

MÉDECINE



Une expérience unique au monde dans le domaine des scolioses idiopathiques

Les scolioses dites « idiopathiques » représentent un vaste domaine où subsistent d'importantes zones d'ombre. Depuis maintenant six ans, vingt-deux projets de recherche, portant sur l'étiopathologie de cette maladie, c'est-à-dire sur l'origine et le mécanisme d'évolution de ces 70 % de scolioses « structurales », dont la cause n'est pas connue, ont permis de réaliser quelques avancées significatives. Menés par des équipes du monde entier, ces travaux ont en commun d'être financés par la **Fondation Cotrel**, placée sous l'égide de l'**Institut de France**. En décembre prochain, trois nouveaux projets seront lancés. L'occasion de faire le point sur cette expérience unique au monde.

La scoliose

Les scolioses touchent quatre personnes sur cent, dans la proportion de quatre filles pour un garçon. Généralement diagnostiquées dès l'enfance ou à l'adolescence, 85 % d'entre elles sont idiopathiques, le facteur héréditaire jouant un grand rôle dans la transmission de la maladie.



Source : Alain Moreau,
CHU Sainte-Justine, Montréal



Les médecins la qualifient soit de « fonctionnelle », soit de « structurale ». Dans sa première appellation, cette déviation de la colonne vertébrale dans le sens transversal qu'est la scoliose est le plus souvent temporaire et d'évolution bénigne au cours de la croissance. En revanche, quand elles sont qualifiées de « structurales », les scolioses s'avèrent pathologiques. Différentes causes sont à l'origine de ces déviations du rachis. Ainsi certaines de ces scolioses peuvent provenir d'anomalies congénitales par défaut asymétrique de segmentation, de formation ou de soudure d'une ou de plusieurs vertèbres au cours de la vie embryonnaire.

Leur diagnostic nécessite alors un simple examen radiologique dès la naissance. En revanche, si dans d'autres cas une scoliose peut apparaître dans le cadre de l'évolution habituelle d'une maladie connue, parmi d'autres signes cliniques –

comme dans certaines maladies osseuses, neuromusculaires, du tissu conjonctif ou du métabolisme –, dans 70 % des cas la scoliose elle-même représente le signe unique de la maladie, du moins en apparence. Les médecins parlent alors de scoliose « idiopathique », une maladie qui reste mystérieuse faute de connaître ses véritables causes.

📍 Apporter des réponses à de nombreuses questions

Néanmoins, que sait-on au juste de ces scolioses qui sont d'autant plus préoccupantes qu'aucun signe ne permet de prédire leur évolution ? Notamment qu'elles affectent principalement les sujets féminins. Pour autant les spécialistes n'expliquent pas cette inégalité des sexes face à cette maladie. Les médecins savent aussi qu'une prédisposition génétique pourrait contribuer au développement de ces scolioses et que des facteurs endocriniens, métaboliques,

neurologiques ou encore biomécaniques jouent sans doute un rôle dans leur apparition et leur évolution.

Ainsi l'hypothèse neuroendocrinienne qui suppose une déficience de mélatonine – hormone majeure de la glande pinéale - dans l'apparition ou l'évolution d'une scoliose idiopathique, reste particulièrement débattue au sein de la communauté médicale. Face à cette maladie dont l'évolution nécessite parfois un traitement orthopédique, réalisé au moyen de corsets correcteurs, voire dans les cas les plus graves une intervention chirurgicale, beaucoup de questions restent donc sans réponse. Par exemple, comment expliquer que l'évolution de certaines de ces scolioses soit plus rapide ? Quels en sont les mécanismes ? La station verticale bipède de l'espèce humaine joue-t-elle un rôle dans l'apparition et l'évolution de ces scolioses ? Si oui, lequel ? La même question peut être posée à propos du système vestibulaire. C'est pour tenter d'apporter des réponses à ces nombreuses questions que le docteur Yves Cotrel, chirurgien orthopédiste, a créé une fondation unique en son genre qui, depuis six ans, soutient des projets de recherche menés par des équipes du monde entier.

