

EDITORIAL : LA PLACE DU MALADE ET DU MÉDECIN TRAITANT DANS LA RECHERCHE DE L'ORIGINE DE LA SCOLIOSE



Docteur Michel Guillaumat
Secrétaire du Conseil scientifique de la Fondation

Depuis l'année 2000, la Fondation Yves Cotrel a ciblé son activité sur la recherche de l'origine de la scoliose idiopathique qui reste, malgré de nombreux travaux publiés à ce jour, encore très mystérieuse. Son objectif est de susciter, d'accompagner et de soutenir financièrement des projets de recherche exclusivement consacrés à ce thème.

Parmi les très nombreux projets qui lui ont été soumis, le Conseil d'administration de la Fondation a retenu, depuis cinq ans, 22 projets de recherche qui ont été validés par le Conseil scientifique pour leur intérêt, leur qualité et leur faisabilité.

Ces projets initiaux ont des orientations très diverses en fonction de la spécialisation très « pointue » des équipes concernées. Ils peuvent néanmoins être classés dans quatre grands chapitres :

- **la biomécanique**, qui étudie la colonne vertébrale au sens large, c'est-à-dire les vertèbres, les disques intervertébraux, les muscles et ligaments périvertébraux, mais aussi le contenu du canal vertébral, moelle, racines nerveuses et la circulation du liquide céphalo-rachidien.

- **la génétique**, tant il est évident que certaines scolioses sont familiales et qu'il est bien probable que des perturbations génétiques jouent un rôle dans cette pathologie.

- **le neuro-sensoriel**, car on sait depuis longtemps que les perceptions oto-labyrinthiques (oreille interne) et oculaires jouent un rôle essentiel dans le contrôle de l'équilibre postural de l'ensemble du corps et de la colonne vertébrale en particulier.

- **la biochimie moléculaire**, qui approche de plus en plus le fonctionnement intime des cellules et leur comportement sous l'action de substances chimiques dont l'action positive ou négative est régulée par des mécanismes complexes influencés par des neurorécepteurs multiples, et au rang desquelles figurent la mélatonine et ses dérivés.

Bien qu'il soit encore beaucoup trop tôt pour conclure, la mise en commun de tous ces travaux de recherche, à l'occasion d'une réunion annuelle sous l'égide de la Fondation, semble montrer, à partir d'orientations initiales très

éloignées les unes des autres, une certaine convergence vers un défaut du contrôle postural, probablement initié par une anomalie génétique, peut-être due à des perturbations neuro-sensorielles, et dérégulé par le cerveau hypothalamique par l'intermédiaire de dysfonctionnement des neurotransmetteurs.

Quelle que soit leur spécificité, les recherches reposent sur l'étude de sujets porteurs de scoliose en comparaison de sujets contrôle exempts de toute anomalie de la colonne vertébrale. Une des grandes difficultés, devant une anomalie constatée, est de savoir si elle est la cause de la scoliose ou sa conséquence. C'est pourquoi le groupe des patients scoliotiques doit être sélectionné très précisément. Il faut exclure les courbures déjà relativement importantes ($>30^\circ$), dont la seule présence pourrait induire des anomalies secondaires qui viendraient brouiller la piste des anomalies primaires, et retenir des scolioses comprises entre 10 et 30° en s'assurant qu'il s'agit bien de scolioses vraies, avec rotation vertébrale et déformation structurale, afin d'éliminer de simples attitudes scoliotiques non pathologiques. Or, en l'absence d'un dépistage systématique, ces scolioses modérées passent souvent inaperçues ou sont considérées comme bénignes, ne nécessitant pas de traitement suivi voire même de surveillance, ce qui est plus grave ! Par ailleurs, la valeur statistique des résultats, indispensable pour aboutir à des conclusions scientifiquement valables, exige avant même le lancement de l'étude, le calcul chiffré du nombre de patients qui devront être étudiés en fonction du résultat recherché.

