

LA GÉNÉTIQUE PEUT-ELLE NOUS AIDER À COMPRENDRE LA SCOLIOSE IDIOPATHIQUE ?

Ederly P,^{1,2} Biot B,³ Bernard JC.⁴

Résumé

La compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires mis en jeu dans la scoliose idiopathique proviendra de la combinaison d'approches scientifiques multiples, incluant des méthodes de cartographie génétique et de clonage positionnel. A ce jour, de très nombreuses pistes ont été proposées pour tenter de comprendre les mécanismes conduisant à la scoliose idiopathique. En particulier, des études fonctionnelles in vitro récentes semblent montrer le défaut de certaines protéines impliquées dans la voie de signalisation de la mélatonine. Ces données nouvelles prendront toute leur importance lorsque les gènes impliqués dans la scoliose idiopathique seront cartographiés sur le génome. En effet, dès que cette étape sera franchie, une stratégie de type gène candidat pourra être mise en place pour identifier les gènes responsables. Des stratégies de diagnostic moléculaire prédictif pourront être rapidement envisagées dès lors que les défauts moléculaires responsables de la scoliose idiopathique auront été identifiés. Ces connaissances permettront d'adapter la prise en charge médicale et ouvriront la voie à une réflexion sur de nouvelles perspectives thérapeutiques.

I - Introduction

La scoliose idiopathique (SI) est une déformation fréquente du rachis, d'étiologie inconnue, due à une rotation des corps vertébraux conduisant à une inclinaison de la colonne supérieure à 10° dans le plan frontal. Cette pathologie touche 0,5 à 3 % de la population à l'âge de 16 ans et constitue un problème majeur de santé publique en raison de ses conséquences fonctionnelles et esthétiques. Bien que la SI soit considérée comme une maladie multifactorielle, une hérédité autosomique dominante à pénétrance incomplète et à expressivité variable est vraisemblable, tout au moins dans un sous-groupe de familles de SI. Les analyses de liaison génétique ont été très peu fructueuses jusqu'à ce jour car les familles de SI sont presque toujours de petite taille alors que l'étude de familles comportant de nombreux individus atteints est nécessaire pour obtenir des résultats statistiquement significatifs.

Ainsi, le Dr B. Biot, le Dr J-C Bernard et moi-même, avons décidé de collecter les informations médicales, les données radiologiques et les échantillons de sang des patients appartenant à des familles multiplex (c'est-à-dire comportant au moins deux individus atteints de SI). Grâce à ce travail débuté en mars 2000, nous avons inclus dans notre étude 432 individus, atteints et sains, appartenant à 52 familles multiplex de SI. Prenant appui sur cette série unique, l'objectif de notre équipe de recherche est d'identifier les facteurs génétiques de la SI.

II - Qu'est ce que la scoliose idiopathique ?

Description clinique

La SI est la forme la plus fréquente de la scoliose. Elle concerne principalement les adolescents et les adultes en bonne santé. L'étiologie de cette pathologie reste, comme son nom l'indique, inconnue à ce jour. Les scolioses congénitales, associées par exemple aux maladies neuromusculaires, aux pathologies du collagène ou à des malformations osseuses, et les scolioses secondaires, qui résultent d'une cause identifiable, comme une tumeur ou une radiothérapie,

sont considérées comme des affections distinctes. En effet, la Scoliosis Research Society définit la SI comme une inclinaison latérale du rachis d'étiologie indéterminée. Par définition, la courbe du rachis dans le plan frontal, comme on l'observe sur une radiographie du rachis debout de face, doit dépasser 10° (1). Bien que le diagnostic soit établi habituellement en considérant un seul plan, la scoliose est en réalité une déformation tridimensionnelle. Elle s'accompagne d'une altération de la cyphose thoracique et de la lordose lombaire physiologiques, conduisant à un diamètre thoracique étroit et à un syndrome respiratoire restrictif. De plus, on observe une rotation des vertèbres, qui modifie également la morphologie de la cage thoracique et aggrave encore le syndrome restrictif. Il est important de noter que la SI est une anomalie de structure du rachis. On doit la distinguer de l'attitude scoliotique, parfois associée à une réduction de taille d'un membre inférieur ou à une inégalité de hauteur des épaules, toujours entièrement réductible. La SI, quelle que soit sa cause, est une déformation qui progresse pendant la croissance de l'enfant - la déformation finale étant d'autant plus sévère que la scoliose a débuté tôt dans l'enfance.

