

# DOSSIER SPÉCIAL

PRÉVENTION ET KINÉ DU SPORT

SUSCEPTIBILITÉ INDIVIDUELLE  
AU  
RISQUE DE LÉSION DU LCA

Septembre  
2019

## LIGAMENT CROISÉ : ET SI TOUT ÉTAIT DÉJOUÉ D'AVANCE ?

Vous savez on s'est tous dit un jour, « le sport il a ça dans la peau », ou encore « lui il est trop fragile ». Et si en fin de compte ce n'était pas lié au hasard ? Héritons-nous de nos capacités ou de nos susceptibilités à se blesser? Existe-t-il des prédispositions génétiques à contracter des lésions musculaires? Des lésions du ligament croisé? De l'appareil tendineux?



La génomique du sport est une science nouvelle, en plein essor, et supportée par un nombre de publications scientifiques considérables. En 1986, les premières études expérimentales sur l'effet des facteurs génétiques sur la réponse à l'entraînement, se sont basées sur la réponse à l'entraînement de paires de jumeaux monozygotes et dizygotes (Bouchard et coll.) En 1992 aux États-Unis, l'étude sur 855 sujets, Heritage (Health Risk Factors Exercise Training and Genetics) met en évidence le rôle des facteurs génétiques dans l'hétérogénéité de la capacité aérobie en réponse à l'entraînement physique. En 2013, plus de 400 publications rien que pour deux gènes, à savoir l'ACE et L'ACTN3. Il nous est dit parallèlement:

- 60% de la capacité physique serait héréditaire.
- Les facteurs génétiques expliquent entre 60 et 80 % de la variance de la masse musculaire de base.
- L'héritabilité de la capacité serait entre 70 et 90 % pour la puissance anaérobie selon les différents auteurs (Komi et coll; Simoneau et coll; Bouchard et coll).

## LES SUJETS

A

INTRODUCTION

B

GÉNOMIQUE ET SUSCEPTIBILITÉ AUX BLESSURES : TOUS ÉGAUX  
MAIS DIFFÉRENTS ?

C

GÉNOMIQUE ET SUSCEPTIBILITÉ AUX LÉSIONS DU LCA

D

COMPORTEMENT VOLUMÉTRIQUE DU LCA EN LONGITUDINAL

E

IMPLICATIONS PRATIQUES / CONCLUSION

De fil en aiguille, les laboratoires développent des systèmes d'analyses génétiques non pas pour diagnostiquer des maladies mais des prédispositions aux blessures ou de niveaux d'adaptations à l'entraînement. Pour faire simple, les chercheurs ont observé que des régions spécifiques de l'ADN peuvent varier d'une personne à l'autre. Ces variations se nomment des polymorphismes. Des associations spécifiques de certains nucléotides sur des gènes peuvent influencer l'activité sportive et les conséquences de ses contraintes. Ses variations, ou signatures génétiques inter-individuelles, appelées polymorphismes, conditionneraient le risque de blessure, la capacité de récupération, la puissance, l'endurance d'un sportif.... Plus de 200 variantes de gènes ont été identifiées comme étant associées aux performances physiques. Et plus de 20 d'entre elles sont même considérées comme propres au statut d'athlète de haut de niveau.

Les références sur l'ACTN3 et l'ACE :

- Tout le monde possède le gène ACTN3. Mais tous ne disposent pas de la même version. Par exemple une partie d'entre nous possède la version R et l'autre partie la version X. La version R produit une protéine appelée l'alpha-actinin 3 que l'on retrouve dans les fibres rapides. La version X ne produit pas cette protéine. La version X sera donc moins rapide, moins explosive et on naît avec la R ou la X.
- Identiquement tout le monde possède le gène ACE qui produit l'enzyme ACE. Celle-ci régule entre autres la pression sanguine. Avec sa version D (délétion) vous aurez de meilleures productions de force et une croissance musculaire plus rapide que dans sa version I (insertion), qui elle est plus associée à une version endurante, souvent retrouvée chez les coureurs de distance (une des études porte sur 64 athlètes de niveau olympique dans la discipline de l'aviron- Gayagav et coll.)

## GÉNOMIQUE ET SUSCEPTIBILITÉ AUX BLESSURES : TOUS ÉGAUX MAIS DIFFÉRENTS ?

Dans un article précédent (cf rubrique speed meeting du site KINESPORT) nous avons rendu accessible une étude sur l'élastine exposant la relation entre le polymorphisme avec un génotype AAELN et la présence de blessures ligamentaires graves (grade 3 – 50% de conjonctif lésé).

