qui ne régresse pas et ne peut que s'aggraver. Le traitement de l'arthrose est uniquement symptomatique, voire palliatif avec le remplacement articulaire prothétique (Chu et al., 2014). Les articulations les plus souvent affectées par l'arthrose sont les interphalangiennes distales, les genoux et les hanches. Les femmes sont plus touchées que les hommes : le ratio femme/homme serait compris entre 1,5 et 4 pour 1 (Arden & Nevitt, 2006).

## *a- Focus sur l'articulation (source : Anatomie clinique, Kamina)*

En anatomie, une articulation est une zone de jonction entre deux extrémités osseuses. Une articulation peut être mobile (par exemple l'articulation du genou) ou immobile (par exemple les sutures des os du crâne) en fonction de sa localisation et de sa constitution. Il existe trois types d'articulations :

- Les articulations fibreuses, aux possibilités de mouvement souvent nulles, que l'on retrouve par exemple dans les sutures crâniennes ou dans l'articulation entre le tibia et la fibula ;
- Les articulations cartilagineuses, aux possibilités de mouvement faibles, que l'on retrouve par exemple au niveau des articulations intervertébrales ;
- Les articulations synoviales, aux possibilités de mouvement souvent grandes. Ces articulations sont maintenues par des ligaments, et sont entourées par une capsule articulaire. La capsule articulaire définit la cavité articulaire, remplie de liquide synovial, qui permet de faciliter les mouvements des surfaces osseuses les unes sur les autres (Figure 1).

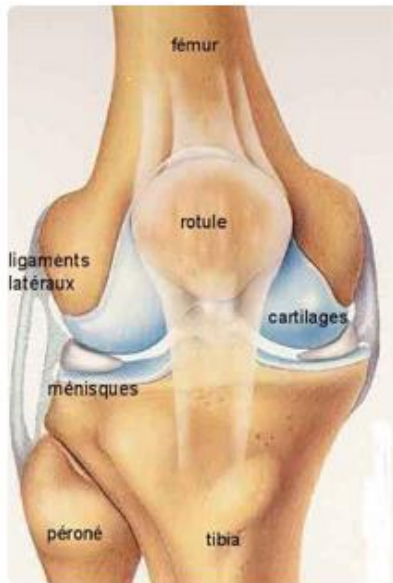


Figure 1 : Schéma d'un genou normal (source : <http://www.docteurrouxel.com/>)

Ce travail de thèse se concentrera principalement sur les articulations synoviales.

### *b- Focus sur le cartilage articulaire (source : COFER)*

Le cartilage articulaire est un type de cartilage hyalin. Il permet le glissement d'une surface osseuse sur une autre au niveau d'une articulation grâce à un coefficient de friction très faible (Figure 1).

Le tissu cartilagineux est un tissu conjonctif formé de chondrocytes et d'une MEC. La MEC du cartilage articulaire est composée principalement d'un réseau de fibres de collagène de type 2 très résistant, codées par le gène Collagen type II Alpha-1 (*COL2A1*, MIM +120140). Au sein de ce réseau, on trouve des chaînes de glycosaminoglycanes, attachées à l'agrécan qui est codée par le gène Aggrecan (*ACAN*, MIM \*155760). Les agrécans, en se liant à l'acide hyaluronique, se regroupent et forment des protéoglycanes. Le pouvoir hydrophile des protéoglycanes permet de mettre en tension les fibres de collagène et donc d'absorber les forces induites par le mouvement d'une articulation. Plusieurs protéines assurent le maintien de cette structure, notamment Cartilage oligomeric matrix protein (codée par le gène *COMP*, MIM \*600310) (Figure 2).



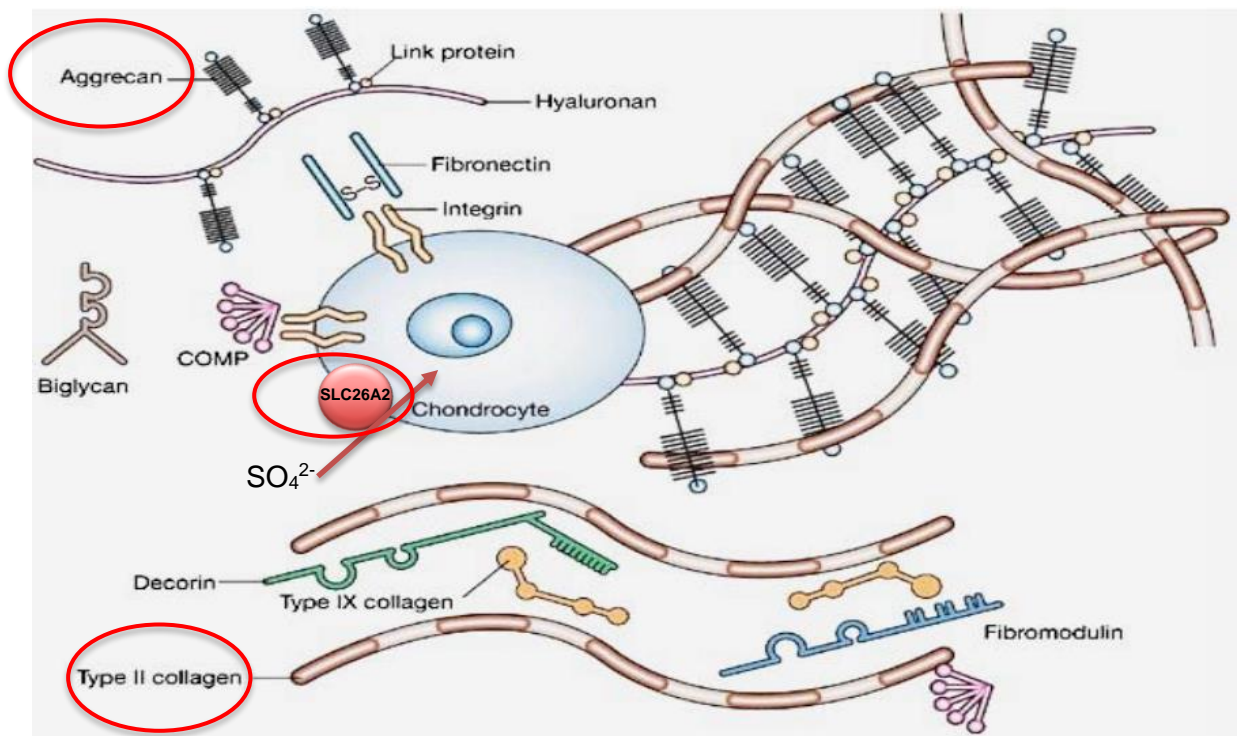


Figure 2 : Représentation schématique de la MEC du cartilage montrant notamment la présence du collagène de type II et de l'aggrécane (Khair, 2014)

### *c- Focus sur le collagène*

La synthèse du collagène s'effectue à l'extérieur de la cellule à partir de son précurseur, le procollagène. La fibre de tropocollagène est un assemblage de trois protéines de collagène alpha en une triple hélice droite au sein de laquelle l'acide aminé le plus important est la glycine, présent dans un motif répété tout au long du domaine hélicoïdal : Gly-X-Y. La présence régulière du plus petit des acides aminés, la glycine, est indispensable afin de réduire l'encombrement stérique et de permettre l'entrecroisement des fibres alpha. Ces fibres de tropocollagène s'assemblent pour former les fibrilles de collagène, qui elles même s'assemblent pour former les fibres de collagène (Figures 3 - 5).

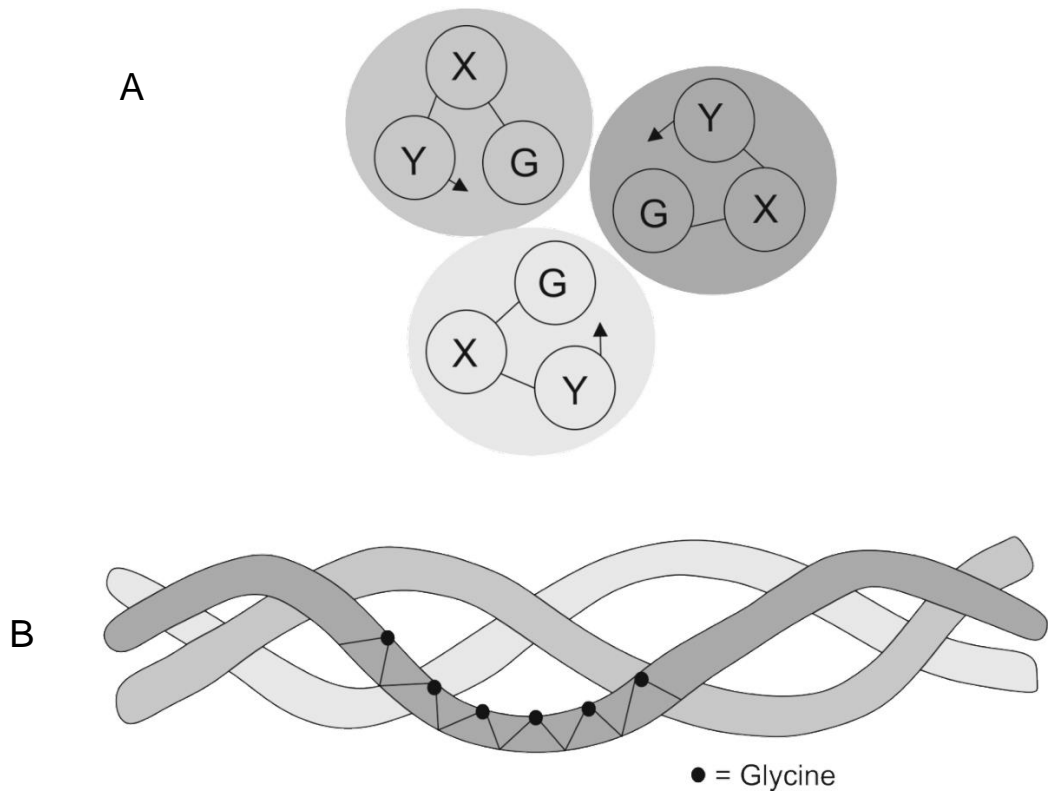


Figure 3 : A : Triple hélice de collagène vue en coupe ; B : Triple hélice de collagène vue en plan (Source : Amanda Louise Barnes, 2014)

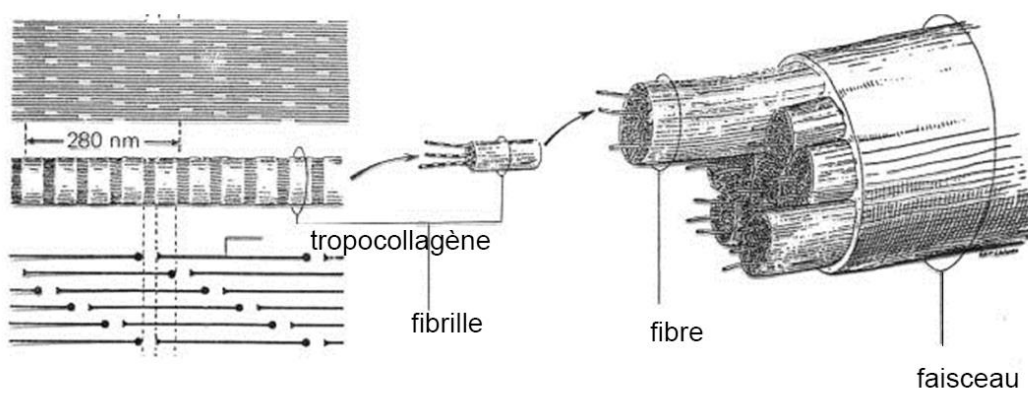


Figure 4 : Fibre de collagène (Source : Pr D Seigneurin)

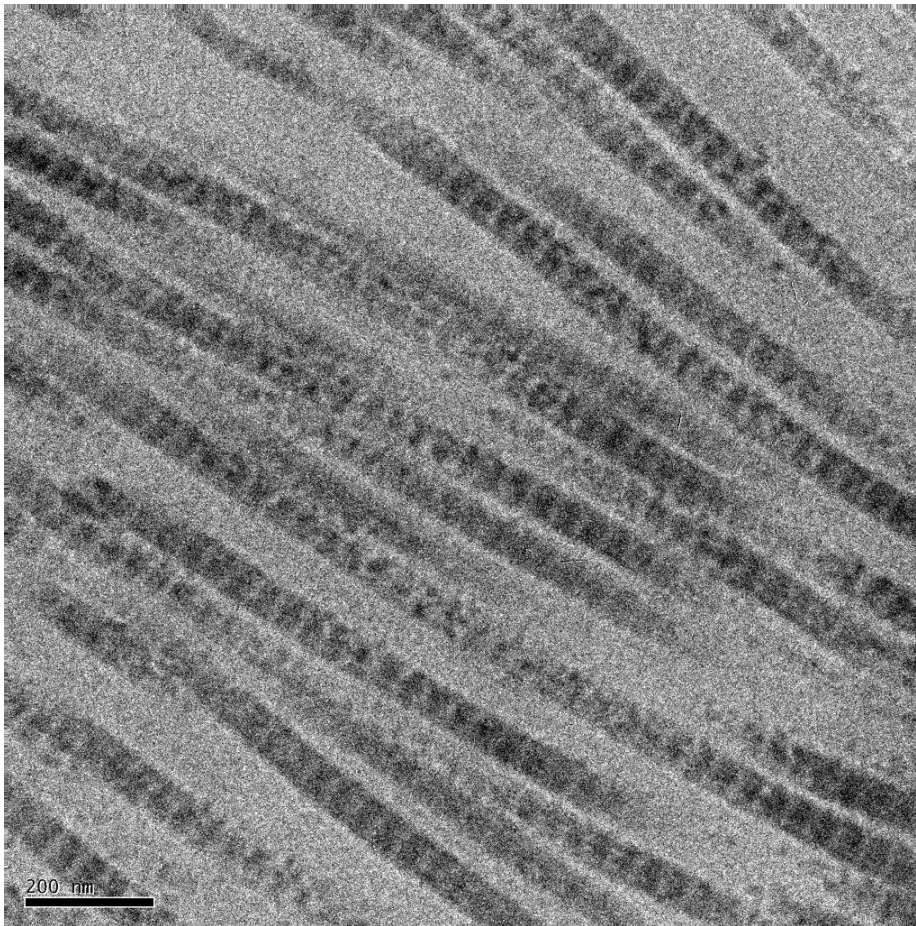
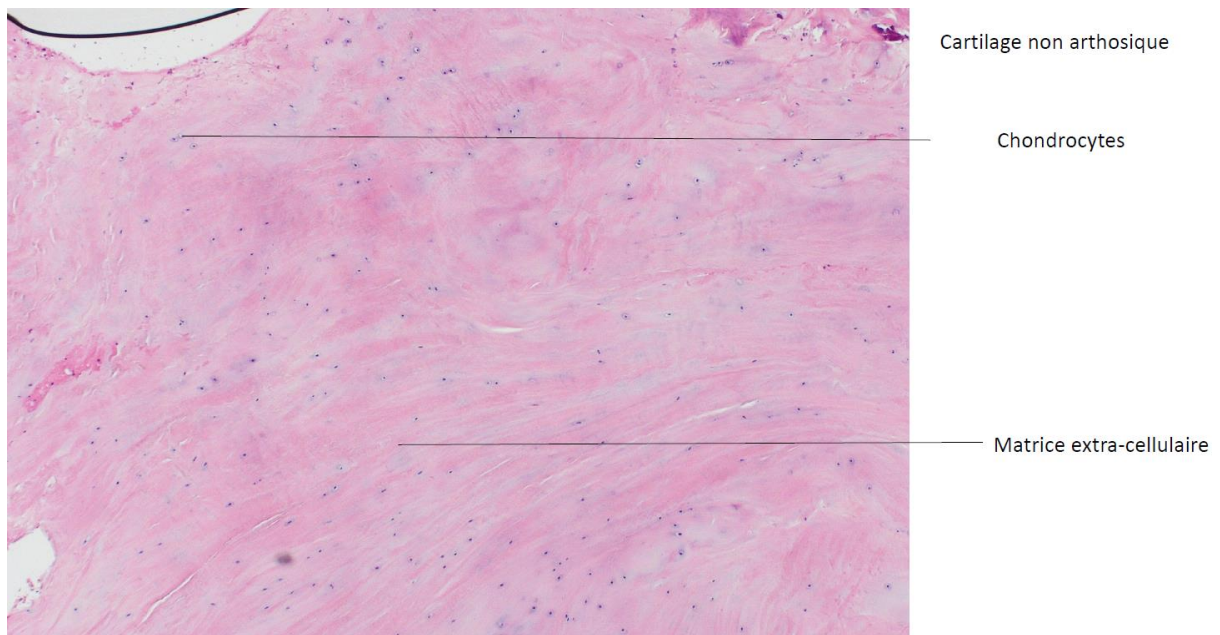


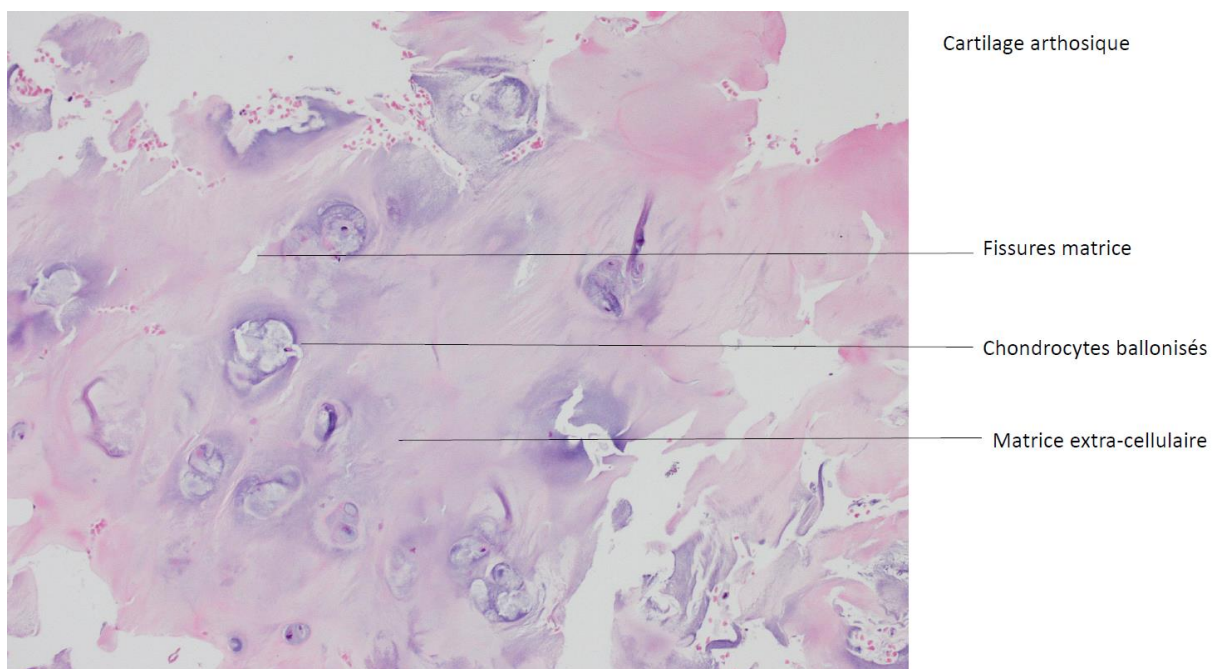
Figure 5 : Fibres de collagène de lapin vues au microscope électronique à transmission (source : Vincent R. Sherman and Maria I. Lopez)

L'organisation des fibres de collagène de type II dans le cartilage permet d'assurer ses fonctions mécaniques : elles sont parallèles dans la couche la plus superficielle et beaucoup plus denses et plutôt perpendiculaires aux fibres superficielles dans les couches plus profondes.

