



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Mesure du flux de liquide céphalo-rachidien par IRM dans la
scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) : Une étude pilote**

Présentée et soutenue publiquement le 14 avril 2017 à 18h00
au Pôle Formation

Par Lucie D'HULSTER – HOCQUET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur VINCHON

Assesseurs :

Madame le Professeur NGUYEN

Monsieur le Docteur NECTOUX

Madame le Docteur TAQUET

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur CATANZARITI

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

Liste des abréviations

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

CaM : Calmoduline plaquettaire

CSF-cN : CerebroSpinal Fluid-Contracting Neuron

DCP : Dyskinésie Ciliaire Primitive

Gi : Guanine nucleotide-binding protein

hpf : heures post fécondation

IMC : Indice de Masse Corporelle

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

SIA : Scoliose Idiopathique de l'Adolescent

SNC : Système Nerveux Central

VNU : Variants Nucléotidiques Uniques

Table des matières

Remerciements

Liste des abréviations

Table des matières

Liste des tableaux et des figures

RESUME	1
INTRODUCTION	3
I. La scoliose idiopathique de l'adolescent	3
A. Définition.....	3
B. Epidémiologie.....	5
C. Classifications des scoliose idiopathiques.....	5
1. Classification selon l'âge.....	5
2. Classification selon la topographie.....	6
a) Scoliose à courbure principale unique.....	6
b) Scoliose à double courbure principale.....	9
3. Classification selon l'angle de Cobb.....	10
D. Etiologies des scoliose idiopathiques de l'adolescent.....	11
1. Facteurs extrinsèques.....	11
2. Facteurs intrinsèques.....	16
II. Etiologies des SIA : découvertes récentes	19
A. Etude de l'équipe du Professeur Patrick EDERY : New disease gene location and high genetic heterogeneity in idiopathic scoliosis.....	19
B. Etude de l'équipe du Docteur Schunmoogum A. PATTEN : Functional variants of POC5 identified in patients with idiopathic scoliosis.....	20

C. Etude de l'équipe du Dr GRIMES : Zebrafish models of idiopathic scoliosis link cerebrospinal fluid flow defects to spine curvature.....	26
III. Ciliopathies.....	31
A. Structure ciliaire et fonction.....	33
B. Flux de LCR et cellules épendymaires.....	37
C. Cellules CSF-cN.....	39
D. Ciliopathies et scoliose.....	43
1. Scoliose et cil primaire des ostéoblastes.....	43
2. Scoliose et syringomyélie ou hydromyélie.....	45
IV. Hypothèse.....	48
V. Objectifs de l'étude.....	49
MATERIEL ET METHODES.....	50
I. Incidence des scolioses idiopathiques de l'adolescent chez les patients porteurs de dyskinésie ciliaire primitive.....	50
II. Population.....	53
A. Patients.....	53
B. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	54
III. Procédure.....	55
A. L'imagerie de flux.....	55
1. Les séquences vélocimétriques.....	55
2. L'imagerie 3D.....	59
B. Protocole de l'étude.....	59
IV. Analyse des données.....	61
RESULTATS.....	62
I. Caractéristiques de la population étudiée.....	62
II. Résultats IRM.....	63
A. Résultats IRM de flux.....	63

B. Résultats objectifs secondaires.....	68
1. Malformations rénales.....	68
2. Niveau du cône terminal.....	69
DISCUSSION.....	70
I. Discussion et interprétations des résultats des IRM de flux.....	70
II. Discussion et interprétations des résultats secondaires.....	75
III. Limites de l'étude.....	76
IV. Nouvelles pistes.....	76
CONCLUSION.....	78
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	84
ANNEXES.....	92
I. Annexe 1 : Etude de l'équipe du Professeur Patrick EDERY : New disease gene location and high genetic heterogeneity in idiopathic scoliosis.....	92
II. Annexe 2 : Etude de l'équipe du Docteur Schunmoogum A. PATTEN : Functional variants of POC5 identified in patients with idiopathic scoliosis.....	99

Liste des tableaux :

<u>Tableau 1</u> : Récapitulatif des résultats de l'étude de l'incidence des scolioses dans les DCP	52
<u>Tableau 2</u> : caractéristiques de la population.....	62
<u>Tableau 3</u> : Résultats IRM de flux.....	65
<u>Tableau 4</u> : Résultats objectifs secondaire.....	69

Liste des figures :

<u>Figure 1</u> : Mesure de l'angle de Cobb ou angle de courbure.....	4
<u>Figure 2</u> : Gibbosité thoracique droite.....	4
<u>Figure 3</u> : scoliose thoracique droite.....	7
<u>Figure 4</u> : Scoliose thoraco-lombaire gauche.....	7
<u>Figure 5</u> : Scoliose lombaire gauche.....	8
<u>Figure 6</u> : Scoliose cervico thoracique gauche.....	8
<u>Figure 7</u> : Scoliose thoracique droite et lombaire gauche.....	9
<u>Figure 8</u> : Scoliose double courbure thoracique.....	10
<u>Figure 9</u> : Zebrafish.....	21
<u>Figure 10</u> : Zebrafish, wt : normaux, MO-Poc5 : désactivation du gène poc5, Rescue : gène poc5 désactivé + injection d'ARN Poc5 humain.....	22
<u>Figure 11</u> : A. phénotype des zebrafish mutants 3 à 5 jours après fécondation. B. Phénotype axial des zebrafish au stade pubertaire. (50 à 60 jours après fécondation)	23
<u>Figure 12</u> : Hybridation spécifique POC5 in situ.....	24
<u>Figure 13</u> : Le zebrafish ptk7 mutant présente une hydrocéphalie (B), un défaut de concentration de cil (B'). la barre jaune représente l'hydrocéphalie. Le carré vert la zone grossit en microscope électronique.....	27

<u>Figure 14</u> : injection de microsphères fluorescentes au niveau du rhombencéphale des zebrafishs.....	27
<u>Figure 15</u> : Flux de LCR chez le zebrafish ptk7 normal.....	28
<u>Figure 16</u> : Vitesse du flux de LCR en fonction du génotype.....	28
<u>Figure 17</u> : Flux de LCR chez le zebrafish ptk 7 muté, porteur d'une scoliose.....	29
<u>Figure 18</u> : Disparition de l'hydrocéphalie et concentration des cils mobiles normale chez le zebrafish ptk7 mutant ayant bénéficié d'une réintroduction transgénique de ptk7.....	30
<u>Figure 19</u> : Phénotype axial du zebrafish.....	30
<u>Figure 20</u> : Structure ciliaire.....	33
<u>Figure 21</u> : Face ventrale d'un embryon de souris représentant le nœud embryonnaire.....	35
<u>Figure 22</u> : Cellule du nœud embryonnaire.....	36
<u>Figure 23</u> : Schéma d'une coupe du nœud embryonnaire.....	36
<u>Figure 24</u> : Flux de liquide céphalorachidien.....	37
<u>Figure 25</u> : CSF-cN chez le zebrafish.....	40
<u>Figure 26</u> : Schéma représentant les interactions des CSF-cN avec le réseau locomoteur spinal.....	41
<u>Figure 27</u> : Schéma représentatif des fonctions proprioceptives des CSF-cN.....	42
<u>Figure 28</u> : Diagramme de flux.....	51
<u>Figure 29</u> : Cinétique du flux de LCR physiologique au niveau de l'aqueduc.....	58
<u>Figure 30</u> : Cinétique du flux de LCR physiologique en C2-C3.....	58
<u>Figure 31</u> : Logiciel Report Card.....	60
<u>Figure 32</u> : Résultats de l'IRM de flux de la patiente 10.....	64
<u>Figure 33</u> : Vitesses aux pics systoliques du LCR au niveau thoracique.....	66
<u>Figure 34</u> : Vitesses aux pics diastoliques du LCR au niveau thoracique.....	66
<u>Figure 35</u> : Boîte à moustache des valeurs de flux de LCR systolique maximum au niveau thoracique.....	68
<u>Figure 36</u> : Evolution des lignes de courant dans un coude circulaire.....	74

Résumé

Contexte La scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) est une déformation tridimensionnelle du rachis dont l'étiologie n'est pas identifiée. Plusieurs théories ont été explorées mais restent controversées. De récentes études ont mis en évidence des mutations des protéines des cellules ciliées, qui introduites chez le zebrafish sont responsables d'un phénotype de scoliose comparable à la scoliose humaine. Ces cellules jouent un rôle important dans le système nerveux central (SNC); en particulier 2 types de cellules en contact avec le liquide céphalo-rachidien (LCR) : les épendymocytes participant au flux de liquide céphalo rachidien (LCR) soutenant l'homéostasie du SNC et les cerebrospinal fluid-contracting neuron (CSF-cN), neurones ciliés situés dans le canal épendymaire, modulant le réseau locomoteur spinal, qui participe au contrôle postural. Nous avons donc émis l'hypothèse suivante : un dysfonctionnement ciliaire générerait des anomalies de flux de LCR via les cellules épendymaires. Ces modifications du flux du LCR induiraient des anomalies de signalisation au niveau des CSF-cNs, et donc une modulation anormale du réseau locomoteur spinal responsable de la scoliose. L'objectif de cette étude était la réalisation d'un protocole de mesure du flux de LCR en IRM chez les patients porteurs de SIA.

Matériel et méthodes : 13 patients ont bénéficié d'une IRM de flux médullaire entre octobre 2016 et mars 2017.

Résultats Trois patients sur 13 présentaient des anomalies de flux : accélération du flux de LCR en systole (12,3cm/s) et diastole (-9,7cm/s) pour le premier, ralentissement relatif du flux de LCR au niveau thoracique pour la deuxième (2,5 cm/s en T8 et L1), division par 3 du flux de pic systolique entre T3 (2,4cm/s) et T7 (0,8cm/s) pour le troisième. On ne retrouve pas de modifications du flux de LCR secondaire aux courbures du rachis.

Conclusion Nos résultats suggèrent un dysfonctionnement ciliaire chez certains patients porteurs d'une SIA. Cependant ce dysfonctionnement n'est probablement pas limité aux cellules du SNC ; Par exemple un défaut de signalisation de la voie Wnt peut expliquer le dysfonctionnement ciliaire des CSF-cNs mais également des ostéoblastes avec anomalie de réponse biomécanique de l'os aux contraintes. L'évaluation du flux de LCR doit être poursuivie dans l'objectif de mieux comprendre les mécanismes étiologiques de la SIA et de pouvoir en adapter les traitements.

INTRODUCTION

I. La scoliose idiopathique de l'adolescent

A. Définition

La scoliose est une déformation du rachis dont les premières descriptions sont retrouvées dans les œuvres philosophiques, les œuvres religieuses, les mythes et les contes de fées, 3 500 ans avant J-C.

Hippocrate a été le premier à introduire le terme de scoliose (du grec *scolios* qui signifie « tortueux, courbé »), à en expliquer le diagnostic et à réaliser les premiers traitements ⁽¹⁾.

Actuellement, la scoliose est définie comme une déformation tridimensionnelle du rachis ⁽²⁾. On retrouve :

- Dans le plan frontal : une inclinaison latérale du rachis
- Dans le plan sagittal : le plus souvent, une diminution de la lordose lombaire et de la cyphose thoracique rachidienne
- Dans le plan transversal : une rotation vertébrale.

Elle est diagnostiquée cliniquement devant la présence d'une asymétrie du tronc (gibbosité) et confirmée par une radiographie du rachis debout de face en totalité (de la base du crâne au bassin complet inclus) montrant un angle de courbure (angle de Cobb) supérieur ou égal à 10° et une rotation des vertèbres participant à la courbure ⁽³⁾.

L'angle de Cobb est formé par l'intersection des droites qui prolongent le plateau supérieur de la vertèbre supérieure la plus inclinée et le plateau inférieur de la vertèbre inférieure la plus inclinée que l'on appelle vertèbres limites ⁽⁴⁾.

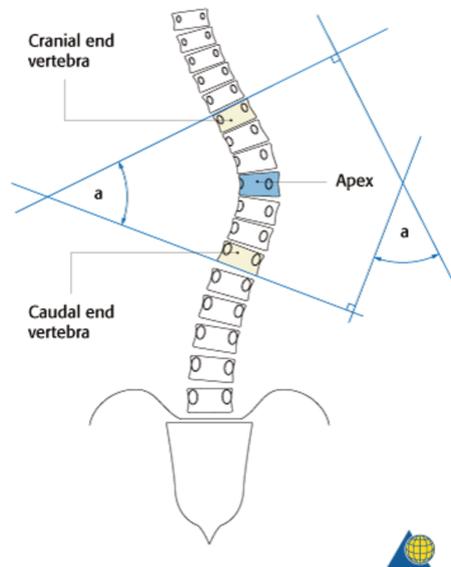


Figure 1 : Mesure de l'angle de Cobb ou angle de courbure.



Figure 2 : Gibbosité thoracique droite.

B. Epidémiologie

La SIA est une pathologie qui touche 0.47–5.2 % de la population des adolescents. Elle affecte plus fréquemment les filles avec un ratio homme/femme de 1/8. Ce ratio augmente avec l'âge ⁽⁵⁾. 90% des SIA présentent des courbures thoraciques droites ⁽⁶⁾.

C. Classifications des scolioses idiopathiques

Il existe différents types de classifications, les plus importantes reposent sur l'âge de survenue de la scoliose, la topographie de la courbure ou l'angle de Cobb.

1. Classification selon l'âge

La scoliose idiopathique est définie en fonction de l'âge de l'enfant au moment du diagnostic. Elle peut être divisée en scoliose infantile, avec un début dans les 3 premières années de vie ; scoliose juvénile, de 4 ans aux premiers signes de puberté, et scoliose de l'adolescent à partir des premiers signes de puberté. Cependant, le Growing Spine Committee of the Scoliosis Research Society et la Pediatric Orthopaedic Society of North America ont approuvé la définition de la scoliose précoce comme la scoliose de moins de dix ans, indépendamment de l'étiologie ⁽⁸⁾.

Dans notre étude, on ne s'intéressera uniquement aux scolioses idiopathiques de l'adolescent.

2. Classification selon la topographie

Une courbure est inscrite entre les deux vertèbres limites, supérieure et inférieure. Son côté est par définition celui de la convexité.

En cas de courbures multiples asymétriques, on appelle courbure majeure ou principale celle qui a la plus grande amplitude en nombre de vertèbres incluses et en importance de rotation. À l'inverse, on appelle courbures mineures ou secondaires celles qui ont une moindre amplitude. Une courbure est dite de compensation ou contre-courbure lorsqu'elle ne comporte pas de rotation sur le cliché couché.

L'évolution naturelle d'une scoliose, en l'absence de traitement, est la persistance de la même courbure durant toute la croissance.

70% des scolioses sont des scolioses à courbure principale unique, 30% sont des scolioses double courbures principales. Les triples courbures sont les plus rares ⁽⁹⁾.

a) Scoliose à courbure principale unique

○ Courbure thoracique

Les scolioses à courbure principale unique thoracique représentent 25% des SIA. La vertèbre limite supérieure est entre T4 et T6, et la vertèbre inférieure est en général en T11-T12. Leur convexité est le plus souvent droite.



Figure 3 : Scoliose thoracique droite.

- Courbure thoraco-lombaire

Les scolioses à courbure principale unique thoraco-lombaires représentent 20% des SIA. La vertèbre supérieure se situe en T7-T8, et la vertèbre inférieure en L2-L3. Leur convexité se situe le plus souvent à droite.



Figure 4 : Scoliose thoraco-lombaire gauche.

- Courbure lombaire

Les scolioses à courbure principale unique lombaire représentent 25% des SIA. La vertèbre supérieure se situe en T11-T12, et la vertèbre inférieure en L4-L5. La convexité est le plus souvent gauche.



Figure 5 : Scoliose lombaire gauche.

- Courbure cervico-thoracique

Les scolioses à courbure principale unique cervico-thoracique sont plus rares, et représentent 1% des SIA. La vertèbre supérieure se situe en C6-C7, et la vertèbre inférieure en T6-T7.



Figure 6 : Scoliose cervico thoracique gauche.

b) Scoliose à double-courbure principale

Elle associe deux courbures en sens inverse, d'angulation égale et de rotation voisine.

- Scoliose thoracique droite et lombaire gauche

Il s'agit de la forme la plus fréquente des SIA (25%). Les vertèbres limites de la courbure dorsale sont T6-T11, et T11-L4 pour la courbure lombaire.



Figure 7 : Scoliose thoracique droite et lombaire gauche.

- Scoliose double-courbure thoracique

Les scolioses double-courbures thoraciques sont rares (1%). Les vertèbres limites de la courbure supérieure se situent de C7-T1 à T6 et de T6-T11 à T12 pour la courbure

inférieure. La courbure supérieure est le plus souvent de convexité gauche et celle inférieure de convexité droite. Elles peuvent être associées à une troisième courbure lombaire, dans ce cas il s'agit d'une scoliose triple-courbure.

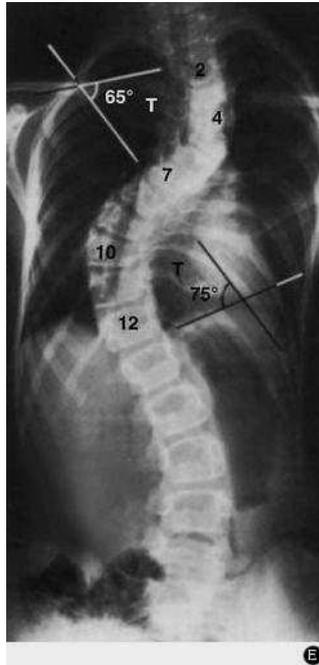


Figure 8 : Scoliose double courbure thoracique.

3. Classification selon l'angle de Cobb

L'angle de la scoliose mesuré sur la radiographie frontale permanente selon la méthode de Cobb est l'un des facteurs décisifs dans la gestion de la scoliose idiopathique, et il est directement corrélé à toutes les décisions thérapeutiques. De nombreuses classifications différentes ont été proposées sur la base de ces mesures angulaires, mais aucun système n'a aujourd'hui une grande validité. Néanmoins, il existe un accord sur certains seuils :

- Moins de 10 ° de courbure : le diagnostic de scoliose ne doit pas être fait;

- Une courbure de plus de 30 ° augmente le risque de progression à l'âge adulte, ainsi que le risque de problèmes de santé et de réduction de la qualité de vie ;
- Pour une courbure de plus de 50 °, on s'entend pour dire qu'il est presque certain que la scoliose va progresser à l'âge adulte et causer des problèmes de santé et une réduction de la qualité de vie ⁽¹⁰⁾.

D. Etiologie des SIA

La scoliose est dite idiopathique quand aucune cause n'a pu clairement être identifiée. Cela traduit une méconnaissance de facteurs qui, associés, sont responsables de la déformation tridimensionnelle de la scoliose. Parmi l'ensemble des facteurs incriminés, on peut distinguer des facteurs intrinsèques, propres au patient, et des facteurs extrinsèques environnementaux ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾ :

1. Facteurs extrinsèques :

○ L'asymétrie corporelle

Une observation des courbures rachidiennes chez les patients non scoliotiques a mis en évidence une augmentation de l'inclinaison dorsale vers la droite avec l'âge ⁽¹³⁾. Il a donc été évoqué la possibilité d'une origine embryologique, basée sur des phénomènes de rotations viscérales, qui expliquerait l'aspect stéréotypé des scoliose idiopathiques de l'enfant ⁽¹⁴⁾.

- Anomalies du tissu conjonctif

Des anomalies du tissu conjonctif ont été retrouvées chez les patients porteurs de SIA. Cependant, il est toujours difficile de savoir s'il s'agit de lésions causales ou secondaires ⁽¹⁵⁾. Des scolioses sont fréquemment observées chez les patients porteurs de maladies du système conjonctif comme l'ostéogenèse imparfaite, la maladie de Marfan ou le syndrome d'Ehler-Danlos ^(16,17). On a également mis en évidence un taux de glycoaminoglycane abaissé dans le nucleus pulposus dans la SIA ⁽¹⁸⁾, et une autre étude a mis en évidence une corrélation entre déficit en collagène de type 3 et scoliose idiopathique ⁽¹⁹⁾.

- Rôle des érecteurs du rachis

Dès le XIX^{ème} siècle le rôle des muscles érecteurs du rachis a été évoqué dans la scoliose. Il était alors réalisé des ténotomies des muscles transverses dans le traitement de la scoliose ⁽²⁰⁾. Cette théorie repose sur les scolioses neuromusculaires ⁽²¹⁾. Cependant, les études retrouvant des modifications de volume, d'activité et de nature des muscles rachidiens dans la convexité de la scoliose ne permettent pas de distinguer s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la scoliose ^(22,23).

- Facteurs hormonaux

L'idée d'un trouble endocrinien ou métabolique a été développée suite à la constatation d'un indice de masse corporelle inférieur, à la population générale, chez la patiente porteuse d'une SIA ⁽²⁴⁾. De plus, la présence d'une baisse de la densité minérale osseuse chez les jeunes patientes scoliotiques laisse supposer que des anomalies ostrogéniques, pourraient engendrer une ostéopénie responsable de la susceptibilité particulière de la matrice osseuse à la déformation ^(25,26). Cette

anomalie spécifique du système ostrogénique est également suggérée par la reprise évolutive des scoliose en période post-ménopausique ⁽²⁷⁾. Ce phénomène pourrait passer par une anomalie des gènes permettant l'expression des récepteurs cellulaires aux œstrogènes ⁽²⁸⁾. Néanmoins cette théorie reste très controversée.

- Mélatonine

Des travaux ont montré que des poulets ayant bénéficié d'une pinéalectomie présentaient une prévalence élevée, allant jusqu'à 62%, de scoliose dans les premiers jours de vie. Cette prévalence pouvait être diminuée à 20% quand ils bénéficiaient précocement d'une supplémentation ⁽²⁹⁾. Un déficit en mélatonine a également été retrouvé chez certaines espèces présentant une scoliose ⁽³⁰⁾.

Concernant l'espèce humaine, on ne retrouve pas de déficit plasmatique en mélatonine dans la SIA. Cependant, l'équipe du Dr Moreau, de l'université de Saint-Justine, a pu mettre en évidence un défaut de signalisation de la mélatonine (via une anomalie des récepteurs de type 2) dans les ostéoblastes des patients suivis pour scoliose idiopathique de l'adolescent ⁽³¹⁾.

- Système nerveux autonome et leptine

Il a été constaté chez les jeunes scoliotiques des anomalies de la symétrie corporelle. Une anomalie de la réceptivité hypothalamique à la leptine pourrait induire des asymétries des efférences du système nerveux autonome, lesquelles engendreraient une asymétrie trophique intéressant les corps vertébraux ^(32,33,34). De plus, Qiu *et al.* ont montré que le taux de leptine était significativement plus faible chez les patientes porteuses de SIA. Ils suggèrent donc que la leptine pourrait jouer un rôle important dans la pathogénicité de la scoliose, ce qui permettrait d'expliquer

la diminution de l'indice de masse corporelle, la taille élevée et l'ostéopénie des patients porteurs de SIA ⁽³⁵⁾.

- Calmoduline

La calmoduline plaquettaire (CaM) est une protéine ubiquitaire, capable de s'associer aux ions calcium présents dans le milieu cellulaire. Elle joue un rôle dans la cascade induisant la contraction musculaire. Il a été montré que son taux était augmenté en cas de scoliose idiopathique ⁽³⁶⁾. De plus, la mise en place d'un traitement orthopédique ou chirurgical normalise le taux de calmoduline ⁽³⁷⁾. Cette augmentation de la CaM a également été retrouvée dans les muscles paravertébraux du côté convexe de la scoliose ⁽³⁸⁾.

- Ghréline

La ghréline est une protéine sécrétée par l'estomac. Elle intervient dans la gestion de la faim et dans la différenciation terminale des ostéoblastes par l'activation de la voie Gi/AMPC. Elle semble avoir un rôle dans les SIA en raison d'un indice de masse corporelle souvent bas, de la prévalence plus élevée des troubles alimentaires et des modifications du métabolisme osseux que l'on retrouve chez les porteurs de SIA. De plus, une étude a montré qu'un taux de ghréline élevé semble être un facteur prédictif d'évolution de la scoliose ⁽³⁹⁾.

- Acide rétinoïque

Il a été évoqué pour son rôle dans le développement symétrique du corps. En effet, des études ont montré l'importance de la signalisation de l'acide rétinoïque dans le développement symétrique des somites cervicaux ^(40,41). Une mauvaise régulation de

ce mécanisme pourrait donc être impliquée dans les défauts de symétrie de la colonne vertébrale humaine, comme on l'on observe chez les patients atteints de scoliose.

- Anomalie de croissance du névraxe par rapport au canal rachidien

La mise en évidence d'anomalie de type moelle attachée ou syrinx non symptomatique chez les patients porteurs de scoliose idiopathique a fait émettre l'hypothèse d'une neuro-protection d'une moelle trop courte ⁽⁴²⁾. Cependant, la faible incidence d'anomalie lors de la correction des scolioses ⁽⁴³⁾ et la normalité des potentiels évoqués chez les scoliotiques ne vont pas dans ce sens ⁽⁴⁴⁾.

De plus, dans les SIA, des études ont constaté que la colonne vertébrale osseuse, notamment dans sa partie antérieure, a une croissance plus rapide que la moelle épinière entraînant un raccourcissement relatif de moelle épinière dans la SIA, attesté par un cône terminal en général plus haut situé (T11-T12-L1 plutôt que L2) ^(45,46). L'équipe du Dr WCW Chu suppose que la surcroissance de la colonne vertébrale antérieure par rapport à une longueur normale de la moelle épinière exerce un étirement entre les deux extrémités, crânienne et caudale, menant à l'initiation et la progression de l' AIS thoracique. Ils soutiennent et développent le concept de Roth-Porter de la croissance neuro-osseuse découplée dans la pathogenèse de l' AIS qu'ils préfèrent maintenant appeler « croissance asynchrone neuro-osseuse ». Mais pour le moment, il n'a pas pu être conclu s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence de la scoliose ⁽⁴⁷⁾.

