



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Scoliose et obésité

Présentée et soutenue publiquement le 19 mars 2020 à 14h
Au Pôle Recherche de la Faculté
Par Alexandre RIMETZ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur André THEVENON

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Dominique TURCK

Monsieur le Professeur Vincent TIFFREAU

Madame le Docteur Iva GUEORGUIEVA

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Jean-François 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

- ARC : Noyau arqué (hypothalamus)
- BBS : Syndrome de Bardet-Biedl
- CSM : Cellule souche mésenchymateuse
- DEXA : Absorptiométrie aux rayons X
- DMO : Ostéodensitométrie osseuse
- GH : Hormone de croissance (growth hormone)
- GHRH : Hormone de libération de l'hormone de croissance
- HAS : Haute Autorité de Santé
- LCS : Liquide cébrospinal
- LHA : Aire latérale de l'hypothalamus
- LHS : Système leptine-hypothalamus-sympathique
- IGF : Facteur de croissance à l'insuline (Insuline growth factor)
- IMC : Indice de masse corporelle
- IOTF : International Obesity Task Force
- MCH : Hormone de mélanocortine
- MG : Masse grasse
- MM : Masse maigre
- MS : Maladie de Scheuermann
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PECO : Prise en charge de l'obésité
- PNNS : programme national nutrition santé
- POMC : Pro-opio-mélanocortine
- SOSORT : Society on Scoliosis Orthopaedic and Rehabilitation Treatment.
- SIA : Scoliose Idiopathique de l'Adolescent
- SNC : système nerveux central
- SPW : Syndrome de Prader-Willi
- SRS : société de recherche sur la scoliose
- VBT : Vertebral Body Tethering
- VO₂max : Consommation maximale d'oxygène

Table des matières

Remerciements

Liste des abréviations

Tables des matières

RESUME	
INTRODUCTION	1
I. La scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA).....	1
A. Définition.....	1
1. Diagnostique radiologique.....	2
B. Epidémiologie.....	5
C. Classification des scolioses.....	7
1. En fonction de l'âge.....	7
2. En fonction de la topographie.....	8
a. Scoliose à courbure unique.....	8
b. Scoliose à double courbure.....	9
3. En fonction de l'angle de Cobb.....	10
D. Evolution naturelle de la scoliose idiopathique de l'adolescent.....	10
1. Pronostique global.....	11
a. Selon l'âge de découverte.....	11
b. Selon la topographie de la scoliose.....	11
c. Selon l'angle de Cobb initial.....	11
2. Evolution naturelle de la scoliose.....	11
E. Etiologies des scolioses idiopathiques.....	13
1. Les théories de la croissance neuro-osseuse asynchrone et de	

l'instabilité rotationnelle de Castelain.....	16
2. Place de la leptine.....	18
a. La leptine et le système nerveux central.....	18
• Généralité.....	18
• Leptine et développement neuronal.....	19
• Leptine et hypothalamus : les systèmes des neurones orexygènes et anoréxygènes.....	19
• Voie de signalisation de la leptine au cerveau.....	20
• Voie de signalisation de la leptine intracellulaire.....	22
b. La leptine et le tissu osseux.....	23
• La physiologie du tissu osseux.....	23
• Régulation hormonale de l'homéostasie osseuse.....	24
• La leptine et le système GH/IGF.....	25
• Vitamine D et Mélatonine.....	25
3. Physiopathologie osseuse de la scoliose idiopathique de l'adolescent : La théorie du double escalier neuro-osseux.....	26
F. Complications de la SIA.....	27
1. La mortalité.....	27
2. Les complications cardiologiques et respiratoires.....	28
3. Les complications neurologiques.....	29
4. Les complications psychosociales.....	29
G. Possibilité de traitement.....	30
II. L'Obésité de l'adolescent.....	32
A. Définition.....	32
B. Epidémiologie.....	34
C. Etiologie de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent.....	34
D. Leptine et Obésité.....	36

E. Impédancemétrie.....	38
F. Traitement de la scoliose de l'obèse.....	39
OBJECTIF DE L'ETUDE.....	41
PATIENTS ET METHODE.....	43
I. Population.....	43
II. Méthode.....	44
III. Outils d'évaluation.....	46
1. La radiographie.....	46
2. L'impédancemétrie.....	48
IV. Protocole de l'étude.....	50
V. Analyses statistiques.....	51
RESULTATS.....	53
I. Evaluation de la scoliose.....	53
1. Evaluation descriptive de la cohorte.....	53
2. Caractérisation de la scoliose de l'adolescent obèse.....	54
3. Comparaison des adolescents obèses scoliotiques et non scoliotiques.....	55
4. Comparaison selon l'angle de Cobb.....	57
5. Suivi des patients.....	62
II. Evaluation des anomalies vertébrales.....	65
1. La maladie de Scheuermann.....	65
2. Les anomalies isthmiques.....	67
DISCUSSION.....	69
I. Caractéristique de la population.....	69
II. Choix de la méthode.....	69
1. L'impédancemétrie.....	69
2. La radiographie EOS.....	70

III.	Discussion des principaux résultats.....	70
1.	Evaluation de l'objectif principal.....	70
a.	Prévalence de la scoliose.....	70
b.	Limite de définition.....	71
c.	Limite diagnostique.....	72
2.	Caractérisation de la scoliose de l'adolescent obèse.....	73
3.	Suivit des patients.....	76
4.	Evaluation des anomalies radiologiques isthmiques et de la maladie de Scheuermann.....	76
a.	Maladie de Scheuermann.....	76
b.	Anomalies isthmiques.....	77
IV.	Biais de l'étude.....	78
1.	Biais de sélection.....	78
2.	Biais de mesure.....	78
a.	La mesure de l'adiposité.....	78
b.	La mesure radiologique.....	79
3.	Place de la scoliose posturale.....	80
V.	Ciliopathies.....	82
1.	Le cil : structure et fonctions.....	82
a.	Le cil primaire.....	82
b.	Le cil mobile.....	85
c.	Place du cil dans l'obésité.....	85
VI.	Ciliopathies et scoliose : place de POC5.....	88
1.	POC5 : généralités.....	88
2.	POC5 et scoliose : naissance d'une découverte.....	89
3.	POC5 et scoliose : hypothèse physiopathologique.....	93
a.	La calmoduline.....	95

b. L'annexine.....	95
c. Le CEP-290.....	96
4. Leptine, POC5 et RAB11.....	96
VII. Autres ciliopathies.....	98
1. Cil primaire et système osseux.....	100
a. Cil primaire et ostéoblaste.....	100
b. Défaut de signalisation de la leptine.....	100
2. Anomale de flux du LCS par défaut de motilité ciliaire.....	102
VIII. Contrôle posturale, scoliose et obésité.....	102
1. Anomalie de posture dans la scoliose et l'obésité.....	102
a. La scoliose.....	102
b. L'obésité.....	103
CONCLUSION.....	105

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Introduction : La scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) est une déformation tridimensionnelle du rachis dont l'origine est encore mal comprise et multifactorielle (génétique, hormonale, neurodéveloppementale). Sa prévalence, est estimée entre 0,4 à 5,2%. On note une prédominance féminine (sex ratio 1/8), un faible indice de masse corporelle, une grande taille, une diminution des masses maigres et grasses. L'objectif de notre étude est d'évaluer la fréquence de la SIA dans une cohorte d'adolescents obèses. Les objectifs secondaires consistaient à caractériser ces scoliose, d'évaluer leurs répartitions anthropométriques.