Bien que le cartilage articulaire ne soit ni vascularisé ni innervé, c'est un tissu vivant, au sein duquel on ne retrouve qu'un seul type cellulaire : le chondrocyte (Figures 6-7).



**Figure 6 :** Coupe histologique de cartilage dans une articulation non arthrosique (source : Dr Audrey Aussel, Service d'anatomopathologie, CHU de Montpellier)



**Figure 7 :** Coupe histologique de cartilage dans une articulation arthrosique (source : Dr Audrey Aussel, Service d'anatomopathologie, CHU de Montpellier)

Le chondrocyte, entouré de liquide synovial, fonctionne en autarcie et en anaérobie. C'est le chondrocyte qui produit et dégrade tous les composants de la MEC.

Il se met au repos chez l'adulte en conditions physiologiques. Cet état de repos implique un renouvellement de la MEC particulièrement lent : la demi-vie des protéoglycanes est d'environ 1000 jours, celle du collagène de type II est encore plus longue.

L'activité métabolique du chondrocyte dépend largement du rythme et de l'intensité des pressions auxquelles il est soumis. En vieillissant, la synthèse des protéines non collagéniques est de moins en moins qualitative. La diminution du nombre et de la qualité des protéoglycanes diminue le pouvoir hydrophile de la MEC et donc la qualité du cartilage (*source : COFER*).

## *d- L'arthrose*

### L'arthrose n'est pas un processus physiologique

L'arthrose est caractérisée par la perte de l'homéostasie de la MEC cartilagineuse. Suite à un stress mécanique ou biologique, le tissu articulaire (en particulier les fibroblastes de la membrane basale) produit des médiateurs inflammatoires de bas grade (des protéines de la famille ADAMTS) qui induisent la production d'enzymes protéolytiques (notamment des métalloprotéases de la matrice "MMPs" et des protéines de la famille ADAMTS) qui digèrent la MEC (Pérez-García et al., 2019). Les chondrocytes sortent de leur phase de quiescence, certains entrent en apoptose, d'autres se différencient en chondrocytes hypertrophiques et produisent une MEC de moindre qualité (Figure 7).

### L'arthrose n'est pas une maladie isolée du cartilage mais de toute l'articulation

Le stress mécanique ou biologique induit également des remaniements de l'os sous-chondral, avec l'apparition d'ostéophytes, de plaques de sclérose et de géodes. La membrane synoviale rentre dans un cercle vicieux de production de facteurs pro-inflammatoires qui aggravent la destruction du cartilage (Figure 8).

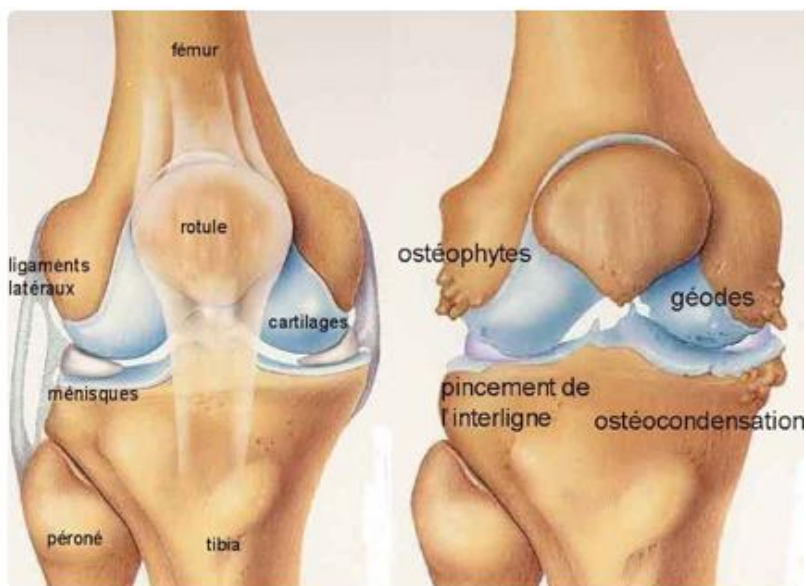


Figure 8 : Schéma d'un genou normal à gauche et genou arthrosique à droite (source : <http://www.docteurrouxel.com/>)

### La douleur ressentie par les patients n'est pas due à l'altération du cartilage

Le processus douloureux arthrosique est mal compris, mais l'absence d'innervation du cartilage rend impossible la douleur "cartilagineuse". La douleur serait liée à l'atteinte de l'os sous-chondral et à la membrane synoviale. La douleur arthrosique est d'horaire mécanique, aggravée par l'effort et calmée par le repos.

### Héritabilité de l'arthrose

Contrairement à l'arthrose secondaire, causée par une pathologie préexistante comme un traumatisme, une infection ou une maladie métabolique, des études épidémiologiques et moléculaires ont défini l'arthrose primitive comme une maladie complexe et multifactorielle (Allen & Golightly, 2015; Richmond et al., 2013; Zengini et al., 2018). L'héritabilité globale de l'arthrose a été estimée entre 39% et 65%. Elle varie notamment selon le sexe et l'IMC, mais également selon l'articulation touchée (Spector, 1996; Valdes & Spector, 2008). La part de l'héritabilité dans l'arthrose de hanche serait notamment supérieur à celle de l'arthrose de genou (Magnusson et al., 2017).

## *e- Focus sur l'arthrose précoce non syndromique*

Chez certains individus, l'arthrose se développe et devient cliniquement symptomatique à un âge plus jeune que dans la population générale, chez qui les premiers signes d'arthroses sont en général retrouvés entre 40 et 50 ans : on parle alors d'arthrose précoce (early-onset osteoarthritis en anglais). L'arthrose précoce est une entité clinique qui obéit à des critères stricts définis notamment par Aury-Landas et al. en 2016, présentés dans le tableau 1.

I-	Absence de cause connue d'arthrose secondaire
II-	IMC $\leq$ 30 avant les premiers symptômes
III-	Preuve radiologique d'arthrose
IV-	Âge de début $\leq$ 40 ans et $\geq$ 1 articulation atteinte
OU	Âge de début $\leq$ 50 ans et plusieurs articulations atteintes ( $\geq$ 2 articulations)
OU	Âge de début $\leq$ 50 ans et 1 articulation atteinte et histoire familiale d'arthrose
OU	Âge de début $\leq$ 50 ans et une atteinte articulaire inhabituelle (épaule, coude, poignet, cheville, ...)

Tableau 1 : Critères diagnostiques pour l'arthrose précoce, d'après (Aury-Landas et al., 2016)

Les individus atteints d'arthrose précoce peuvent avoir d'autres symptômes ou malformations non liés à l'arthrose : par exemple une fente labio-palatine, un déficit auditif ou une cardiopathie pour n'en citer que quelques-uns. L'atteinte d'au moins deux organes ou tissus différents définit le statut « syndromique » d'une pathologie. À l'inverse, dans une pathologie « non syndromique », un seul organe ou tissu sera atteint. Dans notre étude, nous avons défini l'atteinte non syndromique comme étant une atteinte exclusive des articulations. Nous avons en particulier recherché une atteinte oculaire et auditive, fréquemment associées avec les maladies osseuses constitutionnelles.

Contrairement à l'arthrose "classique" chez les sujets plus âgés, l'arthrose précoce non syndromique semble être une pathologie principalement monogénique. Aujourd'hui, au moins 13 gènes sont connus pour provoquer une arthrose précoce non syndromique (Tableau 2).

Gène	MIM	Nom complet	Mode d'hérédité	Références
<i>ACAN</i>	*155760	Aggrecan	<b>AD</b> , AR	(Dateki et al., 2017)
<i>COL2A1</i>	+120140	Collagen type II alpha-1	AD	(Barat-Houari et al., 2016; Kannu et al., 2010)
<i>COL11A2</i>	*120290	Collagen type XI alpha-2	<b>AD</b> , AR	(Jakkula et al., 2005)
<i>COL9A3</i>	*120270	Collagen type IX alpha-3	AD	(Jakkula et al., 2005; Jeong et al., 2014)
<i>COMP</i>	*600310	Cartilage oligomeric matrix protein	AD	(Mu et al., 2009, 2011)
<i>MATN3</i>	*602109	Matrilin 3	<b>AD</b> , AR	(Gu et al., 2012)
<i>PRG4</i>	*604283	Proteoglycan 4	AR	(Chavez et al., 2019)
<i>RIPK2</i>	*603455	Receptor-interacting serine/threonine kinase 2	AD	(Juryneec et al., 2018)
<i>SMAD3</i>	*603109	Mothersagainstdecapentaplegichomolog 3 of drosophila	AD	(J.-Y. Yao et al., 2003)
<i>TNFRSF11B</i>	*602643	Tumornecrosis factor receptorsuperfamilymember 11b	AR	(Ramos et al., 2015)
<i>TRAPPC2</i>	*300202	Trackingproteinparticlecomplexsubunit 2	XL	(Bannerman et al., 1971)
<i>TRPV4</i>	*605427	Transientreceptorpotential cation channel, subfamily V, member 4	AD	(Yao W. et al., 2020)
<i>TUFT1</i>	*600087	Tuftelin	AD	(Sliz et al., 2017)

Tableau 2 : Gènes connus comme responsables d'une arthrose précoce non syndromique lorsqu'ils sont porteurs d'un variant pathogène. En gras, le mode d'hérédité le plus fréquemment observé.

L'objectif de ce travail de thèse est d'étudier les différentes causes mendéliennes d'arthrose précoce non syndromique et leur répartition dans un échantillon de la population française.



## II- Matériels et méthodes

### *a- Population cible*

Entre 2013 et 2019, des généticiens experts en MOC de huit différents hôpitaux français ont adressé des probands présentant une arthrose précoce non syndromique au centre de compétence maladies rares MOC du CHU de Montpellier. Des images radiologiques des articulations atteintes ont été systématiquement jointes à la demande d'analyse. Afin d'exclure les arthroses syndromiques, des données sur l'absence de fente palatine, d'atteinte visuelle et auditive ont été demandées. Un examen radiologique squelettique étendu a également été demandé et les radiographies ont été revues par un comité d'experts à la recherche de formes syndromiques. Les données patients portant sur l'âge des premières douleurs articulaires, l'âge des chirurgies articulaires, la présence de maladie métabolique, l'IMC, la profession et la pratique sportive ont été collectées.

### *b- Test génétique*

Chaque proband a bénéficié d'un séquençage NextSeq® 500/550 MidOutput Kit v2 (300 cycles) d'un panel de 49 gènes impliqués dans les MOC et l'arthrose précoce (Tableau 3).

<i>ACAN</i>	<i>COL1A2</i>	<i>FLNB</i>	<i>MMP14</i>	<i>SMARCAL1</i>
<i>B3GALT6</i>	<i>COL2A1</i>	<i>GDF5</i>	<i>MMP2</i>	<i>SOX9</i>
<i>B3GAT3</i>	<i>COL9A1</i>	<i>GNAS</i>	<i>PAPSS2</i>	<i>TNFRSF11A</i>
<i>B4GALT7</i>	<i>COL9A2</i>	<i>HSPG2</i>	<i>POR</i>	<i>TRAPPC2</i>
<i>CANT1</i>	<i>COL9A3</i>	<i>IMPAD1</i>	<i>PRG4</i>	<i>TRPS1</i>
<i>CHST3</i>	<i>COMP</i>	<i>INPPL1</i>	<i>RMRP</i>	<i>TRPV4</i>
<i>COL10A1</i>	<i>CYP26B1</i>	<i>KIF22</i>	<i>RUNX2</i>	<i>VCAN</i>
<i>COL11A1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>LMX1B</i>	<i>SHOX</i>	<i>XYLT1</i>
<i>COL11A2</i>	<i>FGFR3</i>	<i>MAFB</i>	<i>SLC26A2</i>	<i>XYLT2</i>
<i>COL1A1</i>	<i>FLNA</i>	<i>MATN3</i>	<i>SMAD3</i>	

Tableau 3 : panel de 49 gènes utilisé dans le cadre de cette étude

Ce panel a été construit à l'aide de l'outil en ligne SureDesign de la société Agilent (<https://earray.chem.agilent.com/suredesign/>). La lecture des données de séquençage a été réalisée à l'aide du logiciel SeqNext NGS analysis (JSI). Les variants détectés ont été classés en cinq groupes de pathogénicité selon les recommandations de 2015 de l'American College of Medical Genetics (Richards et al., 2015). Les analyses de ségrégation ont ensuite été réalisées à l'aide d'un séquençage Sanger conventionnel en ciblant les exons d'intérêt.

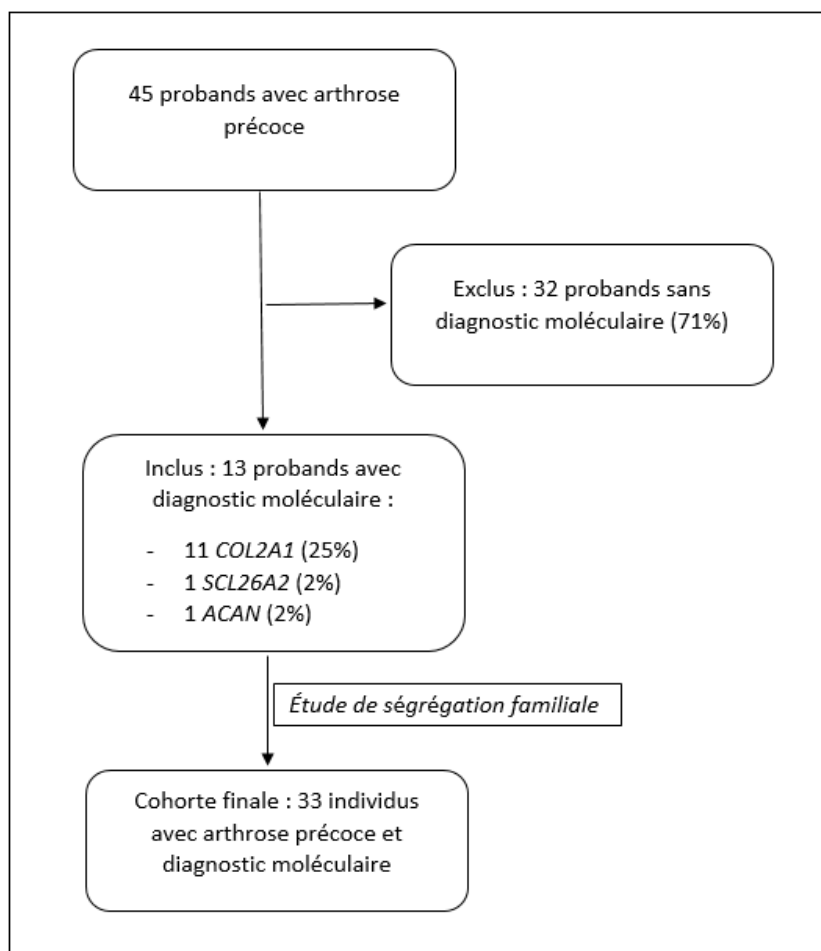
### *c- Éthique et consentement*

Tous les individus, parents ou représentants légaux ont signé un consentement éclairé avant l'analyse de leurs données génétiques. Cette étude a été réalisée en accord avec les principes d'éthique de la déclaration d'Helsinki de 1964 et ses plus récentes révisions. Cette étude a été enregistrée dans Clinical Trial sous le numéro ID NCT04267510. Un avis favorable à la réalisation de cette étude a été donné par le CPP du CHU de Montpellier (numéro IRB-MPT\_2020\_03\_20200373). Toutes les analyses ont été réalisées dans le cadre du diagnostic.