La découverte de ces polymorphismes a permis de découvrir des prédispositions à certaines pathologies, par substitution nucléotidiques dans les régions codantes et régulatrices. En somme, le terrain d'un sportif, peut être perturbé par une variation d'intégration de l'organisme, le prédisposant à des risques de blessure. Ainsi par séquençage, on peut aujourd'hui analyser qui est porteur du risque de se blesser à la cheville, au genou, au muscle, au tendon... sans pour l'instant y adjoindre les importants paramètres d'analyses biomécaniques, de charge, de morphologie, de pente osseuse.... Lors d'un d'un autre article à propos du XV de FRANCE (cf rubrique speed meeting du site KINESPORT) nous citons différents exemples :

- Influence de l'alpha-actinin 3 sur l'unité musculo-tendineuse
- Susceptibilité aux lésions du LCA par
  - la signature MMP3 (Sawzuck, 2019),
  - le Génotype GG et allele G adiponectin ( Udomsinprasert 2019),
- Influences entre polymorphismes et entorse de chevilles (1694 cas – Kim SK 2017)
- Lésions musculaires et polymorphisme en allèle C du ESR1 (Kumagai 2019)

Une étude sur 30 joueurs au sein du club de football de Naples nous révèle que l'analyse polymorphique combinée e intégrée des gènes HFE MCT1 COL5A1 ACTN3 et VEGF était un modèle prédictif fortement corrélé avec le nombre de blessures (rubrique infographie du site KINESPORT). Tant d'exemples qui convergent vers une réflexion commune sur le dépistage et les voies de prévention individuelles à développer par la connaissance de ces sensibilités. Ce domaine a besoin de temps, d'études, d'expériences pour avancer et bien entendu il y a toujours des opposants. Il ne faut pas être dogmatique mais restez ouvert aux arguments de chacun.

## GÉNOMIQUE ET SUCCEPTIBILITÉ DE LÉSION DU LCA

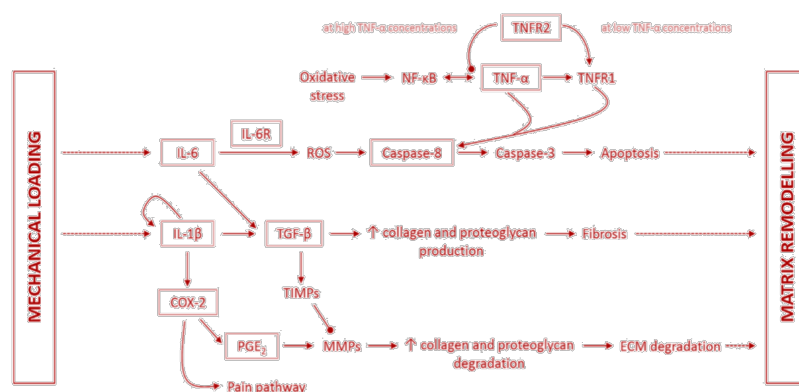
Penchons-nous maintenant du côté du LCA, où justement le sujet des associations entre le polymorphisme et les lésions du LCA sera abordé par le professeur Gérard DINE lors du symposium KINESPORT en janvier 2020. Le nombre de publications sur le sujet croît sur les dernières années et les résultats sont encourageants. Ficek et al., 2014; Khoschnau et al., 2008; Posthumus et al., 2012; 2009; 2010; Stępienn-Słodkowska et al., 2015 ont tous mis en évidence qu'une prédisposition des gènes structuraux était un facteur de risque réel de rupture du LCA.

Plusieurs publications se sont intéressées à l'homéostasie ligamentaire du LCA. Plus précisément, lorsqu'un ligament est soumis à des contraintes, il réagit et s'adapte ou à l'inverse se fragilise. Les chercheurs se sont donc concentrés aux facteurs génomiques pouvant influencer cette (dys)régulation et notamment aux médiateurs angiogéniques pour certains et inflammatoires pour d'autres (Akama and Chun, 2018; Bailey et al., 2012; Catalán et al., 2016; Cox and Erler, 2011; Du et al., 2017; Liu et al., 2018; Millar et al., 2009; September et al., 2011; Thampatty et al., 2007; Yang et al., 2005). Rahim et al. (que l'on retrouve dans beaucoup d'études sur le sujet) a publié dans le Journal of Sports sciences en mai 2017, « Investigation of angiogenesis genes with anterior cruciate ligament rupture risk in a South African population » et conclue après étude sur 198 personnes ( dont 98 atteintes du LCA) sur la relation existante entre le polymorphisme du gène KDR, impliqué dans l'angiogénèse, et son association avec les risques de ruptures du LCA. L'angiogénèse est une réponse physiologique après une contrainte mécanique en intervenant sur le remodelage de la matrice extracellulaire et le maintien de l'homéostasie du tissu. Il est établi que l'angiogénèse augmente après contraintes sur le ligament ou même sa rupture. Beaucoup d'auteurs dans le prolongement ont mis en évidence la relation entre le risque de rupture du LCA et les polymorphismes du VGEFA et KDR (Kinase inter-Domain Receptor), acteurs de l'angiogénèse. Ce même chercheur d'Afrique du Sud, Masouda Rahim, a publié plusieurs études sur l'interaction risque de rupture LCA et