Méthodes : L'étude incluait des adolescents obèses, venant pour prise de charge de l'obésité. Pour évaluer la présence de pathologies de type épiphysite de croissance, lyses isthmiques, une radiographie du rachis total était réalisée en entrée de cure. Le diagnostic de scoliose était retenu pour un angle de Cobb $>15^\circ$ afin d'éviter tout biais de mesure. La mesure de la gibbosité, les données anthropométriques, et le Risser étaient recueillis à l'entrée.

Résultats : 196 adolescents obèses, de 9 à 17 ans ont été inclus, avec un IMC moyen de 36 kg/m². La fréquence de la scoliose était de 12,24% [IC95% (8-17,6%)], pour un sexe ratio de 1/3. La scoliose était majoritairement thoraco-lombaire gauche (39%), avec un angle de Cobb moyen de 26,39° et seulement 25% de gibbosité à l'examen clinique. Les obèses scoliotiques présentaient un Risser plus bas que les sujets non scoliotiques ($p=0,026$) avec un potentiel évolutif marqué. Il n'existait pas de corrélation significative entre l'angle de Cobb et les paramètres anthropométriques mais une tendance à un poids ($p=0,053$) et un IMC ($p=0,07$) plus faible chez ces patients.

Conclusion : La prévalence de la SIA est plus élevée (12,24%) que dans la population générale. Depuis peu est avancé un lien de causalité entre un dysfonctionnement des cils primaires de neurones hypothalamiques ou de cellules ostéoblastiques et la déformation scoliotique. La résistance centrale à la leptine, présente dans la SIA comme dans l'obésité, pourrait alors y prendre une place centrale. Nous mettons en avant l'hypothétique place de POC5, gène de la SIA, et modulateur de l'obésité commune, à travers un défaut de signalisation de la leptine (voie Wnt-Beta-Catéine). Notre étude montre l'importance du dépistage et de la prise en charge de la SIA chez l'adolescent obèse, à l'origine de difficultés pratiques de prise en charge.

INTRODUCTION

I. La scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA)

A. Définition

Le terme scoliose vient du grec ancien « skolios » (tortueux, courbé), et a été utilisé pour la première fois par Galien (131-201 après JC) (1). Actuellement, la scoliose est définie comme une déformation tridimensionnelle du rachis, associant dans le plan frontal une inclinaison latérale, une rotation vertébrale dans le plan transversal et le plus souvent une diminution des courbures physiologiques dans le plan sagittal (2). Sa non-réductibilité la différencie de l'attitude scoliotique et la rotation vertébrale est à l'origine de la gibbosité (Figure 1) par asymétrie des côtes et des masses paravertébrales. Le risque de la scoliose réside dans son possible impact sur la qualité de vie à l'âge adulte (3).



Figure 1 : Gibbosité thoracique droite.

1. Diagnostic radiologique

Le diagnostic clinique devant la présence d'une gibbosité, se confirme par une radiographie du rachis total debout, de la base du crâne au bassin inclus. Des radiographies de face et de profil sont réalisées. Dans ce cas, le système EOS est recommandé, plus performant sur l'analyse postural et jusqu'à sept fois moins irradiant (4) (Figure 2). Les radiographies segmentaires ne sont plus recommandées sauf en cas de découverte d'anomalie sur le cliché total (Lyse isthmique, spondylolyse, suspicion de maladie de Scheuermann...).

Le diagnostic radiologique repose sur l'association d'un angle de Cobb supérieur à 10° et d'une rotation vertébrale (5) (Figure 3).

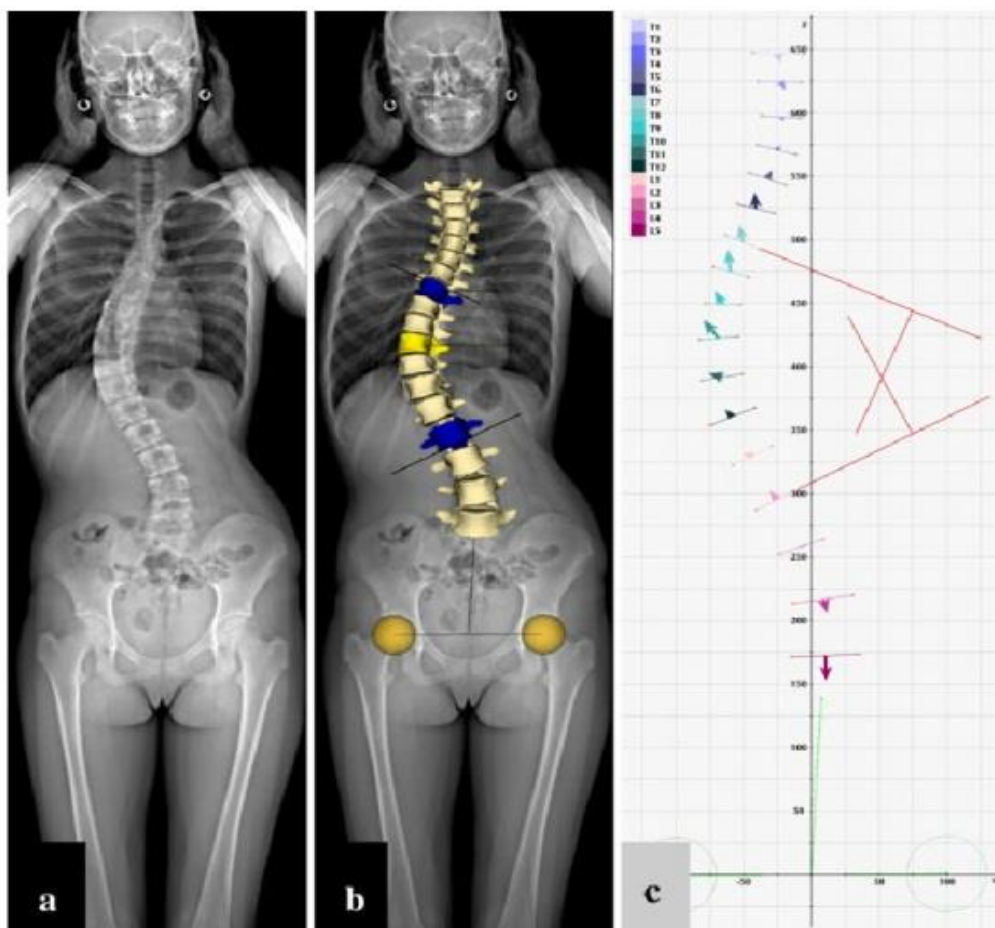


Figure 2 : Radiographie par système EOS

Sur le cliché de face, pourront être caractérisés :