### III- Résultats

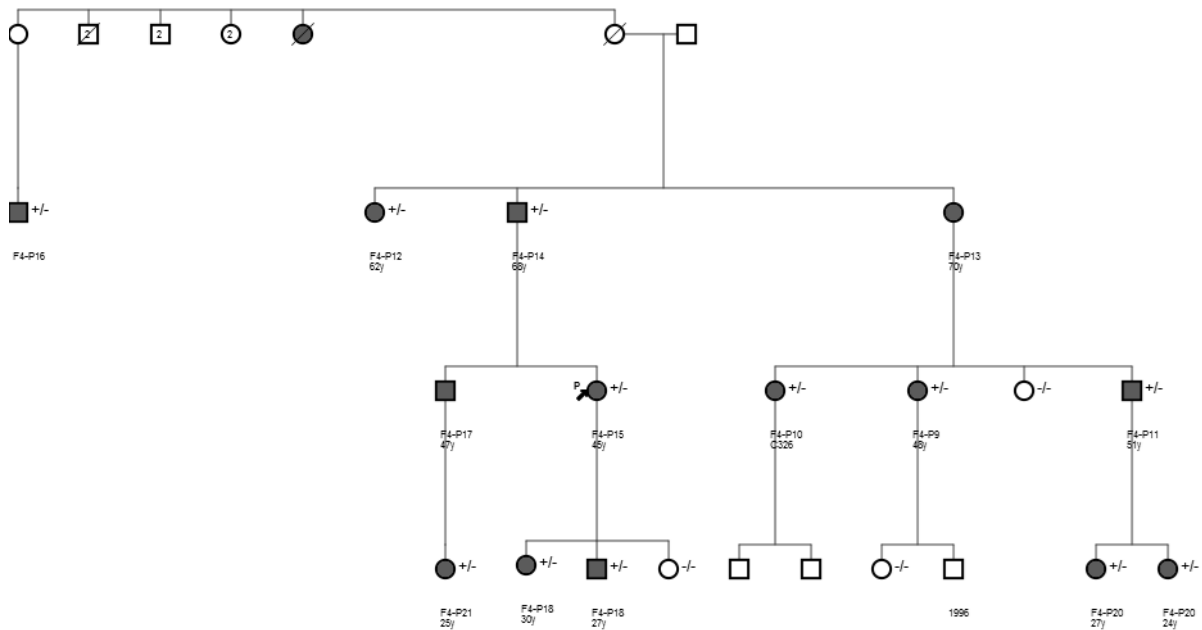
#### *a- Constitution de la série*

Les 45 probands adressés pour séquençage étaient âgés de 3 à 45 ans, leur âge moyen et médian à l'apparition de la première douleur articulaire était respectivement de  $19,2 \pm 3.9$  (95% CI) et 16 ans. Un variant génétique pathogène ou probablement pathogène a été mis en évidence chez 13 probands (29%). Ces 13 probands ont été inclus dans la série, les 32 autres ont été exclus. Après une analyse de ségrégation familiale en cascade, 33 individus ont été inclus dans cette série finale (Figures 9).

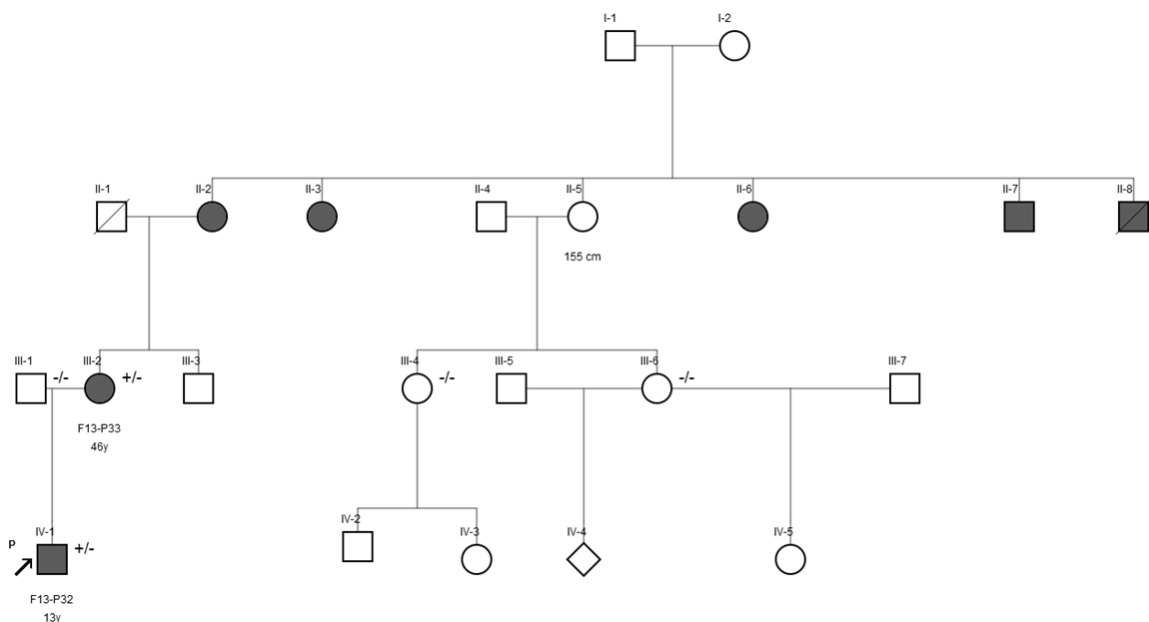


**Figure 9 :** Logigramme de constitution de la série de cette étude

Les figures 10 et 11 représentent les arbres généalogiques des familles 4 et 13 et mettent en évidence la transmission du variant pathogène sur le mode autosomique dominant.



**Figure 10 :** Arbre généalogique de la famille 4 présentant une arthrose précoce non syndromique autosomique dominante. En gris : individus présentant une arthrose précoce ; +/- : hétérozygote pour le variant pathogène ; -/- : individu non porteur du variant



**Figure 11 :** Arbre généalogique de la famille 13 présentant une arthrose précoce non syndromique autosomique dominante. En gris : individus présentant une arthrose précoce ; +/- : hétérozygote pour le variant pathogène ; -/- : individu non porteur du variant

## b- Données cliniques

Les données cliniques sont résumées dans le tableau 4 et détaillées dans le tableau 5 (en annexe).

	Hommes	Femmes	Total
Nombre d'individus	8	25	33
Âge au dernier examen médical	43.0 [13-68]	40.2 [7-70]	40.9 [7-70]
Taille (seulement >18 ans) (cm)	175.1 [164.5-181]	161.1 [140-175]	164.5 [140-181]
Taille (DS)	-0.13	-0.31	-0.27
Poids (seulement >18 ans) (kg)	80.1 [66-94]	60.2 [41-95]	65.2 [41-95]
Poids (DS)	+1.93	+1.07	+1.33
IMC	25.1 [19.5-30.3]	22.9 [15.3-36]	23.5 [15.3-36]
Âge à la première douleur articulaire (année)	27 [19-47]	17.4 (3-45)	19.5 ±3.854 (95% CI) [3-47]
Localisation de la douleur articulaire - Nombre d'individus			
Épaule	3/8 (38%)	8/25 (32%)	11/33 (33%)
Coude	2/8 (25%)	4/25 (16%)	6/33 (18%)
Poignet	3/8 (38%)	10/25 (40%)	13/33 (39%)
Main	4/8(50%)	14/25 (56%)	18/33 (55%)
Rachis	6/8 (75%)	21/25 (84%)	27/33 (82%)
Hanche	6/8 (75%)	20/25 (80%)	26/33 (79%)
Genou	4/8 (50%)	17/25 (68%)	21/33 (64%)
Cheville	3/8 (38%)	8/25 (32%)	11/33 (33%)
Pied	-	3/25 (12%)	3/33 (9%)
Âge à la première chirurgie de remplacement articulaire (année)			
Épaule	-	50.3 [49-51]	50.3 [49-51]
Coude	-	-	-
Poignet	34 [-]	-	34 [-]
Main	-	-	-
Rachis	-	45 [-]	45 [-]
Hanche	40 [23-54]	42.8 [30-59]	42 [23-59]
Genou	45 [40-50]	42.8 [36-48]	43.5 [36-50]
Cheville	-	41 [40-42]	41 [40-42]
Pied	-	35 [-]	35 [-]

Tableau 4 : Synthèse des données cliniques exprimée en moyennes des 33 individus présentant une arthrose précoce non syndromique inclus dans cette série [Entre crochets : valeurs extrêmes]

Dans cette série, 18 individus sur 33 (55%) ont eu au moins une chirurgie de remplacement articulaire prothétique, à un âge moyen et médian de  $41 \pm 4.2$  (95% CI) et 42 ans respectivement (Figure 12).

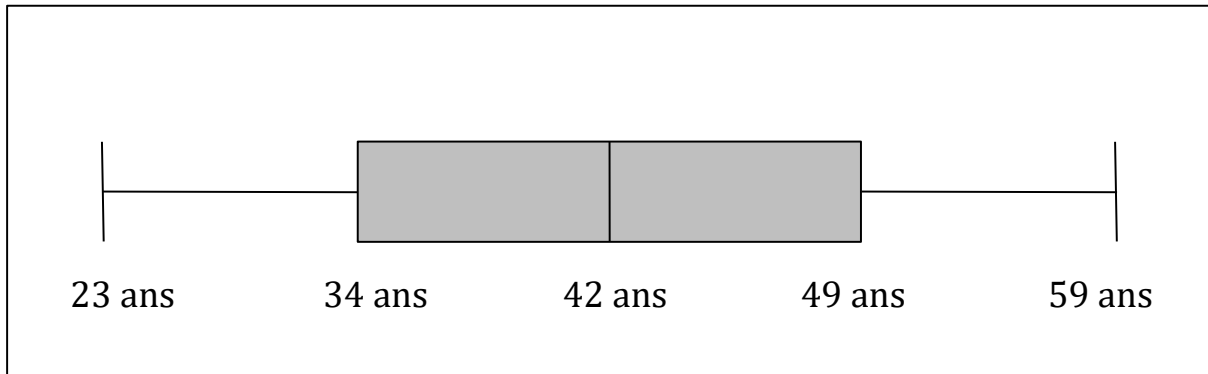


Figure 12 : Répartition en boîte à moustache de l'âge de la pose de la 1<sup>ère</sup> prothèse chez les individus de cette série

Ces 18 individus totalisent 47 prothèses articulaires, soit en moyenne 2,6 par personne. Sur ces 47 prothèses, 21 ont été posées avant l'âge de 45 ans, soit 45%. En faisant un focus sur les individus de plus de 40 ans, 17 sur 20 (85%) ont déjà eu au moins une chirurgie de remplacement articulaire prothétique. La hanche est l'articulation la plus souvent atteinte : 15 individus ont au moins une PTH (Figure 13).

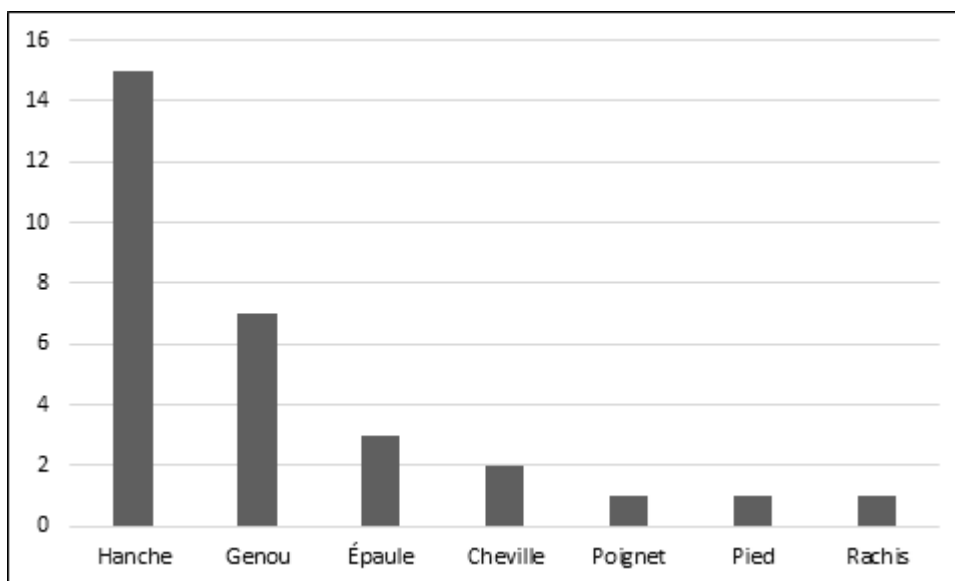


Figure 13 : Nombre de prothèse par articulation chez les individus présentant une arthrose précoce monogénique de cette série

Enfin, sans surprise car ces opérations sont extrêmement rares, aucun individu inclus dans cette étude n'a bénéficié de prothèse de doigt ou de coude.

Bien qu'aucun individu n'ait eu un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> à l'âge des premières douleurs articulaires, on observe que 16% des individus de cette série sont désormais obèses, ce qui n'est statistiquement pas différent du taux d'obésité de la population générale française (17,2%) (Matta et al., 2018).

La Figure 14 montre de discrètes nodosités d'Heberden que l'on retrouve parfois en cas d'arthrose digitale.

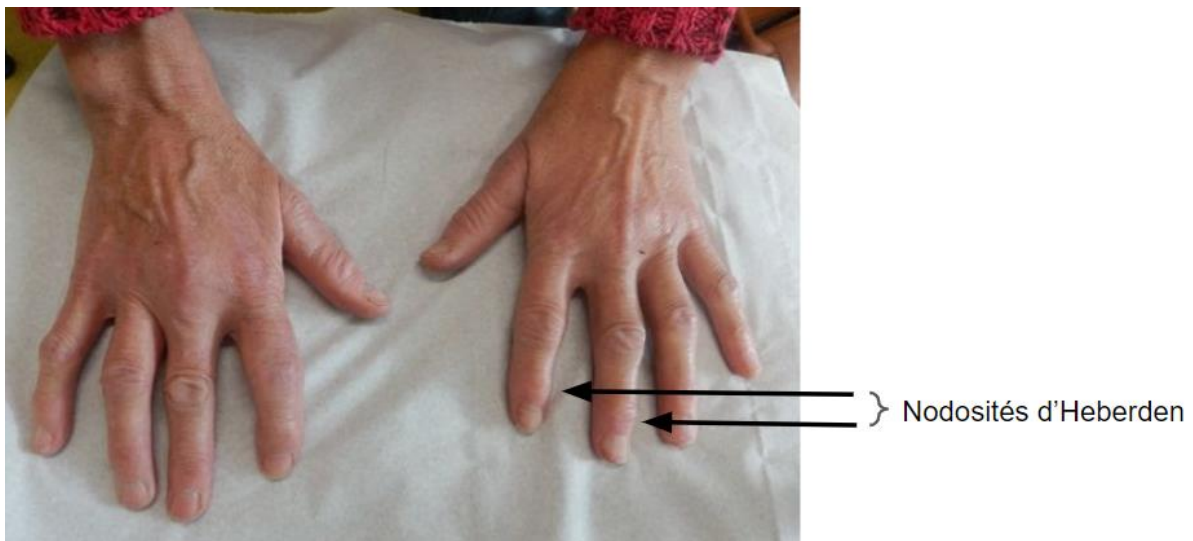


Figure 14 : Discrètes nodosités d'Heberden chez l'individu 23, famille 5, inclus dans cette série

Les figures 15 à 18 montrent des exemples d'images radiographiques que l'on retrouve chez un grand nombre des individus inclus dans cette série.