- Contrôle postural

La présence de perturbations du contrôle postural chez les enfants scoliotiques a fait évoquer son implication dans la pathogénie des scolioses. ⁽⁴⁸⁾ Une des hypothèses évoquée est la perturbation asymétrique du système otolithique et/ou des canaux semi-circulaires qui serait à l'origine d'une déformation du rachis, via une activation asymétrique des faisceaux vestibulo-spinaux ⁽⁴⁹⁾. Cependant encore une fois aucune étude n'a pu prouver l'implication du système vestibulaire dans l'origine de la scoliose. D'autres équipes qui ont étudié la modalité sensorielle somesthésique, ont retrouvé des perturbations proprioceptives, notamment dynamiques, dans les SIA mais les études réalisées n'ont pas permis de conclure s'il s'agit d'une conséquence ou d'un facteur causal de la SIA ^(50,51). Néanmoins, la majorité des auteurs s'accordent sur la mauvaise gestion, par les sujets scoliotiques, des situations avec conflit sensoriels ou avec perte d'une modalité sensorielle. Dans ces situations, les patients porteurs d'une SIA ont des difficultés à utiliser l'information sensorielle pertinente pour conserver un contrôle postural orthostatique optimal, et présentent un défaut de repondération sensorielle ^(52,53,54).

2. Facteurs intrinsèques :

- Station érigée

Le premier élément avancé est le rôle de la bipédie. En effet, la station érigée de l'homme est responsable d'une projection antérieure du centre de gravité et de forces de cisaillement postérieure pouvant être responsables d'une rotation vertébrale ⁽⁵⁵⁾. Cependant, des scolioses expérimentales ont pu être induites chez

des poissons et des animaux quadrupèdes, cette explication ne peut donc pas être exclusive ⁽⁵⁶⁾.

- Anomalie de croissance rachidienne

L'implication des mécanismes de croissance vertébrale dans l'apparition de la scoliose a été évoquée devant une taille plus élevée à âge égal chez les scoliotiques, devant la corrélation entre phases de croissance et aggravation des scolioses idiopathiques et devant l'existence de scolioses secondaires à des anomalies congénitales des cartilages de croissance vertébraux ⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾. La loi de Hueter et Volkmann, selon laquelle la croissance osseuse est ralentie par sa compression et accélérée par la distraction, est mise en avant pour expliquer les aggravations scoliotiques au cours de l'enfance ⁽⁵⁹⁾.

Néanmoins cette théorie ne peut expliquer la stéréotypie des scolioses, principalement thoraciques droites et/ou lombaires gauches.

Enfin sur le plan théorique, il reste encore difficile de définir avec certitude si les asymétries du cartilage de Schmorl sont causes ou conséquences de la déformation ⁽⁶⁰⁾.

- Système nerveux central (SNC)

De la même façon que pour les facteurs tissulaires, des facteurs morphologiques neurologiques sont évoqués mais à l'heure actuelle, il n'est pas établi s'il s'agit d'une cause ou d'une conséquence du développement de la scoliose idiopathique de l'adolescent. Des études ont ainsi retrouvé une implantation plus basse de la tente du cervelet de 1 mm chez 42% des patients présentant une SIA, et un foramen magnum significativement plus grand ⁽⁶¹⁾.

D'autres études ont mis en évidence des volumes de cortex cérébraux différents chez les patients porteurs de SIA ⁽⁶²⁾.

- Les facteurs génétiques

Les causes sous-jacentes des SIA ne sont pas encore élucidées. Cependant, tout le monde s'accorde pour dire qu'il existe probablement un facteur polygénique initiateur et un facteur polygénique de progression ⁽⁶³⁾. Cependant le mode de transmission n'est pas encore élucidé. La prévalence augmentée chez la femme témoignerait d'une transmission liée à l'X. Dans 15% des SIA familiales, un locus sur le chromosome X a déjà été identifié. D'autres études ont mis en évidence des mutations des loci des chromosomes 6 et 10, responsables de scolioses familiales triple-courbures ⁽⁶⁴⁾. Des gènes de susceptibilité ont également été incriminés dans les SIA familiales sur les chromosomes 9, 16 et 19, avec un mode de transmission à expression variable et pénétrance incomplète.

Récemment, des études ont mis en évidence des variants fonctionnels des protéines des cellules ciliées dans des grandes familles porteuses de SIA. Ces gènes ont ensuite été retrouvés dans d'autres familles et dans quelques cas isolés de SIA.

II. Etiologies des SIA : découvertes récentes

A. Etude de l'équipe du Professeur Patrick EDERY : New disease gene location and high genetic heterogeneity in idiopathic scoliosis ⁽⁶⁵⁾

Dans cette étude, une analyse haute résolution à l'échelle du génome a été réalisée chez trois grandes familles présentant des scolioses multigénérationnelles. Ces familles incluaient 9 à 12 membres affectés ou porteurs obligés.

Dans deux familles, les résultats ont suggéré une hétérogénéité génétique intra familiale, alors que dans la 3eme (famille F2) une co-ségrégation parfaite des marqueurs de la maladie a été observée dans deux régions, 3q12.1 et 5q13.3. La probabilité d'avoir par hasard une co-ségrégation parfait dans le génome étant très faible ($p=0,001$), l'un de ces deux sites a donc de forte probabilité d'être un nouveau locus du gène de la scoliose.

Enfin, dans les trois familles étudiées, la liaison aux loci dominants précédemment repérés dans d'autres études de la littérature (19p13.3, 17p11.2, 9q34, 17q25 et 18q) était peu probable, ce qui confirmait la grande hétérogénéité génétique dans les groupes de scoliose idiopathique de l'adolescent.

-> Cf. annexe 1.

B. Etude de l'équipe du Docteur Schunmoogum A. Patten : Functional variants of POC5 identified in patients with idiopathic scoliosis⁽⁶⁶⁾

Cette étude a été menée dans les suites de l'étude du Pr Edery, son objectif était d'identifier les loci de susceptibilité de la SIA.

Pour identifier le gène responsable de la SIA, les régions candidates ont été étudiées pour la famille F2, au niveau du chromosome 5q13.3 et pour le chromosome 3q12.3. Deux variants nucléotidiques uniques (VNU) ont été mis en évidence, un pour le gène GPR128 et l'autre pour le gène POC5.

Le VNU GPR128 a été exclu car il ne s'est pas co-ségrégué dans la famille F2. L'autre VNU, c.G1336A, est situé dans le gène POC5. Il s'agit d'une seule modification d'acide aminé, p.A446T. La présence de ce VNU a été confirmée chez tous les membres de la famille F2.

Le VNU c.G1336A POC5 a également été observé dans 3 probands (le proband étant la personne malade à partir de laquelle on réalise le conseil génétique) provenant de 40 familles de multiplex SIA supplémentaires et co-ségrégué avec la maladie dans les 3 familles (F19, F35 et F41).

De plus, d'autres variants de POC5 ont été retrouvés précédemment, c.G1363C, c.C1286T (p.A429V), c.G1336A (p.A446T) et c.C1286T (p.A429V).

Pour savoir si ces VNU de POC5 sont fonctionnels ou en déséquilibre de liaison avec une autre modification d'ADN fonctionnelle à proximité, les effets de ces VNU POC5 ont été évalués sur le développement squelettique du zebrafish (*Danio rerio*).



Figure 9 : Zebrafish.

Le zebrafish est utilisé comme modèle pour étudier la SIA humaine ^(67,68) du fait de la grande concordance génétique entre le zebrafish et les humains (58% de similarité des acides aminés). En outre, les épines rachidiennes des vertébrés partagent de grandes similitudes entre elles, et le gène POC5 est bien conservé entre les espèces ⁽⁶⁹⁾. Le zebrafish a donc été utilisé comme modèle pour étudier ce gène.

Tout d'abord, l'inactivation du POC5 endogène chez le zebrafish (zebrafish POC5-MO) a provoqué un phénotype à queue bouclée. Cependant, les embryons avec cette mutation n'ont pas survécu plus de 72 heures après la fécondation (hpf).

La co-injection de l'ARNm de POC5 humaine saine (Wt) a permis de restaurer le phénotype du zebrafish POC5 inactivé, ce qui indique que le gène humain peut compenser le gène zebrafish.

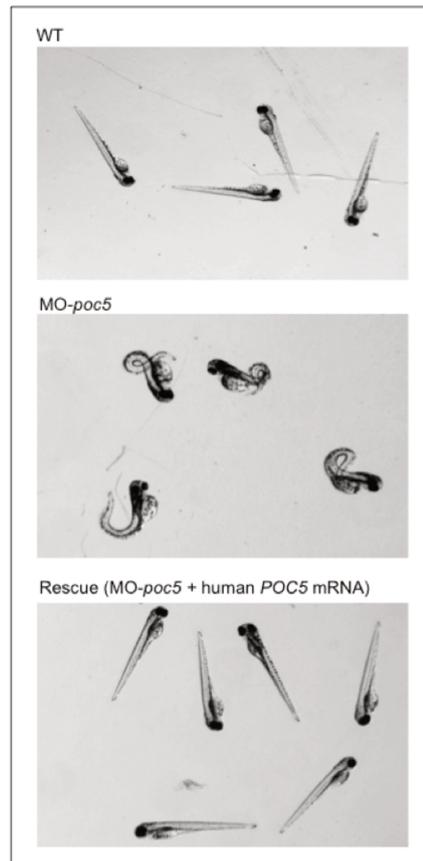


Figure 10 : Zebrafish, wt : normaux, MO-Poc5 : désactivation du gène poc5, Rescue : gène poc5 désactivé + injection d'ARN Poc5 humain⁽⁶⁶⁾.

Ensuite, l'équipe du Dr Pattern a introduit les différents mutants chez le zebrafish POC5-MO : c.G1336A, c.G1363C, c.C1286T. Les embryons zebrafish mutants ont montré des anomalies du phénotype axial dans les 72 heures post-fécondation, avec notamment des courbures moyennes à sévères du corps dans 50% des cas ($p < 0,001$). De plus, quand les zebrafish mutés atteignaient le stade juvénile (entre 50 et 60 jours après la fécondation), ils présentaient une courbure de la colonne vertébrale ainsi qu'une rotation vertébrale, sans malformation vertébrale associée.

En revanche, les zebrafish-wt ne présentaient aucune anomalie du phénotype axial.

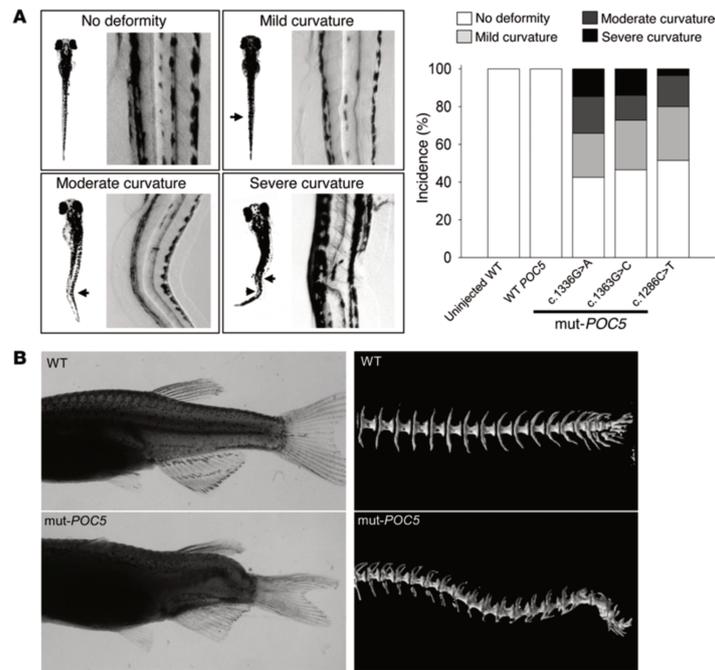


Figure 11 : A. Phénotype des zebrafish mutants 3 à 5 jours après fécondation. B. Phénotype axial des zebrafish au stade pubertaire. (50 à 60 jours après fécondation) ⁽⁶⁶⁾.

Dans un second temps, pour définir les critères spatiotemporels de l'expression du gène POC5 dans le développement de l'embryon et de la larve, ils réalisaient une hybridation *in situ*. Ils constataient alors une expression constante durant la somitogénèse. L'expression était limitée à la tête et à la région des bourgeons les 24 premières heures post-fécondation, puis entre les 48 et 72 hpf, elle était confinée au niveau du télencéphale, du mésencéphale et à la frontière mésencéphale rhombencéphale. Enfin, à 72 hpf, l'expression était particulièrement importante à la frontière mésencéphale rhombencéphale.

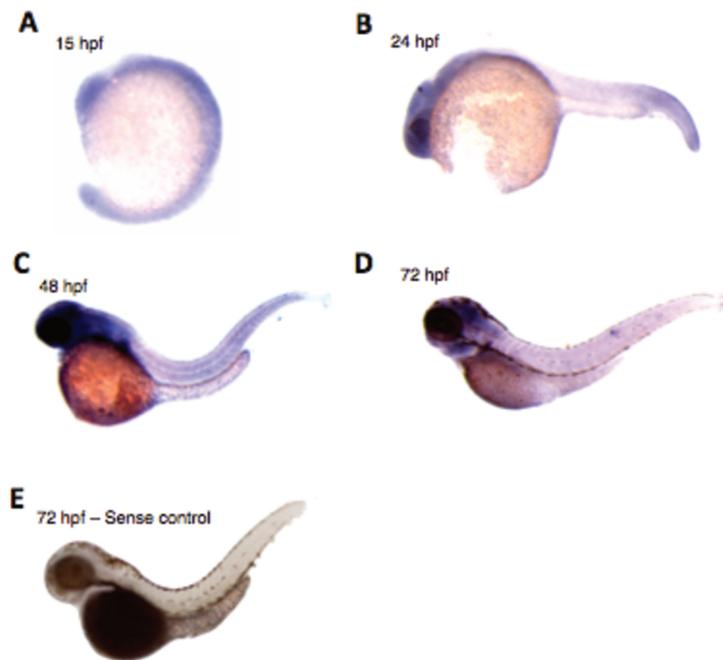


Figure 12 : Hybridation spécifique POC5 in situ⁽⁶⁶⁾.

Le gène POC5 étant exprimé de façon ubiquitaire pendant la somitogenèse et les embryons injectés présentant des défauts dans la formation des structures axiales, le POC5 pourrait ainsi jouer un rôle important dans le développement embryonnaire de l'axe antéro-postérieur. Ces défauts axiaux persisteraient vraisemblablement et entraîneraient ultérieurement une déformation de colonne vertébrale.

Dans la littérature actuelle, les données sur le rôle du POC5 sont peu instructives. Chez l'homme, la protéine POC5 se localise dans la partie distale des centrioles et est recrutée au stade des procentrioles pour permettre une maturation centriolaire complète et un traitement normal du cycle cellulaire⁽⁶⁷⁾.

Pour rappel, le centriole est une structure cellulaire intra-hyaloplasmique constituée de neuf triplets inclinés de microtubules, entourés par un certain nombre de protéines collectivement appelées matrice péri-centriolaire de MAP (*microtubule*

associated protein).

Dans les cellules animales, elles interviennent dans la formation de l'appareil mitotique. Chaque paire de centrioles migre à une extrémité de la cellule, des microtubules tissent alors un réseau pour relier les deux pôles, c'est le fuseau mitotique qui permettra aux chromosomes de migrer lors de la division cellulaire. Certaines cellules présentent de nombreux centrioles, c'est le cas des cellules ciliées qui présentent une paire de centrioles pour chaque cil.

Cette protéine centrosomale POC5 interagit avec les molécules centrine et inversine, toutes deux impliquées dans la division cellulaire, la polarité et la motilité⁽⁷⁰⁾.

Ainsi, la fonction des cils primaires et la détermination de l'axe gauche-droite pourraient donc être altérées par la mutation du gène POC5, et ainsi être en lien avec la survenue d'une scoliose idiopathique de l'adolescent.

Cf. annexe 2

C. Etude de l'équipe du Dr Grimes : Zebrafish models of idiopathic scoliosis link cerebrospinal fluid flow defects to spine curvature⁽⁷¹⁾

Les zebrafishs sont des petits poissons présentant des déformations du rachis non induites, dont les causes ne sont pas encore élucidées⁽⁷²⁻⁷³⁾. Un modèle de zebrafish présentant toutes les caractéristiques de la scoliose idiopathique a donc été créé par l'équipe du Dr Hayes par la mutation de la protéine tyrosine kinase de type 7 (ptk7)⁽⁷⁴⁾.

Ptk7 est un régulateur essentiel des voies de signalisation canonique Wnt- β -caténine et noncanonique Wnt-polarité de la cellulaire planaire (PCP)⁽⁷⁴⁾. Bien que les défauts dans l'une ou l'autre voie soient associés à une série d'anomalies de développement, la signalisation Wnt-PCP et Wnt- β -caténine a été impliquée dans la fonction des cils^(75,76,77).

Sachant que le flux de LCR est, en parti, sous-tendu par le battement des cils des cellules épendymaires, cette étude part donc de l'hypothèse que le dysfonctionnement des cils motiles intervient dans le développement des SIA, par anomalie du flux de LCR.

Pour confirmer cette hypothèse, la mobilité des cils des cellules épendymaires a été étudiée chez les zebrafish ptk7 mutants par rapport au zebrafish ptk7 normaux.

L'exploration des ventricules cérébraux au microscope électronique retrouvait une hydrocéphalie (phénotype connu chez les porteurs de ciliopathie)⁽⁷⁸⁾. De plus, alors qu'un réseau dense de cils polarisés bordait la surface ventrale des ventricules ptk7 témoins, les cils des ventricules mutants ptk7 étaient rares et, lorsqu'ils étaient présents, ils n'avaient pas de polarisation postérieure.

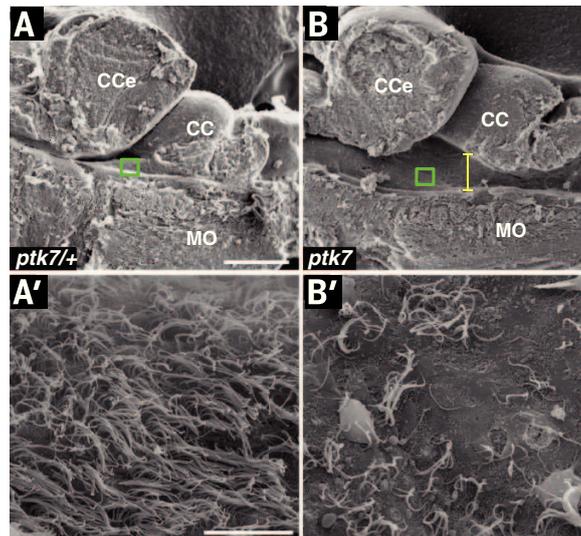


Figure 13 : Le zebrafish *ptk7* mutant présente une hydrocéphalie (B), un défaut de concentration de cil (B'). La barre jaune représente l'hydrocéphalie. Le carré vert représente la zone grossie en microscope électronique ⁽⁷¹⁾.

Pour examiner directement la conséquence des défauts des cils au niveau des cellules épendymaires, des microsphères fluorescentes ont été introduites chez le zebrafish témoin et mutant au niveau du rhombencéphale.

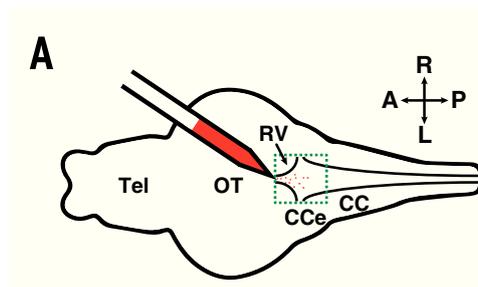


Figure 14 : Injection de microsphères fluorescentes au niveau du rhombencéphale des zebrafishes ⁽⁷¹⁾

Le mouvement de ces microsphères fluorescentes a ensuite été étudié à travers la surface ventrale du zebrafish.

Un flux dynamique antéro-postérieur a été observé à travers le ventricule du zebrafish *ptk7* normal (*figures 18 et 19*).

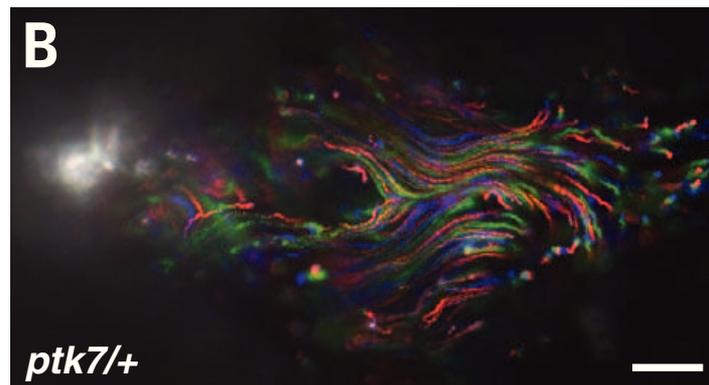


Figure 15 : Flux de LCR chez le zebrafish *ptk7* normal ⁽⁷¹⁾.

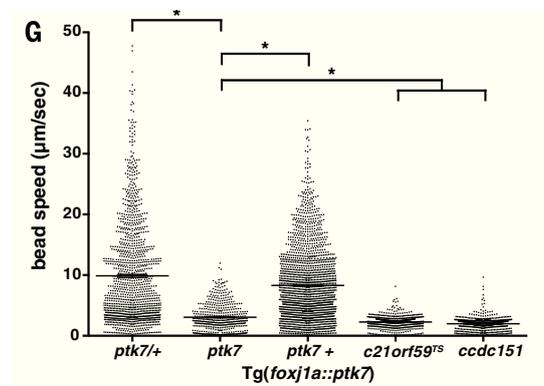


Figure 16 : Vitesse du flux de LCR en fonction du génotype ⁽⁷¹⁾.

En revanche, bien que certains mouvements aient été observés lors du suivi des particules dans les mutants *ptk7*, les microsphères ont présenté des trajectoires irrégulières et des vitesses significativement réduites (*figures 19 et 20*).

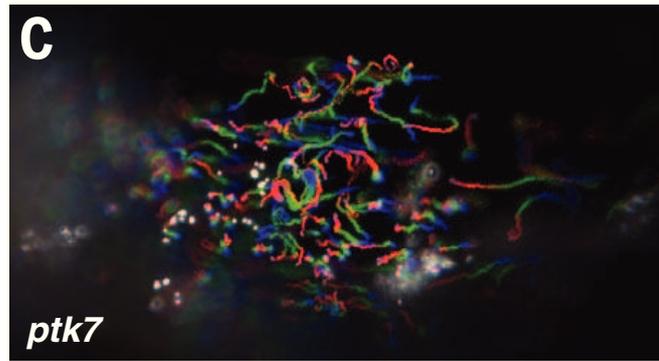


Figure 17 : Flux de LCR chez le zebrafish ptk 7 muté, porteur d'une scoliose ⁽⁷¹⁾.

Ces résultats démontrent un écoulement anormal du LCR dans le système ventriculaire des zebrafish ptk7 mutants, cohérent avec un rôle des troubles de la mobilité ciliaire des cellules épendymaires dans l'étiologie de la SIA.

Pour confirmer cette hypothèse, l'équipe du Dr Grimes a ensuite réalisé une réintroduction de ptk7 transgénique d'origine sauvage dans les lignées de cellules ciliées motiles.

Cela a permis la restauration de la mobilité des cellules ciliées épendymaires, du flux de LCR, et a empêché l'installation de l'hydrocéphalie (*figure 21*). De même les courbes du rachis vertébral du zebrafish, mesurées par tomographie microbienne, ont été totalement supprimées (*figure 22*).

Cela montre que la scoliose chez les mutants est spécifiquement causée par le dysfonctionnement de Ptk7 dans les lignées ciliées.

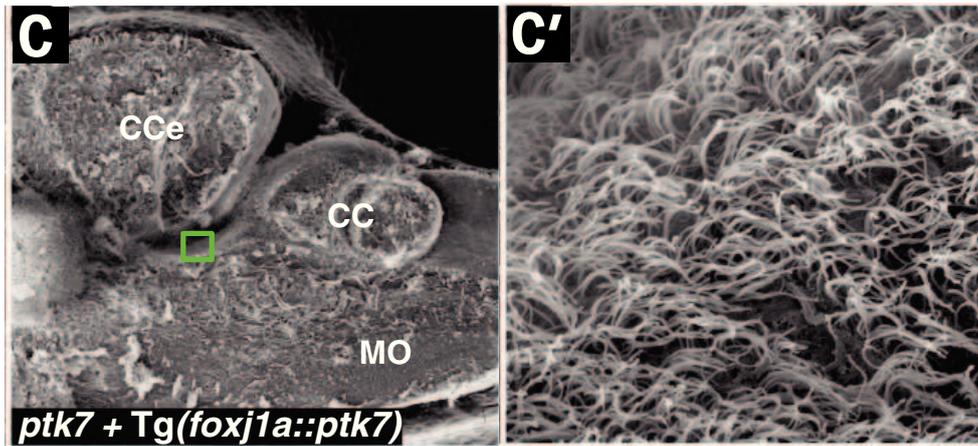


Figure 18 : Disparition de l'hydrocéphalie et concentration des cils mobile normale chez le zebrafish *ptk7* muté ayant bénéficié d'une réintroduction transgénique de *ptk7*⁽⁷¹⁾.