- la localisation de la courbure (lombaire, thoracique, thoraco-lombaire) et son orientation (droite ou gauche) correspondant à la convexité de la courbe ;
- le type de courbe (simple, double,...) ;
- l'angle de Cobb, formé par l'intersection des droites prolongeant respectivement le plateau vertébral supérieur de la vertèbre supérieure la plus inclinée et le plateau vertébral inférieur de la vertèbre inférieure la plus inclinée, appelées vertèbres limites supérieure et inférieure (Figure 3) ;
- la vertèbre sommet (Figure 3)
- l'angle iliolumbaire ;
- le Risser, correspondant au degré de maturation osseuse, défini par l'ossification de la crête iliaque et coté de 0 à 5 (Figures 4 et 5) ;
- l'existence d'une malformation vertébrale, la présence de vertèbres cunéiformes (maladie de Scheuermann ou épiphysite de croissance), d'anomalie des charnières (lyse isthmique, spondylolyse...)

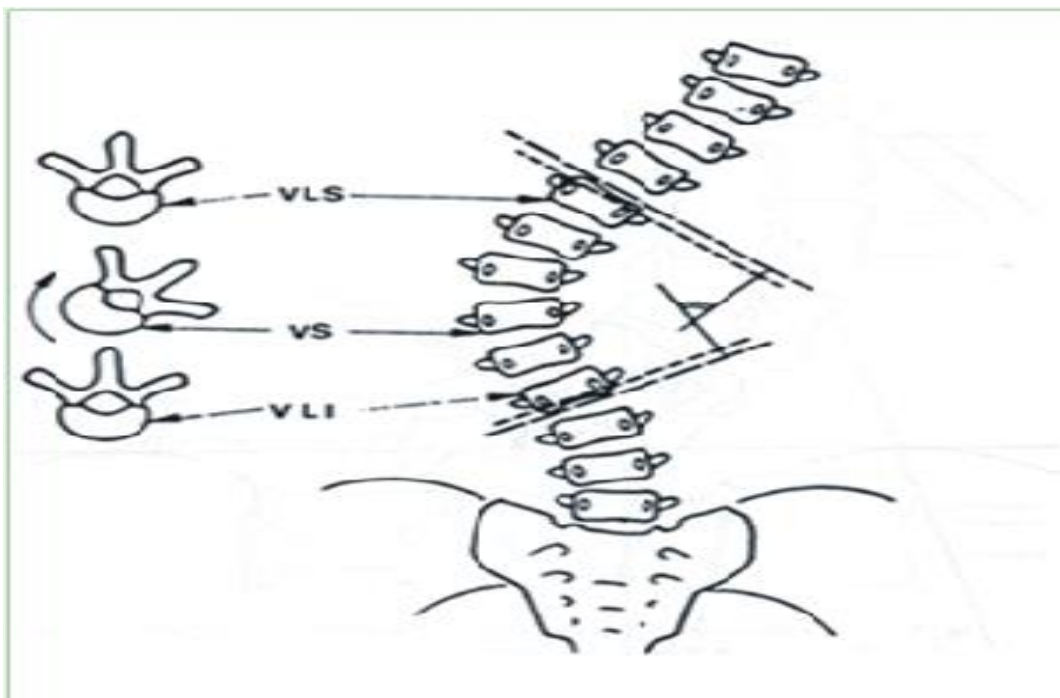


Figure 3 : mesure de l'angle de Cobb.

VLS : vertèbre limite supérieure ; VLI : vertèbre limite inférieure ; VS : vertèbre sommet