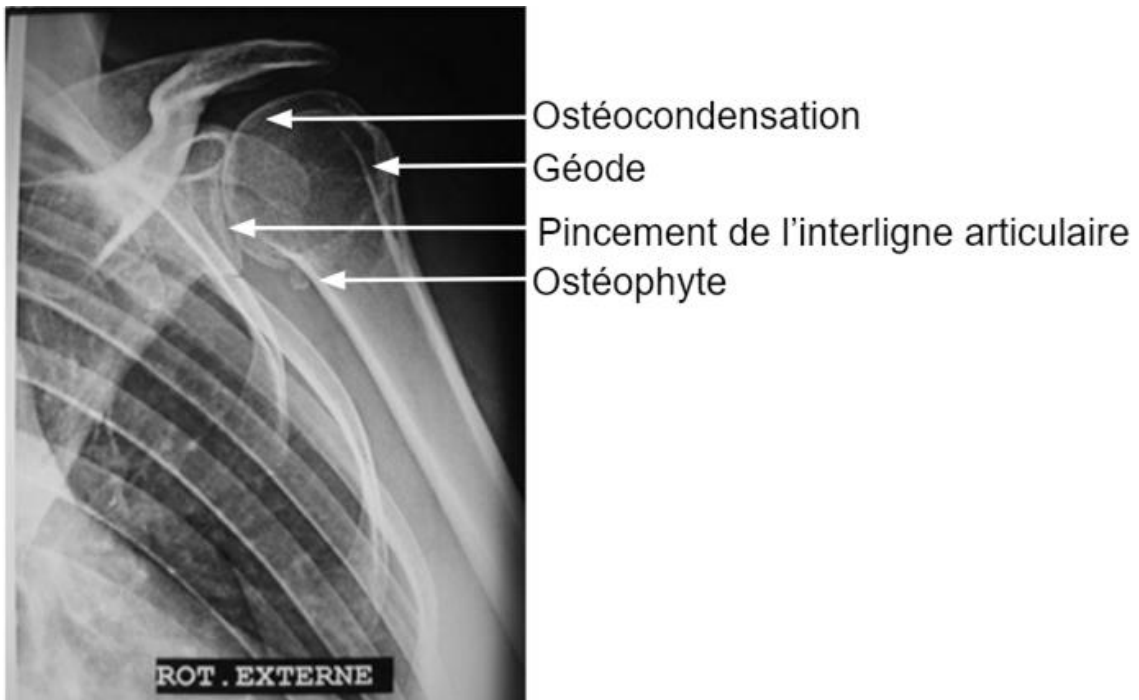


Figure 15 : Image radiographique de l'épaule de l'individu 23, famille 5, présentant des signes d'arthrose

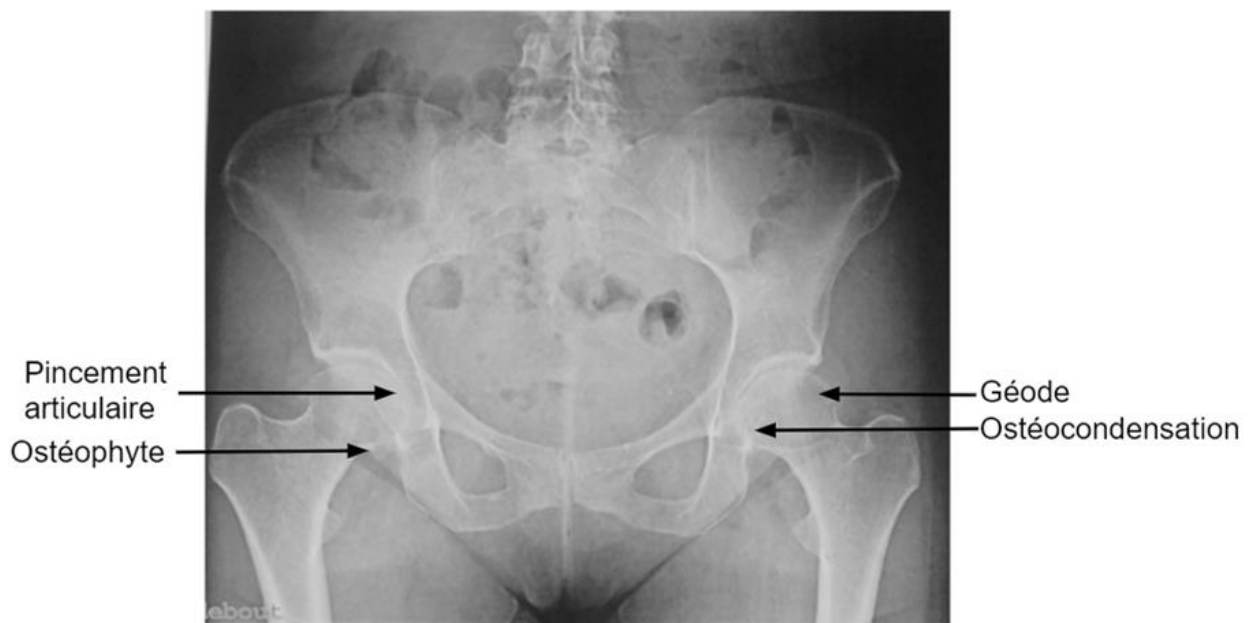


Figure 16 : Image radiographique des hanches de l'individu 26, famille 7, présentant des signes d'arthrose





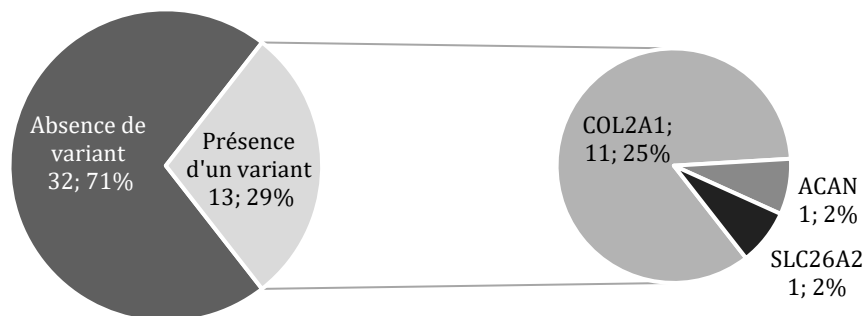
Figure 17 : Image radiographique du bassin de l'individu 27, famille 8, avec une double chirurgie de prothèses de hanches



Figure 18 : Image radiographique de la main de l'individu 13, famille 4, présentant des signes d'arthrose

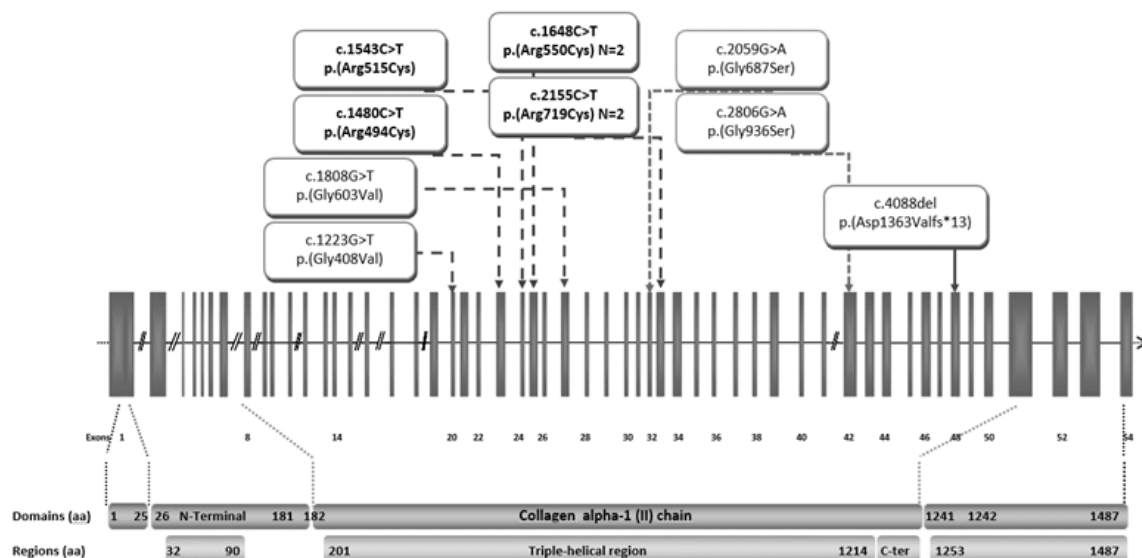
## c- Données moléculaires

Parmi les 45 probands inclus dans cette série, un variant pathogène ou probablement pathogène a été identifié chez 13 d'entre eux (29%), dont 85% (11/13) dans le gène *COL2A1* (Figure 19).



**Figure 19 :** Répartition des variants génétiques pathogènes ou probablement pathogènes mis en évidence dans cette série

Neuf variants différents ont été trouvés dans *COL2A1* (Figures 20 - 23).



**Figure 20 :** Variants génétiques identifiés dans le gène *COL2A1* (NM\_001844) dans cette série

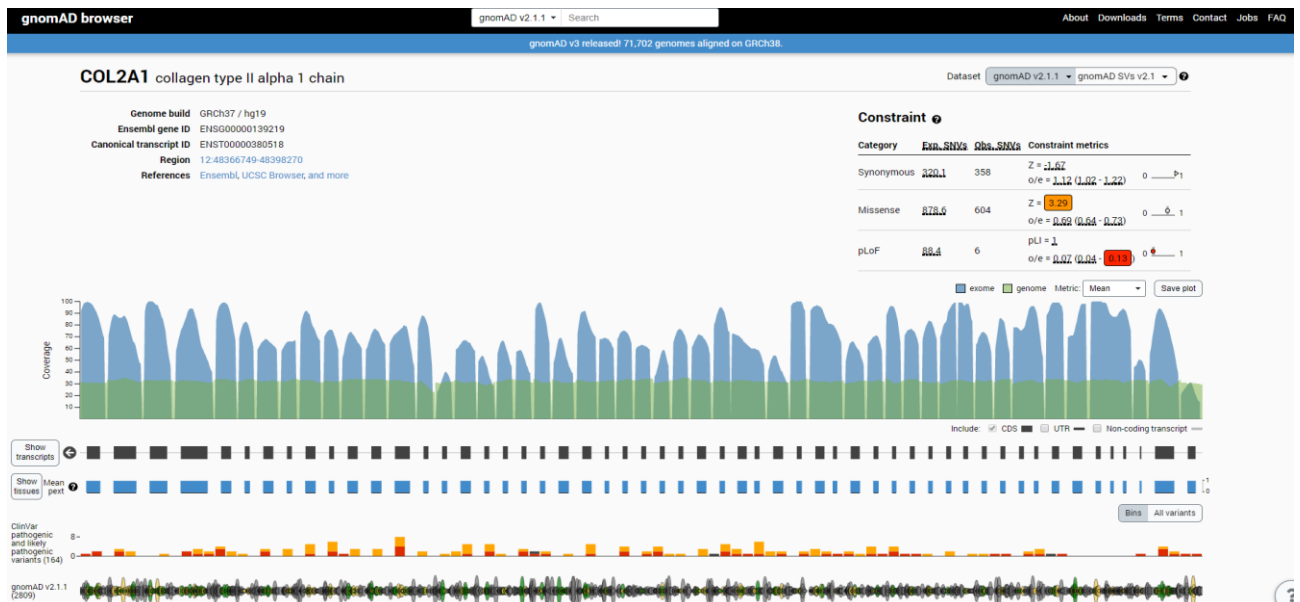


Figure 21 : Base de données gnomAD avec représentation schématique des couvertures d'exons pour le gène COL2A1

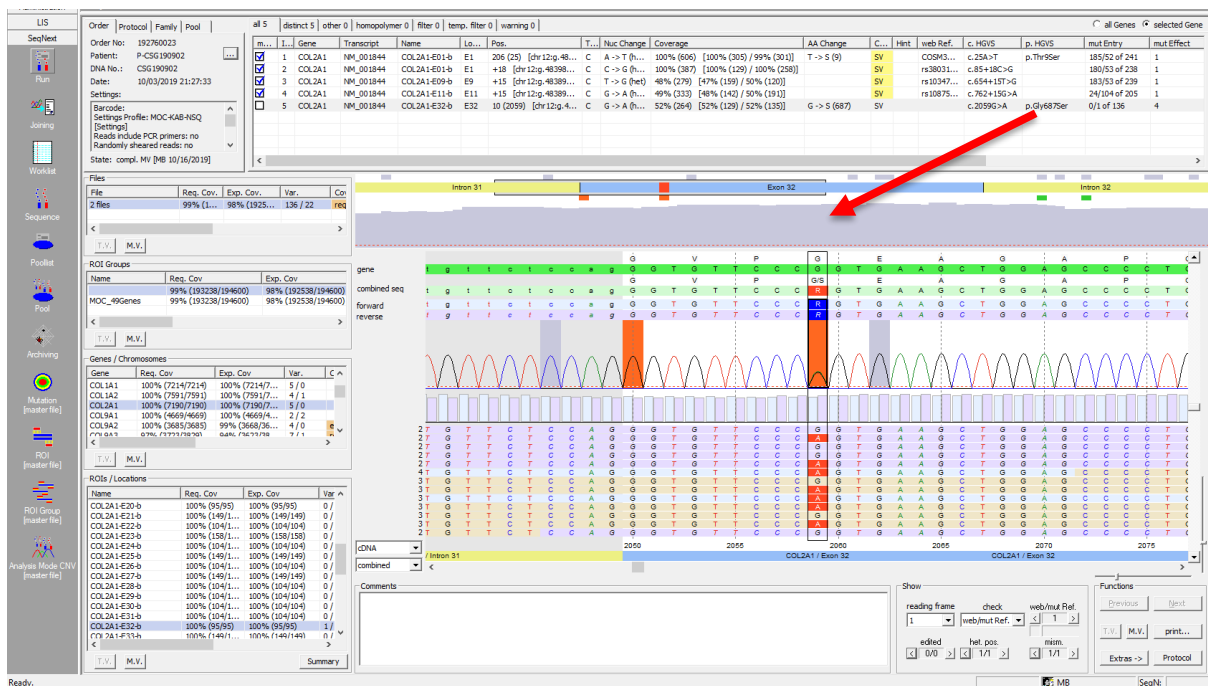
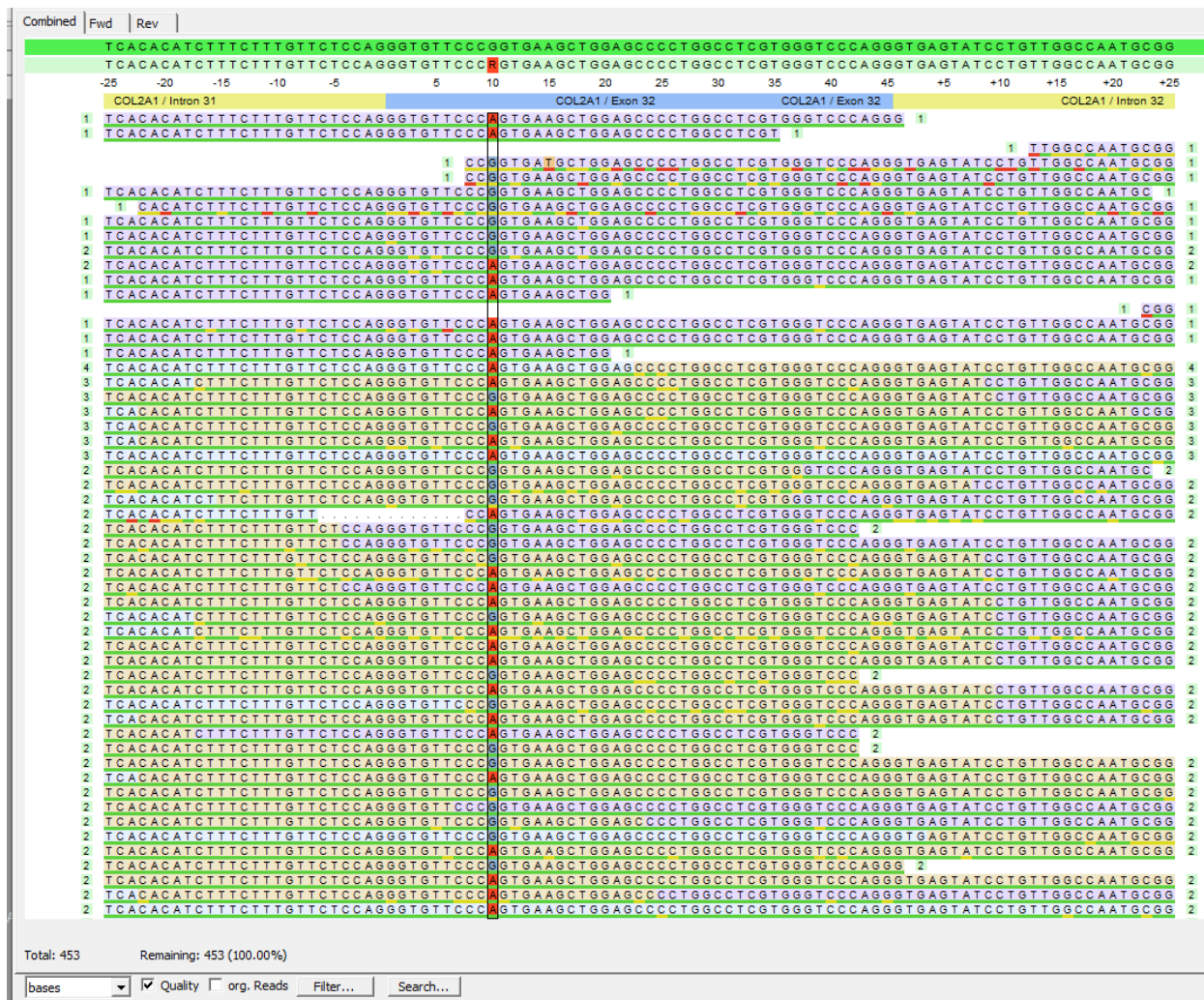


Figure 22 : Représentation sur SeqNext d'un variant pathogène c.2059G>A ; p.(Gly687Ser) dans le 32<sup>e</sup> exon du gène COL2A1



**Figure 23 :** Représentation de l’alignement bioinformatique des « reads » du séquençage d’un fragment de l’exon 32 du gène *COL2A1* représenté à la figure 22

Huit de ces 9 variants sont des faux-sens : 4 substitutions d’une arginine par une cystéine, 2 substitutions d’une glycine par une valine et 2 substitutions d’une glycine par une sérine. Le dernier variant entraîne un décalage du cadre de lecture dans le domaine chondrocalcine, qui induit une protéine tronquée de plus de 100 acides aminés, altérant probablement la stabilité du pro-collagène. Après l’étude de ségrégation familiale, un total de 30 individus atteints d’arthrose précoce porteurs d’un variant pathogène ou probablement pathogène dans *COL2A1* a été inclus dans cette série.

Il a été identifié chez un jeune garçon et sa mère, les individus 32 et 33, famille 13, un variant hétérozygote non-sens pathogène dans l'exon 12 du gène *ACAN* : NM\_013227 ; c.2441C>G ; p.(Ser814\*) (Figure 24).