- gène COL5A1 en 2018 (« Interactions between COL5A1 Gene and Risk of the Anterior Cruciate Ligament Rupture »),
- modulateurs de la matrice extracellulaire en 2017 (« Modulators of the extracellular matrix and risk of anterior cruciate ligament ruptures- synthèse d'article disponible dans la rubrique speed meeting du site Kinesport »)

Dans cette dernière, il conclut sur 468 personnes dont 234 avec rupture du LCA, les cascades d'apoptose et de signalisation cellulaire sous l'influence des variants génétiques et leurs associations avec soit le risque de rupture du LCA, soit à l'inverse le remodelage de la matrice et contribuer ainsi au renforcement du ligament. Cette phase est régie en partie par les médiateurs inflammatoires.

Ces médiateurs sont produits par les cellules du tissu conjonctif en réponse aux sollicitations mécaniques répétitives. Les cytokines, telles que les interleukines, jouent un rôle important dans la régulation des voies de signalisation des cellules, avec des niveaux up and down selon la cible et leur niveau d'expression (Tzusaki et al. 2003). Si la réponse inflammatoire est bien régulée, l'effet est positif par adaptation (Yang et al., 2005 ; Cox and Erler, 2011; Rahim et al., 2017), et dans le cas contraire le ligament se fragilisera par la perte des composants de la matrice extra cellulaire qui le composent.



Quelle est l'influence génétique sur le remodelage de la matrice extracellulaire du ligament croisé antérieur ?

Lors d'un remaniement après contrainte ou rupture, les processus inflammatoires impliqués sont accompagnés d'une régulation positive d'interleukine-1B, cytokine pro-inflammatoire, produite par les macrophages dans les tissus lésés. Ils régulent alors l'expression d'autres médiateurs inflammatoires y compris l'interleukine-6, sécrétée également après lésions ligamentaires par les fibroblastes. L'IL-6 est une cytokine dont les niveaux d'expression sont en corrélation avec la sévérité de l'inflammation. Elle est importante dans son rôle apoptotique. Pour agir elle se lie à son récepteur IL-6R codé par le gène IL6R. Ainsi **chaque version différente de ces gènes et de leur séquence aura une influence sur le processus inflammatoire et pro-inflammatoire et dans le prolongement, celui de la cicatrisation.** Les chercheurs ont donc souhaité étudier le mécanisme des gènes codant les interleukines clés, dans ce processus de régulation via la phase inflammatoire et leur implication dans la susceptibilité aux lésions du LCA.

En mars 2019, le Journal of Sports Science and Medicine publie un article de recherche mené entre 2009 et 2016, issu des travaux d'équipes polonaise et tchèque (Lulinska-Kuklik et al.) sur 423 personnes actives dont 229 footballeurs (hommes et femmes) ayant contracté une lésion du LCA sur un pathomécanisme de non contact. Ces équipes avaient déjà montré en 2018 (« The VEGFA gene and anterior cruciate ligament rupture risk in the Caucasian population »), la corrélation entre le polymorphisme VEGFA rs2010963 et le risque ACLR, suggérant que porter cet allèle spécifique C pourrait être un facteur de risque de lésion du LCA. Dans la publication de 2019, ces équipes ont analysées cette fois-ci 4 polymorphismes spécifiques. Ils découvrent dans un premier temps que le polymorphisme du gène IL6 rs1800795 est associé de manière significative à la rupture du LCA, alors que les 3 autres ne le sont pas. Les auteurs concluent en s'exprimant sur le besoin d'analyser non pas de manière individuelle les polymorphismes mais plusieurs variants génétiques en même temps (comme l'étude du Napoli), c'est-à-dire à travers une **approche d'évaluation polymorphique intégrée**. Par ailleurs ils suggèrent qu'un autre aspect important de la lésion sportive musculo-squelettique peut également être **lié à des facteurs épigénétiques pouvant affecter les niveaux de transcription et susceptibles de modifier de manière significative l'effet du génotype sur le phénotype** (El Khoury et al., 2018). Par conséquent, dans les futures études, les facteurs épigénétiques devraient être considérés comme un modificateur potentiel du génotype lors de l'évaluation du risque de lésions du LCA.