III - Quelle est la prévalence de la scoliose idiopathique ?

Plus de 80 % des scolioses sont considérées comme idiopathiques. La SI est classée selon l'âge de survenue, définissant les scolioses infantiles (de la naissance à l'âge de 3 ans, 0,5 % des cas de SI), juvéniles (de 3 à 11 ans, 10-15 %), et de l'adolescent (à partir de l'âge de 11 ans, environ 85 %). Les études de prévalence donnent des résultats extrêmement variables, pouvant aller d'une prévalence de 160/1000 (2) à 3/1000, principalement en raison de critères de définition de la scoliose variables d'une étude à l'autre. Si l'on considère une courbure de plus de 10° comme nécessaire au diagnostic, la SI a une prévalence approximative de l'ordre de 25/1000 dans la population à l'adolescence (3). Les filles sont plus souvent atteintes que les garçons et près de 3 enfants sur 1000 ont une SI qui nécessitera un traitement spécialisé.

IV - La scoliose idiopathique est-elle une affection curable ?

Lorsque le diagnostic est établi précocement, la SI peut bénéficier d'un traitement par corset, efficace contre la progression de la déformation, l'anxiété et les douleurs du patient. Les formes sévères de SI nécessitent un traitement chirurgical, également très efficace, mais comportant un risque de complications post-opératoires, en particulier de lésions de la moelle épinière. En l'absence de traitement, les patients peuvent présenter des complications respiratoires, d'importantes dorsalgies et une déformation thoracique, qui constituent un handicap fonctionnel et esthétique. Les formes sévères de SI peuvent s'accompagner également d'une diminution de l'espérance de vie

V - Quelles sont les hypothèses actuelles concernant l'étiologie de la scoliose idiopathique ?

a) Physiopathologie

Bien que de très nombreuses études aient porté sur les mécanismes potentiellement responsables de la SI, ils sont restés obscurs jusqu'à présent (4). En effet, de nombreuses études scientifiques ont porté sur des modèles animaux, sur des tissus humains - sang, biopsies...

1. Service de Cytogénétique constitutionnelle, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

2. Equipe d'Accueil 3739 Université Lyon 1, France

3. Service de Réadaptation fonctionnelle Adultes, Centre des Massues, Lyon, France - Service de Réadaptation fonctionnelle Enfants,

- ou encore sur des patients eux-mêmes.