The screenshot displays the VarSome clinical platform interface for the variant NM\_013227 c.2441C>G. The variant is classified as Pathogenic. The rules table shows the following criteria:

Rule	Status	Weight
PVS1	Checked	Very Strong
PS1	Unchecked	
PS2	Unchecked	
PS3	Unchecked	
PS4	Unchecked	
PM1	Unchecked	
PM2	Checked	Moderate
PM3	Unchecked	
PM4	Unchecked	
PM5	Unchecked	
PM6	Unchecked	
PP1	Unchecked	
PP2	Unchecked	
PP3	Checked	Supporting
PP4	Unchecked	
PP5	Unchecked	
BA1	Unchecked	
BS1	Unchecked	
BS2	Unchecked	
BS3	Unchecked	
BS4	Unchecked	
BP1	Unchecked	
BP2	Unchecked	
BP3	Unchecked	
BP4	Unchecked	
BP5	Unchecked	
BP6	Unchecked	
BP7	Unchecked	

**Figure 24 :** Interprétation du variant c.2441C>G dans le gène *ACAN* à l'aide de l'outil VARSOME

Un variant homozygote probablement pathogène dans l'exon 3 du gène *SLC26A2* (MIM \*606718) : NM\_000112 ; c.835C>T ; p.(Arg279Trp), a été identifié chez l'individu 31, famille 12 (Figures 25-26).

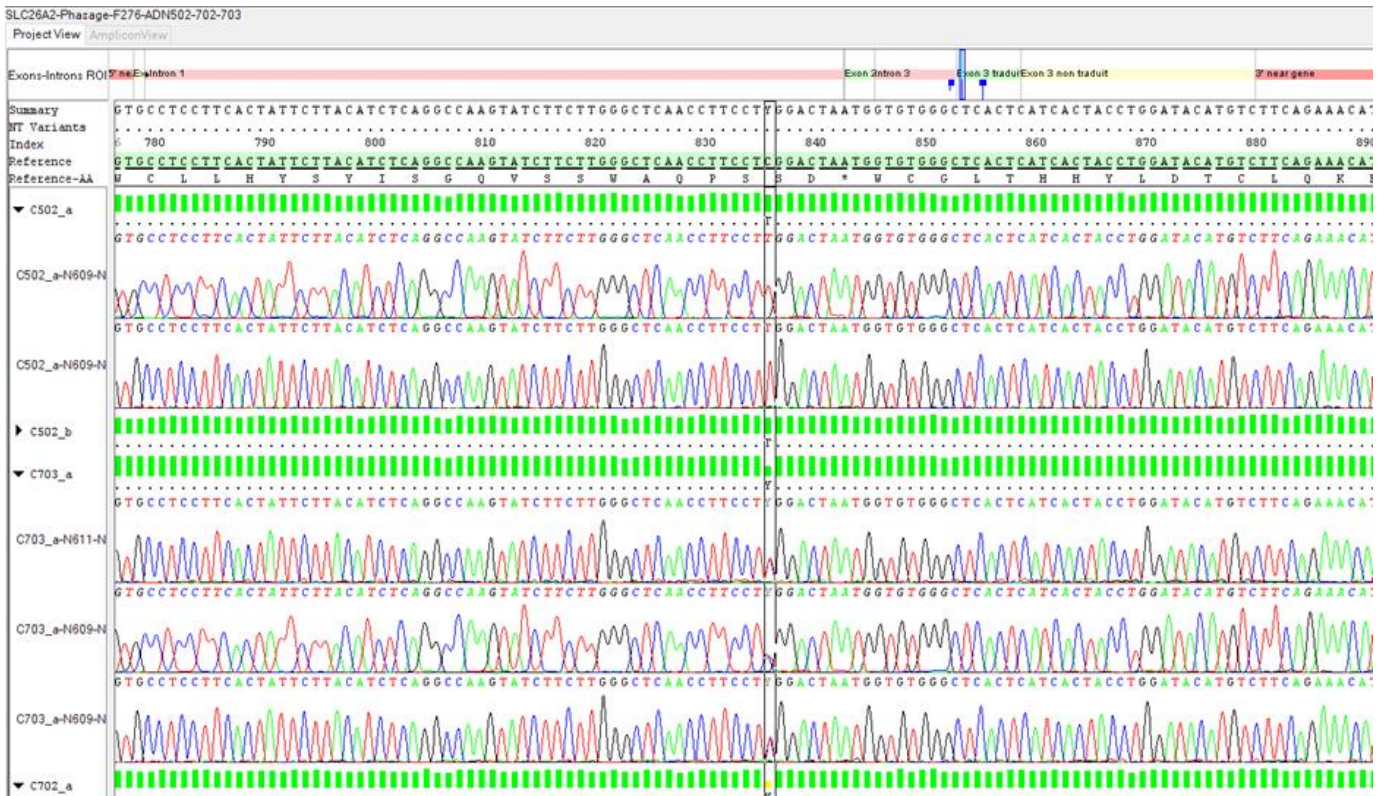


Figure 25 : Représentation sur Seqscape du variant c.835C>T du gène *SLC26A2* mis en évidence par séquençage Sanger. Proband = C502 (homozygote), Parent = C703 (hétérozygote)

varsome 10190051493599200001 hg19 Search Editions About Community Blog

chr5-149359920-G-A  
 Link a publication Classify Community contributions Favorites

**varsomeclinical** | A clinical-grade Platform for Interpretation of NGS Data [LEARN MORE](#)

Variant Explain

Chromosome: chr5 Position: 149359920 REF Sequence: G ALT Sequence: A Variant type: SNV Cytoband: 5q32 HGVS: NM\_000112.4:c.764G>A (p.Gly255Glu) RS ID: rs104893917 | dbSNP Gene symbol: SLC26A2

This variant has been viewed 4 times on VarSome.

Connect with past and future viewers of this variant.

ACMG Classification - Educational use only Version: 8.2.1 Terms of use Documentation Options

Verdict  
**Likely Pathogenic**

Transcript: NM\_000112.4, canonical, protein length 740, gene SLC26A2, missense variant

Rules

<input checked="" type="checkbox"/> PVS1	<input checked="" type="checkbox"/> PS1	<input checked="" type="checkbox"/> PS2	<input checked="" type="checkbox"/> PS3	<input type="checkbox"/> PS4	<input checked="" type="checkbox"/> PM1 Moderate	<input checked="" type="checkbox"/> PM2 Moderate	<input checked="" type="checkbox"/> PM3 Moderate
<input checked="" type="checkbox"/> PM4	<input checked="" type="checkbox"/> PM5	<input checked="" type="checkbox"/> PM6	<input checked="" type="checkbox"/> PP1	<input checked="" type="checkbox"/> PP2 Supporting	<input checked="" type="checkbox"/> PP3 Supporting	<input type="checkbox"/> PP4	<input checked="" type="checkbox"/> PP5 Supporting
<input checked="" type="checkbox"/> BA1	<input checked="" type="checkbox"/> BS1	<input checked="" type="checkbox"/> BS2	<input checked="" type="checkbox"/> BS3	<input checked="" type="checkbox"/> BS4			
<input checked="" type="checkbox"/> BP1	<input type="checkbox"/> BP2	<input checked="" type="checkbox"/> BP3	<input checked="" type="checkbox"/> BP4	<input type="checkbox"/> BP5	<input checked="" type="checkbox"/> BP6	<input checked="" type="checkbox"/> BP7	

**Figure 26 :** Interprétation du variant c.835C>T dans le gène *SLC26A2* à l'aide de l'outil VARSOME

Bien que les variants dominants négatifs dans *COL2A1* semblent causer un phénotype arthrosique plus sévère que les variants tronquants ou les variants dans *ACAN* et *SLC26A2*, aucune différence statistique n'est ici observée entre les individus sur la base du gène impliqué ou de la nature du variant génétique dont ils sont porteurs (Tableaux 6-8).

	<i>COL2A1</i>	<i>ACAN</i>	<i>SLC26A2</i>
Nombre d'individus	30	2	1
Hommes / Femmes	7 / 23	1 / 1	0 / 1
Âge au dernier examen médical	42.4 [7-70]	29.5 [13-46]	21 [-]
Taille (seulement >18 ans) (cm)	165.5 [140-181]	145.1 [141-150]	156 [-]
Taille (DS)	-0.10	-2.0	-1.3
Poids (seulement >18 ans) (kg)	66.9 [41-95]	42.0	55 [-]
Poids (DS)	+1.46	-0.8	+0.3
IMC	24.0 [15.3-36]	19.8 [19.5-20]	22.6 [-]
Âge à la première douleur articulaire (année)	19.4 [3-47]	37 [-]	6 [-]
<b>Localisation de la douleur articulaire - Nombre d'individus</b>			
Épaule	11/30 (37%)	-	-
Coude	5/30 (17%)	-	1/1 (100%)
Poignet	13/30 (43%)	-	-
Main	18/30 (60%)	-	-
Rachis	25/30 (83%)	1/2 (50%)	1/1 (100%)
Hanche	26/30 (87%)	-	-
Genou	21/30 (70%)	-	-
Cheville	11/30 (37%)	-	-
Pied	3/30 (10%)	-	-
<b>Âge à la première chirurgie de remplacement articulaire (année)</b>			
Épaule	50.3 [49-51]	-	-
Coude	-	-	-
Poignet	34 [-]	-	-
Main	-	-	-
Rachis	-	45 [-]	-
Hanche	42.1 [23-59]	-	-
Genou	43.5 [36-50]	-	-
Cheville	41 [40-42]	-	-
Pied	35 [-]	-	-

**Tableau 6 :** Données cliniques et moléculaires exprimées en moyennes des 33 individus présentant une arthrose précoce non syndromique inclus dans cette série, selon le gène en cause [Entre crochets : valeurs extrêmes]



Individus avec un variant dans <i>COL2A1</i>		
	Tronquant	Non tronquant
Nombre d'individus	4	26
Hommes / Femmes	0 / 4	7 / 19
Âge au dernier examen médical	23.5 [7-48]	45.3 [24-70]
Taille (seulement >18 ans) (cm)	167 [166-168]	165.4 [140-181]
Taille (DS)	+0.6	-0.22
Poids (seulement >18 ans) (kg)	59 [55-63]	67.8 [41-95]
Poids (DS)	+0.5	+1.62
IMC	19.2 [15.3-22.9]	24.7 [17.3-36]
Âge à la première douleur articulaire (année)	8.5 [6-11]	21.0 [3-47]
Localisation de la douleur articulaire - Nombre d'individus		
Épaule	-	11/26 (42%)
Coude	1/4 (25%)	4/26 (15%)
Poignet	1/4 (25%)	12/26 (46%)
Main	-	18/26 (69%)
Rachis	2/4 (50%)	23/26 (88%)
Hanche	2/4 (50%)	24/26 (92%)
Genou	4/4 (100%)	17/26 (65%)
Cheville	1/4 (25%)	10/26 (38%)
Pied	-	3/26 (12%)
Âge à la première chirurgie de remplacement articulaire (année)		
Épaule	-	50.3 [49-51]
Coude	-	-
Poignet	-	34 [-]
Main	-	-
Rachis	-	-
Hanche	42 [-]	42.1 [23-59]
Genou	-	43.5 [36-50]
Cheville	-	41 [40-42]
Pied	-	35 [-]
Nombre d'individus avec au moins 1 prothèse	1/4 (25%)	16/26 (62%)
Nombre de prothèse par individu	2.0	2.9 [1-10]

**Tableau 7 :** Données cliniques et moléculaires des 30 individus présentant une arthrose précoce non syndromique liée au gène *COL2A1* inclus dans cette série, selon que le variant moléculaire résulte en une protéine tronquée ou non [Entre crochets : valeurs extrêmes]

Individus avec un variant faux-sens dans COL2A1			
	Arg>Cys	Gly>Val	Gly>Ser
Nombre d'individus	21	3	2
Hommes / Femmes	7 / 14	0 / 3	0 / 2
Âge au dernier examen médical	43.8 [24-70]	53 [51-56]	49 [45-53]
Taille (seulement >18 ans) (cm)	169.7 [160-181]	153 [150-155]	151.5 [140-163]
Taille (DS)	+0.35	-1.8	-2.0
Poids (seulement >18 ans) (kg)	80.5 [50-94]	59 [41-86.5]	57.5 [55-60]
Poids (DS)	+2.03	+0.97	+0.7
IMC	24.5 [18.4-32.1]	25.1 [17.3-36]	25.7 [20.7-30.6]
Âge à la première douleur articulaire (année)	20.4 [3-47]	21 [16-25]	28 [11-45]
Localisation de la douleur articulaire - Nombre d'individus			
Épaule	9/21 (43%)	1/3 (33%)	1/2 (50%)
Coude	3/21 (14%)	-	1/2 (50%)
Poignet	9/21 (43%)	2/3 (67%)	1/2 (50%)
Main	13/21 (62%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)
Rachis	19/21 (90%)	3/3 (100%)	1/2 (50%)
Hanche	19/21 (90%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)
Genou	14/21 (67%)	1/3 (33%)	2/2 (100%)
Cheville	8/21 (38%)	1/3 (33%)	1/2 (50%)
Pied	2/21 (10%)	-	1/2 (50%)
Âge à la première chirurgie de remplacement articulaire (année)			
Épaule	50 [49-51]	-	51 [-]
Coude	-	-	-
Poignet	34 [-]	-	-
Main	-	-	-
Rachis	-	-	-
Hanche	43.4 [23-59]	37.7 [30-44]	47.5 [45-50]
Genou	42.6 [36-50]	48 [-]	-
Cheville	41 [40-42]	-	-
Pied	35 [-]	-	-
Nombre d'individus avec au moins 1 prothèse	12/21 (57%)	3/3 (100%)	2/2 (100%)
Nombre de prothèse par individus	2.9 [1-10]	2.7 [2-4]	2 [2-2]

**Tableau 8 :** Données cliniques et moléculaires des 30 individus présentant une arthrose précoce non syndromique liée à un variant faux-sens du gène COL2A1 inclus dans cette série, selon le type de substitution [Entre crochets : valeurs extrêmes]

## IV- Discussion

### *a- Remarques générales*

Cette étude présente pour la première fois des données cliniques et moléculaires d'une large série d'individus atteints d'arthrose précoce non syndromique. D'après la littérature, l'arthrose est la principale cause de PTH et PTG (Lenza et al., 2013). L'âge moyen de pose de PTH et de PTG chez les individus de cette série est statistiquement inférieur ( $p$ -value=0,007) à celui de la population générale : 42 et 43,5 ans contre 72,8 et 71 ans respectivement dans la population générale française (Colas et al., 2016; Putman et al., 2017). Dans la population générale, seulement 3,2% et 1,2% des chirurgies de remplacement articulaire sont faites sur des individus de moins de 45 ans pour les PTH et PTG respectivement (Lenza et al., 2013). C'est statistiquement différent ( $p$ -value=0,0001) des individus de cette série chez qui 45% des chirurgies de remplacement articulaire ont lieu avant 45 ans. Par ailleurs, l'âge de la première chirurgie de remplacement articulaire était inférieur à 45 ans pour 61% (11/18) des individus de cette série. De plus, une chirurgie de remplacement articulaire dans un contexte d'arthrose primitive d'une articulation comme l'épaule, le poignet, ou la cheville est très rare en population générale mais concerne 15% (5/33) des individus de cette série. Cette étude ne met pas en évidence de différence de sévérité d'atteinte entre femmes et hommes.

Le gène le plus fréquemment impliqué est *COL2A1*, connu pour causer un très grand spectre de pathologies génétiques, et dans la plupart des cas les individus atteints ont de l'arthrose (Couchouron & Masson, 2011; Kannu et al., 2010, 2012; Su et al., 2008). Puisque la glycine est l'acide aminé le plus fréquent dans la triple hélice de collagène, il semble logique qu'il soit l'acide aminé le plus souvent substitué dans les pathologies liées à *COL2A1* (Barat-Houari et al., 2016). Cependant dans cette série, l'acide aminé le plus souvent substitué est l'arginine, chez 6 probands, et la glycine est l'acide aminé le 2<sup>ème</sup> le plus fréquemment substitué, chez 4 probands. Cette étude n'a pas identifié de hotspot de variants ni de corrélation génotype-phénotype.

La plupart de ces individus présentent une arthrose précoce de transmission autosomique dominante. Cela implique une dimension familiale du diagnostic qu'il ne faut surtout pas négliger (Figures 9-10). La découverte d'une base moléculaire chez ces individus, quel

que soit le mode d'héritabilité, permet la discussion, entre la famille, le clinicien et le CPDPN, de la possibilité d'un DPN ou d'un DPI en amont de leurs projets de grossesse.

Un autre aspect majeur de la mise en évidence d'un variant pathogène ou probablement pathogène chez un individu est l'obligation qui lui incombe d'informer les membres de sa famille de leur risque d'être porteurs du variant. Cette obligation d'information à la parentèle est définie par l'article L1131-1-2 du Code de la Santé Publique créé par la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011, dite « Loi de Bioéthique ». Chaque individu doit avoir été informé de l'obligation d'information à la parentèle avant de consentir à un examen de ses caractéristiques génétiques.

### *b- Limites*

Cette étude présente plusieurs limites. Premièrement, bien que la taille ne soit pas critère diagnostique, trois individus de notre série ont une taille < -2 DS. Nous aurions pu considérer que ces trois individus présentent une arthrose précoce syndromique. Cependant, nous ne connaissons pas la taille cible parentale de ces 3 individus, il est donc difficile de statuer sur leur taille. Une autre limite de cette étude est liée au panel de gènes utilisé pour le séquençage de l'ADN des patients. Les gènes *TNFRSF11B*, *RIPK2* et *TUFT1*, bien qu'extrêmement rarement rapportés comme responsable d'arthrose précoce, ne sont pas inclus dans le panel. Il aurait fallu, pour plus d'exhaustivité, séquencer un exome voire un génome entier à tous les individus, mais cela n'était réalisable ni techniquement ni financièrement lors de la réalisation de cette étude. L'arrivée du Plan France Médecine Génomique 2025 devrait permettre une étude plus exhaustive du génome.