Une publication de Suijkerbuijk et al. dans le Journal of Science and Medicine in Sport en juillet 2019, avait pour objectifs d'investiguer l'effet fonctionnel du polymorphisme génétique de l'inflammation sur les composants de la matrice extracellulaire dans le cadre des susceptibilités des atteintes du LCA et d'en déduire des implications pratiques. Nous savons que la capacité au LCA à maintenir l'intégrité de sa matrice est indispensable pour se protéger des charges mécaniques et prévenir de ses éventuelles ruptures. Comme vu précédemment, le processus inflammatoire créé par les contraintes, active les voies de remodelage et ainsi renforce ou maintient l'homéostasie de la matrice. Par cette boucle, **il n'est pas surprenant d'apprendre que des polymorphismes sur des acteurs intervenants sur cet environnement inflammatoire puissent contribuer dans un sens comme dans l'autre au renforcement ou à la fragilisation du ligament.** Plusieurs publications ont déjà montré l'association entre les signatures des gènes des différents collagènes résultant du remodelage et la susceptibilité aux lésions du LCA. Il existe des cytokines pro-inflammatoires (Interleukin IL1B) qui sont encodés pour agir sur la régulation des métalloprotéinases matricielles, afin de réguler la dégradation spécifique des éléments de la matrice, tels que le collagène V et X. De plus, IL1B induit sa propre expression mais aussi celles d'autres cytokines comme IL-6. Comme expliqué plus haut vous avez dès lors plusieurs versions selon les individus.

- Celle de l'allèle C du IL-1B, qui augmente alors son propre niveau d'expression et va dégrader la matrice en fragilisant le ligament.
- Celle de l'allèle G d'IL-6 qui affecte la production des composants de la matrice
- Celle de l'allèle A de IL6-R (récepteur) qui va avoir également un rôle dans la fragilisation du ligament.

Pour aller plus loin, l'équipe de chercheurs a souhaité comparer une cohorte suédoise (195 personnes) et une cohorte d'Afrique du sud (198 personnes), et leurs associations entre leurs susceptibilités aux lésions du LCA et les polymorphismes des acteurs inflammatoires.



### Qu'ont-ils trouvé ?

Entre autres :

- Qu'il y a des dérivés de fibroblastes avec des hauts risques génétiques selon leur signature
- Que d'autres fibroblastes issus d'autres signatures ne portent pas de risques génétiques
- Que l'expression COL5A1 était diminuée dans la population de fibroblastes à risque.
- Que les cytokines étaient moins exprimées dans la population à haut risque (moins de régulation des métalloprotéinases).

**Les auteurs concluent que les polymorphismes dans IL1B et IL6 peuvent altérer l'expression des structures de la matrice et moduler la susceptibilité aux blessures ligamentaires.**

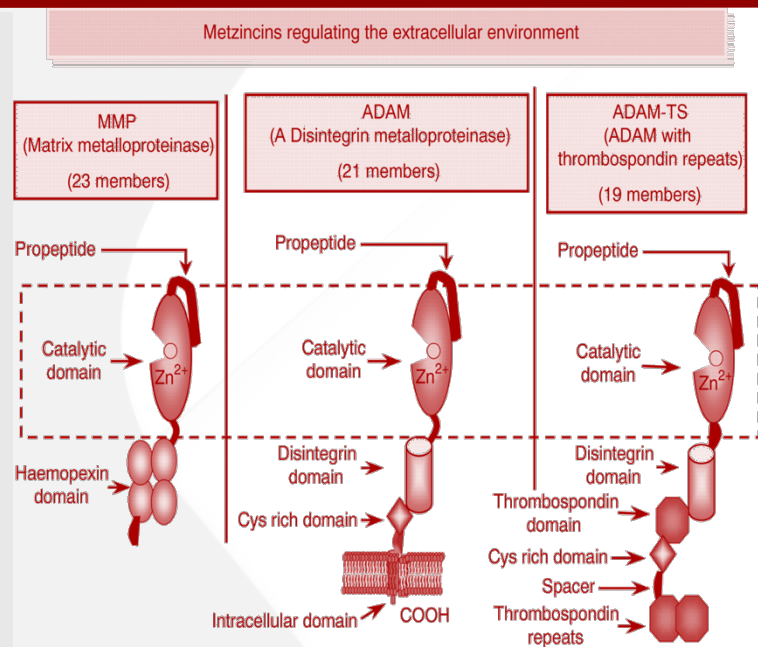
## ENCADRÉ

### Métalloprotéinase matricielle : MMPs.

Ces enzymes jouent un rôle crucial dans le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) en dégradant diverses protéines collagéniques et non collagéniques. Le génome humain encode 4 TIMPs (inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases) naturels, inhibiteurs endogènes des MMPs, pouvant sécréter les composants de la matrice extracellulaire et supprimer la prolifération des cellules endothéliales. Les MMPs, comme les protéoglycans (aggrecan, decorin), les glucoprotéines élastine, ténascine), et les TIMPs jouent un rôle précis dans le maintien de l'intégrité structurelle et biologique du LCA.

Les gènes codant les MMPs et les TIMPs sont mis en jeu dans les lésions musculosquelettiques. (Posthumus et al), les tendinopathies d'Achilles chroniques, (Raleigh et al 2009; Gibbon et al.2017).

En Juillet 2019, Massouda Rahim, toujours lui, dans un travail collectif avec les équipes Lulinska-Kulik, publie dans J Sci Med Sport une étude portant sur une population de 421 personnes actives, dont 229 atteints du LCA lors d'un traumatisme non contact (158 hommes) et 192 nno atteints 107 hommes). « Are MMP3, MMP8 and TIMP2 gene variants associated with anterior cruciate ligament rupture susceptibility? ». Les résultats dévoilent que les polymorphismes de MMP3 est surreprésenté dans le groupe LCA.