Nous décrivons brièvement l'état de la recherche sur l'étiopathogénie de la SI. Les études du ligament spinal, du disque intervertébral (collagènes, protéoglycanes) ou du muscle péri-rachidien n'ont pas permis d'aboutir à une démonstration claire du rôle éventuel d'un constituant du tissu conjonctif ou du muscle. Cependant, diverses études ont suggéré l'existence d'un défaut de la contraction musculaire dépendante de la myosine et ont mis en évidence une élévation de la calmoduline dans les plaquettes des patients présentant une SI. La calmoduline est un récepteur qui fixe le calcium et qui intervient dans la contractilité du muscle squelettique et des plaquettes. D'autres études, ayant porté en particulier sur le contrôle postural proprioceptif et sur la fonction labyrinthique de patients présentant une SI (études caloriques et électro-nystagmographiques), ont suggéré que certains patients présentent un défaut des voies proprioceptives du système nerveux central ou un défaut du système vestibulaire. De plus, la destruction stéréotaxique de l'hypothalamus postérieur induit une scoliose chez le rat, suggérant que la proprioception joue un rôle dans la SI. Enfin, plusieurs travaux ont montré que la mélatonine, une hormone produite par la glande pinéale, joue un rôle dans la SI. En effet, 100 % des poulets chez lesquels une pinéalectomie a été effectuée développent une scoliose. De plus, la greffe de glande pinéale sous le muscle réduit la proportion de scolioses à 10 % chez ces poulets (5). Une autre étude menée par la même équipe a montré une réduction significative des taux de mélatonine dans des échantillons de sang prélevés toutes les 3 heures chez des patients présentant une scoliose évolutive, par rapport aux patients présentant une scoliose stable ou ne présentant pas de scoliose (6). Cependant, la fonction exacte de la mélatonine, qui jouerait un rôle inhibiteur de la croissance et de la maturation gonadique en bloquant la stimulation sérotoninergique de l'hormone de croissance (GH), reste mal connue. Récemment, une étude *in vitro* effectuée à partir d'ostéoblastes prélevés chez des patients atteints d'une SI, puis cultivés, comparés à des ostéoblastes prélevés chez des individus indemnes, a montré un défaut de la voie de signalisation de la mélatonine (7). Pour conclure provisoirement sur le grand nombre d'hypothèses émises pour comprendre l'étiologie de la SI, nous pensons que le défaut d'un facteur quelconque d'une cascade d'événements restant à identifier, peut jouer un rôle dans la survenue de la SI.

b) Génétique

Études de populations

Plusieurs études de populations ont été menées dans les années 1960. Elles ont montré une incidence augmentée de la SI dans les familles d'un cas index, par rapport à la population générale. L'observation de plusieurs cas de transmission de la SI d'un père à son fils est en faveur d'un mode d'hérédité autosomique dominant. Cependant, encore aujourd'hui, le mode d'hérédité de la SI reste discuté. La majorité des études sont, en fait, en faveur d'une hérédité multifactorielle, qui stipule que des allèles mutants ou des allèles de prédisposition sont requis en combinaison avec des facteurs d'environnement pour franchir le seuil d'expression phénotypique (8). Une étude de 913 cas de SI a montré un sex-ratio de 0,20 (185 garçons atteints/728 filles atteintes) et une proportion de formes familiales de 36,5 % (88 cas familiaux/241 cas de SI, réf.9). Une méta-analyse de la littérature mondiale sur la SI, menée chez des jumeaux monozygotes et dizygotes, a montré une concordance pour la SI chez 73 % (27/37) des jumeaux monozygotes et chez 36 % (11/31) des jumeaux dizygotes (10). Ces données sont clairement en faveur de l'existence d'un substratum génétique à la SI.

Analyse de ségrégation

Une seule analyse de ségrégation est disponible à ce jour. La comparaison, par des méthodes statistiques, des vraisemblances respectives de plusieurs modèles d'hérédité appliqués à 101 familles comportant au moins un individu atteint, était en faveur de la contribution significative d'un gène majeur transmis selon une hérédité autosomique dominante, à pénétrance incomplète dépendante du sexe (30 % chez les garçons et 50 % chez les filles)

et à expressivité variable (11).

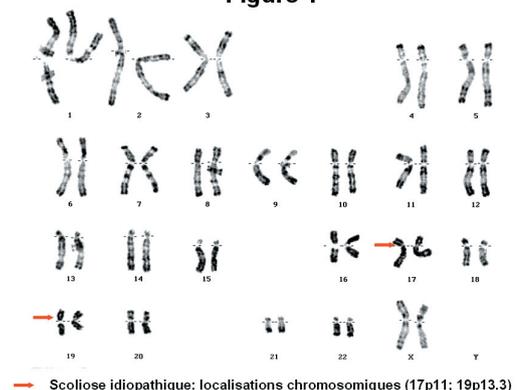
Tentatives d'identification des gènes responsables de la scoliose idiopathique

Plusieurs tentatives d'identification des gènes responsables de la SI ont été publiées à ce jour. On peut les distinguer selon la stratégie utilisée.