En raison de ces exigences incontournables, il apparaît que le recrutement des patients en nombre suffisant est un obstacle rencontré par de nombreuses équipes de recherche, pour le bon déroulement de leur étude. Ces équipes n'ont pas de recrutement propre et sont dépendantes d'un réseau de cliniciens spécialistes qui doivent accepter de leur transmettre les renseigne-

SOMMAIRE

Editorial	1
Le mot du chercheur	2
Les nouveaux lauréats	3
Bilan des recherches en cours	4
Message du fondateur	8

ments cliniques et d'inciter les patients présentant les critères retenus à se soumettre aux examens complémentaires indispensables à la poursuite de la recherche étiologique.

Le patient scoliotique occupe évidemment une place centrale dans ces recherches et pourtant sa participation n'est pas bien lourde. Les travaux de recherche s'effectuent en laboratoire à partir de données cliniques et de quelques examens complémentaires simples et peu invasifs. Selon la nature des recherches, il s'agit d'imagerie médicale, de tests cliniques et para-cliniques, de prélèvements biologiques simples qui permettent l'étude génétique (ADN), les plaquettes sanguines, le taux circulant dans le sang ou les urines de tel ou tel composant métabolique. Bien sûr, ces données scientifiques ne permettront pas d'apporter au patient lui-même et dans l'immédiat un bénéfice pour le pronostic ou la conduite thérapeutique de sa déformation, mais si les explications qui sont fournies à lui-même et à sa famille, sont claires et précises quant à l'intérêt potentiel d'une participation

à une telle recherche, il ne devrait pas être trop difficile d'obtenir une adhésion à cette démarche et un consentement à un prélèvement biologique parfaitement ciblé.

Dans ce domaine capital de la recherche de l'origine de la scoliose idiopathique, la place du patient est donc évidemment primordiale, mais sa participation est relativement simple. Sa famille et lui-même doivent comprendre et accepter l'importance de la démarche, même en l'absence de bénéfice direct immédiat. **C'est souligner le rôle du médecin traitant ou du spécialiste qui prend en charge de tels patients.** Ils sont les seuls à pouvoir, par leurs explications précises dans le cadre du climat de confiance établi, inciter tout scoliotique présentant les critères bien définis à l'avance à participer à la résolution de cette énigme fondamentale pour la prévention et le traitement de la scoliose.

C'est la seule façon d'acquiescer, dans un avenir peut-être relativement proche, les connaissances nécessaires pour l'amélioration de la prise en charge de la scoliose idiopathique.

**LE MOT DU CHERCHEUR : LES LAURÉATS DE LA FONDATION YVES COTREL SE REGROUPENT.
UN PAS DE PLUS VERS UNE MEILLEURE COMPRÉHENSION DE LA SCOLIOSE
IDIOPATHIQUE DE L'ADOLESCENT ET LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES
APPROCHES DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES**



Professeur Alain Moreau, Ph.D.
*Laboratoire de génétique moléculaire de l'os
Centre de recherche, Hôpital Sainte Justine
Faculté de médecine, Université de Montréal*

La Fondation Cotrel - Institut de France soutient, depuis sa création en 1999, plusieurs chercheurs et groupes de recherche.

Ces équipes se trouvent aux quatre coins du globe et se sont engagées à résoudre l'énigme de la scoliose idiopathique en identifiant sa ou ses causes afin d'améliorer les traitements et prévenir son développement. Grâce à l'initiative du docteur Yves Cotrel, les lauréats se rencontrent annuellement depuis 2003 à l'Institut de France afin d'échanger leurs résultats scientifiques, partager leurs connaissances et établir des collaborations internationales sous l'égide de la Fondation Cotrel. Ces rencontres scientifiques ont permis de réaliser et d'accélérer certains travaux.