**Le raisonnement proposé par les auteurs :** lors de surcharge mécanique répétée, les macrophages infiltrent les tissus environnants du ligament. Les ligamentocytes sont alors exposés à une plus grande quantité de cytokines inflammatoires spécifiques dans le cadre du remodelage de la matrice. À ce jour, le seuil du bon niveau inflammatoire pour induire la reconstitution adaptative de la matrice de celui qui la détériorera reste encore flou. Lors de signatures spécifiques à haut risque, la boucle de régulation est modifiée, l'apoptose est induite, les composants de matrice diminués, et la qualité de la matrice du ligament fragilise de fait la structure. Cette étude relie le calcul d'un modèle in vitro rapproché aux associations statistiques génétiques de deux cohortes de population mais conforte les voies de réflexion actuelle à savoir :

### La susceptibilité des lésions du LCA relèvent de :

- L'association de facteurs extrinsèques et intrinsèques incluant la génétique.
- La majoration de facteurs extrinsèques par défauts gestuels.
- La fragilisation des tissus par adaptations aux contraintes anormales et récurrentes sur la structure.
- La majoration du nombre de contraintes explosives dans les sports pivot-contacts.

## COMMENT SE COMPORTE LE LCA DURANT UNE SAISON DE FOOTBALL ?

En mars 2019, Myrick et al. publient une étude longitudinale dans J Exp Orthop, où son équipe allemande a suivi pendant une année les changements volumétriques du LCA après une saison de football chez 17 jeunes joueuses de compétition. Cette étude est très limitée mais elle demeure pour autant intéressante. En effet, ils observent une augmentation significative du volume moyen du LCA à l'IRM entre l'imagerie en pré-saison et post-saison.

On constate donc bien ici ce que les auteurs suggèrent, à savoir que l'ensemble des contraintes lors d'une saison provoque une adaptation du LCA par son volume. Mais il n'explique pas si cela est positif ou négatif, ni propose une corrélation avec le nombre d'heure d'exposition à l'activité, ni son intensité. Mais, Il y a bien une régulation évolutive.

Remarquons, que l'augmentation de volume est prédominante dans le genou droit, mais moins marquée dans le genou gauche, genou où est relevé le plus d'œdème. Toutes les filles testées ont la jambe dominante à droite.

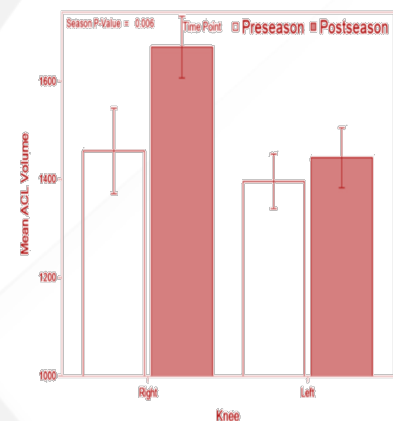
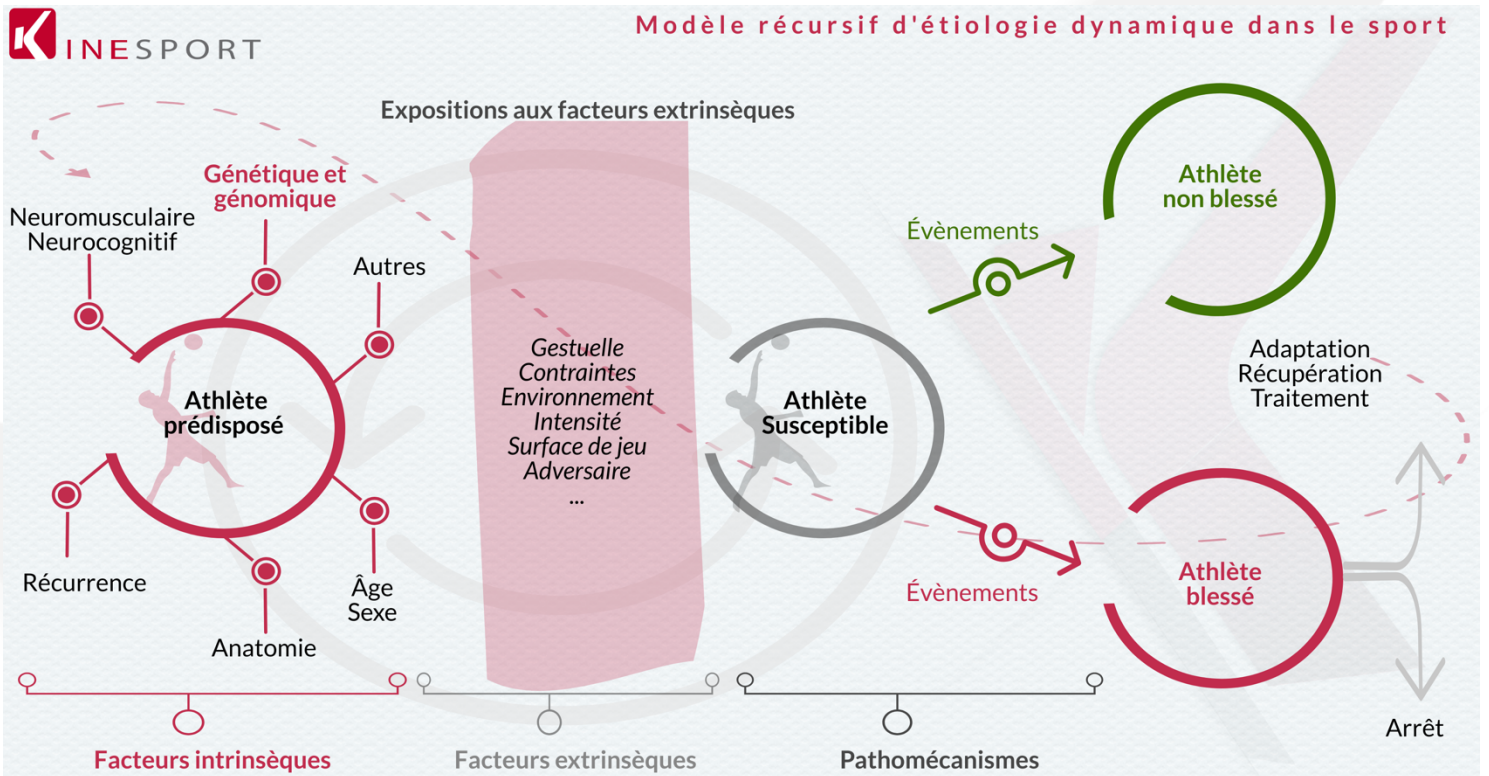