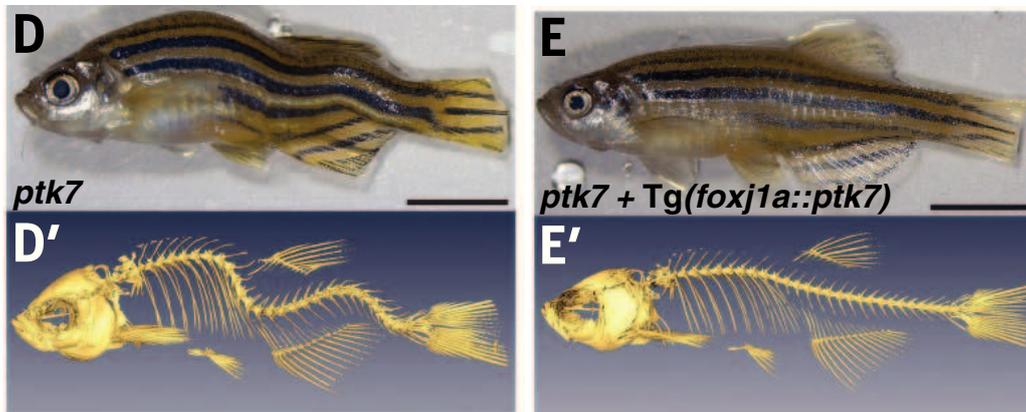


Figure 19 : Phénotype axial du zebrafish. D-D' : zebrafish *ptk7* muté. E-E' : zebrafish *ptk7* muté ayant bénéficié d'une réintroduction transgénique de *ptk7*⁽⁷¹⁾.

Ces trois études nous laissent donc supposer que les cellules ciliées sont impliquées dans le développement des scolioses idiopathiques de l'adolescent, par le biais de mutations génétiques des protéines composant les cils.

III. Ciliopathies

Le terme « ciliopathie » regroupe un ensemble de pathologies caractérisées par le dysfonctionnement d'un organe cellulaire : le cil ⁽⁷⁹⁾. Les cils et les flagelles sont des organites qui se projettent à la surface cellulaire pour effectuer divers rôles biologiques comprenant la locomotion des cellules, le mouvement de fluides, l'interaction avec l'environnement (ils permettent à la cellule d'analyser les conditions physicochimiques environnantes et lui permettent d'y apporter une réponse adaptée). Les cils sont des organites partagés par la quasi-totalité des vertébrés et rigoureusement conservés au cours de l'évolution.

Les manifestations cliniques des dysfonctions ciliaires ou ciliopathies, sont de nature et de sévérité très variables. On retrouve notamment la dyskinésie ciliaire primitive, appelé « syndrome de Kartagener » quand elle associe un situs inversus, une hydrocéphalie, une polykystose hépatique et rénale et certaines formes de dégénérescence rétinienne.

Des études récentes montrent que les défauts ciliaires peuvent conduire à un ensemble plus large de phénotypes développementaux, avec des mutations des protéines ciliaires retrouvées dans la néphronoptose (néphropathie interstitielle chronique) , le syndrome de Bardet-Biedl (ciliopathie multiviscérale, avec notamment une obésité, une rétinopathie pigmentaire, une polydactylie post-axiale, une atteinte de la fonction rénale, un hypogénitalisme et des difficultés d'apprentissage), le syndrome d'Alstrom (maladie multisystémique caractérisée par une dystrophie des cônes et des bâtonnets, une surdité, une obésité, une résistance à l'insuline et une hyperinsulinémie, un diabète de type 2, une cardiomyopathie dilatée et une

insuffisance hépatique et rénale progressive) ou encore le syndrome de Meckel-Gruber (maladie monogénique caractérisée par la combinaison de kystes rénaux, d'anomalies de développement du système nerveux central, généralement une encéphalocèle occipitale, d'une dysplasie des voies biliaires, de kystes hépatiques, et d'une polydactylie)⁽⁸⁰⁾. De même, l'implication des anomalies ciliaires dans la polykystose rénale est une piste explorée depuis une dizaine d'années suite à la découverte de gènes et de protéines anormales affectant la structure et la fonction des cils dans la polykystose rénale autosomique dominante⁽⁸¹⁾.

Le diagnostic des ciliopathies repose sur la réalisation d'une biopsie ou un brossage de la muqueuse ciliaire. Ces procédures sont réalisées dans des centres spécialisés et permettent une analyse de la fonction par étude de la fréquence des battements ciliaires et de la structure des cils en microscopie électronique. Il est possible d'enregistrer le battement ciliaire avec une caméra numérique à grande vitesse ce qui permet de voir le battement ciliaire au ralenti. Cet examen sera sûrement la référence dans les années à venir⁽⁸²⁾.

La ciliopathie prototypique est la dyskinésie ciliaire primitive (DCP). Elle a été découverte il y a plus d'un siècle. Depuis la recherche moléculaire et génétique a considérablement avancé.

L'impact des anomalies sur le système ciliaire ne fait que commencer à être élucidé, mais déjà on l'associe à un nombre croissant de maladies pédiatriques comme l'obésité, l'insuffisance rénale, la fibrose hépatique, les dysplasies squelettiques, les

endocrinopathies, les troubles neuro-développementaux, les anomalies du SNC, les défauts de latéralité et les cardiopathies congénitales ⁽⁸³⁻⁸⁴⁾.

A. Structure ciliaire et fonction

Les cils se trouvent à la surface de la plupart des cellules. Ces appendices capillaires, ancrés par un corps basal au cytoplasme apical et s'étendant de la surface cellulaire à l'espace extracellulaire, se composent de centaines de protéines organisées autour d'un échafaudage microtubulaire, qui constitue la structure axonémale de base. Sur la base de l'agencement de ces microtubules longitudinaux, les cils ont été historiquement séparés en cils motiles ou cils primaires (ou sensoriels). La terminologie peut être source de confusion, mais actuellement, il existe 3 grandes classes de cils : Motile « 9 + 2 », Motile « 9 + 0 » et non motile « 9 + 0 » ^(85,86).

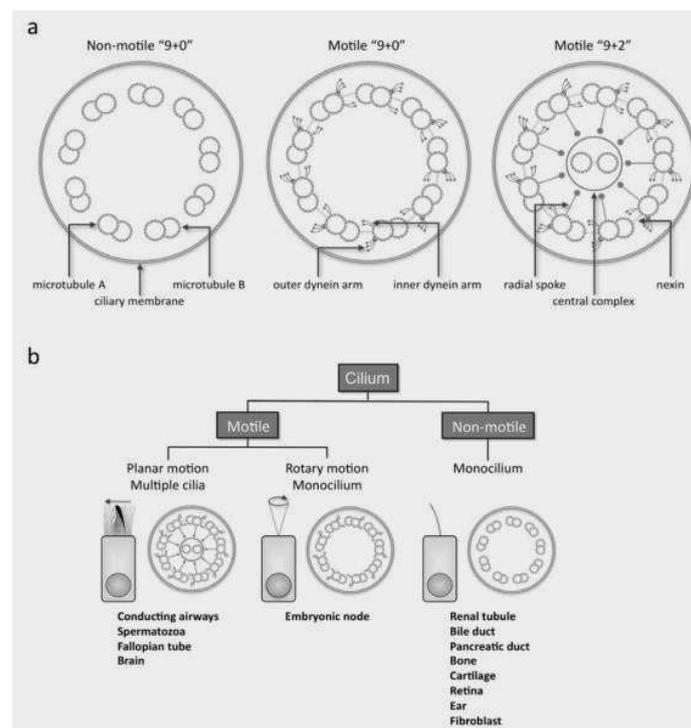


Figure 20 : Structure ciliaire.

Dans les organismes les plus simples, comme l'algue flagellée unicellulaire *Chlamydomonas reinhardtii*, il existe un chevauchement considérable entre les fonctions sensorielles et les fonctions motrices, de sorte que de telles classifications peuvent être simplistes. Les fonctions motrices et sensorielles ont été considérées comme distinctes dans les cellules de mammifères, bien que l'on ait prouvé que les cils motiles sont chimio-sensibles et peuvent détecter des substances dans l'environnement externe.

On trouve des cils motiles à la surface apicale des voies respiratoires supérieures et inférieures, des cellules épendymaires entourant les ventricules du système nerveux central et des oviductes du système reproducteur féminin. Le flagellum des spermatozoïdes est considéré comme un cil motile.

Chaque cil est organisé en neuf paires de microtubules (ou doublets) entourant une paire centrale dans un arrangement caractéristique "9 + 2". Le faisceau fibrillaire central du cilium, ou axonème, est recouvert par une membrane continue avec la membrane plasmique.

Accroché au microtubule A, les bras de la dynéïne sont des structures complexes, composées de plusieurs chaînes lourdes, intermédiaires et légères, contenant des ATPases qui agissent comme des moteurs moléculaires et font glisser les paires microtubulaires périphériques les unes par rapport aux autres. Au cours d'un battement, les bras de dynéïne subissent un cycle de fixation, de rétraction et de libération avec le doublet adjacent, ce qui entraîne un mouvement de glissement des doublets des microtubules l'un par rapport à l'autre. Les cils motiles "9 + 2" battent dans une forme d'onde synchrone ayant un coup efficace vers l'avant suivi d'une

course de retour. La direction de la course dépend de l'orientation des microtubules centraux.

Un autre type de cils motiles n'est présent que de façon transitoire dans le nœud ventral de la gastrula au cours du développement embryonnaire. Ces cils nodaux ont un arrangement de microtubules «9 + 0» (semblable à des cils primaires), mais sont mobiles avec un mouvement de tourbillonnement. Ce mouvement de rotation dirige l'écoulement du liquide extracellulaire vers la gauche. Les cils nodaux jouent un rôle vital dans l'établissement de l'orientation du corps gauche-droite. Ces anomalies peuvent conduire à des défauts de latéralisation des organes, comme dans le syndrome de Kartagener dans lequel on retrouve un situs inversus complet ou partiel (87).

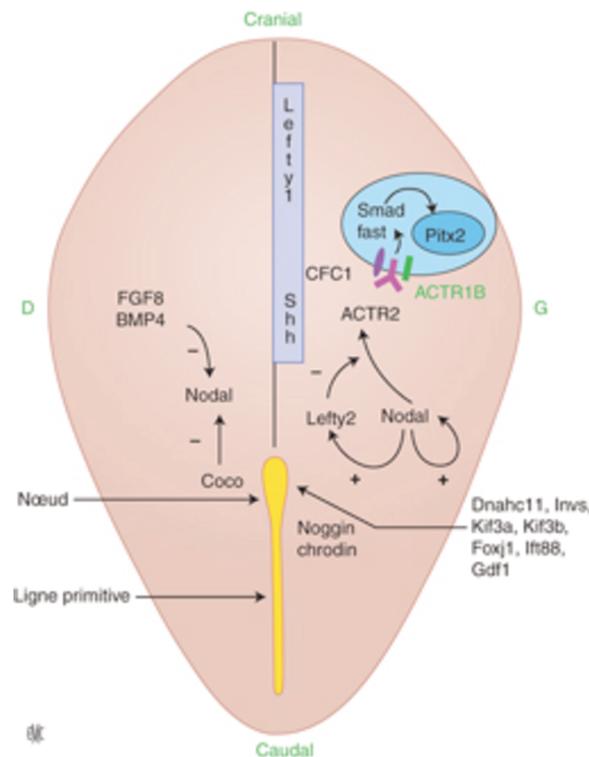


Figure 21 : Face ventrale d'un embryon de souris représentant le nœud embryonnaire (88).

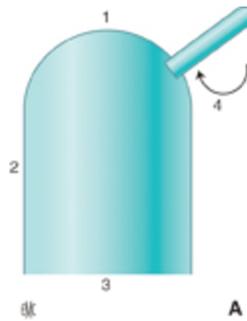


Figure 22 : Cellule du nœud embryonnaire ⁽⁸⁸⁾.

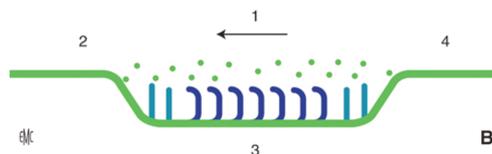


Figure 23 : Schéma d'une coupe du nœud embryonnaire ⁽⁸⁸⁾.

Enfin, les cils primaires ou sensoriels se retrouvent sur presque toutes les cellules des vertébrés, apparaissant comme un cil unique. Jusqu'à récemment, les cils primaires étaient considérés comme des organites solitaires vestiges évolutifs ayant peu de signification clinique. Néanmoins, il est devenu de plus en plus clair que les cils primaires contiennent à la fois des récepteurs extracellulaires, répondant à la stimulation mécanique, la chimiosensation et, dans des cas spécialisés, à la lumière, la température et la gravité ⁽⁸⁹⁾; ainsi qu'un certain nombre de voies de signalisation importantes dans le développement et l'homéostasie tissulaire, via les voies de signalisation Wnt et Notch ⁽⁹⁰⁾.

Les cils primaires n'ont pas la paire centrale de microtubules, créant un arrangement «9 + 0». Ils ne disposent pas non plus des bras de dynéïne, laissant ainsi ces structures immobiles ⁽⁹¹⁾.

B. Flux de liquide céphalorachidien et cellules épendymaires

Le système nerveux central n'est pas en contact direct avec les structures osseuses qui l'entourent. Il est en suspension dans le liquide céphalorachidien. Ce liquide est issu de la filtration du sang au niveau des plexus choroïdes cérébraux. Le cerveau est composé de ventricules au sein desquels le LCR circule d'avant en arrière.

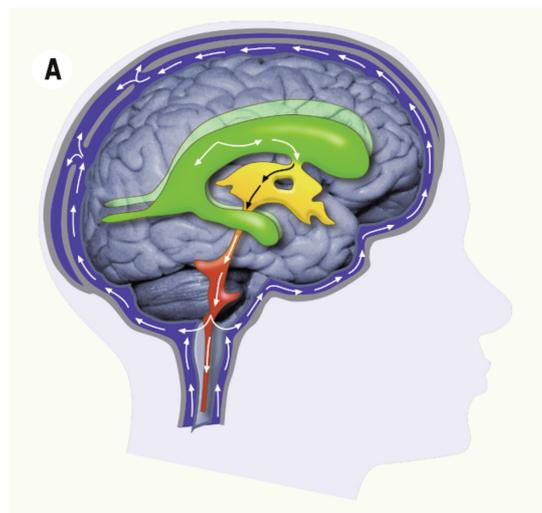


Figure 24 : Flux de liquide céphalorachidien.

Traditionnellement, on suppose que le LCR est produit au niveau des plexus choroïdes, circule dans deux ventricules latéraux (VL) pour finir dans le troisième ventricule (V3). Ces 3 ventricules convergent enfin pour former l'aqueduc de Sylvien ou quatrième ventricule. Le LCR peut alors soit sortir du SNC pour rejoindre l'espace sous arachnoïdien, soit emprunter le canal épendymaire ou canal central de la moelle épinière. A l'extrémité de ce canal, il remonte dans l'espace sous dural le long de la moelle et rejoint l'espace sous-arachnoïdien, pour être réabsorbé dans le sang par les villosités arachnoïdiennes.

La circulation du LCR dans les ventricules est générée par les contractions du système cardiaque. Le flux laminaire, proche des parois, serait quant à lui généré par les cils des cellules épendymaires ou épendymocytes.

Cependant les nouvelles connaissances de la biologie moléculaire et cellulaire ainsi que la recherche en neuro-imagerie ont montré que la physiologie du LCR est beaucoup plus complexe.

Par exemple, la découverte d'aquaporines et d'autres transporteurs d'eau, tous hautement sélectifs pour les molécules d'eau, implique que l'étendue d'échange d'eau à travers les barrières hémato-encéphaliques doit être fortement sous-estimée par les études classiques de flux. Les traceurs, utilisés dans les expériences classiques, étaient en effet toujours plus grands que les molécules d'eau et ne pourraient donc pas être un substrat pour les transporteurs d'eau.

La circulation de LCR dirigé des plexus choroïdes aux villosités arachnoïdiennes est, elle aussi, remise en question. Elle serait une combinaison d'écoulement dirigé, de mouvement pulsatile et d'échange continu de liquide bidirectionnel entre la barrière hémato-encéphalique et les membranes cellulaires entre les espaces du LCR et l'espace interstitiel cérébral.

La recherche en cours souligne le rôle des voies lymphatiques pour le drainage des espaces interstitiels cérébraux et du LCR ⁽⁹²⁾.

En outre, une étude mesurant le flux de LCR chez 10 volontaires sains en position couché et debout retrouve une diminution de 58% du flux de LCR en position debout.

Il est donc indispensable de prendre en compte le facteur de « gravité » dans l'exploration de la circulation du flux de LCR ⁽⁹³⁾.

Les fonctions du LCR seraient donc bien plus nombreuses : elles incluent le transport de nutriments et de molécules informatives (neuromodulateurs, hormones) vers le cerveau, l'élimination des déchets ou encore la migration de cellules comme les progéniteurs neuronaux ^(93,94). Ainsi, les battements ciliaires, en favorisant cette circulation, pourraient participer au maintien de l'homéostasie cérébrale et à la transmission à distance d'informations de manière diffuse dans le LCR.

D'un point de vue pathologique, tout dysfonctionnement dans le développement des cils épendymaires peut conduire à une accumulation, parfois mortelle, du LCR ou hydrocéphalie ^(95,96).

L'accumulation de LCR dans le cerveau pourrait être liée au rôle déterminant des battements ciliaires dans les zones étroites du cerveau, comme l'aqueduc de Sylvius ou la base du V3 ⁽⁹⁷⁾.

C. Cellules CSF-cN

Des études récentes, sur l'animal, ont montré l'existence de neurones ciliés au contact du liquide céphalorachidien (CSF-cNs). Ces neurones sont retrouvés dans le canal central de la moelle épinière. Ces cellules GABAergiques présentent des microvillosités apicales associées à un kinocil (type de stéréocil) qui se dressent au sein de la lumière du canal. Elles sont caractérisées par l'expression du canal ionique *pdk2l1*.

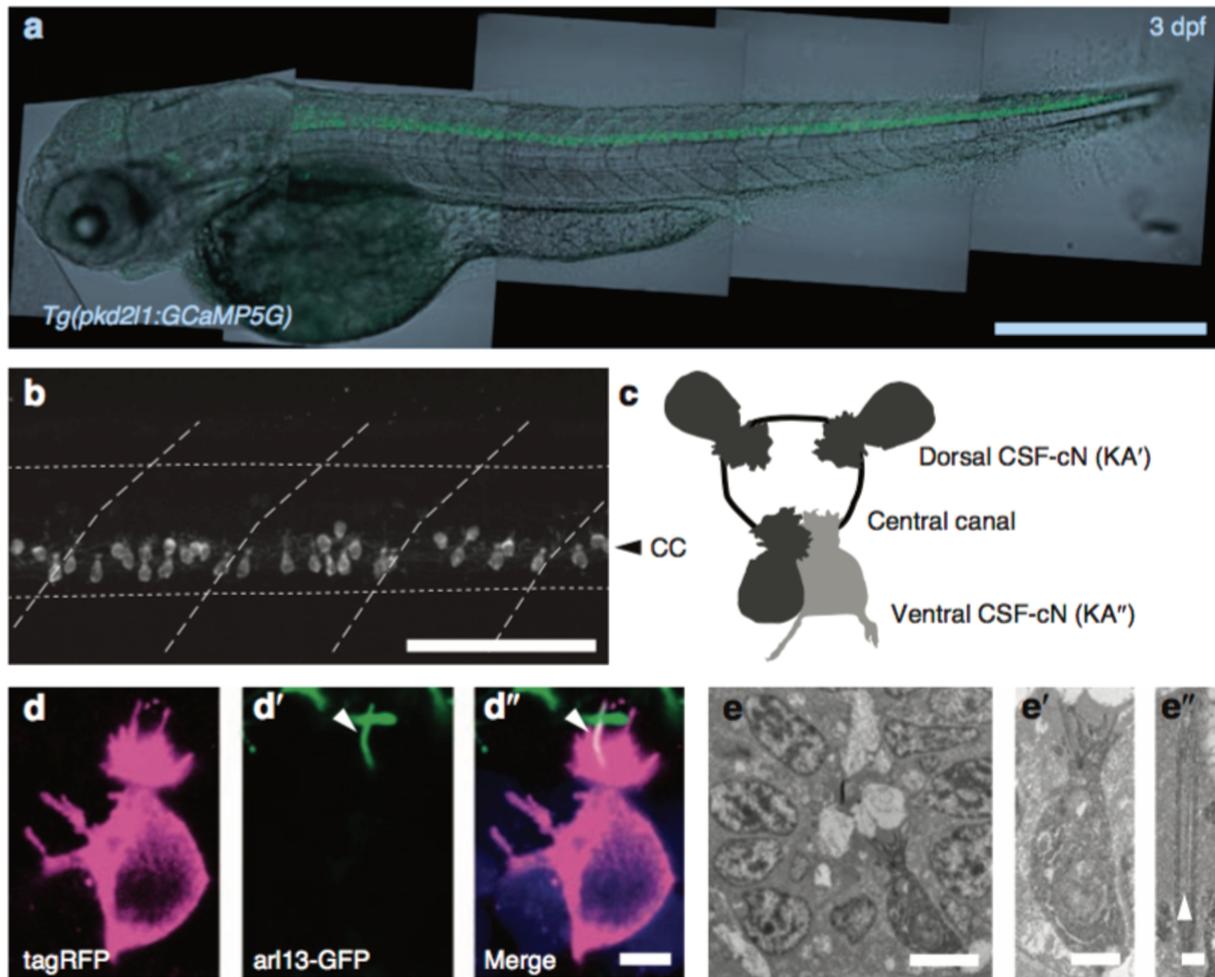


Figure 25 : CSF-cN chez le zebrafish. Dans la moelle épinière, les pkd2l1-CSF-cNs projettent une extension apicale, un kinocilium, et un pinceau de microvillosités dans le canal central. (a) Image montrant le promoteur pkd2l1 le long de la moelle épinière dans une larve transgénique (barre d'échelle : 500 mm). (b) Vue latérale du même animal transgénique montrant la morphologie des CSF-cNs en tant que cellules allongées avec une extension apicale atteignant le canal central (barre d'échelle : 100 mm). (c) Schéma représentant l'emplacement dorsal et ventral de CSF-cN autour du canal central. (d) Microscopie montrant les CSF-cNs projetant des microvillosités multiples dans le LCR. (barre d'échelle : 3 mm). (e) Microscopie électronique à transmission dans les larves montrant un seul CSF-cN ventral atteignant le canal central (barre d'échelle : 2 mm) et présentant une mobilité 9 + 2 (barre d'échelle : 250 nm).⁽⁹⁸⁾

Ces cellules peuvent moduler la locomotion par une rétroaction mécano-sensorielle sur le réseau locomoteur spinal (*vertebral central patterns generators*). Ce réseau est composé d'un ensemble de neurones situé au niveau médullaire dont le fonctionnement est indépendant des commandes descendantes. Il intervient dans les fonctions automatisées comme la locomotion, la nage ou la posture^(99,100).

Une étude récente a montré que les CSF-cN peuvent interagir avec ce réseau de manière excitatrice si le zebrafish est au repos, mais également de manière inhibitrice si celui-ci est actif⁽⁹⁸⁾.

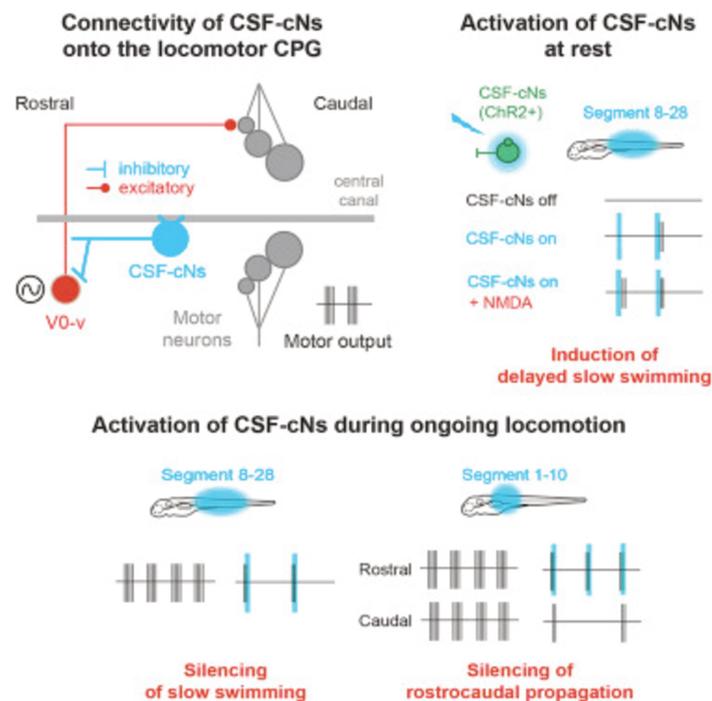


Figure 26 : Schéma représentant les interactions des CSF-cN avec le réseau locomoteur spinal⁽⁹⁸⁾.

De plus, les CSF-cNs possèdent des fonctions sensibles proprioceptives. Les CSF-cNs dorsaux réagissent à la flexion horizontale tandis que les CSF-cNs ventraux réagissent à la flexion longitudinale de la moelle épinière.

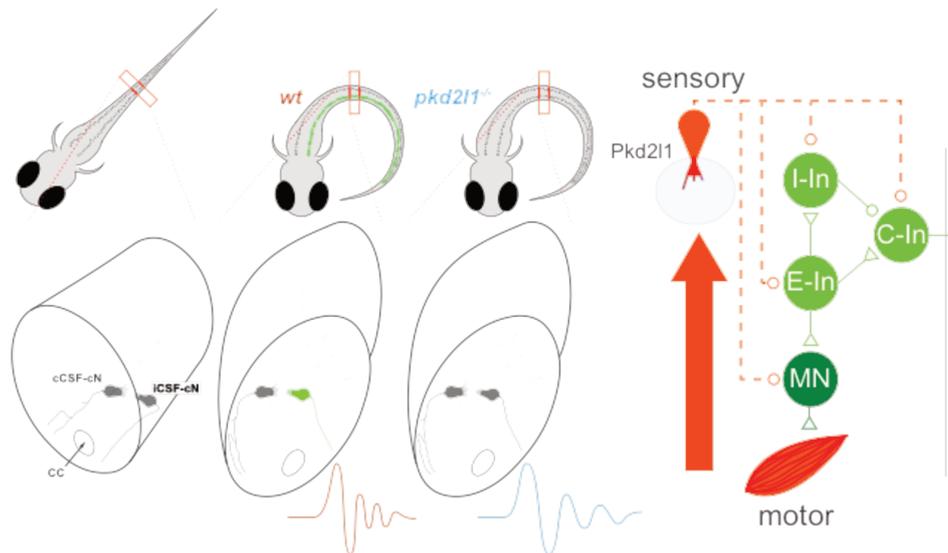


Figure 27: Schéma représentatif des fonctions proprioceptives des CSF-cN ⁽¹⁰¹⁾.