Dans ce contexte, le soutien de la Fondation Cotrel - Institut de France depuis 2002 nous a permis de mettre sur pied un programme de recherche visant à élucider les causes de la scoliose idiopathique de l'adolescent. Notre équipe de chercheurs a mis en place une banque de cellules unique au monde, à partir de biopsies réalisées lors des chirurgies du rachis chez les patients sévèrement atteints de scoliose idiopathique. Nos travaux sur les mécanismes causant la scoliose idiopathique ont permis de découvrir un défaut dans la transmission du

signal d'une hormone appelée mélatonine au niveau des cellules de ces patients scoliotiques. Cette anomalie semble être causée par l'ajout de molécules de phosphates au niveau de petites protéines appelées G inhibitrices (Gi) qui sont normalement associées aux récepteurs à mélatonine. Ces modifications chimiques bloquent l'activité des protéines Gi et empêchent ainsi la transmission du signal de la mélatonine au niveau cellulaire.

Plus récemment, notre équipe a démontré, dans un modèle animal de la scoliose idiopathique, la possibilité de prévenir l'initiation des déformations scoliotiques en inhibant de façon pharmacologique une molécule-clé qui s'accumule anormalement lors d'une carence en mélatonine ou par un défaut de signalisation de la mélatonine. Le rôle joué par cette molécule a également été confirmé par une approche génétique chez un modèle de souris et pourrait éventuellement être utilisé comme marqueur biochimique pour suivre l'évolution de la maladie et constituer une cible pharmacologique d'importance.

Ces résultats nous permettent donc d'envisager pour la première fois, à l'aide d'un test fonctionnel réalisé à partir d'un échantillon de sang, le dépistage précoce des enfants présentant le risque de développer une scoliose, mais surtout d'identifier potentiellement ceux qui développeront une scoliose sévère nécessitant une chirurgie corrective. De plus, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques devrait permettre d'explorer de nouvelles pistes thérapeutiques et la mise au point de composés pharmacologiques visant à réduire et prévenir les déformations scoliotiques.

18 NOVEMBRE 2005 : PRÉSENTATION DES LAURÉATS 2006



Le 18 novembre dernier, dans la Grande Salle des Séances de l'Institut de France, les trois nouvelles équipes de recherche sélectionnées ont été présentées aux donateurs et amis de la Fondation et ont reçu leur diplôme des mains de Monsieur Pierre Messmer, Chancelier de l'Institut et Président de la Fondation.

*Les Lauréats 2006 entourent le docteur Yves Cotrel.
Le professeur Cheng était représenté par le professeur Xia Guo.*



Le premier projet mené par l'équipe du professeur Patrick Edery, à l'hôpital Edouard Herriot à Lyon, est intitulé « **Localisation et identification des gènes responsables des scolioses idiopathiques de l'adolescent** ».

Il sera pris en charge pendant deux ans.

Le deuxième projet, mené par l'équipe du professeur Florina Moldovan, à l'hôpital Sainte Justine à Montréal, est intitulé « **Rôle des œstrogènes dans la pathogenèse de la scoliose idiopathique de l'adolescent** ».

Il sera pris en charge pendant trois ans.



Le troisième projet, intitulé « **Abnormal differential longitudinal growth of vertebral column and spinal cord in adolescent idiopathic scoliosis** », sera mené par l'équipe du professeur Jack Cheng, au *Chinese University Hospital*, à Hong Kong.

Ce projet, sélectionné par le *Research Coordinating Committee* de la *Scoliosis Research Society*, sera pris en charge par la *Cotrel Spinal Research Foundation*, pendant deux ans.

COTREL SPINAL RESEARCH FOUNDATION

La CSRF est la filiale américaine de la Fondation Cotrel. Elle a été créée en novembre 2000 à Memphis (Tennessee) et permet aux donateurs nord-américains de bénéficier des déductions fiscales en vigueur aux États-Unis.

La CSRF soutient des projets de recherche proposés à la Fondation par la Scoliosis Research Society.

Elle organise également des événements, comme la promotion de la «Fondation Cotrel Galerie», au sein du Museum of Modern Spinal Surgery ou encore la diffusion de la version anglaise de l'ouvrage *In the sands of Berck*, dont le fruit de la vente est intégralement destiné aux programmes de recherche soutenus par la Fondation.