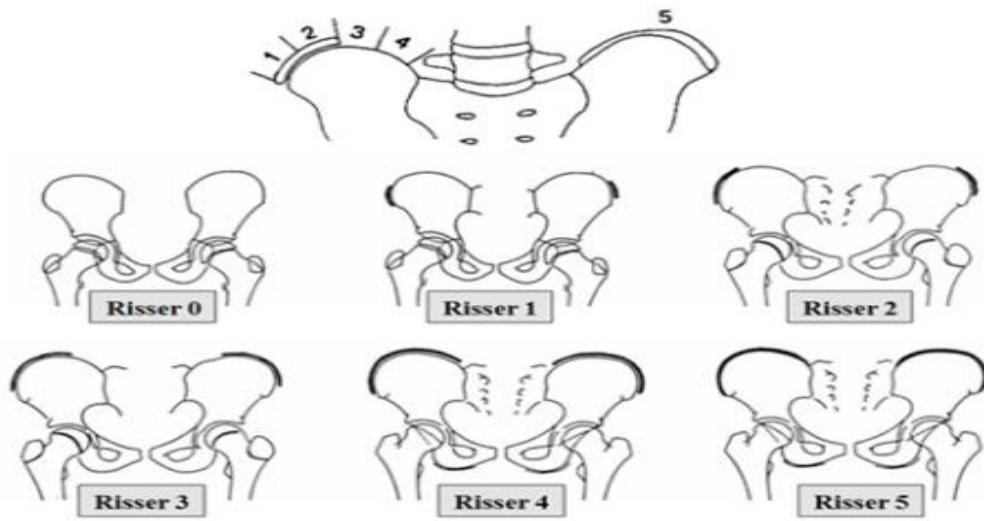


Figure 4 : Classification de Risser

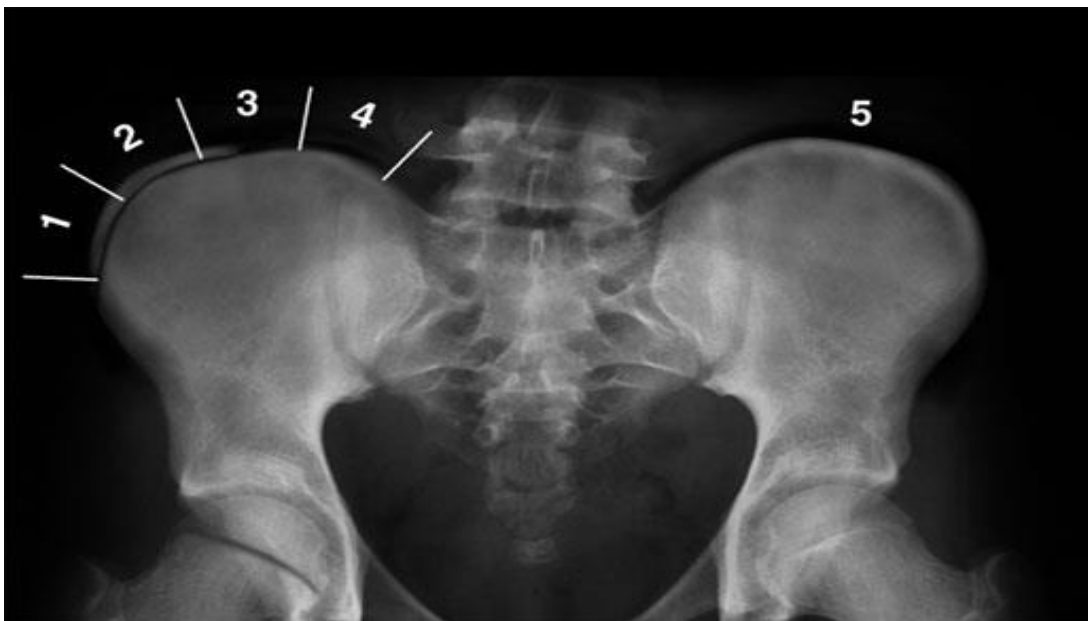


Figure 5 : Radiographie de bassin de face et classification de Risser

Risser 0 : absence d'ossification ; Risser 1 : ossification du 1^{er} tiers ; Risser 2 : ossification du 2^{ème} tiers ; Risser 3 : ossification du 3^{ème} tiers ; Risser 4 : début de soudure à l'os iliaque ; Risser 5 : fusion complète (arrêt de croissance)

Sur le cliché de profil, on qualifiera :

- la lordose lombaire, entre le plateau vertébral supérieur de L1 et le plateau vertébral inférieur de L5 ;
- la cyphose thoracique, entre le plateau vertébral supérieur du T4 et le plateau vertébral inférieur de T12 ;
- les paramètres pelviens : incidence pelvienne, pente sacrée, version pelvienne (Figure 6) ;

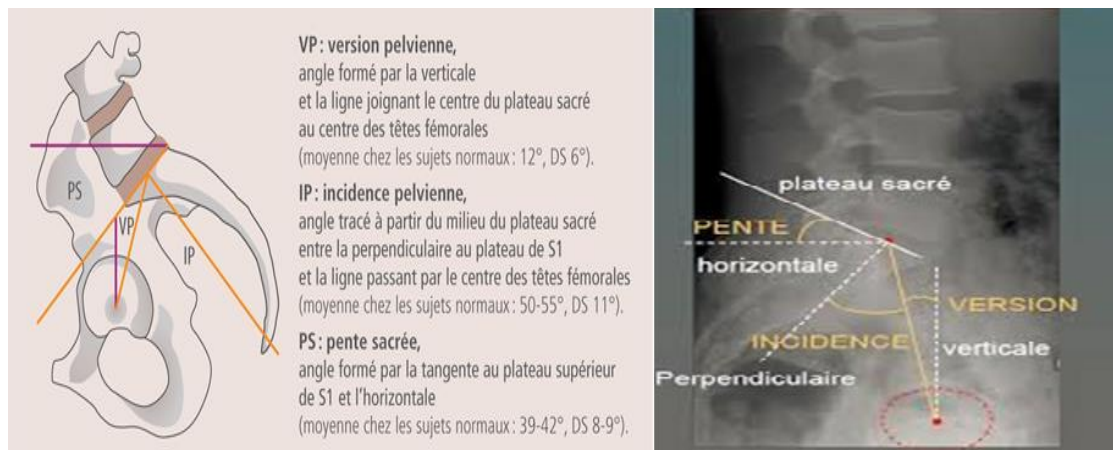


Figure 6 : Paramètres pelviens ; Version pelvienne (VP), Incidence pelvienne (IP), Pente sacrée (PS)

B. Epidémiologie

De nombreuses études se sont intéressées à la prévalence de la SIA. Toutefois, elles mettent en évidence des faiblesses de formes et de fond, telles que des définitions variées de la scoliose, des protocoles d'études, des groupes d'âges et des normes différents. En ce qui concerne la tranche d'âge des 8-15ans, les dernières études internationales retiennent une prévalence de 0,47 à 5,2 % (6–9). En 2010, deux méta-analyses effectuent une évaluation de la prévalence de la scoliose sur près de 17 pays répartis dans le monde (Figure 7), dont la prévalence moyenne était de 5% (10,11). La SIA affecte plus fréquemment les filles que les garçons avec un ratio 8/1 (6,7,9–11).