Les CSF-cNs fournissent donc une rétroaction mécano-sensorielle pendant la locomotion pour moduler par inhibition la réponse motrice.

Les CSF-cNs pourraient donc constituer un système mécano-sensible au niveau de la moelle épinière, qui fournirait une rétroaction pour coordonner la locomotion et l'équilibre.

Il a également été montré qu'elles sont sensibles aux modifications de pH.

En outre, dans sa thèse de science, le Dr Lucas Böhm montre que la perte de fonctionnalité des CSF-cN réduit, après un stimulus d'échappement, la fréquence des battements de queue des larves de poisson-zèbre et trouve une diminution associée de la vitesse de nage. Dans une étude indépendante, Hubbard *et al.* identifient que la perte de la fonction du CSF-cN entraîne également un contrôle réduit de la posture et une incurvation plus élevée des larves ⁽¹⁰¹⁾.

Les connaissances actuelles permettent donc de dire que les CSF-cNs répondent aux variations de pH *in vivo* et révèlent leur rôle d'organe mécano-sensoriel permettant la modulation du réseau locomoteur spinal ⁽⁹⁸⁾.

D. Ciliopathies et scoliose

Des descriptions de scoliozes sont retrouvées dans des « *case report* » de DCP ^(102,103,104) et une étude réalisée sur la latéralisation des scoliozes dans les syndromes de Kartagener retrouve une incidence de la scoliose (angle de Cobb > 10°) chez le patient porteur de dyskinésie ciliaire de 8% et une déviation de la colonne vertébrale (angle de Cobb entre 5 et 10°) chez 23% des patients ⁽¹⁰⁵⁾. Cependant, les patients inclus étaient âgés de 0 à 70 ans, avec un âge moyen de 15.3 ans ± 12.4, et le diagnostic de scoliose était réalisé sur la dernière radiographie de thorax. Il se peut donc que pour une partie de la population étudiée, la radiographie ait été réalisée de manière trop précoce et que la courbure ne s'exprime pas encore, ce qui sous-estimerait l'incidence de la scoliose chez les patients porteurs de dyskinésie ciliaire primitive. Néanmoins, il semblerait que l'incidence de la scoliose soit plus importante dans la population DCP que dans la population générale.

1. Scoliose et cil primaire des ostéoblastes

Des études ont mis en évidence des anomalies au niveau des cils des ostéoblastes chez les patients porteurs de SIA. Les ostéoblastes sont les cellules qui synthétisent la partie non-minérale des os (ostéoïde) et participent ensuite à la minéralisation de cette même matrice. La partie organique de la matrice osseuse est constituée à

90 % de collagène de type 1. Les ostéoblastes sécrètent donc principalement du collagène mais aussi diverses protéines. Elles s'emmurent progressivement dans la matrice minéralisée et deviennent des ostéocytes (dans 10 à 20% des cas). Elles sont alors placées dans une logette ovalaire au sein du tissu osseux (ostéoplaste). Néanmoins, l'ostéocyte n'est pas isolé des autres cellules, il est relié aux ostéocytes à proximité par des petits canalicules présents dans le tissu osseux. A l'intérieur de ces canalicules, les ostéocytes émettent des fins prolongements cytoplasmiques de type ciliaire qui viennent au contact les uns des autres. Il y circule un fluide extracellulaire. Cela forme une surface d'échange très importante (100 à 4000 m²). Ces gap junctions permettent la communication des cellules. Les ostéocytes sont encore capables de synthétiser du collagène, ils jouent un rôle dans la variation des contraintes mécaniques appliquées sur l'os.

Les ostéoblastes des patients porteurs de mutations connues de la scoliose ont été étudiés, retrouvant une augmentation de la longueur des cils de 30% ce qui modifie la mécano-sensation ciliaire et donc la réponse biomécanique des ostéoblastes à la contrainte ⁽¹⁰⁶⁾.

En effet, la structure osseuse est constamment soumise à des forces mécaniques, qui induisent un écoulement de fluide dans les espaces intercellulaires. Le flux plie les cils, responsables de la signalisation de la contrainte de cisaillement, qui a un rôle dans le maintien de la croissance osseuse et l'homéostasie.

De plus, l'équipe du Dr Hayes a réalisé l'étude de la scoliose idiopathique chez le zebrafish par mutation de la protéine tyrosine kinase 7 ⁽⁷⁴⁾. Or, comme nous l'avons

vu précédemment, ptk7 est un modulateur de la voie de signalisation Wnt-PCP (74,75,76).

La signalisation Wnt affecte à la fois la modélisation osseuse, qui se produit au cours du développement, et le remodelage osseux, qui est un processus continu impliquant le renouvellement des tissus ⁽¹⁰⁷⁾. Les signaux Wnt sont particulièrement connus pour affecter la différenciation des ostéoblastes ⁽¹⁰⁸⁾. Ils interviennent également dans le développement de l'axe antéro postérieur du système nerveux central.

La perturbation de la signalisation Wnt-PCP, par son implication dans le fonctionnement ciliaire des ostéoblastes et des cellules ciliées du SNC, et dans le développement du névraxe, permettrait d'expliquer l'apparition de la scoliose, la modification du flux de LCR, l'ostéopénie ⁽¹⁰⁹⁾ retrouvée dans la SIA et le raccourcissement relatif de la moelle épinière observé dans le cadre de l'asynchronisme de croissance neuro osseux ⁽¹¹⁰⁾.

2. Scoliose et syringomyélie ou hydromyéliés

La syringomyélie et la scoliose sont deux malformations souvent associées dans la littérature, et dont le lien de causalité n'a pas encore été mis en évidence chez l'homme.

La syringomyélie est caractérisée par la présence de cavités (syrinx) contenant du liquide céphalo-rachidien (LCR) à l'intérieur de la moelle épinière, soit en raison d'une cause connue (syringomyélie secondaire, SS) soit, plus rarement, sans cause connue (syringomyélie primitive, SP). L'hydromyélie est, quant à elle, définie comme une dilatation du canal épendymaire.

La prévalence des syringomyélie est de 8,4/100000. Des cas de transmissions autosomiques récessives ont été décrits, elles représentent environ 2% des syringomyélie⁽¹²³⁾.

Bien que la syringomyélie puisse entraîner une interruption des connexions nerveuses dans la moelle épinière et des déficits neurologiques, 50% des patients n'ont aucune gêne ou seulement un handicap mineur. Chez les patients symptomatiques, le début est généralement marqué par des douleurs et des troubles sensitifs, allant d'une absence complète de sensation à une sensibilité accrue aux stimuli, en passant par des sensations de piqûres ou des troubles de la perception de la température.

Le diagnostic repose sur la réalisation d'une IRM médullaire, qui permettra le diagnostic étiologique, ainsi que de poser l'indication de prise en charge chirurgicale si nécessaire.

L'incidence des anomalies intramédullaires chez les enfants porteurs d'une SIA a été étudiée par IRM dans une cohorte 504 patients, elle était de 18,7%. Cette étude recommande donc la réalisation d'IRM médullaire pour les patients présentant une SIA, âgés de moins de 10 ans, étant masculin ou ayant une courbure thoracique gauche ou lombaire droite⁽¹¹¹⁾.

Cependant, on ne retrouve pas dans la littérature, d'études prouvant que la syringomyélie est à l'origine de la scoliose.

Il existe des études animales, où les équipes réalisent une syringomyélie suite à l'injection de kaolin (argile) dans l'espace sub-arachnoïdien, en provoquant une arachnoïdite ou suite à un traumatisme médullaire. Suite à cette injection, 90% des

lapins présentent une déformation rachidienne et tous les animaux présentant une dilatation du canal central, ont des déformations scoliotiques et cyphotiques légères ou graves. ⁽¹¹²⁾

Cette cavité syringomyélique, dans les cas de SP, pourrait donc être le témoin d'un dysfonctionnement ciliaire localisé, responsable d'une accumulation de LCR, comme dans le cas des arachnoïdites. Cette cavité serait donc un symptôme du dysfonctionnement ciliaire, qui serait responsable d'anomalies de signalisation au niveau des muscles paravertébraux, comme le retrouve l'équipe du Dr Z Zhu en montrant la présence d'une dénervation des muscles para spinaux chez les patients porteurs d'une scoliose avec syringomyélie ⁽¹¹³⁾.

IV. Hypothèses

Suite aux études des équipes du Pr Edery, du Dr Pattern, du Dr Grimes et à nos observations, nous avons donc émis l'hypothèse que certaines scoliose « présumées idiopathiques » de l'adolescent seraient secondaire à une anomalie des protéines des cellules ciliées.

Ce dysfonctionnement générerait des anomalies de flux de LCR *via* les cellules épendymaires, des anomalies de signalisation au niveau des cellules neuronales ciliées CSF-cNs du canal épendymaire, responsables d'une modulation anormale du réseau locomoteur spinal, mais également au niveau des cellules ostéoblastiques, responsable d'anomalie de réponse biomécanique à la contrainte.

La scoliose serait donc secondaire à une activité anormale des muscles paravertébraux suite à un dysfonctionnement des cellules mécano-réceptrices CSF-cNs au niveau intra-médullaire. Le raccourcissement relatif de la moelle épinière observé dans le cadre de l'asynchronisme de croissance neuro osseux ainsi que l'ostéopénie seraient eux expliqués par le dysfonctionnement des structures ciliées ostéoblastiques.

Notre étude aura donc pour but de mettre en place un protocole pour la réalisation des mesures de flux de LCR en IRM chez les patients porteurs de SIA.

V. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail était de définir un protocole standardisé de mesure de flux de LCR en IRM.

Les objectifs secondaires étaient la mesure du cône terminal dans le cadre de la théorie de la croissance asynchrone neuro-osseuse et la recherche de kystes rénaux que l'on retrouve dans les dysfonctionnements ciliaires.

MATERIELS ET METHODES

I. Incidence de la scoliose chez les patients porteurs de dyskinésie ciliaire primitive

Pour s'assurer de l'intérêt de notre travail, en pré étude, nous avons étudié la prévalence des SIA chez enfants porteurs d'une dyskinésie ciliaire primitive suivis au sein du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille entre 2007 et 2017. Tous les enfants ayant bénéficié d'un diagnostic de DCP, par analyse microscopique d'un brossage ou d'une biopsie de muqueuse ciliaire, ont été inclus. Les données ont été récupérées rétrospectivement via le logiciel *Sillage* utilisé au CHRU de Lille. Notre étude n'étant pas une étude interventionnelle, nous n'avons pas eu besoin d'avoir un accord préalable du Comité de Protection des Personnes. Cette étude étant une étude mono-centrique réalisée au sein du CHRU de Lille nous avons un accord permanent de la CNIL.

Pour chaque patient, nous avons examiné les radiographies les plus récentes du patient (radiographie de rachis, de thorax en charge ou abdominale), et mesuré les angles de Cobb et la rotation vertébrale. En l'absence de radiographies de rachis, un antécédent de scoliose était recherché dans les courriers médicaux.

Le diagnostic de scoliose était posé devant un angle de Cobb supérieur à 10° associé à une rotation vertébrale mesurée par la méthode de Nash et Moe.

L'effectif global de notre série était de 47 patients. 10 patients ont été exclus, 5 étant âgés de moins de 6 ans et 5 n'avaient pas eu de radiographies depuis plus de 5 ans.

Notre étude était donc réalisée sur 37 patients.

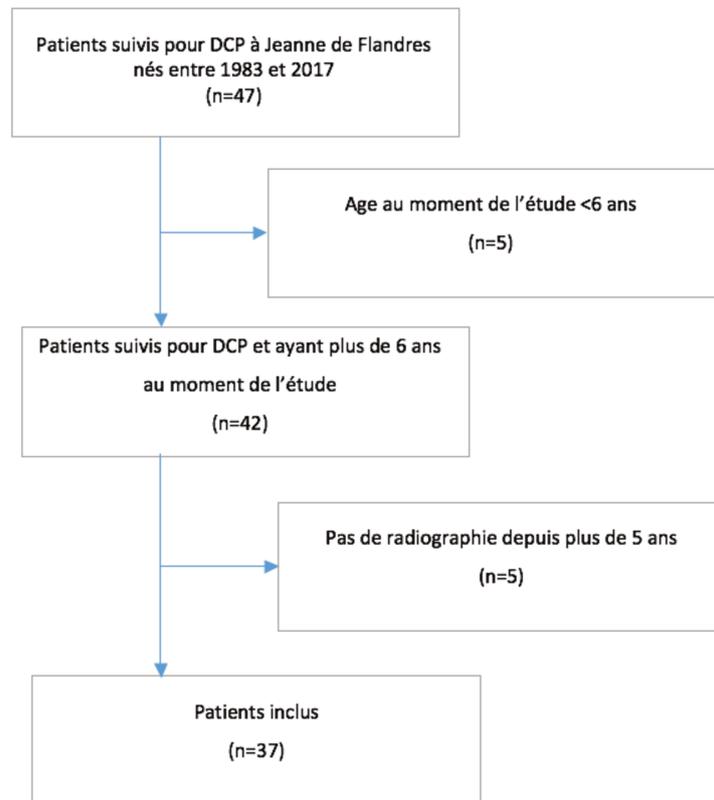


Figure 28 : Diagramme de flux.

La prévalence de la SIA dans notre population était de 26,3%. La proportion de scoliose idiopathique dans la population générale étant de 0,47 à 5,2%, il semble donc exister une augmentation de l'incidence de la scoliose chez les patients porteurs de DCP. Les résultats sont résumés dans le tableau 1.

Au vu de ces données, nous avons donc décidé de mettre un place un protocole d'étude du flux de LCR par imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les patients porteurs de SIA.

PATIENT	SEXE	AGE	SCOLIOSE	TYPE SCOLIOSE	ANGLE DE COBB	ATTITUDE SCOLIOTIQUE
1	M	28				
2	M	31	non		8°	oui
3	M	14	non		0°	non
4	M	10	non		0°	non
5	F	27	non		0°	non
6	F	12	oui	TDLG	20°	non
7	F	4				
8	M	16	non		0°	non
9	M	14	non		10°	oui
10	F	7	non		10°	oui
11	M	24	non		0°	non
12	F	21	non		5°	oui
13	M	28	non		0°	non
14	M	24	non		10°	oui
15	F	16	non		0°	non
16	F	11	non		0°	non
17	M	14	non		0°	non
18	M	2				
19	F	23	non		0°	non
20	M	25	non		0°	non
21	F	17	non		7°	oui
22	F	14	non		9°	oui
23	F	13				
24	F	14	oui	TGLD	10°	non
25	F	14	oui	TDLG	16°	non
26	M	12	non		6°	oui
27	M	14	non		0°	non
28	F	1				
29	M	13	non		0°	non
30	M	6				
31	M	17				
32	F	15	non		6°	oui
33	F	20	oui	TDLG	64°	
34	M	34	oui	LG	12°	
35	M	33	non		0°	non
36	M	17				
37	M	13	oui	LG	12°	
38	M	0	NC			
39	M	11	non		0°	non
40	F	22				
41	F	20	non		5°	oui
42	F	18	oui	TG	12°	
43	F	25	non		0°	non
44	M	17	oui	TD	18°	
45	F	16	oui	TD	20°	
46	F	15	oui	TDLG	14°	
47	F	21	non		0°	non

Tableau 1 : Récapitulatif des résultats de l'étude de l'incidence des scolioses dans les DCP. En bleu : patient présentant une scoliose. En gris : patients exclus. T= thoracique, L= lombaire, D= droite, G= gauche.

II. Population

A. Patients

Nous avons effectué notre inclusion de patients de 2016 à 2017 au cours d'une consultation standardisée réalisée par un médecin de médecine physique et réadaptation pédiatrique spécialisé dans la scoliose. Au cours de cette consultation, le patient bénéficiait d'un interrogatoire reprenant l'ensemble de ses antécédents médicaux personnels et familiaux, recherchant l'existence de plaintes fonctionnelles et la prise en charge actuelle. Puis le patient bénéficiait d'un examen clinique complet avec un examen du rachis en position assise puis debout en position anatomique de référence puis en « *foward bend* ». Il y était noté la statique générale du rachis, la présence de rotation des ceintures scapulaire et pelvienne, la présence de gibbosité mesurée au scoliomètre, l'existence de rétractions musculaires. Les patients bénéficiaient également d'un examen neurologique standard.

En cas de scoliose douloureuse, d'évolution rapide ou d'anomalie à l'examen neurologique, le médecin examinateur prescrivait une IRM médullaire à la recherche d'une étiologie secondaire.

Cette prise en charge est une prise en charge classique dans la scoliose idiopathique de l'adolescent.

Nous proposons alors aux patients et à leur parents la possibilité de réaliser cette IRM dans le service de radiologie de l'hôpital privé de Villeneuve d'Ascq afin de réaliser des séquences supplémentaires à la recherche d'anomalies de flux de LCR.

Leur consentement était récupéré après une information claire, loyale et adaptée.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients ont été recrutés au sein du centre de rééducation pédiatrique Marc Sautelet à Villeneuve d'Ascq.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Sujets âgés de 11 à 18 ans ;
- Sujets capables de recevoir une information éclairée ;
- Sujets ayant donné leur accord de participation par écrit *via* un consentement signé du représentant de l'autorité parentale et du patient mineur ;
- Patient porteurs d'une scoliose idiopathique de l'adolescent ;
- Indication à la réalisation d'une IRM standard (scoliose douloureuse, anomalie lors de l'examen neurologique).

Les critères d'exclusion représentaient les contre-indications à la réalisation d'une IRM :

- Présence de corps étranger métallique oculaire (éclats accidentels ou autres) ;
- Patients porteurs de pacemaker (simulateur cardiaque), de neurostimulateur (traitement des douleurs), d'implants cochléaires et de manière générale de tout matériel médical électronique implanté de manière inamovible ;
- Antécédent de valve cardiaque métallique : principalement les anciennes valves cardiaques qui constituent une contre-indication absolue pour risque de dysfonctionnement, les matériels plus récents ou les valves non métalliques ne représentant pas une contre-indication ;
- Présence de clips vasculaires anciennement implantés sur anévrisme crânien.

III. Procédure

A. L'imagerie de flux

La réalisation d'une imagerie par résonance magnétique a pour but l'obtention d'informations morphologiques. Cependant, l'IRM permet également d'obtenir une information fonctionnelle concernant la vitesse de déplacement des spins. Ces données vélocimétriques ont un intérêt dans l'exploration du flux de LCR. ⁽¹²⁵⁻¹²⁶⁾

Il existe 2 types de séquences d'imagerie nous permettant d'accéder au mouvement des fluides :

- Les séquences vélocimétriques permettant une approche quantitative du flux ;
- Les séquences d'imagerie 3D qui procurent une information qualitative en visualisant les flux circulant sous forme d'artéfact.

1. Les séquences vélocimétriques

Si l'on impose un champ magnétique constant au cours du temps, on observe un déphasage entre les spins stationnaires et les spins circulants. Ce déphasage est proportionnel à la vitesse des spins. L'utilisation de gradients bipolaires permet de rephaser les spins stationnaires mais pas les spins mobiles. Deux techniques sont utilisées pour réaliser les mesures vélocimétriques :

- Cartographie de Phase :

Il existe une hétérogénéité du flux magnétique qui ne permet pas de déterminer avec précision la vitesse 0. Dumoulin a donc proposé la réalisation de deux acquisitions avec des gradients inverses, la soustraction des données permettant d'éliminer selon lui la dispersion de phase en lien avec l'hétérogénéité magnétique ⁽¹²⁷⁾.

- Transformation de Fournier :

Elle repose sur la réalisation de plusieurs mesures du signal lors d'une incrémentation progressive de l'intensité du gradient. L'évolution du signal après chaque incrémentation permettra de déterminer, grâce à la transformée de Fournier, une pseudo-fréquence. La pseudo-fréquence et l'intensité de la vitesse du spin considéré rentrent dans une relation linéaire. Cela permet de déterminer la vitesse des spins circulants.

o Vitesse du flux et rythme cardiaque

L'imagerie vélocimétrique permet de mesurer un flux au cours du cycle cardiaque. Il est donc indispensable que le rythme cardiaque soit enregistré durant la réalisation de l'IRM, il s'agit de l'asservissement cardiaque.

Il peut être prospectif, enregistrements successifs déclenchés par la survenue de l'onde R, ou rétrospectif, acquisitions continues indexées temporellement sur le cycle cardiaque et secondairement réordonnées.

Cela pose des problèmes techniques, en cas par exemple d'arythmie.

- L'écho de gradient.

Cette technique est utilisée car elle permet une imagerie rapide avec un temps de relaxation d'environ 40ms, ce qui permet la réalisation d'une quinzaine d'acquisitions par cycle cardiaque (800ms R-R)

De plus, elle est sensible à l'effet d'entrée de coupe et insensible à l'effet de sortie, ce qui signifie que l'intensité de l'aimantation longitudinale des spins circulants est plus importante que celle des spins stationnaires.

- Plan de coupe de mesure des vitesses

Il peut être soit perpendiculaire au plan de coupe (*through plane*) soit correspondre à l'un des axes du plan de coupe (*in plane*).

- Si la mesure est faite perpendiculairement, la mesure est quantitative. Cette méthode permet en particulier de calculer des débits, comme par exemple au niveau de l'aqueduc de Sylvius dans l'hydrocéphalie.
- La mesure dans le plan ne permet pas la mesure quantitative du flux en raison de l'effet de volume partiel inhérent à cette méthode. Elle permet néanmoins d'évaluer qualitativement la cinétique du LCR dans les ventricules.

- Circulation normale du LCR

La cinétique du LCR est pulsatile. Elle est caractérisée par un flux descendant (flux cranio-caudal) secondaire à la systole cardiaque et par un flux ascendant (flux

caudo-cranial) lors de la diastole. Cette cinétique est représentée par une courbe biphasique avec un pic systolique.

La vitesse du flux de LCR varie en fonction du lieu de la mesure, de l'âge et du sexe du patient ⁽¹²⁸⁾. Néanmoins, il est admis que la vitesse du LCR est en général inférieure à 10cm/s.

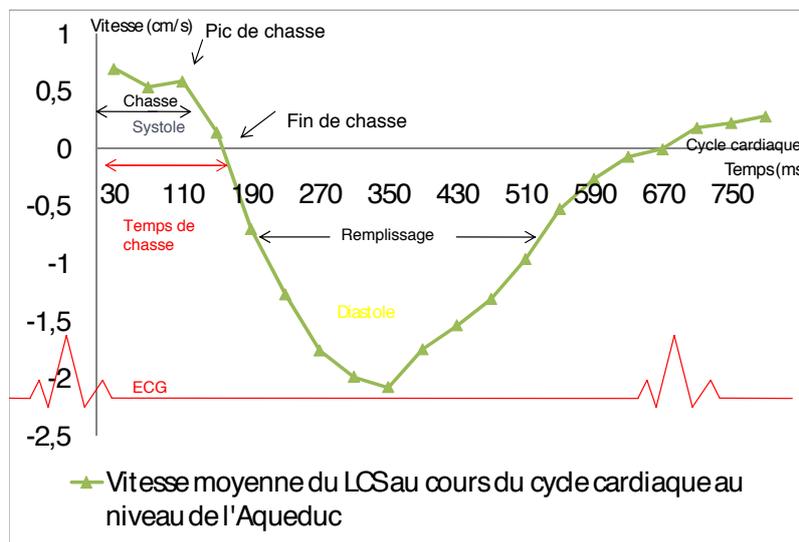


Figure 29 : Cinétique du flux de LCR physiologique au niveau de l'aqueduc ⁽¹²⁹⁾.

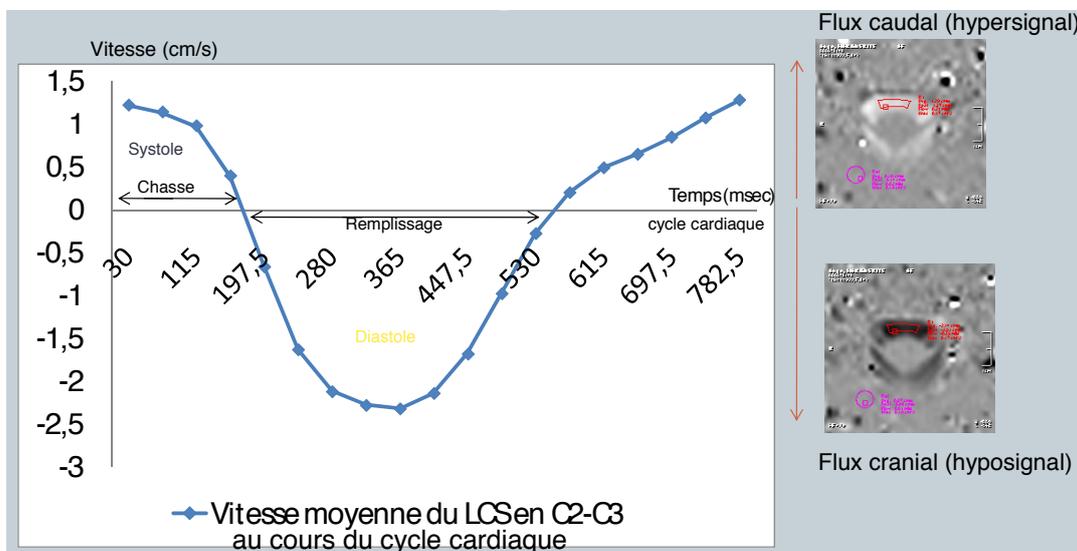


Figure 30 : Cinétique du flux de LCR physiologique en C2-C3 ⁽¹²⁹⁾.

2. L'imagerie 3D

Il s'agit d'une alternative à la mesure vélocimétrique réalisée en 2D. Cette méthode permet une analyse qualitative du flux de LCR. Elle repose sur l'utilisation d'une imagerie 3D comportant une forte pondération T2.