BILAN DES RECHERCHES EN COURS



Professeur Pierre Hardouin
Membre du Conseil scientifique de la Fondation

Les travaux scientifiques des équipes soutenues par la Fondation ressemblent à une enquête policière qui pourrait s'intituler « le mystère du rachis scoliotique », et qui mobilise de nombreuses équipes, tant en Amérique du Nord qu'en Europe ou en Asie.

Faire le point sur cette enquête est une lourde tâche, compte tenu d'une telle mobilisation mondiale, et du fait que les chercheurs travaillent simultanément sur 4 pistes principales : mécanique, génétique, neuro-sensorielle et cellulaire.

Pour vous exposer la progression de cette enquête mondiale, je propose d'examiner successivement ces 4 pistes, en récapitulant pour chacune d'elle :

Les indices : Pourquoi les chercheurs ont-ils été conduits à explorer dans cette direction ?

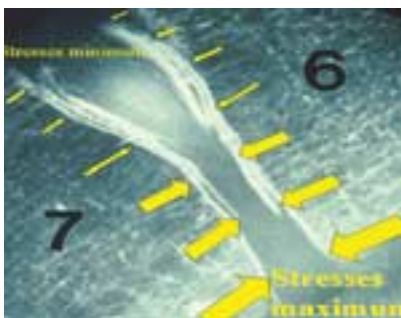
Le suspect : La cause supposée des perturbations.

Le détective : Les chercheurs engagés dans cette direction.

L'endroit où se déroule cette partie de l'enquête.

Le premier bilan des travaux que l'on peut formuler.

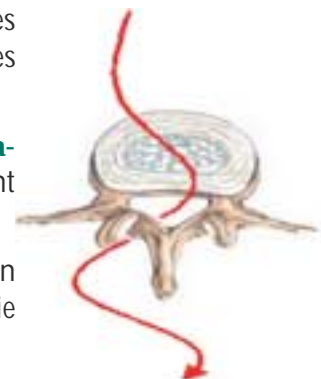
La première enquête nous mène sur une piste d'origine mécanique. Il y a **des indices** évidents, puisque la colonne vertébrale scoliotique est le siège de déformations mécaniques, et d'emblée **un suspect** se présente : le disque intervertébral, accompagné des structures qui l'entourent. Dès l'année dernière **W. Skalli** de **l'Ecole nationale supérieure d'arts et métiers à Paris**, nous a livré le résultat de 3 ans de travail qui ont permis de mettre au point une méthode d'analyse des déformations de la colonne vertébrale, dans les 3 plans de l'espace.



De même **J. Fairbank**, chirurgien à **Oxford**, a coordonné pendant 3 ans une équipe multidisciplinaire qui a étudié le disque en vue de préciser les modifications de pressions discales et les altérations des cellules et de la matrice extra-cellulaire au sein du disque. De plus, des travaux viennent de débiter simultanément à **Los Angeles**, sous la houlette de **R. Pashman**, et en Inde sous la direction de **S. Rajasekaran à Coimbatore**. Ils utilisent tous deux les progrès de l'IRM (imagerie par résonance magnétique) pour étudier les flux du liquide qui circule dans la colonne vertébrale, en vue d'analyser l'irrigation c'est-à-dire la vitalité du disque.

Le bilan que l'on peut faire aujourd'hui de cette première enquête permet de retenir plusieurs points :

- D'une part, nous disposons **d'un nouvel outil** pour analyser les courbures scoliotiques, ce qui pourra peut-être permettre de discerner les scoliozes les plus évolutives.
- D'autre part, la démonstration a été faite qu'il existe **d'importantes perturbations des composants du disque**, et ces perturbations jouent probablement un rôle dans l'aggravation des lésions scoliotiques.
- Enfin, d'autres perturbations, portant sur la **circulation des liquides** au sein de la colonne vertébrale, sont en cours d'étude grâce aux méthodes d'imagerie les plus récentes.