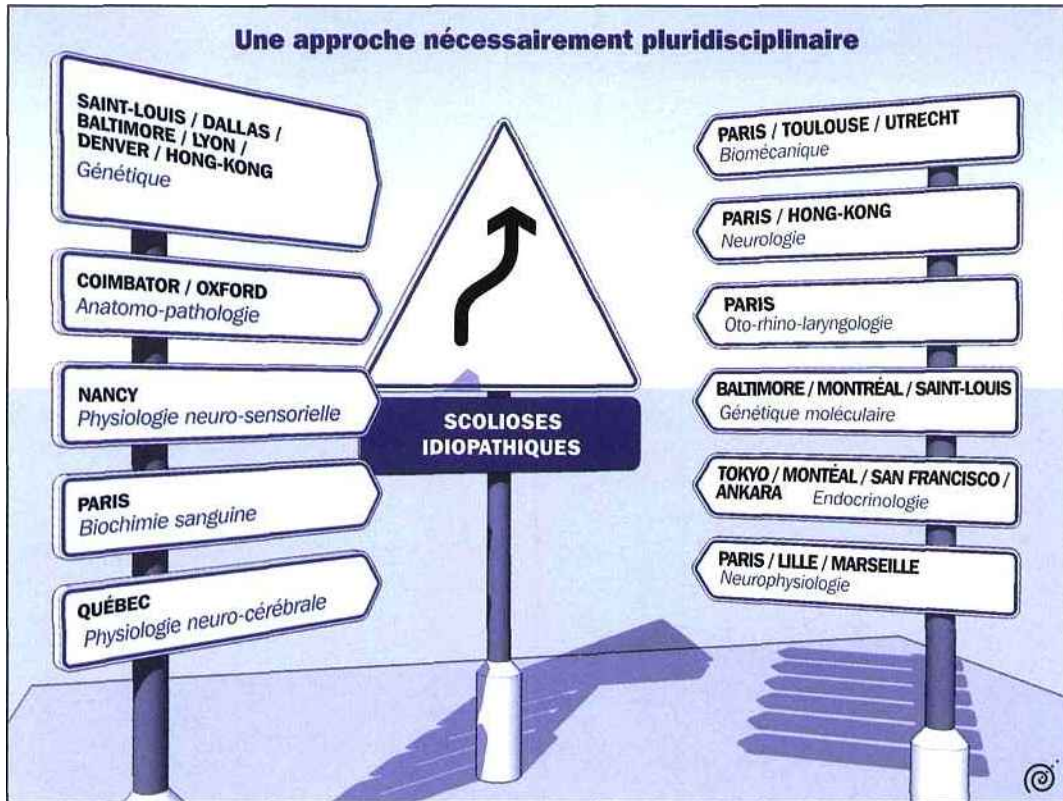
📍 Premiers résultats en génétique et sur la mélatonine

Parmi l'ensemble des travaux lauréats de la fondation, celle-ci en sélectionnant trois ou quatre selon les années, ceux portant sur la génétique sont incontestablement les plus nombreux. Ainsi, dès 2000, est lancé le projet de l'Américaine Nancy Miller, professeur à la *School of Medicine* du *John Hopkins Hospital*, dont les travaux portent sur l'analyse du facteur génétique. Une nouvelle fois lauréate en 2003, celle-ci étudie une

population composée de 202 familles, soit 1 208 individus, un travail qui va permettre de mettre en évidence le rôle de plusieurs chromosomes (1, 6, 8, 9, 16 et 17) dans la scoliose idiopathique familiale.