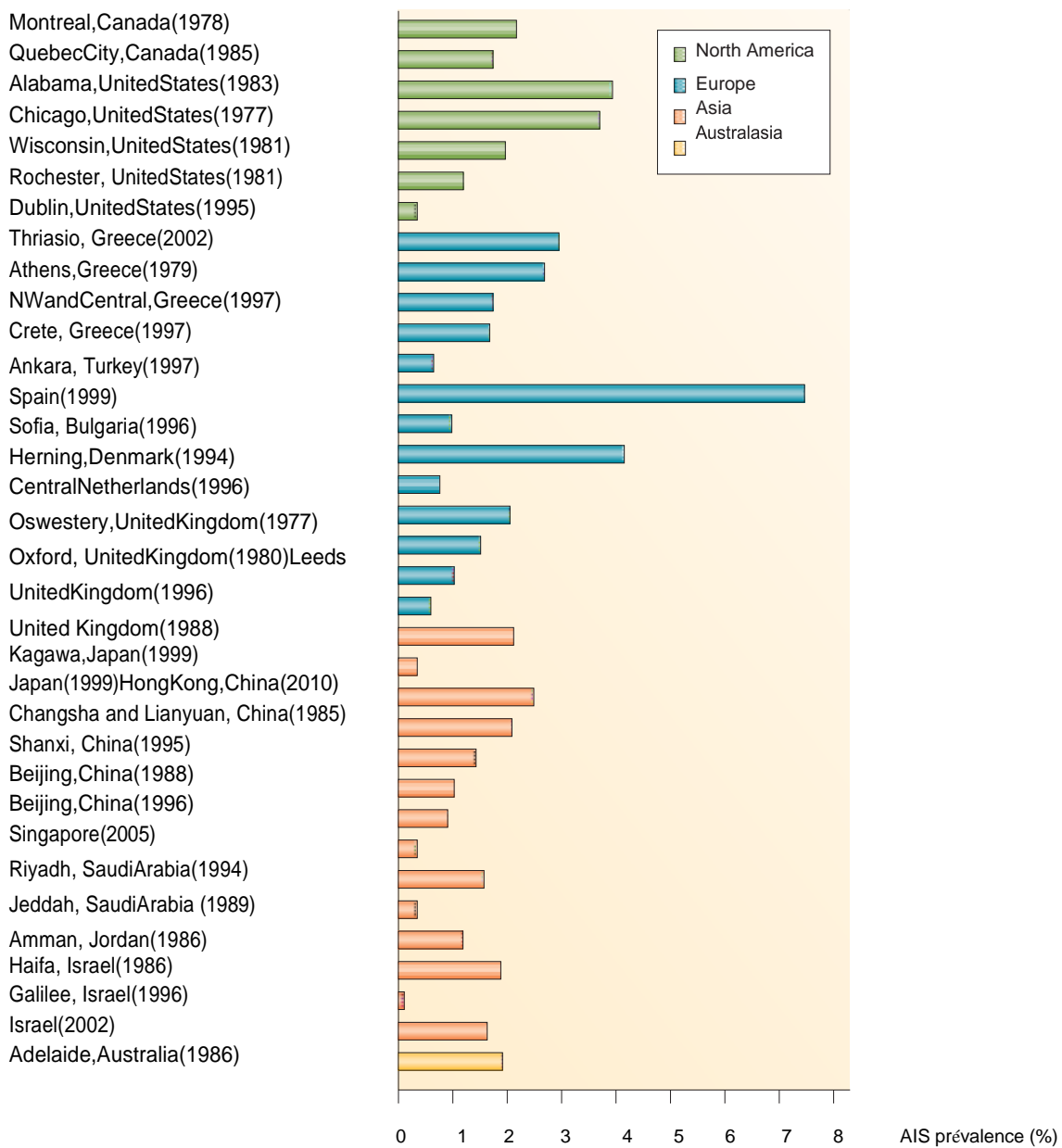


Figure 7 : Prévalence de la scoliose idiopathique de l'adolescent sur deux méta analyse réalisées en 2010.

Seulement 10% des scolioses nécessiteront une prise en charge spécifique. Selon les auteurs, les scolioses dont l'angle de Cobb est supérieur à 20° ne représentent que 0,3 à 0,5% de la population. Celles avec un angle de Cobb supérieur à 40° et à risque

d'intervention chirurgicale représentent environ 0,1 à 0,3% de la population (12).

La majorité des études réalisées chez des adolescents scoliotiques indique que leur indice de masse corporelle (IMC) est inférieur à la population saine (13–17). Clark et Al ont identifié la diminution de masse grasse et de masse maigre à l'âge de 10ans comme des facteurs de risque de développer une scoliose à 15ans (18). Les cohortes utilisées pour l'analyse de la composition corporelle et anthropométrique des patients SIA n'incorporaient qu'un nombre faible d'adolescent au stade d'obésité et à notre connaissance, il n'existe pas à ce jour d'études réalisées sur une cohorte constituée exclusivement d'adolescents obèses.

C. Classification des scolioses

Il existe différents types de classification. Les plus notables reposent sur l'âge de découverte de la scoliose, la topographie de la courbure principale ou encore l'angle de Cobb.

1. En fonction de l'âge

On peut distinguer trois types de scoliose en fonction de l'âge au moment du diagnostic (19) :

- les scolioses infantiles, observées avant l'âge de 3ans ;
- les scolioses juvéniles, de 3ans jusqu'au moment de l'apparition des signes pubertaires (ménarche chez la fille et premiers caractères sexuels secondaires chez le garçon) ;
- les scolioses de l'adolescents, constatées après l'apparition des signes pubertaires.

2. En fonction de la topographie

On distingue cinq types de scolioses en fonction de la localisation de la courbure (20) (Figure 8). De plus, son côté est par définition celui de la convexité. En cas de courbures multiples asymétriques, on appelle courbure principale (ou majeure) celle qui a la plus grande amplitude en nombre de vertèbre incluse et de rotation. Une courbure est dite de compensation (ou contre-courbure) lorsque qu'il n'y a pas de rotation sur le cliché couché.

Globalement, 70% des scolioses sont à courbure unique, 30% sont des scolioses double courbure, les triples courbures sont plus rares (21).

a. Scoliose à courbure unique

- Courbure Lombar

Les scolioses à courbure lombar unique représentent 25% des SIA. Comprises entre la 11^{ème} ou 12^{ème} vertèbre thoracique et la 3^{ème} ou 4^{ème} vertèbre lombar, leur convexité est le plus souvent gauche.

- Courbure Thoracique

Les scolioses à courbure thoracique représentent 25% des SIA, et la courbure se situe entre la 4^{ème}, 5^{ème} ou 6^{ème} vertèbre thoracique et la 11^{ème} et 12^{ème} vertèbre thoracique. Leur convexité est le plus souvent droite.

- Courbure Thoraco-lombar

Comprise entre la 4^{ème}, 5^{ème} ou 6^{ème} vertèbre thoracique et la 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} vertèbre lombar, elle représente 20% des SIA.

- Courbure cervico-thoracique

Plus rare, elles ne représentent que 1% des SIA. La vertèbre supérieure se situe en C6-C7, et la vertèbre inférieure en T6-T7.

b. Scoliose à double courbure

- Scoliose thoracique droite et lombaire gauche

Il s'agit de la forme la plus fréquente des SIA (25% des cas).

- Scoliose double courbure thoracique

Elles sont rares (1%), la courbe supérieure est le plus souvent de convexité gauche et celle inférieure de convexité droite. Elles peuvent être associées à une troisième courbure (lombaire), et définir une scoliose triple-courbure.

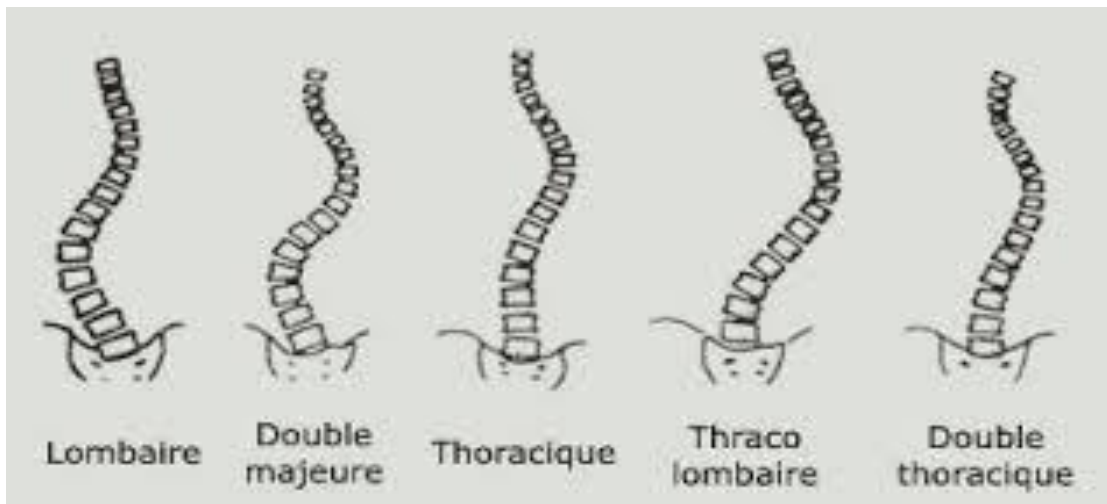


Figure 8 : Topographie des scoliozes

3. En fonction de l'angle de Cobb

L'angle de Cobb permet de mesurer la sévérité de la scoliose. La scoliose est considérée comme peu sévère si cet angle est compris entre 10 et 25°. A partir de 25°, elle est catégorisée comme modérée et potentiellement évolutive et ce jusqu'à 45-50°, seuil pour lequel il existe des conséquences importantes à l'âge adulte. Au-delà de 50° la scoliose est alors dite sévère (2,22–24). Une scoliose évolutive est définie par un angle d'emblée supérieur à 30° ou une augmentation de cet angle de plus de 5° sur deux radiographies consécutives au maximum à 6 mois d'intervalles (24).