Son intérêt repose principalement sur une excellente résolution spatiale, sur un volume couvrant l'ensemble du cerveau pour un temps d'acquisition de l'ordre de 4minutes.

Deux types de séquences sont utilisées : la séquence FISP et la séquence PSIF.

L'acquisition se fait dans le plan coronal et est ajustée à la région d'intérêt.

Le LCR circulant apparaît en franc hyposignal, contrairement au LCR peu circulant.

Cette hyposignal est lié à la pulsativité du flux et à l'existence de flux turbulent au niveau de l'aqueduc et des foramens de Monro.

B. Protocole de l'étude

Les acquisitions ont été réalisées sur une machine General Electric 1,5T ou 15000 Gauss. Les patients ont bénéficié des séquences anatomiques habituelles et de séquence 2D ciné en contraste de phase synchronisé avec l'activité cardiaque.

Lors de chaque acquisition, il était demandé au radiologue de rechercher des malformations associées (syringomyélie, hydromyélie, moelle attachée, malformation d'Arnold Chiari...), des pathologies associées (atteinte discale, lésion médullaire...).

L'exploration du flux de LCR et la mesure du canal épendymaire était ensuite réalisées au niveau de l'aqueduc de Sylvius, au niveau des vertèbres sommets et au niveau des vertèbres transitionnelles grâce au logiciel REPORT CARD[®] par un

manipulateur radiologique expérimenté et identique pour toutes les inclusions. Ce logiciel permet de calculer le flux de LCR après sélection de la zone à analyser.

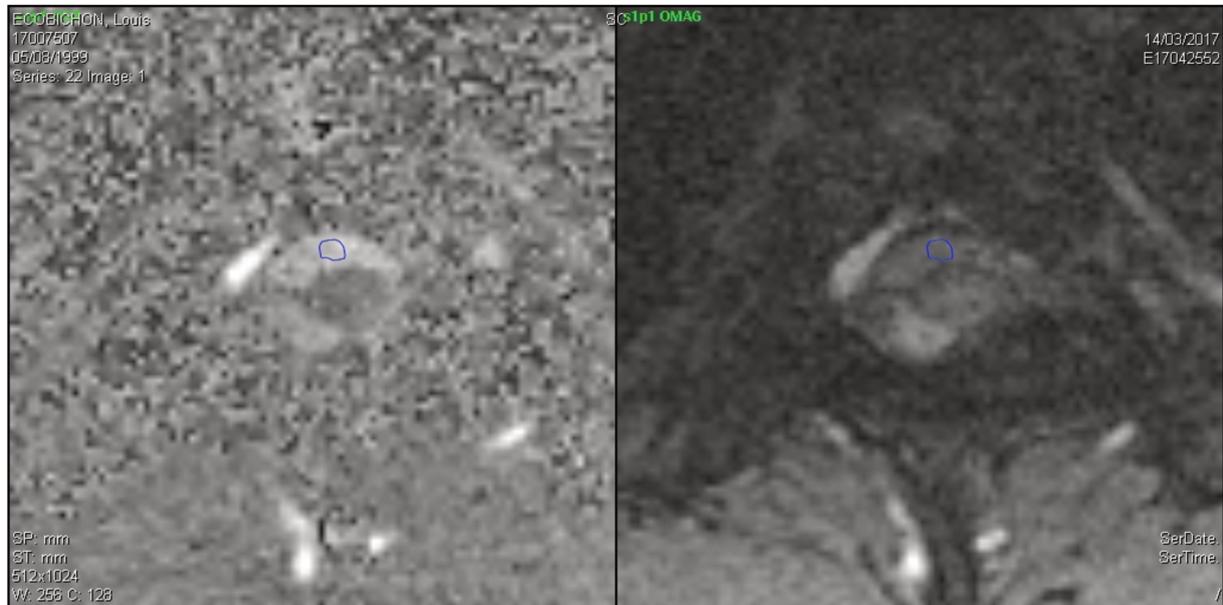


Figure 31 : Logiciel Report Card[®], sélection de la zone de LCR à analyser (en bleu). A gauche séquence en contraste de phase et à droite séquence morphologique.

La mesure du flux de LCR était réalisée au niveau de l'espace péri médullaire, et non au niveau du canal épendymaire. En effet, le canal épendymaire était trop petit pour réaliser les mesures. La réalisation de cette mesure nécessiterait le recours à une machine de 7T ou 7000 Gauss qui n'est utilisée qu'à des fins de recherche.

Enfin, en complément, on demandait la détermination du niveau du cône terminal et la recherche de kystes rénaux, la polykystose rénale étant lié à un dysfonctionnement ciliaire.

IV. Analyse des données

Les analyses de données ont été réalisées grâce au logiciel IBM® SPSS statistics version 20. La valeur seuil de référence prise par défaut était un degré de significativité de 0,05.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population étudiée

L'effectif global de notre série est de 13 patients. Ils ont été inclus sur une période de 6 mois, d'octobre 2016 à mars 2017. Le tableau 2 présente les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de leur scoliose.

Nous avons également réalisé une IRM de flux chez une patiente non scoliotique âgée de 34 ans pour nous assurer de la qualité de nos mesures (tableau 3).

VARIABLES	CATEGORIES	EFFECTIF	POURCENTAGE
SEXE	Féminin	12	92%
AGE	11 ans	1	8%
	14 ans	4	31%
	15 ans	3	23%
	16 ans	2	15%
	17 ans	1	8%
	18 ans	2	15%
TYPE SCOLIOSE	TD	5	38%
	TLD	1	8%
	LD	1	8%
	TLG	2	15%
	LG	1	8%
	TDLG	3	23%
ANGLE DE COBB	entre 20 et 40°	10	77%
	>40°	3	23%

Tableau 2 : Caractéristiques de la population. T= thoracique, L= lombaire D= droite, G= Gauche.

Il y avait donc 12 filles (92,3%) et 1 garçon (7,7%), dont l'âge était compris entre 11 et 18 ans avec un âge moyen de 15,2 [14,0-16,3] ans ($\alpha=0,5$). L'intervalle de

confiance à 95% de la moyenne a pu être calculé sur notre échantillon car, selon le test de Shapiro et Wilk, la loi de distribution de l'âge de notre échantillon suit une loi normale.

D'après les données de la littérature, le type de scoliose était représentatif de la population de patients scoliotiques ⁽⁹⁾.

L'angle de Cobb moyen était de 33,7° avec un maximum à 60° et un minimum à 21°.

II. Résultats IRM

A. Résultats IRM de flux

Tous nos patients ont bénéficié d'une IRM de flux médullaire. Les résultats sont représentés dans le tableau 3.

Aucun de nos patients n'était porteur de malformations intra médullaires.

Dans la littérature actuelle, on retrouve des articles analysant le flux de LCR chez des patients sains, néanmoins les résultats obtenus sont dépendants des paramètres et de la machine utilisée ⁽¹¹⁴⁾. Les auteurs s'accordent cependant à dire que la vitesse de pic de LCR est normale si elle est inférieure à 10cm/s et qu'il existe une accélération du flux au niveau thoracique ⁽¹¹⁵⁾.

Les résultats étaient présentés sous la forme d'une courbe évoluant au cours d'un cycle cardiaque, figure 32.

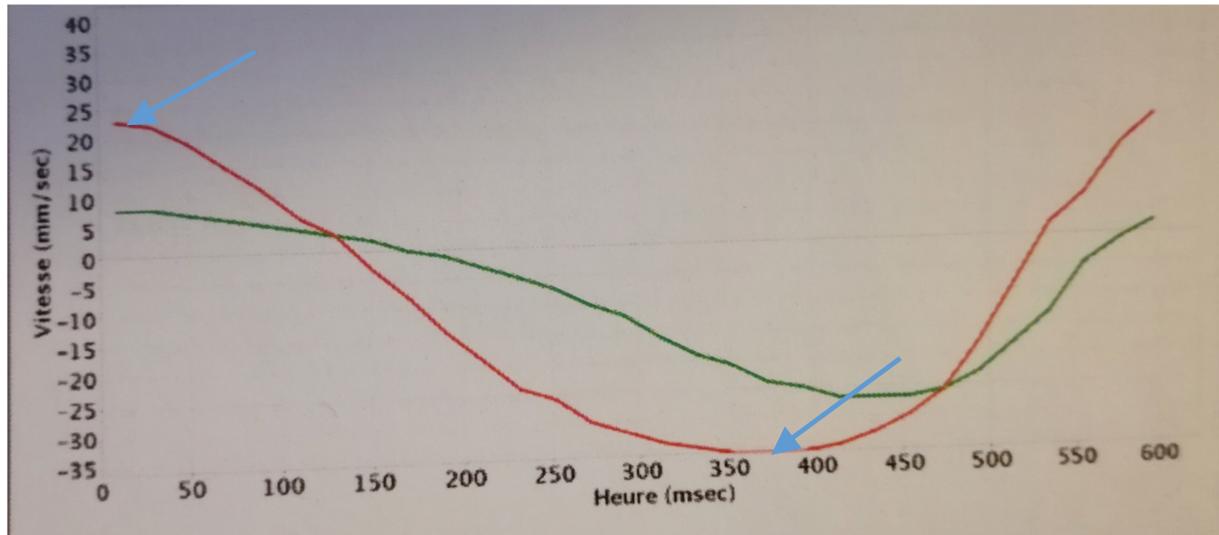


Figure 32 : Résultats de l'IRM de flux de la patiente 10. La courbe rouge représente le flux en T3 et la courbe verte en T7. Les flèches bleues se trouvent sur les vitesses de pic en systole et diastole.

Nous avons choisi d'étudier la vitesse de pic de LCR en systole et diastole conformément à la littérature ⁽¹¹⁵⁾.

PATIENT	SCOLIOSE	COBB	SOMMET	LIMITES	ACQUEDUC	VCP	VCN	CERVICAL	VCP	VCN	THORACIQUE	VCP	VCN	LOMBAIRE	VCP	VCN
1	TL G	25°	L1	T8-L5							T1	3,7	-3,78			
											T11	3,6	-2,16			
2	TDLG	21°	T8/L2	T3-T12/T10-L5							T7-T8	4,79	-4,09			
											T10	4,1	-3,35			
											T12-L1	4,27	-4,99			
3	TDLG	28°	T9/L1	T4-T12/T9-L4												
4	TD	50°	T7	C7-T12	acqueduc	3,8	-5,24	C7	2,8	-2,09	T9	4,1	-2,82			
											T12	2,5	-1,26			
5	TD	25°	T6	C5-T11							T6	12,7	-9,33			
6	LG	24°	L2L3	T12-L5							T11-T12	2,8	-2,39			
7	TD	39°	T8	T3-T12							T3	4,1	-4,99			
											T6	4,09	-1,51			
8	TDLG	35°	T12	T7-L3							T3	2,4	-3,66			
											T7	0,8	-2,73			
9	TLG	35°	T10-T11	T8-L1							T8	4,96	-3,9	L1	2,8	-1,51
											T10/T11	4,8	-2,4			
10	LD	21°	L2	T11 L5	acqueduc	4,9	-3,94				T8	2,5	-2,45	L1	2,5	-1,87
11	TD	32°	T3	T5-T7							T2	5,2	-3,92			
											T5	4,6	-3,51			
12	TLD	60°	T9	T2-L3							T2	4	-4,37			
											T3	4,7	-3,79			
											T6	3,9	-4,12			
											T9	4,7	-4,81			
13	TD	43°	T10-T11	L1-T8												
NON SCOL					acqueduc	0,9	-2,16	C3	1,6	-1,95	T6	3,2	-2,66	L1	1,4	-1,31

Tableau 3 : Résultats IRM de flux. Les vitesses sont en cm/s.

VCP= vitesse de crête positive, VCN= vitesse de crête négative, TLG= scoliose thoraco-lombaire gauche, TDLG= scoliose thoracique droite et lombaire gauche, TD= scoliose thoracique droite, LG= scoliose lombaire gauche, LD= scoliose lombaire droite, TLD= scoliose thoraco-lombaire droite.

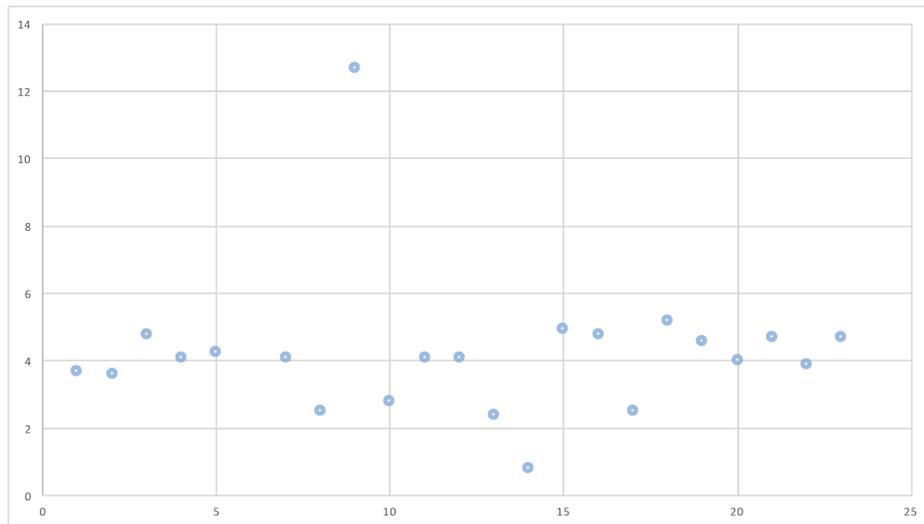


Figure 33 : Vitesses aux pics systoliques du LCR au niveau thoracique.

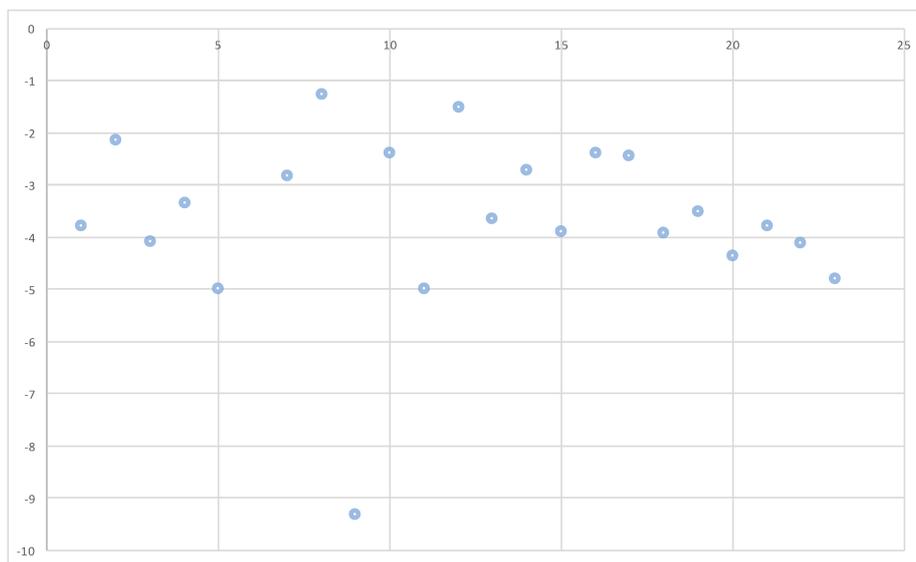


Figure 34 : Vitesses aux pics diastoliques du LCR au niveau thoracique.

La patiente non scoliotique présente des vitesses de flux de LCR cohérentes avec la littérature actuelle, ce qui confirme notre méthodologie.

Les patients 1,2,4,6,7,9,11 et 12 présentent eux aussi des résultats cohérents avec la littérature et homogènes.

Les patients 3 et 13 n'ont pas pu être analysés, les acquisitions des séquences en contraste de phase étant artéfactées.

La patiente 5 présente une accélération du flux de LCR en systole et en diastole.
(Figures 33 et 34)

La patiente 8 présente des modifications de vitesse de flux de LCR au niveau thoracique, avec un flux systolique maximum divisé par 3 entre T3 (2,4cm/s) et T7 (0,8cm/s).

La patiente 10 ne montre pas d'accélération de flux au niveau thoracique mais un flux stable entre le segment thoracique et le segment lombaire (vitesse de pic systolique à 2,5cm/s)

Les flux ne semblent pas modifiés par la courbure puisque l'on ne retrouve pas de modification que le flux soit mesuré au sommet de la courbure ou sur une vertèbre limite (patient 9), ni même si le flux est mesuré en dehors de la courbure (patient 1).

La vitesse de flux moyenne thoracique dans notre échantillon est de 4,23 cm/s (ESM +/- 0,47). La distribution des vitesses de flux de LCR dans notre échantillon ne suivant pas une loi normale et l'effectif de notre échantillon étant trop petit, nous ne pouvons calculer l'intervalle de confiance de la moyenne, ni effectuer de

comparaison statistique avec la population générale. En effet, la puissance statistique de ces tests, non paramétriques, serait trop faible. Cependant la *figure 35* montre bien que les patients 5 et 8 ont des valeurs très éloignées de celles du reste de notre échantillon.

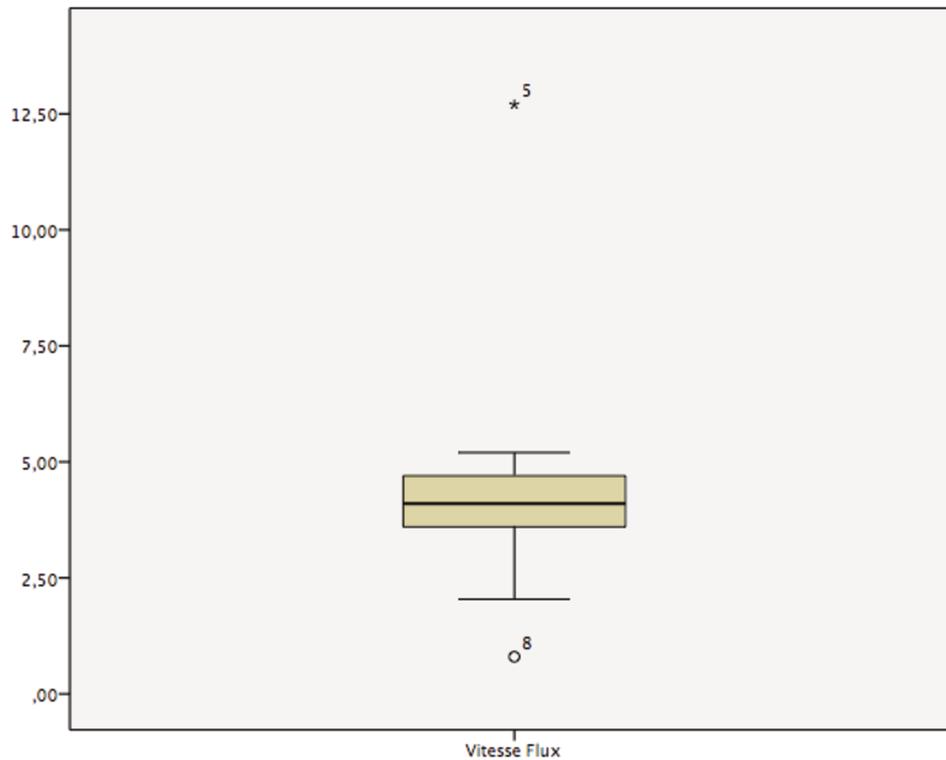


Figure 35 : Boîte à moustache des valeurs de flux de LCR systolique maximum au niveau thoracique.

B. Résultats objectifs secondaires

Ils sont regroupés dans le tableau 4

1. Malformations rénales

Aucun de nos patients ne présentait de kystes rénaux, ni aucune autre anomalie rénale décelée à l'IRM.

2. Niveau du cône terminal

Dans la population générale, le cône terminal de la moelle épinière se situe au niveau de L2. Dans notre étude on constate que la hauteur du cône terminal médullaire se situe entre T11 et L1 chez 84,6% des patients.

PATIENT	KYSTES RENAUX	CONE TERMINAL
1	non	T12
2	non	T12-L1
3	non	L1-L2
4	non	L1-L2
5	non	T12-L1
6	non	T12-L1
7	non	T12-L1
8	non	T12-L1
9	non	T11-T12
10	non	L1
11	non	L1
12	non	T12-L1
13	non	L1

Tableau 4 : Résultats des objectifs secondaires.

DISCUSSION

Cette étude s'inscrivait dans une démarche de réalisation d'un protocole standardisé pour la mise en place d'une étude de grande ampleur de mesure des vitesses de LCR au niveau médullaire. Les objectifs secondaires étaient l'exploration d'anomalies rénales et la mesure du cône terminal en IRM chez les patients scoliotiques.

I. Discussion et interprétation des résultats des IRM de flux

La majorité de nos patients (1,2,4,6,7,9,11 et 12) présentent un flux de LCR normal, ce qui correspond de notre hypothèse selon laquelle des anomalies ciliaires seraient l'origine uniquement de certaines scolioses présumées « idiopathiques ». En effet, dans l'étude de l'équipe du Professeur Edery, les mutations des protéines des cellules ciliées ne sont présentes que chez certains patients atteints de scolioses ⁽⁶⁵⁾.

Concernant les 2 patients (3 et 13) n'ayant pu avoir des interprétations de leur IRM de flux, des artéfacts rendaient illisibles les images. Cela est dû au fait que les acquisitions des séquences de flux ont été réalisées par des manipulateurs en radiologie différents et que nous n'avons pas précisé les paramètres IRM (vitesse d'encodage, temps de relaxation, temps d'écho) à définir pour chaque acquisition. De plus, l'acquisition d'une séquence IRM repose sur l'allumage d'antennes en regard. Nous avons constaté qu'en cas d'erreur d'antennes, les images devenaient illisibles. Il sera donc indispensable dans le protocole futur de définir les paramètres

d'acquisition et de se référer uniquement à un manipulateur en radiologie informé du protocole en cours.

La patiente 5 présentait une augmentation de la vitesse du pic systolique et du pic diastolique du LCR. Cela va à l'encontre de nos hypothèses selon lesquelles les vitesses seraient ralenties par une immobilité ciliaire. Après en avoir discuté avec le Docteur Christine VESQUE, chercheuse en neurosciences à l'université de Pierre et Marie Curie à Paris (Equipe : Morphogénèse du cerveau des vertébrés. ERL INSERM 1156, Organogénèse des vertébrés et maladies génétiques associées. UMR 7622 CNRS, Université Paris 6), nos résultats sont explicables par plusieurs hypothèses.

La première est qu'il existe des ciliopathies où les cils motiles des patients sont présents et anormaux : ils ont alors un battement plus rapide (les cils sont dits « hyper kinétiques ») comme par exemple dans la dyskinésie ciliaire primitive causée par la mutation du gène *Ccdc65*, gène régulant le rythme et le mouvement des cils motiles en affectant le complexe régulateur des dynéines de la paire centrale ⁽¹¹⁶⁾.

Une seconde hypothèse repose sur la thèse du Dr A. Bouziane qui analyse la transduction de la signalisation de la mélatonine dans la scoliose idiopathique de l'adolescent ⁽¹¹⁷⁾. Cette étude découle du fait que l'ablation de la glande pinéale chez le poulet ou le rat maintenu dans un mode bipède produit une scoliose similaire en plusieurs points à la maladie humaine, son apparition pouvant être prévenue par des injections quotidiennes de mélatonine. La mélatonine est une neurohormone sécrétée par la tige pinéale selon un cycle circadien. Cependant aucune anomalie de concentration de mélatonine n'a été retrouvée chez les porteurs de SIA. Le Dr

Bouziane a donc émis l'hypothèse d'un défaut de signalisation de la mélatonine. Il a étudié l'effet de la mélatonine sur les ostéoblastes de patients porteurs de SIA. Il montre qu'il existe trois groupes de patients scoliootiques : certains dont les ostéoblastes ne répondaient pas du tout à la mélatonine (1/3) ; certains où la réponse est présente mais très atténuée (1/3) ; et enfin ceux où la réponse est « inversée » avec une augmentation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc). En effet, physiologiquement la mélatonine exerce ses effets par le biais de récepteurs spécifiques de haute affinité. Ces récepteurs de la mélatonine sont couplés à des petites protéines appelées protéines G inhibitrices ou Gi (guanine nucleotide-binding protein) et leur activation conduit à une inhibition des adénylates cyclases, enzymes responsables de la synthèse d'AMPc.

Les patients scoliootiques présentant des défauts de signalisation de la mélatonine pourraient donc présenter une augmentation d'AMPc au niveau cellulaire. Cela pourrait expliquer l'accélération du flux de LCR, puisque comme le montre l'étude du Dr A. Schmid, l'augmentation de l'AMPc dans les cellules ciliées est responsable d'une accélération du battement ciliaire ⁽¹¹⁸⁾.

On peut également supposer que la ghréline puisse avoir le même effet. En effet, comme nous l'avons vu plus haut (*cf. p14*), la ghréline est une protéine sécrétée par l'estomac. Elle intervient dans la gestion de la faim et dans la différenciation terminale des ostéoblastes par l'activation de la voie Gi/AMPc. Dans l'étude de J. Sales des Gauzy, il a été montré qu'un taux de ghréline élevé semble être un facteur prédictif d'évolution de la scoliose ⁽³⁹⁾. Une augmentation de sécrétion de ghréline pourrait donc être responsable de la survenue de SIA suite à une activation de la voie Gi/AMPc entraînant une augmentation d'AMPc et donc un battement ciliaire

hyperkinétique. Il sera donc nécessaire dans l'étude future de doser la concentration plasmatique de la ghréline chez les patients porteurs de SIA, et de rechercher une corrélation entre une concentration augmentée et la survenue d'anomalies de flux de LCR en IRM.

Enfin, des études récentes ont montré que la majorité du flux de LCR humain est causée par les cycles d'absorption et de sécrétion des cellules entourant les cavités cérébrales et non par le battement des cellules épendymaires, notamment du fait de la très grande taille des ventricules dans notre espèce et de la faible taille des cils. Les mouvements importants de flux de LCR dans le cerveau humain *in vivo* ne sont donc pas corrélés au battement ciliaire (qui influe seulement sur les 200 μ près de la surface des ventricules) ⁽¹¹⁹⁾.