Fig. 2 Mean (± SD) ACL Volume by Knee and Season

## IMPLICATIONS PRATIQUES GÉNÉRALES

- Dépister les sportifs en relation avec des susceptibilités aux blessures permettrait d'organiser de manière individualisée et précise les programmes de prévention.
- Mettre en place une évaluation polymorphique intégrée (analyse des blocs de polymorphismes).
- Une personne portant les polymorphismes en faveur d'une dys-régulation du remodelage ligamentaire post-contrainte devra être sous surveillance.
  - En prévention en corrigeant au maximum les contraintes extrinsèques (biomécaniques, déficits neuro-gestuels, optimisation de la neuro-plasticité..)
  - En prévention par une prise en charge en médecine régénérative.
  - En traitement après une lésion ligamentaire en optimisant son environnement biologique cicatriciel.
- La connaissance des polymorphismes permettra de mieux prescrire les médicaments ou les procédés thérapeutiques, en tenant compte de la génétique du patient. En effet la pharmacogénomique et la pharmacogénétique permettent de mieux maîtriser la réponse aux médicaments.



PROPOSITION D'UN MODÈLE RÉCURSIF D'ÉTILOGIE DYNAMIQUE SPORTIVE - Adapté de Meeuwse et al

## CONCLUSION

Le séquençage génétique individuel est de plus en plus considéré comme une évaluation prédictive fiable sur son association avec les susceptibilités au risque de blessure. Relever les faiblesses par prédisposition génétique des uns peut permettre d'anticiper sur leurs fragilités, dans un contexte d'évaluation globale des risques intrinsèques et extrinsèques (bilan gestuel, COD, analyse anatomique telle que la pente tibiale, analyse des marqueurs biologiques neuraux et de connectivité cérébrale, force...). La sommation de ces informations nous permettra dans les années à venir de définir les niveaux de profil à risques des sportifs face à nous et le niveau de programme de prévention en regard à proposer. Par ailleurs, avec l'affinement des connaissances sur les phases inflammatoires et pro-inflammatoires, nous serons en mesure de définir qui sera susceptible de dégrader ses qualités ligamentaires du fait des variants génétique. Une approche multidisciplinaire renforcée avec des médecins experts en génomique, des thérapeutes en médecine régénérative et des acteurs de terrain se dessinent comme indispensables dans les années à venir.

Enfin, nous pouvons réfléchir par ces nouvelles connaissances sur la possibilité de « renforcer » un ligament sain par loading adapté accompagné ou non de procédé thérapeutique de médecine régénérative. Mais à ce jour rien n'est prouvé tant en matière de résultat que de faisabilité.