D. Evolution naturelle de la scoliose

De nombreuses séries de patients ont permis de mettre en évidence des facteurs prédictifs d'évolutivité globale et individuelle, définissant le potentiel évolutif de chaque scoliose (21,25). Le tableau défini par Cotrel, représente le pourcentage de risque d'évoluer vers des angles élevés, en fonction de l'âge de découverte de la scoliose (Tableau 1) (21).

Angulation en fin de croissance	<50°	50-100°	>100°
3- 7 ans	17%	51%	32%
7-11 ans	34%	53%	13%
11ans – première règles	45%	51%	4%
Scoliose de l'adolescent	96%	4%	/

Tableau 1 : Répartition des angles en fin de croissance selon l'âge de découverte de la scoliose

1. Pronostic global

a. Selon l'âge de découverte de la scoliose

Cotrel et de nombreux auteurs ont démontré que plus la scoliose est découverte tôt, plus l'angulation risque d'être élevée en fin de croissance (21,26).

b. Selon la topographie de la scoliose

Au début des années 1950, Ponsetti étudie l'évolution de la scoliose en fonction de sa topographie (25). Il y découvre que les scolioses thoraciques sont les plus à risque, devant les scolioses combinées thoraciques et lombaires, puis les scolioses lombaires.

c. Selon l'angle de Cobb initial

L'angle de Cobb au moment du diagnostic de la scoliose participe au potentiel évolutif de celle-ci. Plus l'angulation initiale est élevée, plus l'angle de Cobb en fin de croissance sera grand (27).

2. Evolution naturelle de la scoliose

Le potentiel évolutif des scolioses idiopathiques a été étudié par Duval-Beaupère, qui l'illustra par le diagramme du même nom (Figure 9).

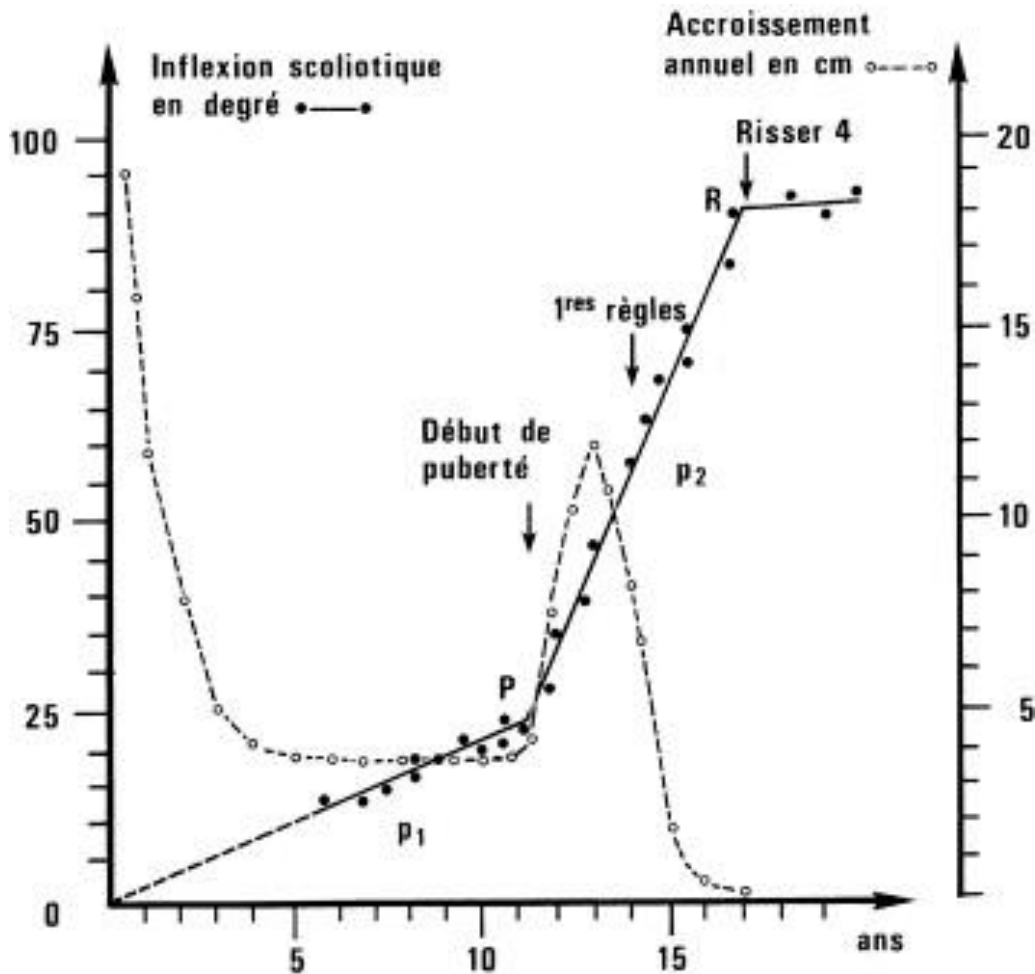


Figure 9 : diagramme de Duval-Beaupère, tiré de Guillaumat et al (26)

L'évolution est marquée par trois phases :

- La première phase est d'évolution faible, de la naissance jusqu'au début de la puberté. Elle s'assimile au stade pré-pubertaire, et est illustrée par la pente une (P1).
- A partir de la puberté, l'évolution est beaucoup plus rapide, comme en témoigne la pente deux (P2). Cette dernière s'étend du début de la puberté, marquée par l'apparition de la pilosité pubienne (point P) jusqu'au début de la jonction des noyaux d'ossification (Risser 4).
- A partir de Risser 4, l'évolution reprend une phase plus lente. La pente P3 tend vers l'horizontale. Après, cette phase l'évolution persiste jusqu'à la fin de croissance rachidienne, et est en moyenne de 0,5 à 1°/an (21).

La fin de croissance rachidienne est définie par (28) :

- Risser $\geq 4/5$,
- menstruation depuis plus de 2 ans,
- prise de taille sur 1 an < 1 cm

La prédiction de l'évolutivité des scoliozes est au centre des préoccupations au cours de la prise en charge. Si sa compréhension n'est pas encore résolue, de nombreux facteurs prédictifs d'évolutivité ont été mis en évidence (âge de découverte, angle de Cobb initial, Risser, ostéoporose) (21,29). Dans une étude, Lonstein établit une formule à partir de l'observation de l'évolution de scoliose chez 727 patients. Celle-ci permet de calculer un facteur de progression, à relationner avec l'incidence de progression constatée au sein de sa cohorte (29).