En 2002, une autre équipe américaine, celle du professeur Carol Wise, du *Seay Reseach Center* au *Texas Scottish Rite Hospital for Children* (Dallas), est sélectionnée par la fondation. Son but est d'identifier les facteurs génétiques de risque dans cette maladie, mais également de comprendre comment ces facteurs prédisposent les enfants à ces scolioses. Des analyses génotypiques et statistiques de 52 familles présentant 122 cas d'enfants affectés, vont conduire à incriminer une région du génome déjà observée. De plus, celles-ci permettent la mise en évidence du rôle d'un nouveau gène « candidat ». Plus récemment, la collecte d'échantillons d'ADN s'est enrichie de 300 familles présentant plus de 550 personnes ayant une scoliose.

Parmi les quatre projets de la « cuvée 2003 », figure celui de l'équipe du professeur Matthew Dobbs, de la *Washington University school of Medicine* de St-Louis, dans le Missouri. Son objectif est de mettre au point une importante base de données de familles atteintes de scoliose idiopathique. L'ADN de plus de 120 familles, comportant plus de 400 membres atteints, a d'ores et déjà été isolé. Aujourd'hui, cette équipe travaille en particulier sur le patrimoine génétique d'une famille dont douze membres sont affectés par la maladie, sachant qu'une famille de cette taille peut statistiquement fournir le lien chromosomique et permettre de se rapprocher de l'identification du gène. Quant au projet du professeur Patrick Edery, de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon, lauréat en 2005, il a pour but de dresser une cartogra-



L'ensemble des projets au regard des disciplines impliquées.

phie génétique visant à identifier les régions chromosomiques dans lesquelles se trouvent les gènes responsables de la scoliose idiopathique dans les familles étudiées. Autre thématique importante parmi les sujets sélectionnés par la Fondation Cotrel, la mélatonine et son rôle dans la scoliose idiopathique. Lauréat en 2000, Masafumi Machida, professeur au sein du département de chirurgie orthopédique de la *Nihon University School of Medicine* de Tokyo, s'est intéressé au rôle de la mélatonine dans l'apparition et la progression de la déformation scoliotique. Il semblerait que l'administration de cette hormone chez certains patients joue un rôle préventif. Lauréat l'année suivante, mais également en 2004, le docteur Alain Moreau, qui dirige le *Bone Molecular Genetics and Musculoskeletal Malformation Laboratory* de l'hôpital Sainte-Justine de Montréal, au Canada, poursuit

des travaux dont l'objectif est d'analyser les voies de signalisation de la mélatonine au niveau des tissus musculo-squelettiques et les profils d'expression moléculaire dans la scoliose idiopathique. Ces travaux ont permis d'ores et déjà de démontrer un défaut dans la transmission de cette hormone au sein de différents types de cellules obtenus de patients souffrant de la maladie. Cette découverte a conduit cette équipe à mettre au point un test de dépistage précoce ne nécessitant qu'une simple et unique prise de sang. Actuellement en phase de validation pour une durée de deux ans, ce test pourrait ensuite, après homologation, être mis sur le marché. Il devrait permettre d'identifier les enfants présentant un risque de développer une scoliose, mais aussi de détecter, parmi les enfants déjà atteints au début de la maladie, ceux chez qui la déformation va fortement progresser au point de devoir recourir à la chirurgie.

Le rôle de l'équilibre postural à l'étude

Un aspect faisant l'objet de travaux de recherche au sein de plusieurs équipes :

- Alain Berthoz, professeur au Collège de France ;
- Sylvette Wiener-Vacher, professeur à l'hôpital Robert Debré (Paris) ;
- Martin Simoneau, professeur à l'université de Laval (Québec) ;
- Jak Chun Cheng, professeur à la *Chinese University of Hong Kong*, lauréat à deux reprises, en 2001 et 2005 ;
- Pierre Lascombes, professeur au service de Chirurgie infantile orthopédique du CHU de Nancy ;
- D' Christine Assaiante, du laboratoire *Plasticité et physiopathologie de la motricité* du groupe Développement et pathologie de l'action du CNRS à Marseille.