## VISIONS

*Kinesport collabore depuis plus de 10 ans avec le professeur DINE sur le sujet du dopage, de la génétique, des performances et de la génomique. Depuis plusieurs années nous échangeons avec le laboratoire neuro-myogène de Lyon et appliquons une veille scientifique très dense sur le sujet. Parce que nous sommes convaincus que la génomique de la performance et des susceptibilités aux blessures va se développer, et nous apporter une aide complémentaire dans les observables de nos patients, nous souhaitons informer l'ensemble de nos confrères sur les connaissances actuelles sur le sujet.*



### QUESTION

À partir du moment où l'on peut dépister ces susceptibilités d'ordre génétique, peut-on envisager un traitement de type thérapie génique ?

Venez poser la question au Professeur DINE au prochain symposium.



### ARTICLES

PROFESSEUR GÉRARD  
DINE

<https://www.kinesport.info/attachment/1530109/>



### LIVRE

Suivi biologique du sportif:  
Mesures biologiques,  
pathologies, passeport  
biologique de l'athlète,  
génomique. - Patrick Laure,  
Gérard DINE. 2018 – ELSEVIER

## LIGAMENT CROISÉ : et si tout était déjoué d'avance

La prévention des troubles musculo-squelettiques dans le sport est un sujet très populaire tant le nombre de pathologies et ses conséquences sont importants. Beaucoup d'actions sont menées avec finalement des résultats qui restent discutables.

Dans le cadre des découvertes dans le segment de la génétique, des chercheurs ont découvert qu'en génomique, des variants génétiques pouvaient préconfigurer des sportifs aux lésions. On appelle cela « une susceptibilité à... ». Ce document a été réalisé à travers les dernières publications sur le sujet de l'association des polymorphismes et les risques de lésion du LCA.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) E. Lulinska Kuklik, M.Rahim, W.Moska, et al. Are MMP3, MMP8 and TIMP2 gene variants associated with anterior cruciate ligament rupture susceptibility? *J Sci Med Sport* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.01.014>
- 2) Ewelina Lulinska-Kuklik Ewelina Maculewicz, Waldemar Moska et al. Are IL1B, IL6 and IL6R Gene Variants Associated with Anterior Cruciate Ligament Rupture Susceptibility? *J Sports Sci Med* 2019 Mar; 18(1): 137-145.
- 3) Collins M, September AV, Posthumus M. Genetic influences on anterior cruciate ligament injury, in the anterior cruciate ligament, 2nd ed., Prodomos Chadwick C, editor, Elsevier, 2018, 8–12. e1. *Journal of Sports Science and Medicine* (2019) 18, 137-145
- 4) Khoschnau S, Melhus H, Jacobson A et al. Type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. *Am J Sports Med* 2008; 36(12):2432–2436. <http://dx.doi.org/10.1177/0363546508320805>.
- 5) Ficek K, Cieszczyk P, Kaczmarczyk M et al. Gene variants within the COL1A1 gene are associated with reduced anterior cruciate ligament injury in professional soccer players. *J Sci Med Sport* 2013; 16(5):396–400. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2012.10.004>.
- 6) O’Connell K, Knight H, Ficek K et al. Interactions between collagen gene variants and risk of anterior cruciate ligament rupture. *Eur J Sport Sci* 2015; 15(4):341–350. <http://dx.doi.org/10.1080/17461391.2014.936324>.
- 7) Stepien-Słodkowska M, Ficek K, Maciejewska-Karłowska A et al. Over representation of the COL3A1 AA genotype in Polish skiers with anterior cruciate ligament injury. *Biol Sport* 2014; 32(2):143–147. <http://dx.doi.org/10.5604/20831862.1144416>.
- 8) Posthumus M, September AV, O’Cuinneagain D et al. The COL5A1 gene is associated with increased risk of anterior cruciate ligament ruptures in female participants. *Am J Sports Med* 2009; 37(11):2234–2240. <http://dx.doi.org/10.1177/0363546509338266>.
- 9) Posthumus M, September AV, O’Cuinneagain D et al. The association between the COL12A1 gene and anterior cruciate ligament ruptures. *Br J Sports Med* 2010; 44(16):1160–1165. <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.2009.060756>.
- 10) Posthumus M, Collins M, van der Merwe L et al. Matrix metalloproteinase genes on chromosome 11q22 and the risk of anterior cruciate ligament (ACL) rupture. *Scand J Med Sci Sport* 2012; 22(4):523–533. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01270.x>.
- 11) Posthumus M, September AV, O’Cuinneagain D et al. The COL5A1 gene is associated with increased risk of anterior cruciate ligament ruptures in female participants. *Am J Sports Med* 2009; 37(11):2234–2240.
- 12) Stepien-Słodkowska M, Ficek K, Kaczmarczyk M et al. The variants within the COL5A1 gene are associated with reduced risk of Anterior Cruciate Ligament Injury in Skiers. *Journal of Human Kinetics* - volume 45/2015
- 13) Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and COL5A1 gene are associated with reduced risk of anterior cruciate ligament injury in skiers. *J Hum Kinet* 2015; 45(1):103–111. <http://dx.doi.org/10.1515/hukin-2015-0011>.
- 14) Raleigh SM, van der Merwe L, Ribbans WJ et al. Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: possible interaction with the COL5A1 gene. *Br J Sports Med* 2009; 43(7):514–520. <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.2008.053892>.
- 15) Gibbon A, Hobbs H, van der Merwe W et al. The MMP3 gene in musculoskeletal soft tissue injury risk profiling: a study in two independent sample groups. *J Sports Sci* 2017; 35(7):655–662. <http://dx.doi.org/10.1080/02640414.2016.1183806>.
- 16) Collazos J, Asensi V, Martin G et al. The effect of gender and genetic polymorphisms on matrix metalloproteinase (MMP) and tissue inhibitor (TIMP) plasma levels in different infectious and non-infectious conditions. *Clin Exp Immunol* 2015; 182(2):213–219. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12686>.