Passons à la deuxième enquête. Elle porte sur les aspects génétiques. **Les indices** sont solides, puisque l'on connaît le côté familial des scolioses, mis en évidence par les études généalogiques. Sont notamment **suspects** les gènes situés sur le chromosome X, en raison de la prédisposition féminine de la scoliose, mais tous les chromosomes sont étudiés.

En 2004, **N. Miller** à **Baltimore** nous a livré le résultat d'un important travail réalisé sur plus de 1000 personnes issues de 200 familles, et elle a pu braquer le projecteur sur de multiples gènes situés sur différents chromosomes qui sont associés à des déformations rachidiennes.

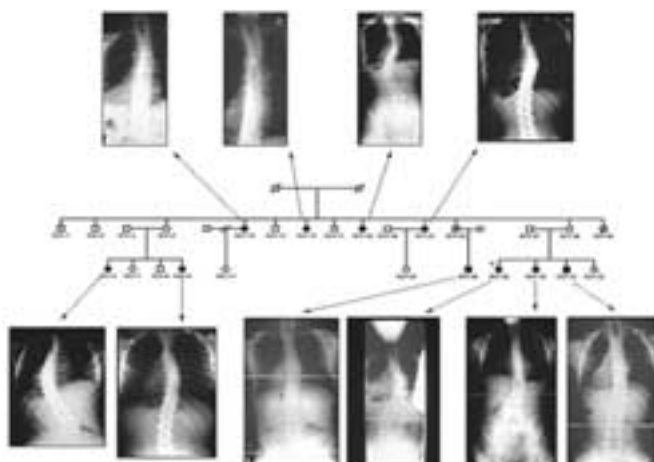


C. Wise à **Dallas** a elle aussi étudié des familles scoliotiques et a pu repérer une mutation qui expliquerait certaines formes de scolioses.



M. Dobbs, à **Saint-Louis**, étudie plus spécifiquement le gène qui *code* pour le récepteur de la mélatonine (nous verrons plus tard pourquoi cette hormone est incriminée dans la scoliose).

Une nouvelle équipe, celle de **P. Ederly** à **Lyon**, qui dispose déjà d'un important matériel génétique, va également aborder cette question, et s'attacher à étudier des familles européennes en complément des familles nord américaines.



Le bilan de ces travaux génétiques est riche.

Il confirme à l'évidence la responsabilité de certains gènes dans la survenue de scolioses, mais il indique que nous sommes loin d'une situation dans laquelle une seule anomalie génétique les expliquerait toutes.

Il faut donc continuer à traquer ces associations complexes et, à partir de là, identifier en aval les perturbations sur les protéines.

Poursuivons avec la troisième enquête, engagée sur une piste que nous allons appeler « neuro-sensorielle » et qui s'appuie sur de **nombreux indices** liés au rôle du rachis en tant qu'axe : la colonne vertébrale est un peu le fil à plomb de notre corps. **La suspicion** se tourne vers l'organe de l'équilibre : notre oreille interne.



S. Wiener-Vacher de Paris a travaillé pendant 3 ans sur les asymétries de réponse entre l'oreille interne droite et l'oreille interne gauche. A l'autre bout du monde à **Hong Kong, J. Cheng** a démontré l'existence d'anomalies chez les scoliotiques dans les relations entre l'équilibre postural et les informations qui parviennent au cerveau sur la position du corps dans l'espace. Les études se déroulent dans des conditions permettant de distinguer les différents facteurs qui influent sur l'équilibre, tels que la vision ou la position des pieds. A **Nancy**, l'équipe de chirurgie orthopédique de **P. Lascombes** s'est associée à l'unité Inserm 420 pour étudier également les troubles du contrôle postural dans les scolioses, en se servant d'un dispositif très proche de celui de Hong-Kong.