La première stratégie consiste en une approche directe de type gène candidat, appliquée à des cas sporadiques ou à des petites familles multiplex de SI, sans étape préalable de localisation génétique par un « tour du génome ». Une inversion péricentrique du chromosome 8, identifiée chez plusieurs patients d'une même famille de SI, a conduit les auteurs à étudier le gène interrompu par l'un des points de cassure de l'inversion, gamma-1 syntrophin, dont le rôle causal n'a cependant pas pu être clairement démontré par cette étude (12). Certains gènes ont également été considérés comme des candidats par leur fonction. Ils ont été séquencés à la recherche de mutations ou d'allèles de prédisposition, ou ont motivé des analyses de liaison génétique (ou des études d'association) avec des marqueurs polymorphes intra-géniques. Une étude portant sur 304 filles atteintes d'une SI a montré qu'un site de restriction polymorphe XbaI situé dans le gène codant pour le récepteur aux oestrogènes semblait être lié à la sévérité de la courbure rachidienne (13). Par contre, aucune évidence de liaison génétique ou d'association n'a été obtenue dans les familles de SI étudiées avec des polymorphismes situés dans COL1A1, COL1A2, COL2A1, Fibrillin5, Elastin et Agrecan, gènes exprimés dans la matrice extra-cellulaire (14-16). Enfin, la recherche de mutations et l'analyse de liaison génétique menées au locus du gène codant pour le récepteur 1A de la mélatonine n'ont pu affirmer le rôle de cette protéine dans la SI (17).

Le second type d'approche a consisté en des études globales du génome par analyse de liaison génétique (« tour du génome ») dans des familles multiplex de SI, grâce à l'étude de marqueurs polymorphes couvrant l'ensemble du génome, dans l'objectif de localiser d'abord la (ou les) région(s) du génome dans lesquelles se trouvaient les gènes responsables, avant d'envisager de les identifier. Des analyses de liaison génétique non paramétriques ou « model-free », c'est-à-dire ne reposant pas sur une hypothèse préalable concernant le modèle d'hérédité, appliquées à un grand nombre de familles comportant un nombre restreint de personnes atteintes, ont suggéré la présence d'allèles de susceptibilité sur les chromosomes 6p, 10q et 18q (18) ; 6, 9, 16 et 17 (19) et X (20). D'un autre côté, des études de liaison paramétriques, c'est-à-dire reposant sur des paramètres d'hérédité définis, appliquées à un petit nombre de familles multiplex comportant un nombre élevé de patients atteints de la SI, ont clairement démontré l'implication du chromosome 17p11 chez une famille italienne comportant 3 générations de personnes atteintes (21) et du chromosome 19p13.3 chez 7 familles apparemment non apparentées mais originaires de la même région du Sud de la Chine (figure 1, réf. 22).

Figure 1



L'ensemble de ces données sont en faveur du caractère multifactoriel de l'hérédité de la SI, et de l'existence d'un sous-groupe de familles dans lesquelles la SI se transmet sur un mode autosomique dominant à pénétrance incomplète et à expressivité variable. Enfin, de nombreux modèles murins sont disponibles, mais aucun n'a permis, à ce jour, d'identifier un gène responsable de la SI (23,24).