Le rôle des fonctions vestibulaires et visuelles, et plus généralement de l'équilibre postural, dans la scoliose idiopathique fait également l'objet de plusieurs projets, chacun d'entre eux traitant de différents aspects (voir encadré).

À la lecture des différents projets sélectionnés depuis 2000, il semble que la Fondation Cotrel, par le biais de son conseil scientifique, ait décidé de mettre à contribution toutes les compétences issues de nombreuses disciplines, un peu comme s'il s'agissait d'attaquer cette sorte de *terra incognita* que reste, tout du moins en partie, cette scoliose idiopathique, de différentes façons et par différents côtés en utilisant pour cela tous les outils disponibles.

Des collaborations internationales tous azimuts

Ainsi, dès la première année, deux des sujets sélectionnés, ceux du docteur Jeremy Fairbanks, du *Nuffield Orthopaedic Center* d'Oxford, en Angleterre, et du professeur Wafa Skalli, du laboratoire de Biomécanique de l'École nationale supérieure des arts et métiers, portaient respectivement sur des aspects anatomopathologiques et biomécaniques de la scoliose, tout comme les travaux du docteur Rajasekaran, du *Ganga*

Hospital de Coimbatore, en Inde.

En 2002, le docteur Jocelyne Enouf, qui dirige une équipe au sein de l'unité 348 de l'Inserm de l'hôpital Lariboisière, a apporté un nouvel éclairage sur l'étiopathologie des scolioses, celui de la biochimie du sang. Avec Robert S. Pashman, professeur au *Cedars-Sinai Medical Center*, en Californie, lauréat en 2003, c'est le rôle de la pression du liquide céphalo-rachidien sur la colonne vertébrale dans la scoliose qui a fait l'objet de travaux. De son côté, Florina Moldovan, professeur à l'hôpital Sainte-Justine de Montréal, lauréate en 2005, a introduit une nouvelle dimension, celle de l'endocrinologie, en entamant une étude sur le rôle des œstrogènes dans la pathogenèse de la scoliose idiopathique de l'adolescent.

Ces travaux financés par la Fondation Cotrel sont également l'occasion d'initier des collaborations entre équipes de pays différents. C'est ainsi qu'en 2004 les professeurs Ralph Marcucio, de l'université de Californie, à San Francisco, et Emre Acaroglu, de *Hacettepe University Medical Faculty* d'Ankara, en Turquie, ont associé leurs compétences respectives dans le cadre d'une étude pilote visant à mettre en évidence le rôle de la concentration des plaquettes dans la scoliose idiopathique. Sur les sept projets présentés en 2006, trois ont été retenus, dont l'un repose sur la collaboration des professeurs Nancy Miller, désormais au *Children's Hospital* de Denver, dans le Colorado, et Nelson Tang, de la *Chinese University* de Hong Kong. Quant aux deux autres lauréats, il s'agit du professeur Matthews Dobbs, lauréat pour la deuxième fois, et du professeur René Castelein du Centre médical universitaire d'Utrecht, aux Pays-Bas.

Jean-François Desessard ●

Pour en savoir plus... :

Centres de compétences :

- *Fondation Cotrel, Paris, Nora Muller-Conte*,
tél . 01 44 41 44 47, fax . 01 44 41 44 25,
mullerconte@fondationcotrel.org, www.fondationcotrel.org
- *Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, Alain Moreau*,
tél . +1 514 345-4931 #3476, fax . +1 514 345-4801,
alain.moreau@recherche-ste-justine.qc.ca,
www.recherche-sainte-justine.qc.ca/fr/chercheurs/106

À lire également :

- www.chu-sainte-justine.org/fr/famille/centre_medias/communiqués_presse/communiqué-5-juin-2006-dr-moreau.aspx
- www.chu-sainte-justine.org/fr/famille/centre_medias/pdf/scoliose-final-francais.pdf