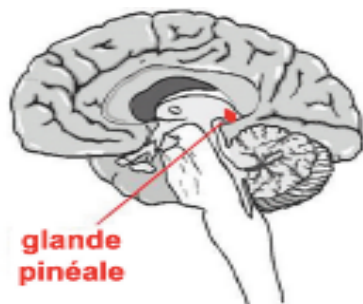
A. Berthoz, au Collège de France et l'équipe de **D. Rousié**, clinicienne à **Lille**, proposent une autre approche orientée vers les asymétries du crâne et de la face. De telles asymétries ont été en effet fréquemment repérées chez les scoliotiques par cette équipe, qui a mis en évidence, au sein de l'oreille interne des anomalies des canaux semi-circulaires.



Ces travaux sont complémentaires de ceux menés au **Canada** par **M. Simoneau**, qui démontre une moins bonne intégration des informations provenant de ces canaux semi-circulaires. Depuis cette année, l'équipe de **C. Assaïante**, à **Marseille**, travaille également dans cette direction, en s'intéressant plus spécifiquement aux réactions des jeunes scoliotiques face aux oscillations d'un support.

Au total donc, **le bilan** de ces nombreux travaux sur la piste sensorielle, indique des résultats de plus en plus nombreux et convergents, qui confirment l'existence **d'anomalies dans les intégrations sensorielles positionnelles chez les scoliotiques**, avec peut-être une responsabilité plus spécifique des canaux semi-circulaires.

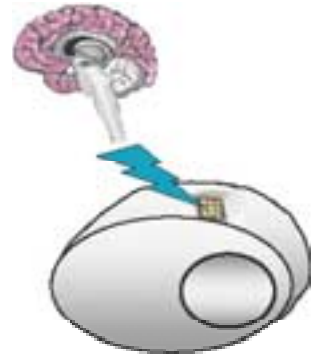
Nous arrivons à la quatrième enquête. Celle-ci porte sur la **messagerie cellulaire**, c'est-à-dire la communication entre les cellules. **Les indices** sont bien connus depuis quelques années grâce aux travaux de M.J. Thillard et J. Dubousset, qui ont démontré le rôle de la glande pinéale (petite glande encore appelée « épiphyse », située au milieu du cerveau) dans la survenue de scolioses chez l'animal. Soumise aux influences de la lumière la glande



pinéale est notre horloge interne, et elle sécrète une hormone, la mélatonine, qui peut être regardée comme **un suspect** de choix dans notre enquête. La mélatonine circule dans le sang, puis parvient aux cellules où elle actionne en surface un récepteur spécifique.

M. Machida, au **Japon**, a travaillé plusieurs années sur ce sujet et a confirmé les anomalies de sécrétions de la mélatonine chez les scoliotiques. Il a démontré dans quelles conditions l'ablation de la glande pinéale provoque la survenue d'une scoliose chez l'animal.

A. Moreau, à **Montréal**, est allé plus loin en démontrant que le problème ne se situait probablement pas au niveau de la glande pinéale elle-même, mais dans la transmission de son message, la mélatonine. C'est lorsque la mélatonine parvient à la cellule et qu'elle doit activer son récepteur situé sur la membrane cellulaire pour déclencher une cascade de réactions biologiques, qu'il existe une perturbation.



Un travail complémentaire est mené à **Paris** par **J. Enouf** sur la messagerie membranaire d'une catégorie particulière de cellules, les plaquettes sanguines, qui sont le siège d'anomalies spécifiques. Cette piste semble très prometteuse, et deux autres chercheurs, **E. Acaroglu** à **Ankara** et **R. Marcucio** à **San Francisco**, se sont associés pour traquer les anomalies de plusieurs messagers (dont la mélatonine) dans les plaquettes et les cellules musculaires. Un autre travail enthousiasmant va débiter à Montréal, sous la direction de **F. Moldovan**, avec pour objectif de préciser le rôle des œstrogènes (rappelons le rôle aggravant de ces hormones féminines sur l'évolution des scoliose) et de comprendre les interactions entre œstrogènes et mélatonine.

La conclusion de cette quatrième enquête est la certitude de l'existence d'anomalies de signalisation cellulaire au cours des scoliose. Ces anomalies concernent la mélatonine et son récepteur, peut-être en interaction avec les œstrogènes. Ces perturbations offrent la perspective de tests diagnostiques et d'indicateurs d'évolutivité des scoliose.