## *c- Conclusion*

Pour conclure, cette étude permet de suggérer de référer à une consultation spécialisée de génétique tous les individus qui répondent aux critères d'arthrose précoce définis par Aury-Landas et al. (2016) et ceux qui ont subi une chirurgie de remplacement articulaire avant l'âge de 45 ans dans un contexte d'arthrose précoce, particulièrement pour une articulation autre que la hanche ou le genou. Du fait du mode d'héritabilité principalement autosomique dominant et dans un objectif d'une médecine personnalisée et de précision, il est important de référer les parents au premier degré des individus correspondant à ces critères, même si ceux-ci n'ont pas pu bénéficier d'un examen génétique. Le variant pathogène peut en effet être apparu *de novo* chez un individu mais également avoir été hérité : dans ce cas, la fratrie du proband a un risque sur deux d'avoir hérité de ce variant pathogène. Le diagnostic précoce, même en l'absence de signes cliniques, impose des conseils de prévention de l'arthrose de la part des soignants. L'obésité par exemple, connue pour aggraver le cercle vicieux "douleur, sédentarité, obésité, arthrose, douleur", doit être prévenue. Une activité physique non traumatique régulière, des conseils diététiques, une adaptation du poste de travail voire une réorientation professionnelle doivent être proposés à tous ces individus. Ces précautions aideront à retarder l'âge des premières douleurs et l'âge de la première chirurgie.

## V- Bibliographie

Arthrose, <http://www.lecofer.org/item-cours-1-10.php>

Allen, K. D., & Golightly, Y. M. (2015). State of the evidence. *Current Opinion in Rheumatology*, 27(3), 276–283.

Arden, N., & Nevitt, M. C. (2006). Osteoarthritis: epidemiology. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 20(1), 3–25.

Aury-Landas, J., Marcelli, C., Leclercq, S., Boumédiène, K., & Baugé, C. (2016). Genetic Determinism of Primary Early-Onset Osteoarthritis. *Trends in Molecular Medicine*, 22(1), 38–52.

Bannerman, R. M., Ingall, G. B., & Mohn, J. F. (1971). X-linked spondyloepiphyseal dysplasia tarda: clinical and linkage data. *Journal of Medical Genetics*, 8(3), 291–301.

Barat-Houari, M., Sarrabay, G., Gatinois, V., Fabre, A., Dumont, B., Genevieve, D., & Touitou, I. (2016). Mutation Update for COL2A1 Gene Variants Associated with Type II Collagenopathies. *Human Mutation*, 37(1), 7–15.

Chavez, R. D., Sohn, P., & Serra, R. (2019). Prg4 prevents osteoarthritis induced by dominant-negative interference of TGF- $\beta$  signaling in mice. *PloS One*, 14(1), e0210601.

Chu, C. R., Millis, M. B., & Olson, S. A. (2014). Osteoarthritis: From Palliation to Prevention: AOA Critical Issues. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 96(15), e130.

Colas, S., Ocean, B.-V., Rudnichi, A., Dray-Spira, R., & Zureik, M. (2016). Étude d'utilisation des prothèses articulaires de genou en France entre 2008 et 2013. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 64, S23.

Couchouron, T., & Masson, C. (2011). Early-onset progressive osteoarthritis with hereditary progressive ophtalmopathy or Stickler syndrome. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*, 78(1), 45–49.

Dateki, S., Nakatomi, A., Watanabe, S., Shimizu, H., Inoue, Y., Baba, H., Yoshiura, K.-I., & Moriuchi, H. (2017). Identification of a novel heterozygous mutation of the Aggrecan gene in a family with idiopathic short stature and multiple intervertebral disc herniation. *Journal of Human Genetics*, 62(7), 717–721.

- Grange, L., Rannou, F., Bertin, P., & Taieb, C. (2012). Osteoarthritis in France the cost of ambulatory care in 2010. In *Osteoarthritis and Cartilage* (Vol. 20, p. S163). <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.02.243>
- Gu, J., Rong, J., Guan, F., Jiang, L., Tao, S., Guan, G., & Tao, T. (2012). MATN3 gene polymorphism is associated with osteoarthritis in Chinese Han population: a community-based case-control study. *TheScientificWorldJournal*, 2012, 656084.
- Jakkula, E., Melkonniemi, M., Kiviranta, I., Lohiniva, J., Räninä, S. S., Perälä, M., Warman, M. L., Ahonen, K., Kröger, H., Göring, H. H. H., & Ala-Kokko, L. (2005). The role of sequence variations within the genes encoding collagen II, IX and XI in non-syndromic, early-onset osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 13(6), 497–507.
- Jeong, C., Lee, J. Y., Kim, J., Chae, H., Park, H.-I., Kim, M., Kim, O.-H., Kim, P., Lee, Y. K., & Jung, J. (2014). Novel COL9A3 mutation in a family diagnosed with multiple epiphyseal dysplasia: a case report. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15, 371.
- Juryneć, M. J., Sawitzke, A. D., Beals, T. C., Redd, M. J., Stevens, J., Otterud, B., Leppert, M. F., & Grunwald, D. J. (2018). A hyperactivating proinflammatory RIPK2 allele associated with early-onset osteoarthritis. *Human Molecular Genetics*, 27(13), 2406.
- Kannu, P., Bateman, J. F., Randle, S., Cowie, S., du Sart, D., McGrath, S., Edwards, M., & Savarirayan, R. (2010). Premature arthritis is a distinct type II collagen phenotype. *Arthritis and Rheumatism*, 62(5), 1421–1430.
- Kannu, P., Bateman, J., & Savarirayan, R. (2012). Clinical phenotypes associated with type II collagen mutations. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 48(2), E38–E43.
- Khair, M. (2014). *Régulation de la synthèse des protéoglycanes et du phénotype chondrocytaire par l'interleukine 1 et Wnt-3a : rôle clé de la xylosyltransférase I et du syndécan 4* [Université de Lorraine]. <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01750666/document>
- Lenza, M., de Barros Ferraz, S., Viola, D. C. M., Filho, R. J. G., Neto, M. C., & Ferretti, M. (2013). Epidemiology of total hip and knee replacement: a cross-sectional study. In *Einstein (São Paulo)* (Vol. 11, Issue 2, pp. 197–202). <https://doi.org/10.1590/s1679-45082013000200011>
- Magnusson, K., Scurrah, K., Ystrom, E., Ørstavik, R. E., Nilsen, T., Steingrimsdóttir, Ó. A., Ferreira, P., Fenstad, A. M., Furnes, O., & Hagen, K. B. (2017). Genetic factors contribute more to hip than knee surgery due to osteoarthritis - a population-based twin registry study of joint arthroplasty. *Osteoarthritis and Cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 25(6), 878–884.

- Matta, J., Carette, C., Rives Lange, C., & Czernichow, S. (2018). [French and worldwide epidemiology of obesity]. *Presse medicale* , 47(5), 434–438.
- Mu, S.-C., Lin, Y.-J., Liu, H.-C., Wu, J.-Y., Li, S.-C., Michael Lee, M.-T., Chou, C.-H., Chen, L.-K., & Chen, Y.-T. (2011). A mutation in cartilage oligomeric matrix protein (COMP) causes early-onset osteoarthritis in a large kindred study. *Annals of Human Genetics*, 75(5), 575–583.
- Mu, S.-C., Liu, H.-C., Wu, J.-Y., Lee, M.-T. M., Chuang, H.-P., Chen, L.-K., & Chen, Y.-T. (2009). A large kindred of early-onset osteoarthritis of the knee and hip: excluding the link to COL2A1 gene. *Rheumatology* , 48(4), 371–374.
- Pérez-García, S., Carrión, M., Villanueva-Romero, R., Hermida-Gómez, T., Fernández-Moreno, M., Mellado, M., Blanco, F. J., Juarranz, Y., & Gomariz, R. P. (2019). Wnt and RUNX2 mediate cartilage breakdown by osteoarthritis synovial fibroblast-derived ADAMTS-7 and -12. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(6), 3974–3983.
- Putman, S., Girier, N., Girard, J., Pasquier, G., Migaud, H., & Chazard, E. (2017). Épidémiologie des prothèses de hanche en France : analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*, 103(7), S90.
- Ramos, Y. F. M., Bos, S. D., van der Breggen, R., Kloppenburg, M., Ye, K., Lameijer, E.-W. E. M. W., Nelissen, R. G. H. H., Slagboom, P. E., & Meulenbelt, I. (2015). A gain of function mutation in TNFRSF11B encoding osteoprotegerin causes osteoarthritis with chondrocalcinosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(9), 1756–1762.
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehm, H. L., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 17(5), 405–424.
- Richmond, S. A., Fukuchi, R. K., Ezzat, A., Schneider, K., Schneider, G., & Emery, C. A. (2013). Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis? A systematic review. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 43(8), 515–B19.
- Sliz, E., Taipale, M., Welling, M., Skarp, S., Alaraudanjoki, V., Ignatius, J., Ruddock, L., Nissi, R., & Männikkö, M. (2017). TUFT1, a novel candidate gene for metatarsophalangeal osteoarthritis, plays a role in chondrogenesis on a calcium-related pathway. *PloS One*, 12(4), e0175474.



- Spector, T. (1996). Genetic Influences on Osteoarthritis. In *ACOG Clinical Review* (Vol. 1, Issue 5, p. 12). [https://doi.org/10.1016/1085-6862\(96\)85141-7](https://doi.org/10.1016/1085-6862(96)85141-7)
- Su, P., Li, R., Liu, S., Zhou, Y., Wang, X., Patil, N., Mow, C. S., Mason, J. C., Huang, D., & Wang, Y. (2008). Age at onset-dependent presentations of premature hip osteoarthritis, avascular necrosis of the femoral head, or Legg-Calvé-Perthes disease in a single family, consequent upon a p.Gly1170Ser mutation of COL2A1. *Arthritis and Rheumatism*, *58*(6), 1701–1706.
- Valdes, A. M., & Spector, T. D. (2008). The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, *34*(3), 581–603.
- Xie, F., Kovic, B., Jin, X., He, X., Wang, M., & Silvestre, C. (2016). Economic and Humanistic Burden of Osteoarthritis: A Systematic Review of Large Sample Studies. *Pharmacoeconomics*, *34*(11), 1087–1100.
- Yao, J.-Y., Wang, Y., An, J., Mao, C.-M., Hou, N., Lv, Y.-X., Wang, Y.-L., Cui, F., Huang, M., & Yang, X. (2003). Mutation analysis of the Smad3 gene in human osteoarthritis. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, *11*(9), 714–717.
- Yao W., Dai H., Dong P., & Gui J. (2020). [Differential expression of transient receptor potential vanilloid receptor 4 protein in osteoarthritis and normal cartilages]. *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi = Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi = Chinese journal of reparative and reconstructive surgery*, *34*(1), 63–68.
- Zengini, E., Hatzikotoulas, K., Tachmazidou, I., Steinberg, J., Hartwig, F. P., Southam, L., Hackinger, S., Boer, C. G., Styrkarsdottir, U., Gilly, A., Suveges, D., Killian, B., Ingvarsson, T., Jonsson, H., Babis, G. C., McCaskie, A., Uitterlinden, A. G., van Meurs, J. B. J., Thorsteinsdottir, U., ... Zeggini, E. (2018). Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis. *Nature Genetics*, *50*(4), 549–558.

## VI- Annexes

Patient number	1	2	3	4
Family number	1	1	1	1
Age at last examination	48	21	7	18
Gender (M/F)	F	F	F	F
Ethnic origin	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Work	Caregiver	Student	Schoolgirl	Student
Sport	No	Dance		Gym and equitation, had to stop because of pain
BMI	22.9	19.5		15.3
Metabolic disease	No	No	No	No
Age at first articular pain	7	11	6	11
Height	166	168		147
Height in SD	+0.5	+0.9		+0.5
Weight	63	55		33
Weight in SD	+1.6	+0.3		-0.4
localisation of pain/abnormal X rays				
Shoulder	-	-	-	-
Elbow	-	+	-	-
Wrist	-	+	-	-
Hands	-	-	-	-
Vertebral column	+	+	-	-
Hip	+	-	+	-
Knee	+	+	+	+
Ankle	+	-	-	-
Foot	-	-	-	-
age at articular replacement				
Shoulder	-	-	-	-
Elbow	-	-	-	-
Wrist	-	-	-	-

Hand	-	-	-	-
Vertebral column	-	-	-	-
Hip	R42 - L43	-	-	-
Knee	-	-	-	-
Ankle	-	-	-	-
Foot	-	-	-	-
Ophtalmological findings				
Cataracte	-	-	-	-
Myopia > -3 δ	-	-	-	-
Vitreous anomaly	-	-	-	-
Ear findings				
Deafness conduction	-	-	-	-
Deafness sensori-neural	-	-	-	-
Gene	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>
Genetic variant	c.4088delA	c.4088delA	c.4088delA	c.4088delA
	p.Asp1363Valfs*13	p.Asp1363Valfs*13	p.Asp1363Valfs*13	p.Asp1363Valfs*13

Patient number	5	6	7	8
Family number	2	3	3	3
Age at last examination	24	58	38	26
Gender (M/F)	F	F	M	F
Ethnic origin	Algerian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Work	None	None	None	Caregiver, had to convert because of pain
Sport	No	No	No	No
BMI	25.4	22	25.8	22
Metabolic disease	No	No	No	No
Age at first articular pain	18	6	22	12
Height	166,5	160	169	
Height in SD	+0.6	-0.6	-0.9	
Weight	70	56	73.5	
Weight in SD	+2.7	+0.5	+1.4	
localisation of pain/abnormal X rays				
Shoulder	-	-	-	-
Elbow	-	-	-	-
Wrist	-	+	+	-
Hands	+	+	+	-
Vertebral column	+	+	+	+
Hip	+	+	+	+
Knee	+	+	+	-
Ankle	-	+	+	-
Foot	-	-	-	-
age at articular replacement				
Shoulder	-	L54 - R51	-	-
Elbow	-	-	-	-
Wrist	-	-	-	-
Hand	-	-	-	-
Vertebral column	-	-	-	-

Hip	-	L36- R56	L34 - R34	-
Knee	-	L42 - R56	-	-
Ankle	-	-	-	-
Foot	-	-	-	-
Opthalmological findings				
Cataracte	-	-	-	-
Myopia > -3 δ	-	unilateral	-	-
Vitreous anomaly	-	-	-	-
Ear findings				
Deafness conduction	-	-	-	-
Deafness sensori-neural	-	-	-	-
Gene	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>
Genetic variant	c.2155C>T p.Arg719Cys	c.2155C>T p.Arg719Cys	c.2155C>T p.Arg719Cys	c.2155C>T p.Arg719Cys

Patient number	9	10	11	12	13	14
Family number	4	4	4	4	4	4
Age at last examination	48	42	51	62	70	68
Gender (M/F)	F	F	M	F	F	M
Ethnic origin	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Work	Office worker, part-time, disabled worker	Had to convert	Fisherman	Retired	Office worker	Fisherman, had to convert to office worker
Sport	Danse and basket-ball, had to stop because of pain	Dance	Rugby and motocross		Gym	Cycling and gym
BMI	21.7		22		24.2	27.1
Metabolic disease	No	No	No	No	No	No
Age at first articular pain	19	26	32	12	39	23
Height	169	175	178		165	177
Heigh in SD	+1.0	+2.1	+0.6 (178 at 20yo ; 172 at 50yo)		+0.3 (165 at 20yo, 160 at 60yo)	+0.4
Weight	62		80 at 20yo, 65 at 50yo		62	85
Weight in SD	+1.5		+2.3		+1.5	+3.0
localisation of pain/abnormal X rays						
Shoulder	+	+	+	+	+	+
Elbow	-	+	-	-	-	-
Wrist	+	+	+	+	-	-
Hands	-	+ ; bilateral rhizarthrosis	+	+	+	+
Vertebral column	+ ; cervical	+ ; C2-C7 and L5-S1	+	+	+	+ ; cervical
Hip	+	+	+	+	+	+
Knee	+	+	+	+	+	-
Ankle	+	+	+	-	-	-
Foot	+	-	-	-	-	-
age at articular replacement						
Shoulder	-	-	-	-	-	-
Elbow	-	-	-	-	-	-
Wrist	-	-	-	-	-	-

Hand	-	-	-	-	-	-
Vertebral column	-	-	-	-	-	-
Hip	-	-	R23	L59 - R59	L52 - R55	R49 - L54
Knee	-	L36	L40	-	<i>Right meniscectomy</i>	-
Ankle	-	<i>L40 (subtalar arthrodesis)</i>		-	-	-
Foot	-	-	-	-	-	-
Ophtalmological findings						
Cataracte	-	-	-	-	-	-
Myopia > -3 δ	-	-	-	-	-	-
Vitreous anomaly	-	-	-	-	-	-
Ear findings						
Deafness conduction	-	-	-	-	-	-
Deafness sensori-neural	-	-	-	-	-	-
Gene	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>
Genetic variant	c.1648C>T	c.1648C>T	c.1648C>T	c.1648C>T	c.1648C>T	c.1648C>T
	p.Arg550Cys	p.Arg550Cys	p.Arg550Cys	p.Arg550Cys	p.Arg550Cys	p.Arg550Cys