Ce système de mesure est considéré comme une aide au choix du traitement conservateur au cours d'un rapport de la SOSORT en 2006 (30). Cependant, Lonstein, au cours de cette étude, n'inclut que des courbures entre 20 et 29° d'angle de Cobb. De plus sa formule ne prend pas en compte la localisation de la courbure, le statut pubertaire ou le sexe, ce qui la rend non exploitable à toutes les courbures. D'autres facteurs de progression sont mis en avant par la SOSORT et dans les recommandations de 2011 : antécédant familiaux de scoliose, courbure évoluant sur une courte hauteur, perte de la cyphose thoracique, douleur (2).

E. Etiologie de la scoliose idiopathique

Le diagnostic de scoliose idiopathique est posé si les autres causes de scoliose ont été exclues, par exemple une scoliose dans le cadre d'une maladie neuro-musculaire, ou congénitale (hémi-vertèbre, anomalie du tube neural...) ou secondaire à une maladie du tissu conjonctif (Syndrome de Marfan, Syndrome d'Elhers Danlos...) (6).

Malgré de nombreuses études, l'étiologie de la SIA reste indéterminée. Il a été démontré une forte disposition génétique de la SIA (prévalence de 6 à 11% si celle-ci est présente au premier degré dans la famille (31), prévalence de 75% chez les jumeaux homozygote (32)). En 2015, est découvert le gène POC5 dans un sous-groupe de forme familiale de scoliose (33). Cependant, il est difficile de retrouver un profil génétique clair chez ces patients tant la variation allélique varie. Cette constatation renvoie à un modèle plurifactoriel associant polygénie, facteurs hormonaux, métaboliques, neurosensoriels et biomécaniques, mis en jeu lors de la croissance vertébrale (23,34). De nombreux auteurs, notamment les équipes de De Sèze, Burwell et Clark, ont avancé différentes théories étiopathogéniques (34–37). La théorie pathogénique couramment retenue est celle d'une dysharmonie développementale des systèmes nerveux autonome et somatique, exprimée dans la colonne vertébrale et le tronc.

Les systèmes nerveux somatique et autonome (ou végétatif) constituent les deux composants du système nerveux périphérique qui transmet les informations entre les organes et le système nerveux central (constitué de la moelle épinière et du cerveau) (38,39) :

- Le système nerveux somatique achemine les informations provenant des organes sensoriels vers le cerveau (nerfs sensoriels ou sensitifs, fibres afférentes) et les informations en provenance du cerveau vers les muscles squelettiques (nerfs moteurs, fibres efférentes). Il correspond au système nerveux sensitif, qui permet la perception, et au système nerveux moteur, qui permet les mouvements volontaires (38).
- Le système nerveux autonome (ou végétatif) est responsable des fonctions automatiques de l'organisme (digestion, rythme cardiaque, transpiration...). Il comprend deux systèmes : les systèmes nerveux sympathique et parasympathique. Leurs fibres communiquent avec

les cellules des muscles lisses (présents dans la paroi de nombreux organes), du muscle cardiaque, des glandes et des cellules du système immunitaire (38).

Nous développons ci-dessous les principales théories pathogéniques de la scoliose idiopathique, sur leur versant neurodéveloppementale (Figure 10).

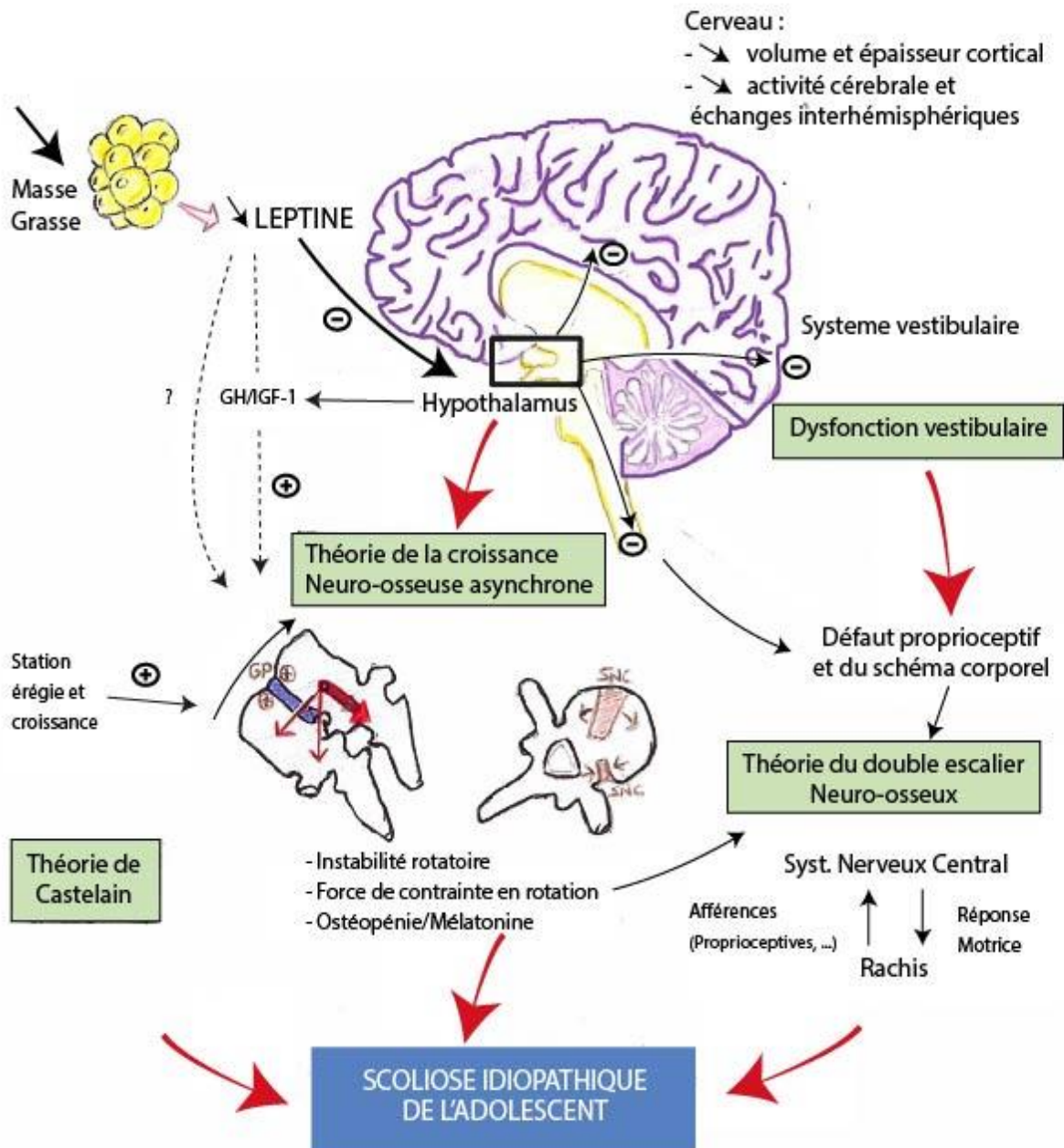


Figure 10 : Présentation schématisée des principales théories neurodéveloppementale et hormonales de la Scoliose Idiopathique de l'Adolescent. Il est avancé qu'un défaut de signalisation centrale (hypothalamus) de la Leptine participerait à un asynchronisme de croissance neuro-osseuse, marqué par une dysharmonie, avec diminution et asymétrique de développement du système nerveux centrale et une croissance excessive du système ostéoarticulaire. Des défauts proprioceptif et vestibulaire (Vertical subjective altérée, défaut d'adaptation biomécanique) peuvent être s'associées. Réalisé par RIMETZ Alexandre. SNC : synchondrose.