VI - Perspectives scientifiques

Les approches génétiques permettront très prochainement d'effectuer des avancées significatives dans la compréhension de la pathogénie de la SI. En effet, les analyses de liaison génétique paramétriques dans des familles multiplex étendues permettront de cibler la recherche sur quelques régions du génome, ce qui facilitera l'identification des gènes responsables. Dans la mesure où la SI se transmet le plus souvent selon une hérédité multifactorielle dans laquelle la combinaison des effets de plusieurs gènes et de facteurs d'environnement conduit à la survenue du phénotype, nous sélectionnerons d'abord un petit nombre de grandes familles multiplex dans lesquelles la transmission du trait délétère est clairement autosomique dominante. En effet, dans ces familles, il existe vraisemblablement un gène majeur qui détermine la survenue du phénotype, ce qui facilitera sa localisation génomique par une analyse de liaison paramétrique, puissant outil statistique d'analyse des génotypes. Ainsi, parmi les 52 familles que nous avons collectées, nous avons sélectionné 4 familles multigénérationnelles de SI dont la structure est suffisante pour envisager une analyse de liaison génétique paramétrique, visant à localiser le gène majeur responsable de la SI, indépendamment dans chacune de ces familles. Les arbres généalogiques de ces familles sont décrits dans les figures 2a et 2b.

Notre programme de recherche permettra ainsi de localiser les régions du génome dans lesquelles se situent des gènes majeurs impliqués dans la SI, première étape vers leur identification. L'objectif ultime de notre équipe de recherche est de mettre en place des stratégies de diagnostic prédictif du risque de survenue et du pronostic de la SI, mais également de développer de nouvelles approches thérapeutiques reposant sur la connaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires intimes responsables..