C'est le point fait sur ces 4 enquêtes menées dans le monde entier, par de nombreuses équipes différentes, qui confirme l'ampleur de la mobilisation, et souligne à la fois l'énergie et la rigueur scientifique des équipes impliquées. De plus - et c'est un aspect essentiel dans la démarche de la Fondation - ces équipes font l'effort de se rencontrer, de comparer et de mettre en commun leurs résultats. Au cours du mois de novembre 2005, elles se sont réunies à l'Institut de France pendant deux jours, pour des échanges interdisciplinaires particulièrement fructueux. C'est cette synergie au niveau mondial qui permettra de progresser dans l'étude de la question fondamentale à laquelle s'est attachée la Fondation : **la cause de la scoliose idiopathique.**



Les participants à la réunion scientifique du 17 novembre 2005 entourent Monsieur Pierre Messmer, Président de la Fondation et les membres du Conseil d'administration.



LE MOT DU FONDATEUR

L'année 2006 marque le sixième anniversaire de la création de la Fondation.

Au terme de cinq années d'activité, le bilan peut aussi s'exprimer en chiffres. 54 projets de recherche sont parvenus à la Fondation, en provenance de 11 pays : Canada, Chine, Corée du Sud, Egypte, États-Unis, France, Grande-Bretagne, Hongrie, Japon, Russie, Turquie

22 d'entre eux, répartis en 18 unités de recherche, ont été retenus et pris en charge pour une durée habituelle de 3 ans, dans 11 disciplines différentes, mobilisant plus de 60 chercheurs.

Chaque année, à l'Institut de France, l'ensemble des chercheurs soutenus par la Fondation depuis sa création, ainsi que les nouveaux lauréats, se réunissent avec le Conseil scientifique pour discuter des travaux en cours. Les études spécifiques se renforcent et se complètent les unes les autres. Patiemment, le puzzle se reconstitue. Les amis et donateurs qui viennent apporter leur soutien et leur engagement sont de plus en plus nombreux. C'est une équipe exceptionnelle réunissant patients, donateurs et chercheurs qui se développe dans le cadre de la Fondation.

Les efforts de tous se conjuguent.

Je suis convaincu qu'ils permettront dans un avenir peut-être prochain, d'atteindre le but fixé, c'est-à-dire de prévoir l'évolution et de prévenir l'apparition des scolioses idiopathiques, ces déformations de la colonne vertébrale qui atteignent tant d'enfants à travers le monde et qui, dans l'ignorance où nous restons encore de leurs causes, nous obligent à imposer à nos patients les contraintes lourdes et prolongées d'un traitement orthopédique ou chirurgical.

Ce sera le résultat d'un travail à la fois individuel et collectif, pluridisciplinaire et international, que nous voulons exemplaire.



Yves Cotrel

Voici la représentation des éléments mis en place par la Fondation à ce jour : une cible, la scoliose idiopathique, cernée par 11 pistes comportant 22 projets, mobilisant à travers le monde 18 unités de recherche. Les anneaux rouges qui les relient marquent les réunions de synthèse. Les cercles concentriques se rapprochent chaque année un peu plus de la cible.

COTREL SPINAL RESEARCH FOUNDATION
established by

INSTITUT  DE FRANCE
FONDATION YVES COTREL

Fund of The Community Foundation of Greater Memphis
c/o Compass - 5100 Wheelis Drive, Suite 107
Memphis, Tennessee 38117, USA
Fax : (901) 762 0014 - Email : cmetcalf@compassfin.com

INSTITUT  DE FRANCE

**FONDATION YVES COTREL
POUR LA RECHERCHE
EN PATHOLOGIE RACHIDIENNE**

Institut de France - 23 quai Conti

75270 Paris Cédex 06, France

Tel : + 33 1 44 41 44 47 / Fax : + 33 1 44 41 44 25

Courriel : mullerconte@fondationcotrel.org

www.fondationcotrel.org