Patient number	15	16	17	18	19	20
Family number	4	4	4	4	4	4
Age at last examination	45	61	47	30	27	27
Gender (M/F)	F	M	M	F	M	F
Ethnic origin	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Work	Office worker	Industrial worker, disabled worker at 49	Seller, had to convert to office worker at 30	Industrial worker, disabled worker at 29	Landscaper and volunteer fireman, had to stop because of pain. Now lorry driver. Disabled worker at 27	Equestrian centre manager, had to stop because of pain
Sport		Yes	No	No	No	Equitation
BMI	21.1	28.7	30.3		27	18.4
Metabolic disease	No	No	Diabetes	No	No	No
Age at first articular pain	14	47	19	26	22	14
Height	163	181	164,5			165
Height in SD	0 (163 at 20 yo, 158 at 45 yo)	+1.1	-1.7			+0.3
Weight	53	94	82			50
Weight in SD	0	+4.2	+2.6			-0.4
localisation of pain/abnormal X rays						
Shoulder	-		-	+	+	-
Elbow	-	+	+	-	-	-
Wrist	-	-	-	+	-	-
Hands	+	-	-	+	+	-
Vertebral column	+	-	+	+	+	+
Hip	+	+	+	+	-	+
Knee	+	+	-	-	-	-
Ankle	-	-	-	-	-	-
Foot	-	-	-	+	-	-
age at articular replacement						
Shoulder	-	-	-	-	-	-



Elbow	-	-	-	-	-	-
Wrist	-	-	-	-	-	-
Hand	-	-	-	-	-	-
Vertebral column	-	-	-	-	-	-
Hip	R42	L54	<i>Was waiting for it</i>	-	-	-
Knee	-	L50	-	-	-	-
Ankle	-	-	-	-	-	-
Foot	-	-	-	-	-	-
Ophtalmological findings						
Cataracte	-	-	-	-	-	-
Myopia > -3 δ	-	-	-	-	-	-
Vitreous anomaly	-	-	-	-	-	-
Ear findings						
Deafness conduction	-	-	-	-	-	-
Deafness sensori-neural	-	-	-	-	-	-
Gene	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>
Genetic variant	c.1648C>T	c.1648C>T	c.1648C>T	c.1648C>T	c.1648C>T	c.1648C>T
	p.Arg550Cys	p.Arg550Cys	p.Arg550Cys	p.Arg550Cys	p.Arg550Cys	p.Arg550Cys

Patient number	21	22	23	24	25
Family number	4	4	5	5	6
Age at last examination	25	24	51	56	52
Gender (M/F)	F	F	F	F	F
Ethnic origin	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Work		Veterinary assistant	Teacher assistant	Service agent	Home help
Sport		Yes	No	No	No
BMI			22	17.3	36
Metabolic disease	No	No	No	No	No
Age at first articular pain	15	15	25	22	16
Height			150	154	155
Height in SD			-2.4	-1.6	-1.5
Weight			49.5	41	86.5
Weight in SD			-0.5	-1.9	+5.3
localisation of pain/abnormal X rays					
Shoulder	-	-	+	-	-
Elbow	-	-	-	-	-
Wrist	-	-	+	-	+
Hands	-	-	+	+	+
Vertebral column	-	+	+ ; C5-C6	+	+
Hip	+	-	+	+	+
Knee	-	-	-	-	+
Ankle	-	-	-	-	+
Foot	-	-	-	-	-
age at articular replacement					
Shoulder	-	-	-	-	-
Elbow	-	-	-	-	-
Wrist	-	-	-	-	-

Hand	-	-	-	-	-
Vertebral column	-	-	-	-	-
Hip	-	-	L30 - R32	L44 - R44	L39 - L39
Knee	-	-	-	-	L48 - R48
Ankle	-	-	-	-	-
Foot	-	-	-	-	-
Ophtalmological findings	-				
Cataracte	-	-	+	-	-
Myopia > -3 δ	-	-	yes, familial, not linked to <i>COL2A1</i>	yes, familial, not linked to <i>COL2A1</i>	-
Vitreous anomaly	-	-	-	-	-
Ear findings	-				
Deafness conduction	-	-	-	-	-
Deafness sensori-neural	-	-	-	-	-
Gene	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>
Genetic variant	c.1648C>T p.Arg550Cys	c.1648C>T p.Arg550Cys	c.1808G>T p.Gly603Val	c.1808G>T p.Gly603Val	c.1223G>T p.Gly408Val

Patient number	26	27	28	29
Family number	7	8	9	10
Age at last examination	45	45	39	63
Gender (M/F)	F	F	M	F
Ethnic origin	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Work	None	Retired teacher		Retired
Sport	No	No	No	No
BMI		30.6	20.1	32.1
Metabolic disease	No	No	No	No
Age at first articular pain	20	11	24	3
Height	160	140	181	172
Height in SD	-0.6	-4.1	+1.1	+1.6
Weight		60	66	95
Weight in SD		+1.1	+0.4	+6.7
localisation of pain/abnormal X rays				+
Shoulder	+	-	-	-
Elbow	-	+	-	-
Wrist	-	+	+	+
Hands	+ ; Left thumb rhizarthrosis	+	-	+
Vertebral column	+	+	+	+
Hip	+	+	+	+
Knee	+	+	+	+
Ankle	-	+	+	+
Foot	-	-	-	-
age at articular replacement				
Shoulder	-	-	-	R50 - L49
Elbow	-	-	-	-
Wrist	-	-	L34 - R34	-

Hand	-	-	-	-
Vertebral column	-	-	-	-
Hip	-	L45 - R46	-	R32 - L44
Knee	-	-	-	R45 - L57
Ankle	-	-	-	L42 and bilateral subtalar arthrodesis
Foot	-	-	-	L35 - R52
Ophtalmological findings				
Cataracte	-	-	-	-
Myopia > -3 δ	-	-	-	-
Vitreous anomaly	-	-	-	bilateral glaucoma
Ear findings				
Deafness conduction	-	-	-	yes - right ear only
Deafness sensori-neural	-	-	-	-
Gene	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>	<i>COL2A1</i>
Genetic variant	c.1480C>T p.Arg494Cys	c.2059G>A p.Gly687Ser	c.1543C>T p.Arg515Cys	c.1648C>T p.Arg550Cys

Patient number	30	31	32	33
Family number	11	12	13	13
Age at last examination	53	21	13	46
Gender (M/F)	F	F	M	F
Ethnic origin	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Work	Care assistant in psychiatry	Student	Schoolboy	No
Sport	No	No	No	No
BMI	20.7	22.6	19.5	20
Metabolic disease	No	No	No	No
Age at first articular pain	45	6	None	37
Height	163	156	141	150
Height in SD	0	-1.3	-1.5	-2.5
Weight	55	55	38.9	45
Weight in SD	+0.3	+0.3	-0.4	-1.2
localisation of pain/abnormal X rays				
Shoulder	+	-	-	-
Elbow	-	+	-	-
Wrist	-	-	-	-
Hands	+	-	-	-
Vertebral column	-	+	-	+
Hip	+	-	-	-
Knee	+	-	-	-
Ankle	-	-	-	-
Foot	-	-	-	-
age at articular replacement			-	
Shoulder	R51 - L51	-	-	-

Elbow	-	-	-	-
Wrist	-	-	-	-
Hand	-	-	-	-
Vertebral column	-	-	-	45
Hip	R50	-	-	-
Knee	-	-	-	-
Ankle	-	-	-	-
Foot	-	-	-	-
Ophtalmological findings				
Cataracte	-	-	-	-
Myopia > -3 δ	-	-	-	-
Vitreous anomaly	-	-	-	-
Ear findings	-			
Deafness conduction	-	-	-	-
Deafness sensori-neural	-	-	-	-
Gene	<i>COL2A1</i>	<i>SLC26A2</i>	<i>ACAN</i>	<i>ACAN</i>
Genetic variant	c.2806G>A p.Gly936Ser	c.835C>T homozygous p.Arg279Trp homozygous	c.2441C>G p.Ser814*	c.2441C>G p.Ser814*



## BRIEF REPORT

### Clinical and Molecular Spectrum of Nonsyndromic Early-Onset Osteoarthritis

Valentin Ruault,<sup>1</sup> Kevin Yaou,<sup>2</sup> Aurélie Fabre,<sup>1</sup> Mélanie Fradin,<sup>3</sup> Julien Van-Gils,<sup>4</sup> Chloé Angelini,<sup>4</sup> Geneviève Baujat,<sup>5</sup> Patricia Blanchet,<sup>1</sup> Silvestre Cuinat,<sup>6</sup> Bertrand Isidor,<sup>6</sup> Christian Jorgensen,<sup>7</sup> Didier Lacombe,<sup>4</sup> Sébastien Moutton,<sup>8</sup> Sylvie Odent,<sup>3</sup> Elodie Sanchez,<sup>9</sup> Sabine Sigaudy,<sup>10</sup> Isabelle Touthou,<sup>9</sup> Marjolaine Willems,<sup>1</sup> Florence Apparailly,<sup>9</sup> David Geneviève,<sup>9</sup> and Mouna Barat-Houari<sup>1</sup>

**Objective.** Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease worldwide. The etiology of OA is varied, ranging from multifactorial to environmental to monogenic. In a condition called early-onset OA, OA occurs at an earlier age than is typical in the general population. To our knowledge, there have been no large-scale genetic studies of individuals with early-onset OA. The present study was undertaken to investigate causes of monogenic OA in individuals with nonsyndromic early-onset OA.

**Methods.** The study probands were 45 patients with nonsyndromic early-onset OA who were referred to our skeletal disease center by skeletal dysplasia experts between 2013 and 2019. Criteria for early-onset OA included radiographic evidence, body mass index  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>, age at onset  $\leq 50$  years, and involvement of  $\geq 1$  joint site. Molecular analysis was performed with a next-generation sequencing panel.

**Results.** We identified a genetic variant in 13 probands (29%); the affected gene was *COL2A1* in 11, *ACAN* in 1, and *SLC26A2* in 1. After familial segregation analysis, 20 additional individuals were identified. The mean  $\pm$  SD age at onset of joint pain was  $19.5 \pm 3.9$  years (95% confidence interval 3–47). Eighteen of 33 subjects (55%) with nonsyndromic early-onset OA and a genetic variant had had at least 1 joint replacement (mean  $\pm$  SD age at first joint replacement  $41 \pm 4.2$  years; mean number of joint replacements 2.6 per individual), and 21 (45%) of the joint replacement surgeries were performed when the patient was  $<45$  years old. Of the 20 patients age  $>40$  years, 17 (85%) had had at least 1 joint replacement.

**Conclusion.** We confirmed that *COL2A1* is the main monogenic cause of nonsyndromic early-onset OA. However, on the basis of genetic heterogeneity of early-onset OA, we recommend next-generation sequencing for all individuals who undergo joint replacement prior to the age of 45 years. Lifestyle recommendations for prevention should be implemented.

ClinicalTrials.gov identifier: NCT04267510.  
Supported by the Montpellier University Hospital Department of Medical Genetics.

<sup>1</sup>Valentin Ruault, MS, Aurélie Fabre, MLT, Patricia Blanchet, MD, Marjolaine Willems, MD, Mouna Barat-Houari, PharmD, PhD: Université de Montpellier, Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, CLAD Sud Languedoc-Roussillon, Montpellier, France; <sup>2</sup>Kevin Yaou, MD: Université de Montpellier, Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, CLAD Sud Languedoc-Roussillon, and SeqOne, Montpellier, France, and Institute of Advanced Biosciences, Université Grenoble Alpes, INSERM U1209, CNRS UMR 5309, Grenoble, France; <sup>3</sup>Mélanie Fradin, MD, Sylvie Odent, MD, PhD: Centre Hospitalier Universitaire Hôpital Sud, CLAD Ouest, CNRS UMR 6290, Université de Rennes, Rennes, France; <sup>4</sup>Julien Van-Gils, MD, Chloé Angelini, MS, Didier Lacombe, MD, PhD: Hôpital Pellegrin, CLAD Sud-Ouest, Bordeaux, France; <sup>5</sup>Geneviève Baujat, MD: Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France; <sup>6</sup>Silvestre Cuinat, MS, Bertrand Isidor, MD, PhD: Centre Hospitalier Universitaire Nantes, CLAD Ouest, Nantes, France; <sup>7</sup>Christian Jorgensen,

MD, PhD: Université de Montpellier, Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, INSERM, Montpellier, France; <sup>8</sup>Sébastien Moutton, MD: Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal, Pôle Mère-Enfant, Maison de Santé Protestante de Bordeaux-Bagatelle, Talence, France; <sup>9</sup>Elodie Sanchez, MLT, Isabelle Touthou, MD, PhD, Florence Apparailly, PhD, David Geneviève, MD, PhD: Université de Montpellier, Centre Hospitalier Universitaire Montpellier, CLAD Sud Languedoc-Roussillon, INSERM, Montpellier, France; <sup>10</sup>Sabine Sigaudy, MD: Centre Hospitalier Universitaire de Marseille, Hôpital de la Timone, Marseille, France.

Drs. Geneviève and Barat-Houari contributed equally to this work. No potential conflicts of interest relevant to this article were reported. Address correspondence to David Geneviève, MD, PhD, Département de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34000 Montpellier, France. Email: d-genevieve@chu-montpellier.fr.

Submitted for publication March 13, 2020; accepted in revised form May 27, 2020.



## INTRODUCTION

Osteoarthritis (OA) is the most common degenerative joint disorder worldwide, one of the main sources of morbidity in developed countries, and a major socioeconomic burden for health care systems. It is characterized by joint cartilage damage, subchondral sclerosis, and the formation of osteophytes, leading to severe pain and loss of joint function. Treatment is symptomatic and in cases of severe OA, usually includes joint replacement surgery.

Unlike secondary OA, which is caused by trauma, infection, metabolic disorder, or another disease, primary OA is considered a complex multifactorial disease according to previous epidemiologic and molecular data (1). The estimated heritability of OA (i.e., the portion of phenotypic variance that is of genetic origin) is ~50% (2). Although the common forms of OA are multifactorial, rare early-onset forms of OA are dominantly inherited Mendelian diseases. At least 13 genes have been reported to be involved in nonsyndromic forms of early-onset OA: *ACAN*, *COL2A1*, *COL9A3*, *COL11A2*, *COMP*, *MATN3*, *PRG4*, *RIPK2*, *SMAD3*, *TNFRSF11B*, *TRAPPC2*, *TRPV4*, and *TUFT1* (MIM ID \*155760, +120140, \*120270, \*120290, \*600310, \*602109, \*604283, \*603455, \*603109, \*602643, \*300202, \*605427, \*600087, respectively) (3–13).

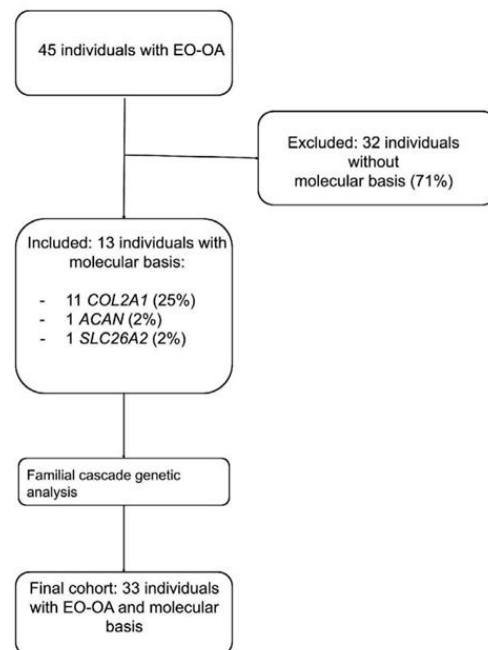
To our knowledge, no study to date has provided a large-scale genetic overview of nonsyndromic early-onset OA or clinical follow-up of early-onset OA patients with a known molecular characterization. Therefore, we investigated the clinical and molecular spectrum of nonsyndromic early-onset OA in a cohort of French individuals referred for molecular analysis.

## PATIENTS AND METHODS

**Participants.** We studied probands with nonsyndromic early-onset OA who were referred, in 2013–2019, to the Montpellier University Hospital Skeletal Disease Center by geneticist experts in skeletal dysplasia from 8 French hospitals. The referring physicians had determined that affected individuals had early-onset OA without chondrodysplasia. Inclusion criteria for primary early-onset OA were based on those described by Aury-Landas et al (8): no known condition suggesting that OA was secondary as opposed to primary, body mass index (BMI)  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> before the first symptoms of OA, radiologically confirmed OA, and age at OA onset  $\leq 50$  years (Supplementary Table 1, on the *Arthritis & Rheumatology* website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41387/abstract>).

We systematically requested skeletal radiographs of affected joints, as well as extensive skeletal surveys that had been reviewed by bone dysplasia experts during dedicated bone dysplasia meetings. To exclude syndromic early-onset OA, we specifically checked for reported palatal or subtle cleft, ocular, and hearing features in all individuals. We collected data regarding age at first experience of joint pain and first joint replacement surgery, BMI, metabolic disease, profession, and sports participation.

**Genetic testing.** We used the Agilent online SureDesign tool (<https://earray.chem.agilent.com/suredesign/>) for designing the panel, targeting 49 genes associated with congenital skeletal disorders including OA (Supplementary Table 2, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41387/abstract>). Using genomic DNA from all probands, we prepared Illumina multiplexed paired-end libraries with the SureSelectQXT Target Enrichment system, according to the protocol recommended by the manufacturer (Agilent). We then indexed, pooled, and sequenced captured libraries using a NextSeq 500/550 MidOutput Kit, version 2 (300 cycles), according to standard protocols. We used SeqNext NGS analysis software (JSI) for read alignments, variant calling, and annotation and classified variants in 5 pathogenicity groups according to the American College of Medical Genetics 2015 guidelines, then performed confirmation analysis of all variants of interest using conventional ABI Sanger sequencing restricted to exons of interest. We used GnomAd (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) and Varsome (<https://varsome.com/>) to assist in variant classification. Segregation of the genetic variants identified in index cases was performed using Sanger sequencing in all family members (Supplementary Figures 1–13, on the *Arthritis & Rheumatology* website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41387/abstract>).