Néanmoins, on peut supposer que s'il existe une obstruction du canal central suite à un dysfonctionnement ciliaire, le LCR pourrait être dévié de sa voie normale et s'écouler autour de la moelle, d'où une augmentation du volume de liquide visualisé. La question de la visualisation du flux dans le canal central reste donc un challenge technologique du fait de sa petite taille environ 0,2mm. Il serait nécessaire de faire passer les patients dans les IRM 7T ou 7000 Gauss.

La patiente 8 présente, quant à elle, une diminution localisée du flux de LCR. On aurait pu supposer que cette anomalie est secondaire à la courbure. Cependant, cette patiente présente une scoliose thoracique droite et lombaire gauche avec une courbure thoracique dont le sommet se situe en T12 et les limites en T7 et L3. Or, les mesures ont été réalisées en T3 et T7, donc en dehors de la courbure.

On peut donc penser qu'un dysfonctionnement des cils des épendymocytes pourraient être responsables d'anomalies de mobilité du LCR entraînant un flux

anarchique de LCR avec des accélérations et des ralentissements. Cela correspondrait mieux à l'espèce humaine. En effet, chez l'homme une immobilité complète des cils est responsable de pathologies graves souvent létales avant même la naissance, comme dans le syndrome de Meckel. Un profil identique au zebrafish mutant *ptk7* ne serait donc pas viable dans l'espèce humaine.

Les résultats de la patiente 10 nous orientent également vers cette théorie. En effet, les mesures de flux réalisées en thoracique et lombaire sont stables. Or, nous avons vu plus haut que le flux de LCR est physiologiquement accéléré au niveau thoracique. Il existe donc un ralentissement relatif des vitesses de flux de cette patiente au niveau thoracique.

Le flux de LCR ne semble donc pas être affecté par les courbures. Si on se rapporte aux modèles hydrauliques, lors de courbures, un mouvement hélicoïdal se crée avec une anomalie de flux secondaire ⁽¹²⁰⁾. Cette anomalie de flux est secondaire aux forces de frottements qu'exerce la paroi.

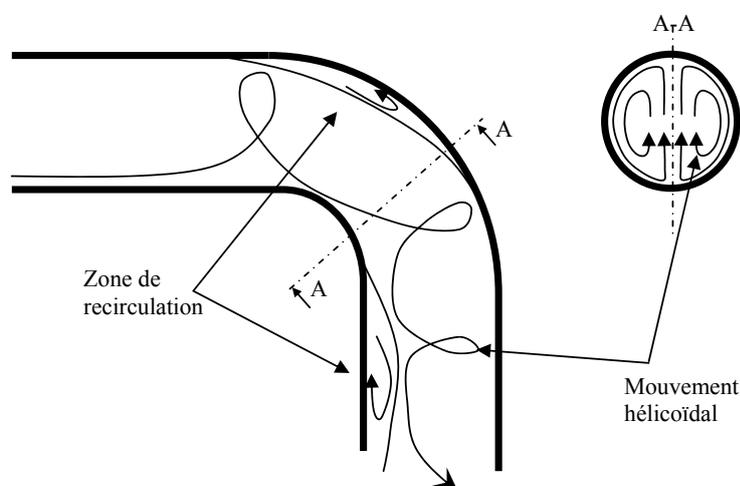


Figure 36 : Evolution des lignes de courant dans un coude circulaire.

Il est probable que dans les espaces sous-arachnoïdiens médullaires, il existe peu de forces de frottement, ce qui expliquerait l'absence de modification de flux.

Dans notre protocole, nous pourrions donc établir des zones de mesures identiques pour tous les patients sans tenir compte des courbures.

II. Discussion et interprétations des résultats secondaires

A. Anomalies rénales

Nous n'avons pas retrouvé d'anomalie rénale. L'incidence de la polykystose rénale autosomique dominante dans la population générale est de 1/85 000, elle touche 1 enfant sur 40 000 ⁽¹²⁴⁾. L'âge moyen de découverte des kystes est entre 10 et 30 ans. Au vu de la taille de notre population, cela n'écarte pas notre hypothèse selon laquelle des anomalies ciliaires pourraient être responsables de dysfonctionnement de flux de LCR mais également de kystes rénaux. Il sera donc nécessaire de poursuivre les acquisitions rénales dans le protocole futur.

B. Cône terminal

Chez 84,6% de nos patients les niveaux du cône terminal de la moelle épinière se situent entre T11 et L1. Ces résultats sont en accord avec la théorie de l'asynchronisme de croissance neuro-osseux et notre hypothèse selon laquelle il existerait une anomalie de la voie de signalisation Wnt-PCP. (*Cf. pages 45-47*)

III. Limites de l'étude

Il est indispensable de bénéficier de témoins appariés sur le sexe et l'âge pour pouvoir analyser les flux de nos patients. En effet, la littérature dispose de peu d'études sur des patients sains et les paramètres des acquisitions ne sont pas décrits.

Malgré la réalisation d'une prescription précise avec les niveaux des acquisitions demandés en fonction des courbures, peu d'acquisitions ont été réalisées complètement ou au niveau demandé. Il est donc indispensable dans la suite de cette étude d'informer les manipulateurs en radiologie de l'importance de mesures standardisées.

De plus, les mesures au niveau des acquisitions lombaires n'ont pas pu être analysées les courbes obtenues étant très artéfactées au-delà de L1. Cela est probablement dû à la présence des racines du cône terminal. Les acquisitions en lombaire devront donc être réalisées en L1.

Enfin, les acquisitions en contraste de phase en IRM nécessitent un asservissement au rythme cardiaque. Nous avons pu constater au cours des acquisitions que la présence d'un rythme cardiaque instable ou de troubles du rythme rendaient les acquisitions non analysables. Les acquisitions de flux devront donc se faire après les acquisitions morphologiques pour permettre d'obtenir un rythme cardiaque stable. De plus, une recherche de troubles du rythme devra se faire lors de la consultation médicale, et devra être un critère d'exclusion.

IV. Nouvelles pistes

Il nous semble indispensable de réaliser des IRM de flux de plus grande précision, dans des machine 7T ou 7000 Gauss pour nous permettre de réaliser des acquisitions en contraste de phase au niveau du canal épendymaire. Au vu de nos données, cette piste nous semble intéressante pour expliquer l'évolution naturelle de la scoliose.

En effet, l'étude de l'équipe de KASANTIKUL ⁽¹²¹⁾ a étudié les moelles épinières de 123 patients, dont 49 patients normaux. Chez ces patients, ils ont mis en évidence l'occlusion du canal central épendymaire avec l'âge. En effet, le canal épendymaire était perméable chez tous les sujets âgés de moins de 10 ans (15 cas), l'occlusion du canal central était présente chez les 5 sujets âgés de 10 à 20 ans et après l'âge de 20 ans, le canal central est toujours occlus (29 cas).

Cela pourrait donc expliquer le caractère évolutif de la scoliose jusqu'à la fin de la puberté puis sa stabilisation suite à la fermeture du canal. En effet, en cas d'occlusion du canal central de la moelle épinière, les CSF-cN ne sont alors plus en contact avec le LCR.

CONCLUSION

La théorie du dysfonctionnement ciliaire semble être une piste intéressante à développer dans la quête étiologique de la scoliose idiopathique de l'adolescent. En effet, nos différentes recherches ainsi que l'augmentation de la scoliose dans les dyskinésies ciliaires primitives et les anomalies de flux de LCR en IRM sont autant d'arguments qui soutiennent cette hypothèse.

De plus, celle-ci est en accord avec les théories existantes (mélatonine, ghréline, anomalie de signalisation des cils ostéoblastiques, asymétrie de l'activité des érecteurs du rachis).

L'idée finale est que certaines scoliose idiopathiques seraient induites par des anomalies de flux de LCR via un battement anomal des cils des cellules épendymaires et des anomalies de signalisation au niveau des cellules neuronales ciliées CSF-cNs du canal épendymaire modulant le réseau locomoteur spinal, mais également au niveau des cellules ostéoblastiques, responsables d'anomalies de réponse biomécanique à la contrainte.

Ces anomalies de réponse biomécanique d'origine ciliaire viennent justement d'être mises en évidence dans un article paru en mars 2017 ⁽¹²²⁾.

A partir de cette étude, nous avons donc établi un protocole pour la réalisation de l'étude de mesure du flux de liquide céphalo rachidien en IRM de flux chez les patients porteurs de scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) par rapport à une population témoin.

PROTOCOLE

Titre	Mesure du flux de liquide céphalo rachidien en IRM de flux chez les patients porteurs de scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) par rapport à une population témoin
Coordinateur	<p>Dr Jean-François Catanzariti Médecine Physique et Réadaptation fonctionnelle Chef de Service Soins de Suite et Réadaptation Pédiatrique Marc Sautelet - Villeneuve d'Ascq Tel : 03 28 80 07 70 Email : jean-françois.catanzariti@orange.fr</p>
Nombre de centres	Etude multicentrique comportant au moins 3 centres de rééducation pédiatrique
Objectifs	<p>Objectif principal Mettre en évidence des anomalies de flux de LCR chez les patients porteurs de scoliose idiopathique de l'adolescent en comparaison avec un groupe de sujets contrôles non scoliotiques appariés.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <p>1° Mise en évidence d'un asynchronisme de croissance neuro osseuse par la mesure du niveau du cône terminal</p> <p>2° Recherche d'anomalies ciliaires de type kystiques au niveau rénal</p> <p>3° Recherche de corrélation entre les paramètres de la SIA (angle de Cobb, côté de la convexité...), le profil du patient (âge, IMC, maturité sexuelle ...) et le flux du LCR</p> <p>4° Recherche de corrélation entre les différents niveaux de mesures du flux de LCR</p> <p>5° Recherche de corrélation entre hydromyélie et/ou syringomyélie et modification du flux de LCR</p>

	6° Recherche d'une corrélation entre anomalie de concentration de la ghréline plasmatique et anomalie de flux de LCR.
Plan expérimental	<p>Etude observationnelle en soins courants.</p> <p>Les patients SIA et témoins sont issus de consultations spécialisées du rachis pédiatrique.</p> <p>Les sujets contrôles non scoliotiques sont recrutés par voie d'affichage dans les différents centres de consultation des SIA.</p> <p>Le ou les lieux de réalisation des IRM est/sont à définir.</p>
Déroulement de l'étude	<p>Les sujets SIA sont recrutés lors de consultations spécialisées du rachis pédiatrique.</p> <p>Le consentement éclairé est recueilli auprès du patient et de ses représentants légaux, lors d'une visite de consultation dans un des centres. Un délai de minimum de 2 semaines est respecté entre cette consultation et la réalisation de l'IRM (délai de réflexion).</p> <p>Ils bénéficient d'une IRM médullaire avec des séquences morphologiques et des séquences de flux au niveau de l'aqueduc, de C3, T7 et L1. Toutes les acquisitions sont réalisées par un manipulateur en radiologie formé aux séquences de flux. Les paramètres d'acquisition sont les suivants :</p> <p><u>Aqueduc</u> : antenne 1 et 2, vitesse d'encodage 12 cm/s <u>C3</u> : antennes 1 et 2, vitesse d'encodage 12 cm/s <u>T7</u> : antennes 2 et 3, vitesse d'encodage 6 cm/s <u>L1</u> : antennes 3 et 4, vitesse d'encodage 6 cm/s</p> <p>Temps de relaxation et temps d'écho définis par la machine Ces acquisitions sont associées à une mesure systématique du</p>

	<p>canal épendymaire.</p> <p>Les vitesses d'encodage sont définies d'après l'étude de l'équipe du Dr Freund ⁽¹¹⁵⁾.</p> <p>Les acquisitions sont couplées au rythme cardiaque. Pour éviter des artefacts sur les séquences secondaires à un rythme cardiaque instable, les acquisitions de flux se feront au moins 10 minutes après le début de l'examen.</p>
Critères d'évaluation	<p>Critère d'évaluation principal : modification du flux de LCR des patients porteurs de scoliose par rapport aux témoins.</p> <p>Critères d'évaluation secondaires :</p> <p>1° Niveau du cône terminal situé au-dessus de la vertèbre L2</p> <p>2° Kystes rénaux présents à l'IRM diagnostiqués par le radiologue analysant les clichés morphologiques</p> <p>3° Modification de la vitesse de flux en fonction des paramètres de la scoliose (angle de Cobb, gite frontale, anomalie de posture dans le plan sagittal, verticale posturale), et les caractéristiques morphologiques du patient (taille, indice de masse corporelle)</p> <p>4° Modification des vitesses de flux en fonction du niveau de la mesure</p> <p>5° Anomalie du flux de LCR dans une malformation intra médullaire (hydromyélie, syringomyélie)</p> <p>6° Augmentation du taux plasmatique de la ghréline chez les patients SIA en lien avec des anomalies de flux de LCR.</p>
Critères d'inclusion	<p>Sujets scoliotiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujets âgés de 11 à 18 ans - Sujets capables de recevoir une information éclairée - Sujets ayant donné leur accord de participation par écrit <i>via</i> un consentement signé du représentant de l'autorité parentale et du patient mineur

	<ul style="list-style-type: none"> - Sujets présentant une SIA thoracique droite (courbure principale), définie par l'existence d'une déformation tridimensionnelle du rachis associant une déviation frontale à convexité dorsale droite du rachis mesurée par l'angle radiographique frontal de Cobb qui doit être d'au moins 15°, et une rotation vertébrale attestée par la présence d'une gibbosité de minimum 5° au scoliomètre de Bunnel. Si la scoliose présente plus d'une courbure, la courbure thoracique droite doit être la plus importante (angle de Cobb frontal le plus élevé). - Sujets ayant des radiographies du rachis total de face et profil en charge sur grands clichés datant de moins de 3 mois (les enfants scoliotiques bénéficient en moyenne d'un bilan radiographique du rachis total une fois tous les 6 mois) - Indication à la réalisation d'une IRM standard (scoliose douloureuse, anomalie lors de l'examen neurologique). <p>Sujets témoins :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujets féminins âgées de 11 ans à < 18 ans non scoliotiques - Consentement éclairé signé des deux parents ou les tuteurs légaux après une information claire et loyale - Consentement éclairé signé du sujet mineur après une information claire et loyale, adaptée à son âge.
Critères d'exclusion	<p><u>Un seul critère est suffisant pour la non-inclusion</u></p> <p>Critères de non-inclusion des sujets scoliotiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujets présentant une scoliose secondaire : origine neurologique, orthopédique, malformative, tissulaire, etc. - Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons psychiques, sociales ou géographiques - Contre-indication à la réalisation d'une IRM (claustrophobie, corps étranger métalliques dans zones à risque comme le cerveau, le système oculaire, le système vasculaire, etc.) <p>Critères de non-inclusion des sujets témoins :</p>

	<ul style="list-style-type: none">- Sujet dont l'examen clinique statique montre une asymétrie frontale (pas de bascule des ceintures scapulaire et pelvienne, pas d'asymétrie des plis de la taille, pas de translation frontale du tronc, pas de déviation du fil à plomb tendu à partir de C7, par rapport au pli inter-fessier)- Sujet dont l'examen clinique montre une gibbosité mesurable au scoliomètre de Bunnel- Sujet présentant des signes neurologiques (type signes d'irritation pyramidale, etc.)- Contre-indication à la réalisation d'une IRM (claustrophobie, corps étranger métallique dans zones à risque comme le cerveau, le système oculaire, le système vasculaire, etc.)
Durée de l'étude	2 ans d'étude dont 18 mois d'inclusion et 6 mois de saisie et d'analyses

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Vasiliadis ES, Grivas TB, Kaspiris A. Historical overview of spinal deformities in ancient Greece. *Scoliosis*. 2009;4:6
2. Choudhry, Muhammad Naghman, Zafar Ahmad, and Rajat Verma. "Adolescent Idiopathic Scoliosis." *The Open Orthopaedics Journal* 10 (2016): 143–154. PMC. Web. 16 Jan. 2017.
3. Marty C. Scoliose évolutive. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1122240/fr/scoliose-evolutive; 16 juin 2011
4. Guillaumat M. Scoliose idiopathique de l'enfant et de l'adulte jeune. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/11698330/v0071i02/03005842/> [Internet]. [cited 2017 Jan 16]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/24134/resultatrecherche/2>
5. Konieczny MR, Senyurt H, Krauspe R. Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Journal of Children's Orthopaedics*. 2013 Feb;7(1):3.
6. Choudhry MN, Ahmad Z, Verma R. Adolescent Idiopathic Scoliosis. *The Open Orthopaedics Journal*. 2016;10:143.
7. Scoliose structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25°) jusqu'à maturation rachidienne. HAS février 2008.
8. El-Hawary R., Akbarnia B.A. Early onset scoliosis-time for consensus. *Spine Deform*. 2015;2:105–106. doi: 10.1016/j.jspd.2015.01.003
9. Guillaumat M, Khouri N. Scoliose idiopathique en période de croissance. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/pem/04-19230/> [Internet]. [cited 2017 Jan 16]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1590/resultatrecherche/1>
10. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis*. 2012;7:3. doi:10.1186/1748-7161-7-3.
11. Ilharreborde B. Étiopathogénie de la scoliose idiopathique de l'adolescent: Pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/books/9782842999100/BODY/B9782842999100000047/> [Internet]. 2011 Jul 10 [cited 2017 Jan 17]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/662143/resultatrecherche/6>
12. Sèze M, Cugy E. Pathogenesis of idiopathic scoliosis: A review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2012 Mar;55(2):128–38. Miller NH.
13. Doi T., Harimaya K., Mitsuyasu H., Matsumoto Y., Masuda K., Kobayakawa K., et al. Right thoracic curvature in the normal spine *J Orthop Surg Res* 2011 ; 6 : 4
14. Kouwenhoven J.W., Vincken K.L, Bartels L.W., Castelein R.M. Analysis of preexistent vertebral rotation in the normal spine. *Spine* 2006 ; 31 : 1467-72de
15. N. Hadley-Miller, B. Mims, D.M. Milewicz. The potential role of the elastic fiber system in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*, 76 (1994), pp. 1193–1206
16. N.H. Miller, B. Mims, A. Child, D.M. Milewicz, P. Sponseller, S.H. Blanton. Genetic analysis of structural elastic fiber and collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis. *J Orthop Res*, 14 (1996), pp. 994–999

17. P.D. Sponseller, G.H. Thompson, B.A. Akbarnia, S.A. Glait, M.A. Asher, J.B. Emans, et al. Growing rods for infantile scoliosis in Marfan syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*, 34 (2009), pp. 1711–1715
18. Pedrini Va, Ponsetti Vi, Dohrman Sc (1973), Glycosaminoglycans of intervertebral disc in idiopathic scoliosis. *J Lab Clin Med* 82, 938-50
19. Beard Hk, Roberts S, O'Brien Jp (1981) Immunofluorescent staining for collagen and proteoglycan in normal and scoliotic intervertebral disc. *J Bone Surg*, 63 B, 529-34
20. Kohler R., Rey J.-C., Zayni R. Historical survey of scoliosis treatment La scoliose idiopathique de l'enfant Paris: Elsevier Masson (2009). p. 1–15.
21. Cambridge W., Drennan J.C. Scoliosis associated with Duchenne muscular dystrophy *J Pediatr Orthop* 1987 ; 7 : 436-440
22. Cheung J., Halbertsma J.P., Veldhuizen A.G., Sluiter W.J., Maurits N.M., Cool J.C., et al. A preliminary study on electromyographic analysis of the paraspinal musculature in idiopathic scoliosis *Eur Spine J* 2005 ; 14 : 130-137
23. Ford D.M., Bagnall K.M., McFadden K.D., Greenhill B.J., Raso V.J. Paraspinal muscle imbalance in adolescent idiopathic scoliosis *Spine (Phila Pa 1976)* 1984 ; 9 : 373-376
24. Ramírez M, Martínez-Llorens J, Sanchez JF, Bagó J, Molina A, Gea J, et al. Body composition in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2013 Feb;22(2):324–9.
25. Cheng J.C., Guo X. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A primary problem or secondary to the spinal deformity? *Spine (Phila Pa 1976)* 1997 ; 22 : 1716-1721
26. Cheng JC, Tang SP, Guo X, Chan CW, Qin L. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis: a histomorphometric study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:E19–23.
27. Marty-Poumarat C., Scattin L., Marpeau M., Garreau de Loubresse C., Aegerter P. Natural history of progressive adult scoliosis *Spine (Phila Pa 1976)* 2007 ; 32 : 1227-1234
28. Wu J., Qiu Y., Zhang L., Sun Q., Qiu X., He Y. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis *Spine (Phila Pa 1976)* 2006 ; 31 : 1131-1136
29. Thillard MJ Vertebral column deformities following epiphysectomy in the chick. *CR Hebd Seances Acad Sci* 1959; 248: 1238-40.
30. Machida M, Dubousset J et al. (1995) Role of melatonin deficiency in the developpement of scoliosis in pinealectomised chickens. *J Bone Joint Surg Br* 77(1): 134-8
31. Moreau A, Wang DS, Forget S, Azeddine B, Angeloni D, Fraschini F, et al. Melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2004 Aug 15;29(16):1772–81.
32. Burwell R.G., Aujla R.K., Grevitt M.P., Dangerfield P.H., Moulton A., Randell T.L., et al. Pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis in girls – a double neuro-osseous theory involving disharmony between two nervous systems, somatic and autonomic expressed in the spine and trunk: possible dependency on sympathetic nervous system and hormones with implications for medical therapy *Scoliosis* 2009 ; 4 : 24
33. Burwell R.G., Dangerfield P.H., Moulton A., Anderson S.I. Etiologic theories of idiopathic scoliosis: autonomic nervous system and the leptin-sympathetic nervous system concept for the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis *Stud Health Technol Inform* 2008 ; 140 : 197-207
34. Sevastik J.A. Dysfunction of the autonomic nerve system (ANS) in the aetiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis *Stud Health Technol Inform* 2002 ; 88 : 20-23

35. Qiu Y, Sun X, Qiu X, Li W, Zhu Z, Zhu F, et al. Decreased circulating leptin level and its association with body and bone mass in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 2007 Nov 15;32(24):2703–10.
36. Kindsfater K, Lowe T et al (1994) Levels of platelets calmodulin for the prediction and severity of adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am* 76(8): 1186-92
37. Lowe T, Lawellin D et al. (2002) Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis: do the levels correlate with curve progressive and severity? *Spine (Phila Pa 1976)* 27(7): 768-75
38. Acaroglu E, Aki I et al. (2009) Comparison of melatonin and calmodulin in paravertebral muscle and platelets with and without adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 34(18): E659-63
39. Sales des gauzy J, Accadbled F et al. (2015) Fasting total ghrelin levels are increased in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Scoliosis* Nov 30, 10:33.
40. Vilhais-Neto GC, Maruhashi M, Smith KT, Vasseur-Cognet M, Peterson AS, Workman JL, et al. Rere controls retinoic acid signalling and somite bilateral symmetry. *Nature*. 2010 Feb 18;463(7283):953–7.
41. Duester G. Retinoic acid regulation of the somitogenesis clock. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2007 Jun;81(2):84–92.
42. Akhtar O.H., Rowe D.E. Syringomyelia-associated scoliosis with and without the Chiari I malformation *J Am Acad Orthop Surg* 2008 ; 16 : 407-417
43. Porter R.W. Can a short spinal cord produce scoliosis? *Eur Spine J* 2001 ; 10 : 2-9
44. Lao M.L., Chow D.H., Guo X., Cheng J.C., Holmes A.D. Impaired dynamic balance control in adolescents with idiopathic scoliosis and abnormal somatosensory evoked potentials *J Pediatr Orthop* 2008 ; 28 : 846-849
45. C. Coillard, S. Rhalmi, C.H. Rivard. Experimental scoliosis in the minipig: study of vertebral deformations. *Ann Chir*, 53 (1999), pp. 773–780
46. F. Zhu, Y. Qiu, H.Y. Yeung, K.M. Lee, J.C. Cheng. Histomorphometric study of the spinal growth plates in idiopathic scoliosis and congenital scoliosis. *Pediatr Int*, 48 (2006), pp. 591–59
47. -Chu Wc, Lam Ww et al. (2007) A detailed morphologic and functional magnetic resonance imaging study of craniocervical junction in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phil Pa 1976)* 32(15): 1667-774
48. Beaulieu M., Toulotte C., Gatto L., Rivard C.H., Teasdale N., Simoneau M., et al. Postural imbalance in non-treated adolescent idiopathic scoliosis at different periods of progression *Eur Spine J* 2009 ; 18 : 38-44
49. Rosenblum B (1994) Etude de la fonction otolithique dans les scolioses idiopathiques en période évolutive. Mémoire de DES de chirurgie orthopédique.
50. Le Berre M, Guyot M-A, Agnani O, Bourdeauducq I, Versyp M-C, Donze C, et al. Clinical balance tests, proprioceptive system and adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2016 Nov 14;
51. Guyot M-A, Agnani O, Peyrodie L, Samantha D, Donze C, Catanzariti J-F. Cervicocephalic relocation test to evaluate cervical proprioception in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2016 Oct;25(10):3130–6.
52. Catanzariti J-F, Guyot M-A, Massot C, Khenioui H, Agnani O, Donzé C. Evaluation of motion sickness susceptibility by motion sickness susceptibility questionnaire in adolescents with idiopathic scoliosis: a case–control study. *Eur Spine J*. 2016 Feb 1;25(2):438–43.
53. Haumont T, Gauchard GC, Lascombes P, Perrin PP. Postural instability in early-stage idiopathic scoliosis in adolescent girls. *Spine*. 2011 Jun;36(13):E847–54.