Références

1. Scoliosis Research Society. 1976. *Glossary of scoliosis terms*. Spine 1: 57-58
2. Brooks HL, Azen SP, Gerberg E, Brooks R, Chan L. Scoliosis: A prospective epidemiological study. J Bone Joint Surg Am. 1975;57:968-72
3. Kane WJ. Scoliosis prevalence: a call for a statement of terms. Clin Orthop Relat Res. 1977; 126:43-6; Shands A, Eisberg H. 1955. The incidence of scoliosis in the state of Delaware: a study of 50,000 minifilms of the chest made during a survey for tuberculosis. J Bone Jt Surg 37A : 1243
4. Ahn UM, Ahn NU, Nallamshetty L, Buchowski JM, Rose PS, Miller NH, Kostuik JP, Sponseller PD. The etiology of adolescent idiopathic scoliosis. Am J Orthop. 2002;31: 387-95
5. Machida M, Dubouset J, Imamura Y, Iwaya T, Yamada T, Kimura J. An experimental study in chickens for the pathogenesis of idiopathic scoliosis. Spine. 1993;18:1609-15
6. Machida M, Dubouset J, Imamura Y, Miyashita Y, Yamada T, Kimura J. Melatonin. A possible role in pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. Spine. 1996;21:1147-52
7. Moreau A, Wang da S, Forget S, Azeddine B, Angeloni D, Fraschini F, Labelle H, Poitras B, Rivard CH, Grimard G. Melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis. Spine. 2004;29:1772-81
8. Riseborough E, Wynne-Davies R. 1973. A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston, Massachusetts. J Bone Jt Surg 55 : 974-982
9. Bonaiti C, Feingold J, Briard ML, Lapeyre F, Rigault P, Guivarch J. Genetics of idiopathic scoliosis Helv Paediatr Acta. 1976;31:229-40
10. Kesling KL, Reinker KA. 1997. Scoliosis in twins. A meta-analysis of the literature and report of six cases. Spine;22:2009-14; discussion 2015
11. Aksenovich TI, Zaidman AM, Zorkol'tseva IV, Tregubova IL, Borodin PM. Segregation analysis of idiopathic scoliosis: demonstration of a major gene effect. Am J Med Genet 1999; 86:389-94
12. Bashiardes S, Veile R, Allen M, Wise CA, Dobbs M, Morcuende JA, Szappanos L, Herring JA, Bowcock AM, Lovett M. SNTG1, the gene encoding gammal-syntrophin: a candidate gene for idiopathic scoliosis. Hum Genet. 2004;115:81-9
13. (noue M, Minami S, Nakata Y, Kitahara H, Otsuka Y, Isobe K, Takaso M, Tokunaga M, Nishikawa S, Maruta T, Moriya H. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and curve severity of idiopathic scoliosis. Spine. 2002;27:2357-62
14. Carr AJ, Ogilvie DJ, Wordsworth BP, Priestly LM, Smith R, Sykes B. Segregation of structural collagen genes in adolescent idiopathic scoliosis. Clin Orthop Relat Res. 1992; 274:305-10
15. Miller NH, Mims B, Child A, Milewicz DM, Sponseller P, Blanton SH. Genetic analysis of structural elastic fiber and collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis. J Orthop Res. 1996; 14:994-9
16. Zorkol'tseva IV, Liubinskii OA, Sharipov RN, Zaidman AM, Aksenovich TI, Dymshits GM. Analysis of polymorphism of the number of tandem repeats in the aggrecan gene exon G3 in the families with idiopathic scoliosis. Genetika. 2002;38:259-63
17. Morcuende JA, Minhas R, Dolan L, Stevens J, Beck J, Wang K, Weinstein SL, Sheffield V. Allelic variants of human melatonin 1A receptor in patients with familial adolescent idiopathic scoliosis. Spine. 2003;28:2025-8; discussion 202918
18. Wise CA, Barnes R, Gillum J, Herring JA, Bowcock AM, Lovett M. Localization of susceptibility to familial idiopathic scoliosis. Spine. 2000;25:2372-80
19. Miller NH, Justice CM, Marosy B, Doheny KF, Pugh E, Zhang J, Dietz HC 3rd, Wilson AF. Identification of candidate regions for familial idiopathic scoliosis. Spine. 2005;30:1181-7
20. Justice CM, Miller NH, Marosy B, Zhang J, Wilson AF. Familial idiopathic scoliosis: evidence of an X-linked susceptibility locus. Spine. 2003;28:589-94
21. Salehi LB, Mangino M, De Serio S, De Cicco D, Capon F, Sempirini S, Pizzuti A, Novelli G, Dallapiccola B. Assignment of a locus for autosomal dominant idiopathic scoliosis (IS) to human chromosome 17p11. Hum Genet. 2002;111:401-4
22. Chan V, Fong GC, Luk KD, Yip B, Lee MK, Wong MS, Lu DD, Chan TK. A genetic locus for adolescent idiopathic scoliosis linked to chromosome 19p13.3. Am J Hum Genet. 2002;71:401-6
23. Giampietro PF, Raggio CL, Blank RD. 1999. Synteny-defined candidate genes for congenital and idiopathic scoliosis. Am J Med Genet Mar 19;83(3):164-77
24. Blanco G, Coulton GR, Biggin A, Grainge C, Moss J, Barrett M, Berquin A, Marechal G, Skynner M, van Mier P, Nikitopoulou A, Kraus M, Ponting CP, Mason RM, Brown SD. The kyphoscoliosis (ky) mouse is deficient in hypertrophic responses and is caused by a mutation in a novel muscle-specific protein. Hum Mol Genet. 2001

Figure 2a

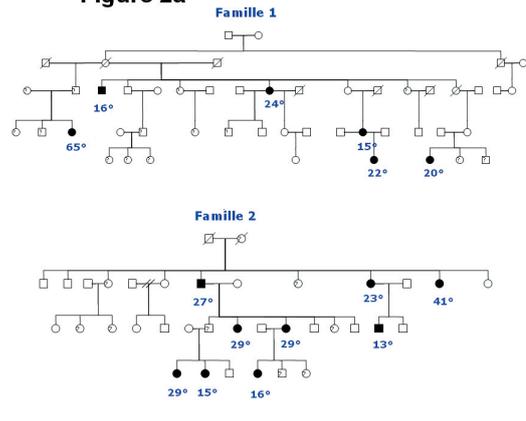


Figure 2b