**Figure 1.** Flow chart showing the disposition of the probands with early-onset osteoarthritis (EO-OA) and the involved genes in those found to have a genetic variant.

**Consent and ethics approval.** All subjects, parents, or legal guardians provided written informed consent for genetic diagnosis procedures. The study was performed in accordance with the ethical standards of our national research committee and with the Helsinki Declaration. Ethics approval was granted by Montpellier University Hospital Institutional Review Board (IRB-MPT\_2020\_03\_202000373).

## RESULTS

**Cohort constitution.** The 45 probands with early-onset OA were between 3 and 45 years old, with a mean and median age at onset of joint pain of 19.5 years and 16 years, respectively. We found a genetic variant in 13 probands (29%), who were then included in the study cohort. After familial cascade screening, the final cohort consisted of 33 individuals with early-onset OA and a genetic variant (Figure 1).

**Clinical findings.** Clinical characteristics of the patients in the study cohort are shown in Table 1 and in Supplementary Table 3 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41387/abstract>). Eighteen of the 33 patients (55%) had had at least 1 joint replacement, with the first joint replacement occurring at a mean  $\pm$  SD and median age of  $41 \pm 4.2$  years and 42 years, respectively. These 18 individuals had a total of 47 joint replacements (mean 2.6 per person); 21 (45%) of the joint replacement surgeries were per-

formed when the patient was <45 years old. Of the 20 individuals age >40 years at the time of the study, 17 (85%) had had at least 1 joint replacement. The hip was by far the most frequently affected joint: 15 individuals had at least 1 total hip replacement (THR) (Supplementary Figure 14, on the *Arthritis & Rheumatology* website at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41387/abstract>). None of these individuals had another diagnosis commonly associated with early hip replacement, such as avascular necrosis or Legg-Calvé-Perthes disease.

Although none of the subjects had a BMI of >30 kg/m<sup>2</sup> at the time they first experienced articular pain, 16% were obese at the last examination (Supplementary Table 3), a proportion not significantly different from the 17.2% obesity rate in the French general population (14). Representative abnormal radiographic findings in individuals from this cohort are shown in Supplementary Figure 15 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41387/abstract>).

**Molecular findings.** We identified pathogenic or likely pathogenic variants in 13 of the 45 probands (29%). All variant characteristics are shown in Supplementary Table 4 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41387/abstract>).

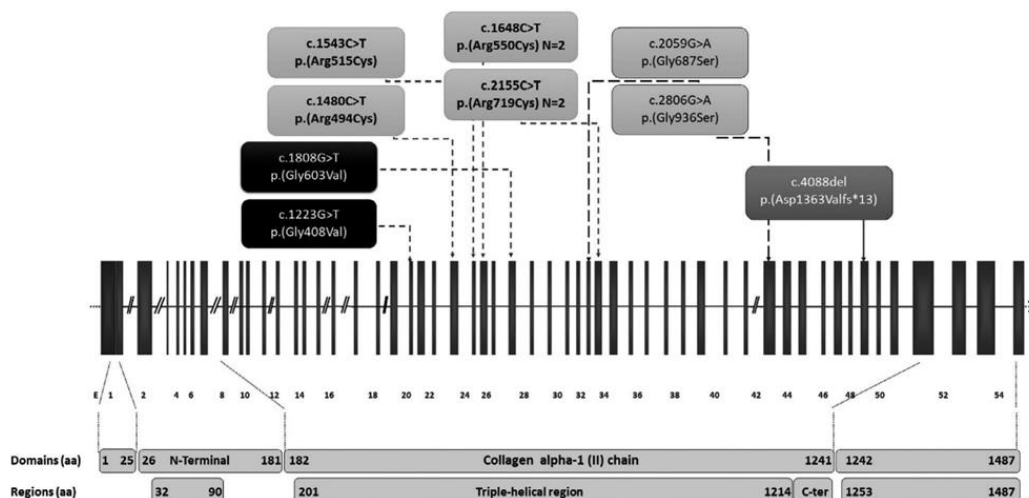
Eleven (85%) of the patients carried *COL2A1* variants: 6 an arginine-to-cysteine substitution, 4 a glycine substitution, and 1 a frameshift variant that was localized in the chondrocalcin domain and probably altered the stability of the procollagen

**Table 1.** Clinical data on the patients with nonsyndromic early-onset osteoarthritis and a genetic variant\*

	Male (n = 8)	Female (n = 25)	Total (n = 33)
Age at last examination, years	43.0 (13–68)	40.2 (7–70)	40.9 (7–70)
Height, cm†	175.1 $\pm$ 0.13 (164.5–181)	161.1 $\pm$ 0.31 (140–175)	164.5 $\pm$ 0.27 (140–181)
Weight, kg†	80.1 $\pm$ 1.93 (66–94)	60.2 $\pm$ 1.07 (41–95)	65.2 $\pm$ 1.33 (41–95)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.1 (19.5–30.3)	22.9 (15.3–36)	23.5 (15.3–36)
Age at first articular pain, years	27 (19–47)	17.4 (3–45)	19.5 $\pm$ 3.854 (95% CI 3–47)
Location of articular pain, no. (%)			
Shoulder	3 (38)	8 (32)	11 (33)
Elbow	2 (25)	4 (16)	6 (18)
Wrist	3 (38)	10 (40)	13 (39)
Hand	4 (50)	14 (56)	18 (55)
Vertebral column	6 (75)	21 (84)	27 (82)
Hip	6 (75)	20 (80)	26 (79)
Knee	4 (50)	17 (68)	21 (64)
Ankle	3 (38)	8 (32)	11 (33)
Foot	–	3 (12)	3 (9)
Age at first joint replacement, years			
Shoulder	–	50.3 (49–51)	50.3 (49–51)
Elbow	–	–	–
Wrist	34 (–)	–	34 (–)
Hand	–	–	–
Vertebral column	–	45 (–)	45 (–)
Hip	40 (23–54)	42.8 (30–59)	42 (23–59)
Knee	45 (40–50)	42.8 (36–48)	43.5 (36–50)
Ankle	–	41 (40–42)	41 (40–42)
Foot	–	35 (–)	35 (–)

\* Except where indicated otherwise, values are the mean or mean  $\pm$  SD (range). BMI = body mass index; 95% CI = 95% confidence interval.

† Data are only for subjects age >18 years.



**Figure 2.** Schematic representation of the *COL2A1* (NM\_001844) pathogenic variants identified in the study cohort.

(Figure 2 and Supplementary Figure 16, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41387/abstract>). After familial segregation analysis, we included 19 additional individuals carrying a *COL2A1* pathogenic or likely pathogenic variant in this cohort. We also identified a heterozygous pathogenic nonsense variant in *ACAN* (NM\_013227; c.2441C>G [p.Ser814\*]) in a mother/son dyad and a likely pathogenic homozygous variant in *SLC26A2* (MIM \*606718; NM\_000112; c.835C>T [p.Arg279Trp]) in 1 subject.

The final cohort consisted of 33 individuals with early-onset OA and a genetic variant (Figure 1). Although dominant-negative variants in *COL2A1* seem to cause a more severe OA phenotype than variants in *ACAN* or *SLC26A2*, we found no significant difference between individuals according to the involved gene or the nature of the genetic variant (Supplementary Tables 4–6, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41387/abstract>).

## DISCUSSION

Herein we report clinical and genetic data on the largest described cohort with nonsyndromic early-onset OA. Based on clinical exploration of this nonsyndromic early-onset OA cohort, we propose a potential addition to the diagnostic criteria, and lifestyle recommendations. Although height is not included in the diagnostic criteria for primary early-onset OA proposed by Aury-Landas et al (8), it is possible that 3 individuals from our cohort had a syndromic form of early-onset OA, because their height was more than 2 SD below the group mean. Nevertheless, they did not exhibit other signs that would suggest a more generalized skeletal dysplasia (e.g., abnormal vision or hearing, or abnormal findings on skeletal survey). Normal stature could be an additional criterion for nonsyndromic early-onset OA.

OA is the most frequent condition resulting in THR or total knee replacement (TKR) (15). The mean age at the time of THR and TKR in individuals from this series was significantly lower than in the French general population: 42 and 43.5 years, respectively, versus 72.8 and 71 years ( $P = 0.007$ ) (16,17). In the general population, only 3.2% and 1.2% of THRs and TKRs, respectively, have been performed on individuals <45 years old (15), whereas 45% of the subjects in our cohort had undergone joint replacement surgery at age <45 years old ( $P = 0.0001$ ). Furthermore, although joint replacement in the context of primary OA in joints such as the wrist, ankle, or shoulder is rare in the general population, 5 of the 33 subjects in our series (15%) had undergone surgery at these sites.

We suggest that all individuals who meet the early-onset OA criteria published by Aury-Landas et al in 2016 be referred for genetic analysis, as should those who have undergone joint replacement before age 45 years in the context of primary early-onset OA, especially for a joint in which replacement is less common. We also suggest referral of first-degree relatives of individuals with early-onset OA, even if the proband has not had genetic testing.

Identification of risk factors for nonsyndromic early-onset OA, and early recognition of the diagnosis when present, should lead to strict lifestyle interventions to help delay its onset or to delay the need for joint replacement in those in whom it has already occurred. For example, obesity aggravates a vicious circle: pain, sedentary lifestyle, obesity, OA, pain. Regular nontraumatic exercise, dietary modification for weight control, improved workstation ergonomics, and potential career reorientation for those whose jobs involve stress on joints should be strongly recommended to patients.

The gene most frequently involved in nonsyndromic early-onset OA is *COL2A1*, known to cause a wide spectrum of genetic disorders subsumed under the name “*COL2A1*-related

disorders.” In most cases of *COL2A1*-related disorders, individuals have OA (11). Collagens are the major structural components of the extracellular matrix, and type II collagen is the major collagen synthesized by chondrocytes. *COL2A1* protein consists of 3  $\alpha 1$  chains; glycine is the most important amino acid of this triple-helical domain, with a Gly–X–Y repeat motif. As expected, the vast majority of *COL2A1* variants we identified in our early-onset OA series (all but 1) were glycine or arginine substitutions, located in the triple-helical domain of the protein. However, we did not identify either obvious variant hotspots or clear genotype–phenotype correlations; it is possible these might have been found had the study cohort been larger.

The limitations of this study include the need to update the panel with recently published genes such as *TNFRSF11B* (7) (mostly reported in relation to severe forms of Paget’s disease), *RIPK2* (12), and *TUFT1* (reported only once in the literature) (9). To maximize cost-efficiency of the molecular analysis, exome or genome sequencing would be preferred, as they have become the gold standard for sequencing analyses.

In conclusion, the results of this comprehensive study of 45 probands emphasize the high rate of monogenic etiology of early-onset OA (29%). *COL2A1* is by far the most frequently involved gene in early-onset OA (85% of monogenic cases). Among the 33 individuals with a genetic variant, the mean age at first joint replacement surgery was 41 years. The first joint replacement surgery occurred before the age of 45 years in 61% of the subjects. Moreover, 85% of individuals age >40 years had had at least 1 joint replacement. We recommend genetic testing in individuals with early-onset OA, as well as those who undergo joint replacement surgery before the age of 45 years.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank all of the families involved in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be published. Dr. Geneviève had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

**Study conception and design.** Ruault, Yauy, Geneviève, Barat-Houari. **Acquisition of data.** Fradin, Van-Gils, Angelini, Baujat, Blanchet, Cuinat, Isidor, Jorgensen, Lacombe, Moutton, Odent, Sigaudy, Willems, Geneviève. **Analysis and interpretation of data.** Ruault, Yauy, Fabre, Sanchez, Toutou, Apparailly, Geneviève, Barat-Houari.

## ADDITIONAL DISCLOSURES

Author Yauy is an employee of SeqOne.

## REFERENCES

- Allen KD, Golightly YM. State of the evidence [review]. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:276–83.
- Zengini E, Hatzikotoulas K, Tachmazidou I, Steinberg J, Hartwig FP, Southam L, et al. Genome-wide analyses using UK Biobank data provide insights into the genetic architecture of osteoarthritis. *Nat Genet* 2018;50:549–58.
- Jakkula E, Melkonian M, Kiviranta I, Lohiniva J, Räämä SS, Perälä M, et al. The role of sequence variations within the genes encoding collagen II, IX and XI in non-syndromic, early-onset osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005;13:497–507.
- Mu SC, Lin YJ, Liu HC, Wu JY, Li SC, Lee MT, et al. A mutation in cartilage oligomeric matrix protein (COMP) causes early-onset osteoarthritis in a large kindred study. *Ann Hum Genet* 2011;75:575–83.
- Gu J, Rong J, Guan F, Jiang L, Tao S, Guan G, et al. *MATN3* gene polymorphism is associated with osteoarthritis in Chinese Han population: a community-based case-control study. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:656084.
- Jeong C, Lee JY, Kim J, Chae H, Park HI, Kim M, et al. Novel *COL9A3* mutation in a family diagnosed with multiple epiphyseal dysplasia: a case report. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:371.
- Ramos YF, Bos SD, van der Breggen R, Kloppenburg M, Ye K, Lameijer EW, et al. A gain of function mutation in *TNFRSF11B* encoding osteoprotegerin causes osteoarthritis with chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1756–62.
- Aury-Landas J, Marcelli C, Leclercq S, Boumédiène K, Baugé C. Genetic determinism of primary early-onset osteoarthritis. *Trends Mol Med* 2016;22:38–52.
- Sliz E, Taipale M, Welling M, Skarp S, Alaraudanjoki V, Ignatius J, et al. *TUFT1*, a novel candidate gene for metatarsophalangeal osteoarthritis, plays a role in chondrogenesis on a calcium-related pathway. *PLoS One* 2017;12:e0175474.
- Dateki S, Nakatomi A, Watanabe S, Shimizu H, Inoue Y, Baba H, et al. Identification of a novel heterozygous mutation of the *Aggrecan* gene in a family with idiopathic short stature and multiple intervertebral disc herniation. *J Hum Genet* 2017;62:717–21.
- Kannu P, Bateman J, Savarirayan R. Clinical phenotypes associated with type II collagen mutations [review]. *J Paediatr Child Health* 2012;48:E38–43.
- Juryneć MJ, Sawitzke AD, Beals TC, Redd MJ, Stevens J, Otterud B, et al. A hyperactivating proinflammatory *RIPK2* allele associated with early-onset osteoarthritis. *Hum Mol Genet* 2018;27:2383–91.
- Kannu P, Bateman JF, Randle S, Cowie S, du Sart D, McGrath S, et al. Premature arthritis is a distinct type II collagen phenotype. *Arthritis Rheum* 2010;62:1421–30.
- Matta J, Carette C, Lange CR, Czernichow S. French and worldwide epidemiology of obesity [review]. *Presse Med* 2018;47:434–8. In French.
- Lenza M, de Barros Ferraz S, Viola DC, Filho RJ, Neto MC, Ferretti M. Epidemiology of total hip and knee replacement: a cross-sectional study. *Einstein (Sao Paulo)* 2013;11:197–202.
- Putman S, Girier N, Girard J, Pasquier G, Migaud H, Chazard E. Épidémiologie des prothèses de hanche en France : analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014. *Rev Chir Orthop Traumatologique* 2017;103:S90.
- Colas S, Ocean BV, Rudnichi A, Dray-Spira R, Zureik M. Étude d’utilisation des prothèses articulaires de genou en France entre 2008 et 2013. *Rev Épidémiol Santé Publique* 2016;64:S23.

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
  
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
  
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
  
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
  
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

## Résumé

L'arthrose, dont l'étiologie est très variée, est la maladie articulaire la plus fréquente dans le monde. Dans la pathologie appelée arthrose précoce, l'arthrose apparaît à un âge plus précoce que dans la population générale. Cette thèse a pour objectif l'investigation des causes monogéniques d'arthrose dans une série de patients atteints d'arthrose précoce non syndromique.

Quarante-cinq individus atteints d'arthrose précoce non syndromique ont été inclus. Les critères d'arthrose précoce incluaient des radiographies articulaires pathologiques, un IMC inférieur à 30 kg/m<sup>2</sup> et un âge aux premiers symptômes inférieur à 50 ans. Le séquençage d'un panel de 49 gènes a été effectué par séquençage de nouvelle génération.

Un variant a été mis en évidence chez 13 probands (29%), le gène impliqué était *COL2A1*, *ACAN* et *SLC26A2* pour 11, 1 et 1 probands respectivement. Après une analyse de ségrégation familiale, 20 individus supplémentaires ont été identifiés et inclus dans cette étude. L'âge moyen d'apparition des premières douleurs articulaires était de 19,5 ans. Chez les 18 individus sur 33 (55%) qui ont au moins une prothèse articulaire, l'âge moyen de la première chirurgie était de 41 ans. Le nombre moyen de prothèse par individu est de 2,6. Vingt et une (45%) procédures articulaires ont été réalisées chez des individus de moins de 45 ans.

Cette étude confirme *COL2A1* comme cause monogénique principale d'arthrose précoce non syndromique. Cependant, elle met également en évidence une hétérogénéité génétique de l'arthrose précoce et la nécessité d'un séquençage élargi pour tous les individus chez qui une chirurgie de prothèse articulaire a été faite avant l'âge de 45 ans. Une prévention est nécessaire chez tous les individus à risque d'arthrose précoce.

## Mots clés

Arthrose, Arthrose précoce, Génétique, Prothèse totale de genou, Prothèse totale de hanche, *COL2A1*, *SLC26A2*, *ACAN*.