54. Simoneau M, Mercier P, Blouin J, Allard P, Teasdale N. Altered sensory-weighting mechanisms is observed in adolescents with idiopathic scoliosis. *BMC Neurosci.* 2006 Oct 19;7:68
55. Kouwenhoven J.W, Smith T.H., van der Veen A.J., et al. Effects of dorsal versus ventral shear loads on the rotational stability of the thoracic spine : a biomechanical porcine and human cadaveric study. *Spine* 2007; 32 : 2545-50.
56. Zhang H., Sucato D.J. Unilateral pedicle screw epiphysiodesis of the neurocentral synchondrosis. Production of idiopathic-like scoliosis in an immature animal model *J Bone Joint Surg Am* 2008 ; 90 : 2460-2469
57. Siu King Cheung C., Tak Keung Lee W., Kit Tse Y., Ping Tang S., Man Lee K., Guo X., et al. Abnormal peri-pubertal anthropometric measurements and growth pattern in adolescent idiopathic scoliosis: a study of 598 patients *Spine (Phila Pa 1976)* 2003 ; 28 : 2152-2157
58. Goto S., Uthoff H.K. Notochord and spinal malformations *Acta Orthop Scand* 1986; 57 : 149-153
59. Castro FP. Adolescent idiopathic scoliosis, bracing, and the Hueter-Volkman principle. *Spine J.* 2003 Jun;3(3):180–5.
60. A. Cil, M. Yazici, K. Daglioglu, U. Aydingoz, A. Alanay, R.E. Acaroglu, et al. The effect of pedicle screw placement with or without application of compression across the neurocentral cartilage on the morphology of the spinal canal and pedicle in immature pigs. *Spine (Phila Pa 1976)*, 30 (2005), pp. 1287–1293
61. Chu Wc, Lam Ww et al. (2007) A detailed morphologic and functional magnetic resonance imaging study of craniocervical junction in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine (Phil Pa 1976)* 32(15): 1667-774
62. Liu T, Chu Wc et al. (2008) MR analysis of regional brain volume in adolescent idiopathic scoliosis: neurological manifestation of a systemic disease. *J Magn Reson Imaging* 27(4): 732-6
63. Cheng JC, Castelein RM, Chu WC, Danielsson AJ, Dobbs MB, Grivas TB, et al. Adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 24;1:15030
64. Marosy B, Justice Cm, et al. Identification of susceptibility loci for scoliosis in FIS families with triples curves. *Am J Med Genet A* 152A(4) : 846-55.
65. Edery P, Margaritte-Jeannin P, Biot B, Labalme A, Bernard J-C, Chastang J, et al. New disease gene location and high genetic heterogeneity in idiopathic scoliosis. *Eur J Hum Genet.* 2011 Aug;19(8):865–9.
66. Patten SA, Margaritte-Jeannin P, Bernard J-C, Alix E, Labalme A, Besson A, et al. Functional variants of POC5 identified in patients with idiopathic scoliosis. *J Clin Invest.* 2015 Mar 2;125(3):1124–8.
67. Azimzadeh J, et al. hPOC5 is a centrin-binding protein required for assembly of full-length cen- trioles. *J Cell Biol.* 2009;185(1):101–114.
68. Santoriello C, Zon LI. Hooked! Modeling human disease in zebrafish. *J Clin Invest.* 2012;122(7):2337–2343.
69. Ellis K, Bagwell J, Bagnat M. Notochord vacuoles are lysosome-related organelles that function in axis and spine morphogenesis. *J Cell Biol.* 2013;200(5):667–679.
70. Dantas TJ, et al. Calcium-binding capacity of centrin2 is required for linear POC5 assembly but not for nucleotide excision repair. *PLoS One.* 2013;8(7):e68487.
71. Grimes DT, Boswell CW, Morante NFC, Henkelman RM, Burdine RD, Ciruna B. Zebrafish models of idiopathic scoliosis link cerebrospinal fluid flow defects to spine curvature. *Science.* 2016 Jun 10;352(6291):1341–4.

72. Gorman K. F. & Breden F. Idiopathic-type scoliosis is not exclusive to bipedalism. *Med. Hypotheses* 72, 348–352 (2009)
73. Gorman K. F. & Breden F. Teleosts as models for human vertebral stability and deformity. *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* 145, 28–38 (2007)
74. Hayes M., Naito M., Daulat A., Angers S. & Ciruna B. Ptk7 promotes non-canonical Wnt/PCP-mediated morphogenesis and inhibits Wnt/ β -catenin-dependent fate decisions during vertebrate development. *Development* 140, 1807–1818 (2013)
75. Park TJ, Mitchell BJ, Abitua PB, Kintner C, Wallingford JB. Dishevelled controls apical docking and planar polarization of basal bodies in ciliated epithelial cells. *Nature genetics*. 2008 Jul;40(7):871.
76. Borovina A, Superina S, Voskas D, Ciruna B. Vangl2 directs the posterior tilting and asymmetric localization of motile primary cilia. *Nat Cell Biol.* 2010 Apr;12(4):407–12.
77. Caron A, Xu X, Lin X. Wnt/ β -catenin signaling directly regulates Foxj1 expression and ciliogenesis in zebrafish Kupffer's vesicle. *Development*. 2012 Feb;139(3):514–24.
78. Lee L. Riding the wave of ependymal cilia: Genetic susceptibility to hydrocephalus in primary ciliary dyskinesia. *Journal of Neuroscience Research*. 2013 Sep 1;91(9):1117–32.
79. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med.* 2011 Apr 21;364(16):1533–43.
80. The Ciliopathies: An Emerging Class of Human Genetic Disorders. *Annu Rev Genom Hum Genet.* 2006 Sep 1;7(1):125–48.
81. Dell KM. The role of cilia in the pathogenesis of cystic kidney disease. *Curr Opin Pediatr.* 2015 Apr;27(2):212–8.
82. Orphanet: Dyskinésie ciliaire primitive [Internet]. [cited 2017 Mar 22]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=244
83. Cardenas-Rodriguez M, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2009;151:263–80.
84. Ferkol TW, Leigh MW. Ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders. *The Journal of Pediatrics.* 2012;160(3):366-371. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.024.
85. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, Ferkol TW, Dell SD, Davis SD, Knowles MR, Zariwala MA. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome. *Genet Med.* 2009;11:473–87.
86. Satir P, Christensen ST. Overview of structure and function of mammalian cilia. *Ann Rev Physiol.* 2007;69:377–400.
87. Basu B, Brueckner M. Cilia multifunctional organelles at the center of vertebrate left-right asymmetry. *Curr Top Dev Biol.* 2008;85:151–74.
88. Liu H, Jimenez G, Malti RE, Filippo SD, Bouvagnet P. Défauts de latéralisation et hétérotaxie. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/co/11-60190/> [Internet]. 2014 Jun 27 [cited 2017 Mar 21]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/905298/resultatrecherche/2>
89. Moorman SJ, Shorr AZ. The primary cilium as a gravitational force transducer and a regulator of transcriptional noise. *Dev Dyn.* 2008 Aug 1;237(8):1955–9.
90. Irigoien F, Badano JL. Keeping the balance between proliferation and differentiation: the primary cilium. *Curr Genomics* 2011 ; 12 : 285–297

91. Tobin JL, Beales PL. The nonmotile ciliopathies. *Genet Med*. 2009;11:386–402.
92. Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS*. 2014 May 1;11:10.
93. Alperin N, Hushek SG, Lee SH, Sivaramakrishnan A, Lichtor T. MRI study of cerebral blood flow and CSF flow dynamics in an upright posture: the effect of posture on the intracranial compliance and pressure. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:177–81.
94. Veening JG, Barendregt HP. The regulation of brain states by neuroactive substances distributed via the cerebrospinal fluid; a review. *Cerebrospinal Fluid Res* 2010 ; 7 : 1.
95. Tissir F, Qu Y, Montcouquiol M, *et al*. Lack of cadherins *Celsr2* and *Celsr3* impairs ependymal ciliogenesis, leading to fatal hydrocephalus. *Nat Neurosci* 2010 ; 13 : 700–707.
96. Wilson GR, Wang HX, Egan GF, *et al*. Deletion of the Parkin co-regulated gene causes defects in ependymal ciliary motility and hydrocephalus in the quakingviable mutant mouse. *Hum Mol Genet* 2010 ; 19 : 1593–1602.
97. Conductier G, Viola A, Troter A le, Nahon J-L, Guyon A. Des cils battent dans le cerveau à un tempo finement régulé. *Med Sci (Paris)*. 2013 Nov 1;29(11):943–5.
98. Böhm UL, Prendergast A, Djenoune L, Nunes Figueiredo S, Gomez J, Stokes C, Kaiser S, Suster M, Kawakami K, Charpentier M, Concordet JP, Rio JP, Del Bene F, Wyart C. CSF-contacting neurons regulate locomotion by relaying mechanical stimuli to spinal circuits. *Nat Commun*. 2016 Mar 7;7:10866
99. Beliez L. Mécanismes spinaux et supraspinaux impliqués dans le couplage entre les réseaux locomoteurs et posturaux [Internet] [phdthesis]. Université de Bordeaux; 2014 [cited 2017 Mar 14]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01135921/document>
100. Senzon SA, Epstein DM, Lemberger D. The Network Spinal Wave as a Central Pattern Generator. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2016 Jul 1;22(7):544.
101. Böhm UL. Physiological inputs to cerebrospinal fluid-contacting neurons [Internet] [phdthesis]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; 2016 [cited 2017 Feb 12]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01427159/document>
102. Tanaka K, Sutani A, Uchida Y, Shimizu Y, Shimizu M, Akita M. Ciliary ultrastructure in two sisters with Kartagener's syndrome. *Med Mol Morphol*. 2007 Mar 1;40(1):34–9.
103. Engesaeth VG, Warner JO, Bush A. New associations of primary ciliary dyskinesia syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1993 Jul;16(1):9–12.
104. Pitfalls and Challenges of Lung Transplant in a Patient With Kartagener Syndrome and Scoliosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Feb 23]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/26976528>
105. Schlösser TPC, Semple T, Carr SB, Padley S, Loebinger MR, Hogg C, *et al*. Scoliosis convexity and organ anatomy are related. *Eur Spine J*. 2017 Feb 8;
106. Oliazadeh N, Franco A, Wang D, Moreau A. Abnormalities in primary cilium of osteoblasts of adolescent idiopathic scoliosis patients. *Cilia*. 2015 Jul 13;4(Suppl 1):P6.
107. Wang Y, Li Y-P, Paulson C, Shao J-Z, Zhang X, Wu M, *et al*. Wnt and the Wnt signaling pathway in bone development and disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014 Jan 1;19:379–407.
108. Arnsdorf EJ, Tummala P, Jacobs CR. Non-canonical Wnt signaling and N-cadherin related beta-catenin signaling play a role in mechanically induced osteogenic cell fate. *PLoS ONE*. 2009;4(4):e5388.

109. Wang Z, Chen H, Yu YE, Zhang J, Cheuk K-Y, Ng BKW, et al. Unique local bone tissue characteristics in iliac crest bone biopsy from adolescent idiopathic scoliosis with severe spinal deformity. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Jan 5 [cited 2017 Feb 12];7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5214167/>
110. Chu WCW, Rasalkar DD, Cheng JCY. Asynchronous neuro-osseous growth in adolescent idiopathic scoliosis--MRI-based research. *Pediatr Radiol*. 2011 Sep;41(9):1100–11.
111. Zhang W, Sha S, Xu L, Liu Z, Qiu Y, Zhu Z. The prevalence of intraspinal anomalies in infantile and juvenile patients with “presumed idiopathic” scoliosis: a MRI-based analysis of 504 patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Apr 27;17:189.
112. Turgut M, Çullu E, Uysal A, Yurtseven ME, Alparslan B. Chronic changes in cerebrospinal fluid pathways produced by subarachnoid kaolin injection and experimental spinal cord trauma in the rabbit: their relationship with the development of spinal deformity. *Neurosurg Rev*. 2005 Oct 1;28(4):289–97.
113. Zhu Z, Qiu Y, Wang B, Yu Y, Qian B, Zhu F. Abnormal spreading and subunit expression of junctional acetylcholine receptors of paraspinal muscles in scoliosis associated with syringomyelia. *Spine*. 2007 Oct 15;32(22):2449–54.
114. BALÉDENT O, GONDRY-JOUET C, STOQUART-ELSANKARI S, BOUZERAR R, GARS DL, MEYER ME. Value of phase contrast magnetic resonance imaging for investigation of cerebral hydrodynamics. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/01509861/00330005/292/> [Internet]. 2008 Mar 21 [cited 2017 Mar 19].
115. Freund M, Adwan M, Kooijman H, Heiland S, Thomsen M, Hähnel S, et al. MR-tomographische Liquorfluss-messungen am Spinalkanal mit einem optimierten MRT-Protokoll: Experimentelle und klinische Untersuchungen. *Rofo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*. 2001;173(4):306–14
116. Horani A, Brody SL, Ferkol TW, Shoseyov D, Wasserman MG, Ta-shma A, et al. CCDC65 mutation causes primary ciliary dyskinesia with normal ultrastructure and hyperkinetic cilia. *PLoS ONE*. 2013;8(8):e72299.
117. Bouziane A. Étiopathogénèse de la scoliose idiopathique de l'adolescent, implication de la mélatonine et de l'ostéopontine. Montréal; 2009.
118. Schmid A, Sutto Z, Nlend M-C, Horvath G, Schmid N, Buck J, et al. Soluble adenylyl cyclase is localized to cilia and contributes to ciliary beat frequency regulation via production of cAMP. *J Gen Physiol*. 2007 Jul;130(1):99–109.
119. Siyahhan B, Knobloch V, Zélicourt D de, Asgari M, Daners MS, Poulikakos D, et al. Flow induced by ependymal cilia dominates near-wall cerebrospinal fluid dynamics in the lateral ventricles. *Journal of The Royal Society Interface*. 2014 May 6;11(94):20131189.
120. VAZQUEZ J. HYDRAULIQUE GENERALE
121. Kasantikul V, Netsky MG, James AE. Relation of age and cerebral ventricle size to central canal in man. *Journal of Neurosurgery*. 1979 Jul 1;51(1):85–93.
122. Oliazadeh N, Gorman KF, Eveleigh R, Bourque G, Moreau A. Identification of Elongated Primary Cilia with Impaired Mechanotransduction in Idiopathic Scoliosis Patients. *Scientific Reports*. 2017 Mar 14;7:44260.
123. Orphanet: Syringomyélie [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=3280
124. Orphanet: Polykystose rénale autosomique récessive [Internet]. [cited 2017 Mar 23]. Available from: <http://www.orpha.net/consor/cgi->

bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=731

125. Brugières P. Comment évaluer la vitesse du liquide cérébro-spinal ? *Journal of Neuroradiology*. 2001;28:103–14.
126. Tasu J-P, Bléry M, Bittoun J. Principes de mesure de la vitesse en IRM et principales applications cliniques. <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/01819801/00400002/136/> [Internet]. 2008 Mar 13 [cited 2017 Mar 23]; Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/120164/resultatrecherche/2>
127. Dumoulin C, Harth H. Magnetic resonance angiography. *Radiology* 1986 ; 161 : 717-720.
128. Oner Z, Sagir Kahraman A, Kose E, Oner S, Kavakli A, Cay M, et al. Quantitative Evaluation of Normal Aqueductal Cerebrospinal Fluid Flow Using Phase-Contrast Cine MRI According to Age and Sex. *Anat Rec (Hoboken)*. 2016 Nov 1.
129. GASCOU G. IRM DE FLUX EN CONTRASTE DE PHASE [Internet]. Available from: <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2007/1/61259107-513a-4bb5-8de6-0c08322f638c.pdf>

ANNEXES

Annexe 1 : Etude de l'équipe du Professeur Patrick Edery : New disease gene location and high genetic heterogeneity in idiopathic scoliosis ⁽⁶⁵⁾

1. Familles et méthodes

Trois grandes familles multiplex (famille dans laquelle plusieurs personnes de proche parenté ont la même ou les mêmes pathologies) ont été inclus. Ces trois familles comportaient obligatoirement 3 générations.

Un diagnostic positif de scoliose était posé après examen clinique et radiologique, par au moins un généticien et un orthopédiste. Sur le plan radiologique, le diagnostic de scoliose était posé devant un angle de Cobb supérieur à 15° et la présence d'une ou plusieurs rotations vertébrales. La limite était fixée à 15° pour limiter le nombre de phénotopies (phénotype induit par l'environnement sur un individu). Les patients présentant une courbure supérieure à 15° sans rotation vertébrale associée étaient considérés comme « statut inconnu ».

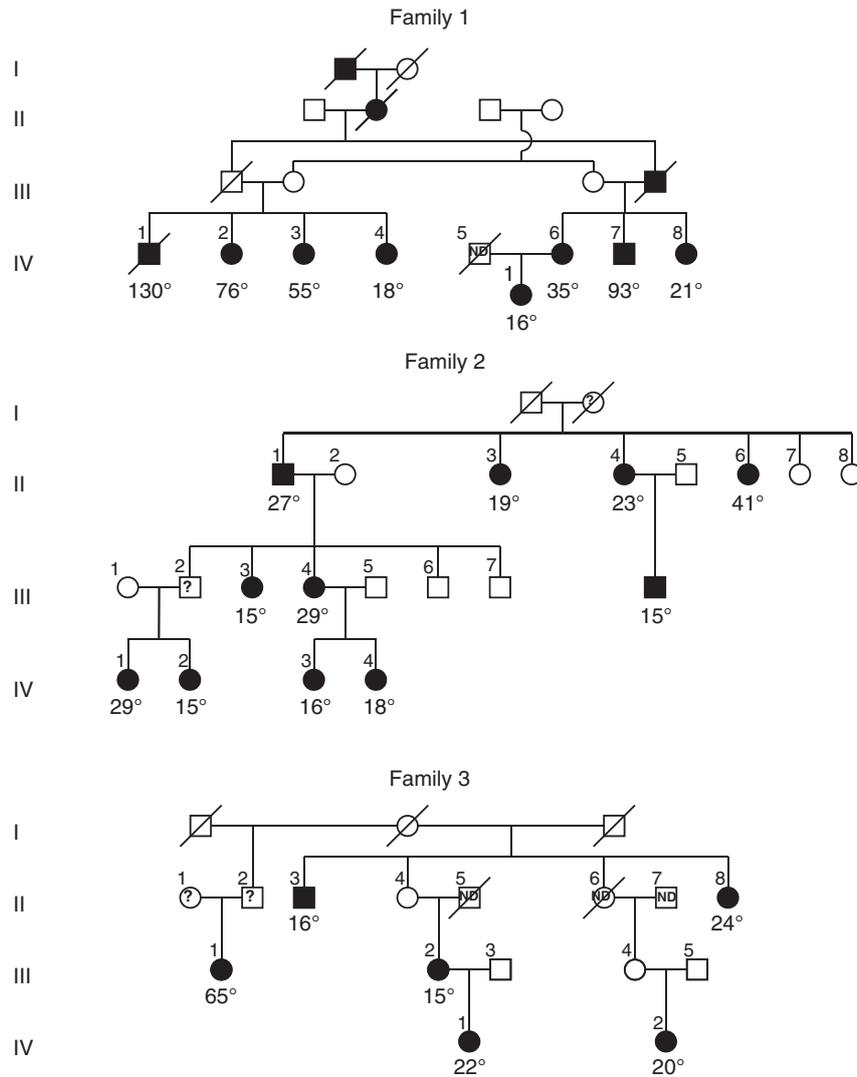


Figure A : Arbre généalogique des 3 familles étudiées ⁽⁶⁵⁾.

Les angles de Cobb sont indiqués. Les points d'interrogation indiquent un état incertain. Plusieurs individus non affectés qui ont été génotypés ne sont pas inclus, car ils n'étaient pas utiles dans l'analyse de liaison. Dans la famille 2, quatre personnes non affectées sont incluses, car elles ont contribué à l'analyse du score mod. ND, statut non déterminé.

<i>Family</i>	<i>Patient</i>	<i>Age at diagnosis (years old)</i>	<i>Cobb's angle on radiograph (age: years old)</i>	<i>Cobb's angle</i>	<i>Apical vertebrae</i>	<i>Therapy</i>
F1	IV-2	13	76° (65)	Right thoracic	D9	Physiotherapy
	IV-3	Adolescence	55° (61) ^a	Right thoracolumbar	D12	Spinal surgery
	IV-4	Fortuitous	18° (50)	Right lumbar	L2	None
	IV-6	12	35°/28° (64)	Right thoracic/left lumbar ^b	D8-D9/L2-L3	Bracing
	IV-7	6	90°/93° (20)	Right thoracic/left lumbar ^b	D7/L2	Unknown
	IV-8	9	21° (26) ^a	Right thoracic/left lumbar ^b	D8/L3	Spinal surgery
	V-1	15	16° (15)	Left lumbar	L3	None
F2	II-1	Fortuitous	27° (73)	Right thoracolumbar	D12-L1	None
	II-3	Fortuitous	19° (74)	Right lumbar	L1	None
	II-4	Fortuitous	23° (71)	Right lumbar	L2	None
	II-6	Adolescence	41° (67)	Right thoracolumbar	L1	None
	III-3	Adolescence	15° (49)	Right thoracolumbar	L1	Bracing
	III-4	Fortuitous	29° (46)	Right thoracolumbar	D12	None
	III-8	Fortuitous	15° (42)	Right thoracolumbar	L1	None
	IV-1	adolescence	29°/29° (20)	Right thoracic/left lumbar ^b	D8/L2	Physiotherapy
	IV-2	fortuitous	15° (16)	Right thoracic	D7	None
	IV-3	fortuitous	14°/16° (19)	Right thoracic/left lumbar ^b	D8/L1	None
	IV-4	12	18° (15)	Left thoracolumbar	L1	Physiotherapy
F3	II-3	fortuitous	14°/16° (58)	Right thoracic/left lumbar ^b	D8/L1	None
	II-8	fortuitous	24° (66)	Right thoracic	D8	None
	III-1	adolescence	65° (18)	Right thoracic left lumbar	D8	Spinal surgery
	III-2	fortuitous	15° (32)	Right lumbar	L2	None
	IV-1	9	22° (15)	Right thoracic	D8	Physiotherapy
	IV-2	10	20° (15)	Right thoracolumbar	L1	Bracing

^aCobb's angle after arthrodesis.

^bDouble major curve.

Tableau A : Caractéristiques des scolioses dans les 3 familles incluses⁽⁶⁵⁾.

Dans ces 3 familles, 57 individus ont été sélectionnés pour le génotypage, dont 27 patients atteints ou porteurs obligés.

Compte-tenu du grand nombre de gènes potentiels et la large hétérogénéité génétique de la scoliose idiopathique, les approches génomiques ont été privilégiées plutôt que les stratégies loci-cartographiques. Les trois grandes familles multiplex ont été génotypées en utilisant un ensemble de marqueurs ADN de 1000 microsatellites de haute densité.

2. Analyses statistiques

L'analyse de Morton Lod Score (1955) a été utilisée dans cette étude. Il s'agit de la méthode classique utilisée pour cartographier un gène de la maladie sous une transmission monogénique. Une valeur de score Lod de 3,00 (pour les loci autosomiques) signifie que l'hypothèse de liaison entre le locus de trait de maladie et le locus marqueur est 1000 fois plus probable que l'hypothèse d'absence de liaison. Cette méthode est très puissante lorsque la maladie est due à une mutation du même gène dans toutes les familles avec pénétrance complète pour le support de mutation.

Dans une première étape, ils ont mesuré dans chaque famille la valeur de score Lod qui pourrait être atteinte par le locus du gène de la maladie. Dans un deuxième temps, ils ont estimé les probabilités sous H_0 pour atteindre le score Lod maximum sur chaque bras d'autosomes (0, 1 ou plus d'une fois). Ce maximum se produit selon une distribution de Poisson.

3. Résultats

Family (Fi)	No. of meioses between a common ancestor and all affected individuals (Mi)	Number of common ancestors (ni)	Number of disease allele transmissions to affected individuals (Ti=Mi-ni)	Expected maximum lod score ($Z_{i\max} = -Ti \log_{10}(0.5)$)	Probabilities to reach $Z_{i\max}$ under H_0 , 0, 1 or more than once in whole-genome analysis		
					0	1	> 1
F1	9	4	5	1.51	0.253	0.346	0.401
F2	12	2	10	3.01	0.958	0.041	0.001
F3	10	1	9	2.71	0.918	0.079	0.003

Only affected individuals have been taken into account.

Tableau B : Etude du potentiel d'informativité de chaque famille ⁽⁶⁵⁾.

Les scores Lod maximaux attendus sont respectivement de 1,51 ; 3,01 et 2,71 dans les familles F1, F2 et F3. La probabilité de ne jamais atteindre $Z_{i\max}$ sous H_0 , et donc seulement une fois (sous H_1), dans l'analyse du génome entier est de 25% pour F1, 96% pour F2 et 92% pour F3.

(Tableau B)

Family	Expected Z_{\max}	Observed Z_{\max}	Informativity	Localisation (interval length)	Chromosomal location
F1	1.51	0.85	0.79	D14S274	14q23.1
F2	3.01	3.00	0.99	D5S2003 (D5S2851–D5S1397, 12 cM)	5q13.3
	3.01	3.01	0.99	D3S2462 (D3S3690–D3S3045, 7 cM)	3q12.1
F3	2.71	1.23	0.87	D15S979	15q25.1

Tableau C : Score Lod maximum obtenue dans chaque famille ⁽⁶⁵⁾.

Le tableau C donne, pour chaque famille F1, F2 et F3, le score Lod maximal (Z_{\max}) et l'informativité du marqueur à cet endroit. Dans les familles F1 et F3, les scores Lod maximaux obtenus après le scan du génome entier étaient significativement plus bas que le Z_{\max} attendu précédemment. Les individus atteints n'ont donc jamais partagé un même allèle transmis dans un bras chromosomique. Par conséquent, l'hypothèse selon laquelle la maladie est due à la transmission d'une mutation dominante doit être reconsidérée dans ces familles.

La grande variabilité de ces deux familles suggère une possible hétérogénéité génétique intrafamiliale. Dans la famille F1, la sévérité de SIA chez les individus atteints est très variable, car chez plusieurs patients de cette famille les angles de Cobb sont compris entre 16° et 24° tandis que quatre patients présentent un angle supérieur à 50°.

De même, le patient III1 de la famille F3 est affecté d'une forme sévère de SIA (angle de Cobb de 65°), alors que les angles pour les cinq autres patients sont compris entre 15° et 24°.