- 17) Malila S, Yuktanandana P, Saowaprut S et al. Association between matrix metalloproteinase-3 polymorphism and anterior cruciate ligament ruptures. *Genet Mol Res* 2011; 10(4):4158–4165. <http://dx.doi.org/10.4238/2011.October.31.1>.
- 18) Rahim M, et al. Modulators of the extracellular matrix and risk of anterior cruciate ligament ruptures. *J Sci Med Sport* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2016.07.003>
- 19) Rahim M, Gibbon A, Hobbs H et al. The association of genes involved in the angiogenesis-associated signaling pathway with risk of anterior cruciate ligament rupture. *J Orthop Res* 2014; 32(12):1612–1618.
- 20) Rahim M, et al. Modulators of the extracellular matrix and risk of anterior cruciate ligament ruptures. *J Sci Med Sport* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsams.2016.07.003>
- 21) Rahim M, Hobbs W, van der Merwe W, Posthumus M, Collins M, September AV, Investigation of angiogenesis genes with anterior cruciate ligament rupture risk in a South African population. *J Sports Sci.* 2018;36(5):551-7.
- 22) Mannion S, Mtintsilana A, Posthumus M et al. Genes encoding proteoglycans are associated with the risk of anterior cruciate ligament ruptures. *Br J Sports Med* 2014; 48(22):1640–1646.
- 23) Ewelina Lulinska-Kuklik, Katarzyna Leźnicka, Kinga Humińska-Lisowska, Waldemar Moska, Monika Michałowska-Sawczyn, Zbigniew Ossowski, Ewelina Maculewicz, Paweł Cięższyk, Mariusz Kaczmarczyk, Wojciech Ratkowski, Krzysztof Ficek, Piotr Zmijewski, Agata Leońska-Duniec. The VEGFA gene and anterior cruciate ligament rupture risk in the Caucasian population. *Biology of Sport*, Vol. 36 No1, 2019.
- 24) Thampatty BP, Li H, Im H-J et al. EP4 receptor regulates collagen type-I, MMP-1, and MMP-3 gene expression in human tendon fibroblasts in response to IL-1 $\beta$  treatment. *Gene* 2007; 386:154–161.
- 25) September AV, Posthumus M, Collins M. Application of genomics in the prevention, treatment and management of Achilles tendinopathy and anterior cruciate ligament ruptures. *Recent Pat DNA Gene Seq* 2012; 6(3):216–223.
- 26) Suijkerbuijk MAM, et al. Functional polymorphisms within the inflammatory pathway regulate expression of extracellular matrix components in a genetic risk dependent model for anterior cruciate ligament injuries. *J Sci Med Sport* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.07.012>
- 27) Karen M. Myrick, Andreas Voss, Richard S. Feinn, Thomas Martin, Bernadette M. Mele and Juan C. Garbalosa. Effects of season long participation on ACL volume in female intercollegiate soccer athletes. Myrick et al. *Journal of Experimental Orthopaedics* (2019) 6:12 <https://doi.org/10.1186/s40634-019-0182-8>
- 28) Raffaele La Montagna, Raffaele Canonico, Luigi Alfano, Enrico Bucci, Silvia Boffo, Leopoldo Staiano, Beniamino Fulco, Enrico D’Andrea, Antonio De Nicola, Patrizia Maiorano, Andrea Chirico, Alfonso De Nicola. Genomic analysis reveals association of specific SNPs with athletic performance and susceptibility to injuries in professional soccer players. *J Cell Physiol.* 2019;1–10.
- 29) Diego Costa Astur, Edilson Andrade, Gustavo Gonçalves Arliani, Pedro Debieux, Leonor Casilla Loyola, Sidney Emanuel Batista dos Santos, Rommel Mario Rodríguez Burbano, Mariana Ferreira Leal, Moises Cohen. The potential European genetic predisposition for non-contact anterior cruciate ligament injury. 2018, *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* <https://doi.org/10.1007/s00167-018-4974-7>

## CONTACT US

---



kinesport  
za du pré de la  
dame jeanne  
60128 plailly  
france



Telephone  
0810821001



E-mail:  
Sec retariat@kinesport.fr