Lorsque le patient III1 de la famille F3 est retiré de l'étude de liaison. Ils retrouvent alors la valeur maximale théorique de 2,11 au locus D15S979.

Dans la famille F2, le score Lod Z_{imax} de 3,01 est atteint à la fois sur les chromosomes 3 (3q12.1) et 5 (5q13.3). Comme indiqué dans le tableau 2, la probabilité d'obtenir cette valeur deux fois au hasard (sous H_0) est très faible ($p=0.001$). Cela signifie qu'il existe de fortes preuves qu'un gène de la maladie se trouve dans l'une de ces deux régions.

Les longueurs des intervalles chromosomiques partagés par tous les patients aux deux endroits possibles du gène de la maladie sont de 7 et 12cM (centiMorgan), respectivement (*Tableau 3*). Les limites de ces intervalles, (D3S3690-D3S3045) et (D5S2851-D5S1397) respectivement, ont été déduites des événements de recombinaison chez les individus affectés comme observé sur les haplotypes.

Pour tester si l'étude des membres non affectés de la famille F2 peut aider à la discrimination entre ces deux sites, l'équipe du Pr P. Edery a effectué une analyse du mod score avec tous les membres génotypés de la famille (touchés et non affectés) en utilisant le logiciel Genehunter-Modscore 2.0.1.

Les résultats de quatre individus non affectés dans cette famille, II7, II8, III6 et III7 (voir la figure 8) se sont avérés être informatifs. Les scores de mod obtenus pour les locus des chromosomes 3 et 5, respectivement, étaient identiques et ne permettaient pas de discriminer les deux emplacements possibles.

4. Conclusion

Cette étude réalise donc la cartographie d'un nouveau locus pour la SIA dominant dans une grande famille (F2) soit sur 5q13-q14 soit sur 3q11-q13. En effet, dans cette famille, la Z_{\max} observée a atteint la valeur Z_{\max} prévue de 3,01 sur les deux sites génomiques. Comme la probabilité d'obtenir une valeur Z_{\max} dans le génome deux fois par hasard est très faible ($p=0.001$), cette étude conclue qu'il existe de fortes preuves qu'un nouveau gène de la maladie SIA se trouve dans l'un de ces deux endroits.

Annexe 2 : Etude de l'équipe du Docteur Schunmoogum A. Patten : Functional variants of POC5 identified in patients with idiopathic scoliosis ⁽⁶⁶⁾

Cette étude a été menée dans les suites de l'étude du Pr Edery dont l'objectif était d'identifier les loci de susceptibilité de la SIA.

Pour identifier le gène responsable de la SIA, les régions candidates ont été étudiées pour la famille F2, au niveau du chromosome 5q13.3 et pour le chromosome 3q12.3. Un séquençage entier sur trois individus affectés de cette famille a ensuite été réalisé.

Cela a donné une profondeur de séquençage par cible de 134 fois en moyenne, avec au moins 10 fois pour 98,6% de bases.

La variante a révélé 825 changements, 599 variants nucléotidiques uniques (VNU) et 226 indels (insertion ou une délétion dans une séquence biologique) dans les régions chromosomiques critiques 3q12.3 et 5q13.3 pour ces trois sujets.

Pour identifier les variants potentiellement pathogènes, ont été exclus les variants synonymes situés dans les introns, à l'exception de ceux qui sont des sites d'épissage. L'épissage est le processus par lequel les ARN transcrits à partir de l'ADN génomique peuvent subir des étapes de coupure et ligature qui conduisent à l'élimination de certaines régions dans l'ARN final.

172 variants ont été analysés pour ne conserver que ceux qui étaient nouveaux ou rares, ce qui a donné 2 VNU candidats, un dans GPR128 et l'autre dans POC5.

Le VNU GPR128 a été exclu car il ne s'est pas co-ségrégué dans la famille F2. L'autre VNU, c.G1336A, est situé dans le gène POC5. Il s'agit d'une seule modification d'acide aminé, p.A446T. La présence de cette SNV a alors été confirmée par le séquençage de Sanger dans tous les membres de la famille F2.

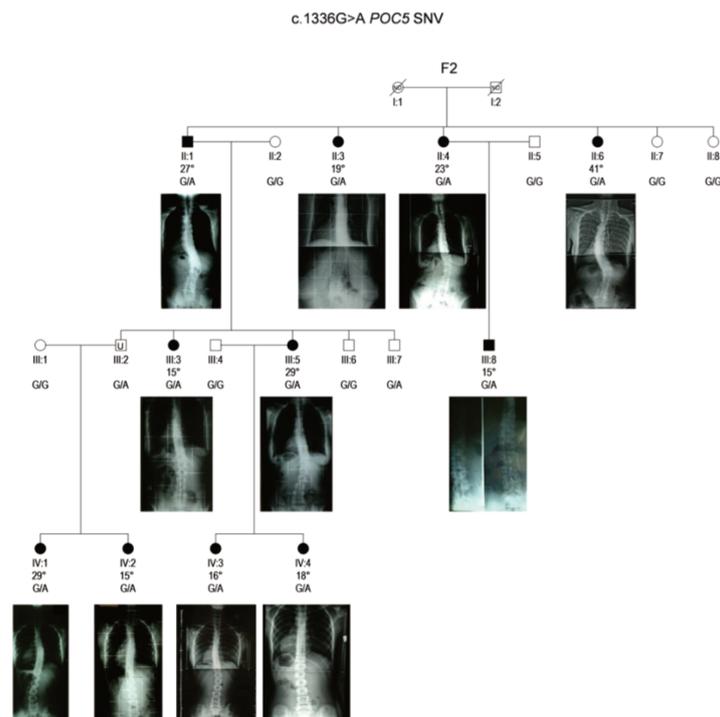


Figure A : Identification du VNU POC5 dans la famille F2 ⁽⁶⁶⁾.

Le VNU c.G1336A POC5 a également été observée dans 3 probands (le proband étant la personne malade à partir de laquelle on réalise le conseil génétique) provenant de 40 familles de multiplex SIA supplémentaires et co-ségrégué avec la maladie dans les trois familles (F19, F35 et F41).

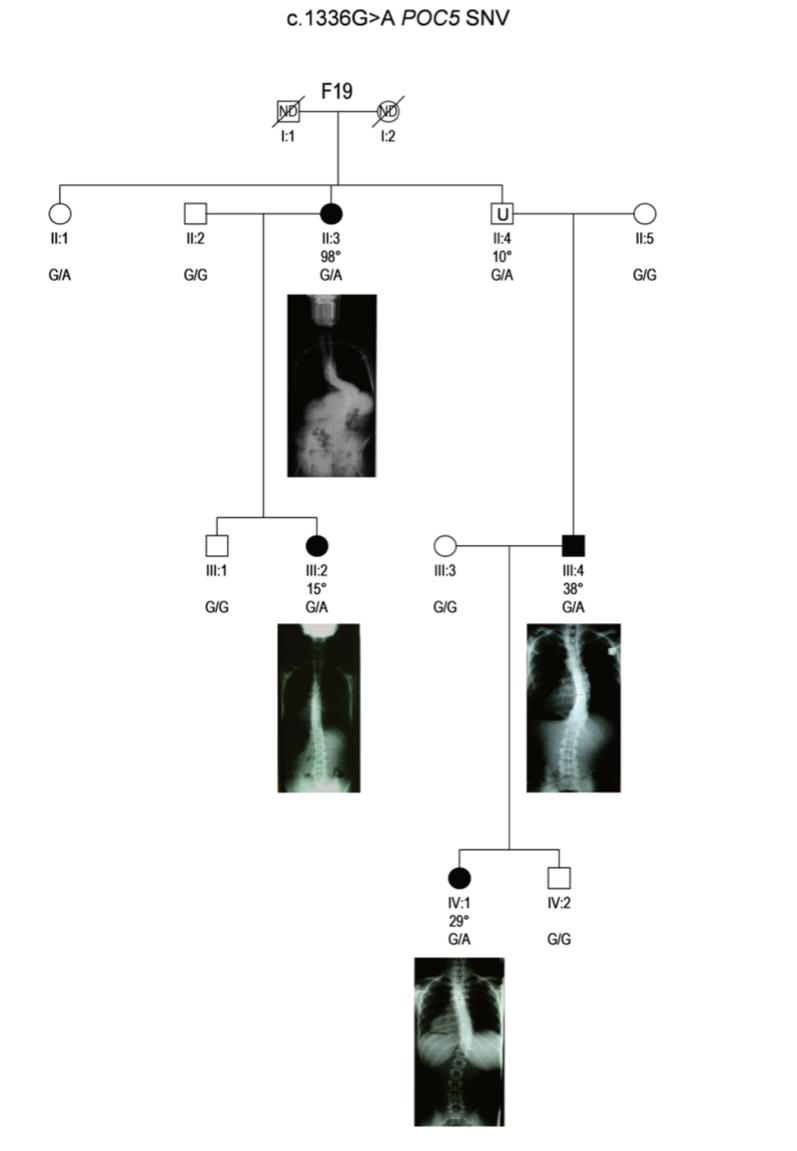


Figure B : Identification du VNU POC5 dans la famille F19⁽⁶⁶⁾.

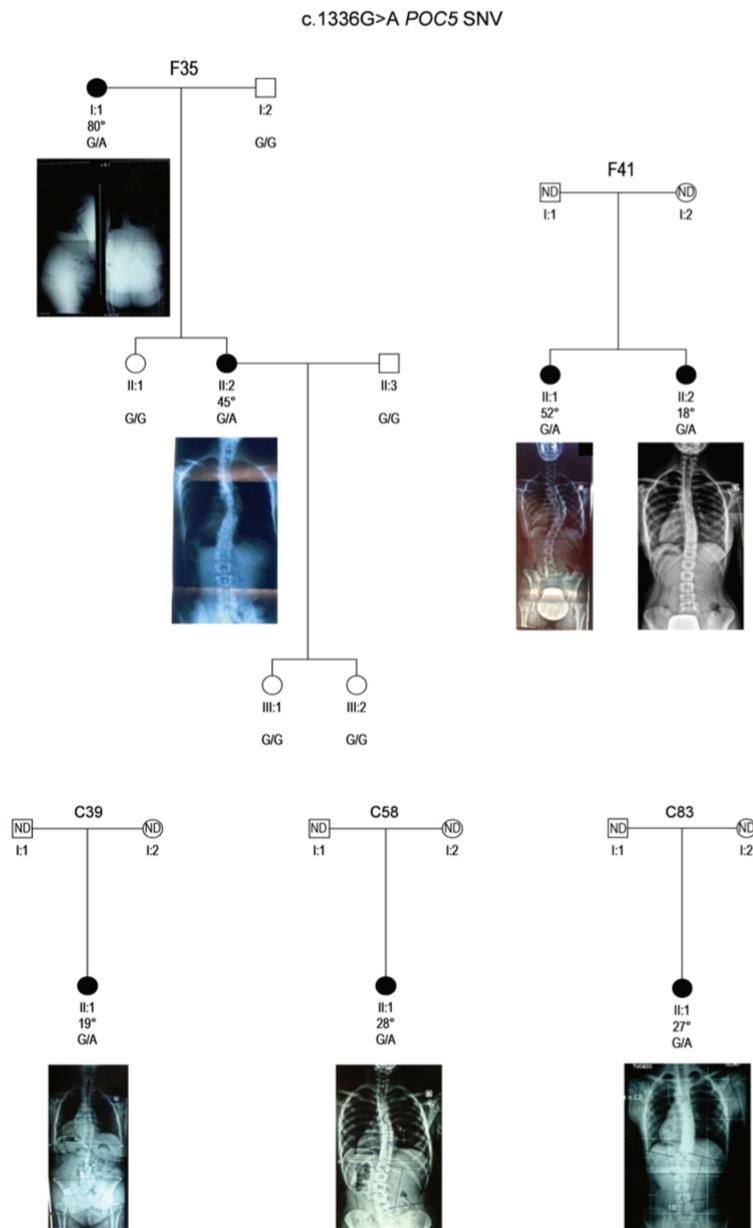


Figure C : Identification du VNU POC5 dans la famille F35 ⁽⁶⁶⁾.

La transmission de cette SNV et la maladie dans les familles F19, F35 et F41 se sont produites dans 6 méioses (4 méioses dans la famille F19, 1 méiose dans la famille F35 et 1 méiose dans la famille F41). Ainsi, la probabilité d'occurrence aléatoire de cette co-ségrégation est très faible (1 sur 64, soit environ 1,6%). Cela renforce l'hypothèse selon laquelle ce VNU ou une modification d'ADN voisine joue un rôle dans SIA.

Ce VNU a également été identifié dans 3 300 chromosomes (1,00%) provenant de cas de SIA isolés et a été trouvé dans 19 chromosomes de 1 268 individus témoins d'origine similaire (français, français canadien ou européen, fréquence allélique: 19 / 2536 soit environ 0,75%).

De plus, un variant POC5 non retrouvé précédemment, c.G1363C (p.A455P), a été retrouvé dans des membres de la famille F31. Un autre variant rare de POC5, c.C1286T (p.A429V), a été identifié dans 5/300 chromosomes (1,65%) de patients SIA, mais pas dans les scolioses familiales. Cette variation est présente dans 9 chromosomes d'individus témoins (fréquence allélique: 9/2536 soit 0,34%).

On a trouvé plus fréquemment les VNU POC5 c.G1336A (p.A446T) et c.C1286T (p.A429V) plus fréquemment dans les 191 probands SIA que dans les témoins ($p = 0,0445$ et $p = 0,0273$ respectivement).

Pour tester si les VNU de c.G1336A (p.A446T), c.G1363C (p.A455P) et c.C1286T (p.A429V) POC5 sont fonctionnels ou en déséquilibre de liaison avec une autre modification d'ADN fonctionnelle à proximité, les effets de ces VNU POC5 ont été évalués sur le développement squelettique du zebrafish (*Danio rerio*).

Tout d'abord, le knockdown POC5 endogène ou POC5-MO (le knockdown est une technique permettant d'inactiver spécifiquement l'ARN du gène POC5) a provoqué un phénotype à queue bouclée. Cependant, les embryons avec cette mutation n'ont pas survécu plus de 72 heures après la fécondation (hpf).

La co-injection de l'ARN_m de POC5 humaine saine (Wt) a permis de sauver le phénotype de POC5 knockdown zebrafish, ce qui indique que le gène humain peut compenser le gène zebrafish.

Par contre, lors des injections des versions mutées de l'ARN_m de POC5, le phénotype du zebrafish était modifié avec l'apparition de troubles du phénotype axial.

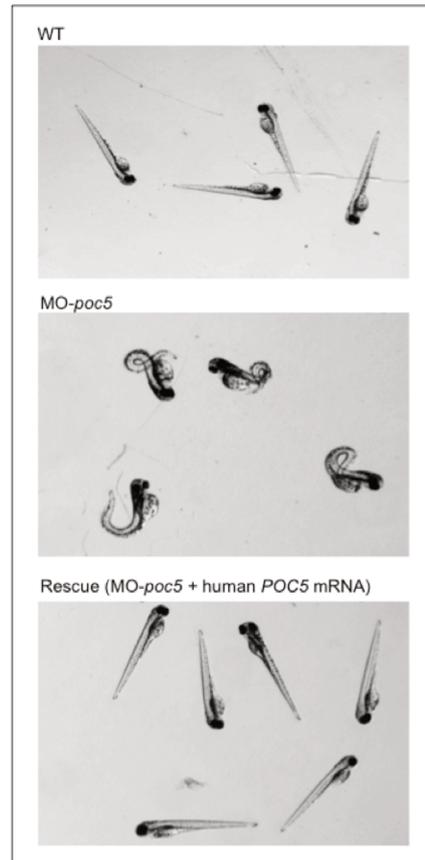


Figure D : Zebrafish, wt : normaux, MO-POC5 : désactivation du gène POC5, Rescue : gène POC5 désactivé + injection d'ARN POC5 humain ⁽⁶⁶⁾.

Ensuite, l'équipe du Dr Pattern a introduit les différents mutants chez le zebrafish POC5-MO : c.G1336A, c.G1363C, et c.C1286T. Les embryons zebrafish mutants ont montré des anomalies du phénotype axial dans les 72 heures post fécondation, avec notamment des courbures moyenne à sévère du corps dans 50% des cas ($p < 0,001$). De plus, quand les zebrafish mutés atteignaient le stade juvénile (entre 50 et 60 jours après la fécondation), ils retrouvaient une courbure de la colonne vertébrale associée à une rotation vertébrale sans pour autant retrouver une malformation vertébrale associée.

Par contre les zebrafishes-wt ne présentaient aucune anomalie du phénotype axial.

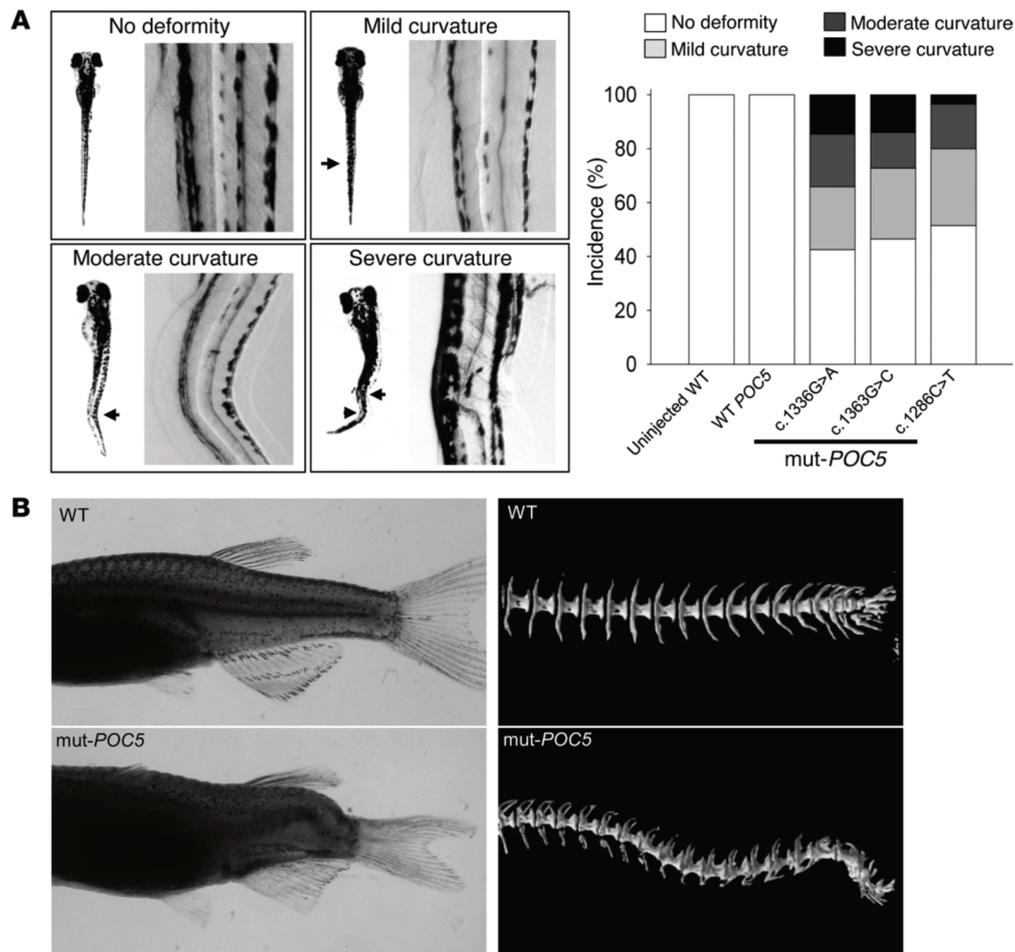


Figure E : A. phénotype des zebrafishes mutants 3 à 5 jours après fécondation. B. Phénotype axial des zebrafishes au stade pubertaire. (50 à 60 jours après fécondation) ⁽⁶⁶⁾.

Ils ne mettaient pas en évidence de différence concernant la sévérité des lésions selon les mutations réalisées.

Dans un second temps, pour définir les critères spatiotemporels de l'expression du gène POC5 dans le développement de l'embryon et de la larve, ils réalisaient une hybridation *in situ*. Ils constataient alors une expression constante durant la somitogénèse. L'expression était limitée à la tête et à la région des bourgeons les 24 premières heures post fécondation, puis entre les 48 et 72 hpf, elle était plus confinée au niveau du télencéphale, du mésencéphale et à la

frontière mésencéphale rhombencéphale. Enfin à 72 hpf, l'expression était particulièrement importante à la frontière mésencéphale rhombencéphale.

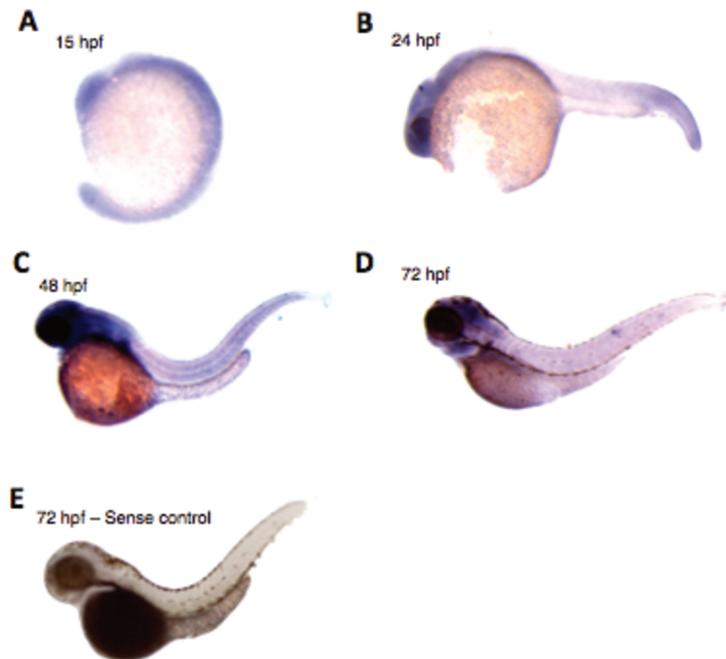


Figure F : Hybridation spécifique POC5 in situ ⁽⁶⁶⁾.

L'équipe du Dr Pattern conclue donc qu'« étant donné que le gène *POC5* est exprimé de façon ubiquitaire pendant la somitogenèse et que les embryons injectés présentent des défauts dans la formation des structures axiales, le *POC5* pourrait ainsi jouer un rôle important dans les premiers aspects du développement de l'aorte antérieure-postérieure. Ces défauts axiaux persisteront vraisemblablement et entraîneront ultérieurement une déformation de colonne vertébrale. »

Ainsi, la fonction des cils primaires et la détermination de l'axe gauche-droite pourrait donc être altérées par la mutation du gène *POC5* et ainsi être en lien avec la survenue d'une scoliose idiopathique de l'enfant.

AUTEUR : Nom : D'hulster Hocquet **Prénom :** Lucie

Date de Soutenance : Vendredi 14 avril 2017

Titre de la thèse : Mesure du flux de liquide céphalo-rachidien par IRM dans la scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) : Une étude pilote

Thèse – Médecine – Lille 2017

Cadre de classement : Médecine physique et réadaptation

DES + spécialité : Médecine physique et réadaptation

Mots-clés : Scoliose idiopathique de l'adolescent, scoliose, ciliopathies, dyskinésie ciliaire primitive, POC5, asynchronisme neuro osseux, ostéoblastes, IRM de flux, ptk7, étiologie

Contexte La scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) est une déformation tridimensionnelle du rachis dont l'étiologie n'est pas identifiée. Plusieurs théories ont été explorées mais restent controversées. De récentes études ont mis en évidence des mutations des protéines des cellules ciliées, qui introduites chez le zebrafish sont responsables d'un phénotype de scoliose comparable à la scoliose humaine. Ces cellules jouent un rôle important dans le système nerveux central (SNC); en particulier 2 types de cellules en contact avec le liquide céphalo-rachidien (LCR) : les épendymocytes participant au flux de liquide céphalo rachidien (LCR) soutenant l'homéostasie du SNC et les cerebrospinal fluid-contracting neuron (CSF-cN), neurones ciliés situés dans le canal épendymaire, modulant le réseau locomoteur spinal, qui participe au contrôle postural. Nous avons donc émis l'hypothèse suivante : un dysfonctionnement ciliaire générerait des anomalies de flux de LCR via les cellules épendymaires. Ces modifications du flux du LCR induiraient des anomalies de signalisation au niveau des CSF-cNs, et donc une modulation anormale du réseau locomoteur spinal responsable de la scoliose. L'objectif de cette étude était la réalisation d'un protocole de mesure du flux de LCR en IRM chez les patients porteurs de SIA.

Matériel et méthodes : 13 patients ont bénéficié d'une IRM de flux médullaire entre octobre 2016 et mars 2017.

Résultats Trois patients sur 13 présentaient des anomalies de flux : accélération du flux de LCR en systole (12,3cm/s) et diastole (-9,7cm/s) pour le 1er, ralentissement relatif du flux de LCR au niveau thoracique pour la 2^e (2,5 cm/s en T8 et L1), division par 3 du flux de pic systolique entre T3 (2,4cm/s) et T7 (0,8cm/s) pour le 3e. On ne retrouve pas de modifications du flux de LCR secondaire aux courbures du rachis.

Conclusion Nos résultats suggèrent un dysfonctionnement ciliaire chez certains patients porteurs d'une SIA. Cependant ce dysfonctionnement n'est probablement pas limité aux cellules du SNC ; Par exemple un défaut de signalisation de la voie Wnt peut expliquer le dysfonctionnement ciliaire des CSF-cNs mais également des ostéoblastes avec anomalie de réponse biomécanique de l'os aux contraintes. L'évaluation du flux de LCR doit être poursuivie dans l'objectif de mieux comprendre les mécanismes étiologiques de la SIA et de pouvoir en adapter les traitements.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Matthieu VINCHON

Asseseurs : Madame le Professeur Sylvie NGUYEN, Monsieur le Docteur Éric NECTOUX, Madame le Docteur Alice TAQUET.

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-François CATANZARITI