1. Les théories de la croissance neuro-osseuse asynchrone et de l'instabilité rotationnelle de Castelain

La croissance neuro-osseuse asynchrone, développée par CHU et al (40), se construit sur un différentiel de croissance entre la colonne vertébrale (surcroissance de la colonne vertébrale antérieure) et une moelle épinière non allongée. Dans son étude CHU et son équipe objectivent, sur IRM, un allongement de la colonne vertébrale antérieure chez 28 filles avec SIA versus 14 filles témoins, sans allongement de la moelle épinière. L'hypothèse d'une diminution de signalisation centrale de la leptine est mise en avant pour expliquer l'absence d'allongement neuronal accompagnant l'allongement vertébral antérieur. Nous expliquons ci-dessous la place de la leptine dans le développement neuronal.

Cette surcroissance osseuse sans allongement nerveux provoquerait le développement de forces d'étirement sur le neuraxis (ensemble du système neuronal médullaire), conduisant à l'initiation et la progression des SIA thoraciques. Dans cette étude, la position du cône terminal était normale, il est supposé que l'étirement ait lieu principalement en regard du bulbe du tronc cérébral (40,41).

Cette surcroissance vertébrale antérieure serait à l'origine de forces de cisaillement postérieures participant à l'instabilité rotationnelle :

Ce concept est développé par Castelain et son équipe (42,43). En effet, la colonne vertébrale, est capable de supporter des charges axiales et antérieures, mais en raison de ses courbures sagittales, certaines zones de la colonne vertébrale humaine sont inclinées vers l'arrière et soumises à des charges dirigées en arrière (43–45) (Figure

11). Des études suggèrent que ces charges de cisaillement postérieure diminuent la stabilité en rotation de la colonne vertébrale (44–46) (Figure 11). Ce profil biomécanique diffère considérablement entre les filles et les garçons, surtout pendant leur poussée de croissance pubertaire, les filles ayant une plus grande zone de la colonne vertébrale inclinée vers l'arrière, et donc moins de stabilité en rotation, que les garçons (46,47). Cette différence fille / garçon serait d'origine hormonale (48). Ceci, pourrait expliquer la prédominance de la SIA chez les filles et son développement durant cette période de croissance.

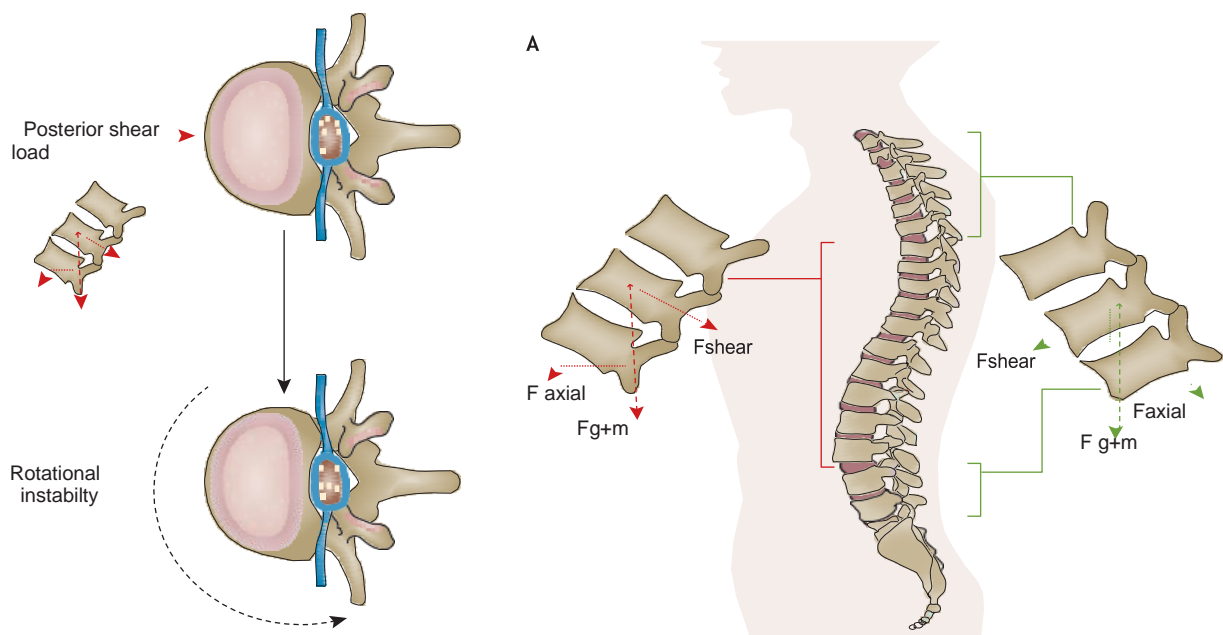


Figure 11 : Influence des charges de cisaillement sur la colonne vertébrale.

A gauche : Sous l'influence des charges de cisaillement postérieures, le segment devient instable en rotation

A droite : Selon le profil sagittal d'un individu, certaines zones de la colonne vertébrale humaine (avec une inclinaison vers l'arrière (rouge) sont soumises à des charges de cisaillement dirigées postérieurement. Ils sont uniques à la colonne vertébrale humaine et diminuent la stabilité en rotation. D'autres vertèbres ont une inclinaison antérieure (inclinaison vers l'avant (verte)).

Janssen et al (49) ont suggéré que ces différences de contraintes postérieures

pourraient entraîner une instabilité régionale et contribuer à l'augmentation de la progression de la courbe chez les filles atteintes de SIA. La progression la plus marquée de la courbe de la SIA s'est produite pendant la période de croissance pubertaire, au cours de laquelle la plaque de croissance vertébrale et les processus vertébraux montrent une croissance accélérée (50). De plus Castelain, postule que la position verticale du tronc (station érrégie) chez les humains joue un rôle dans l'apparition de la SIA, par accentuation des contraintes postérieures (42).

2. Place de la leptine

a. La leptine et le système nerveux

- Généralités

La leptine est une protéine de 16 KDa appartenant à la famille des cytokines hélicoïdales de type IL-6. Elle est principalement produite et sécrétée par les adipocytes du tissu adipeux blanc. D'autres tissus comme l'hypophyse, le muscle et le foie sont également des lieux de synthèse de cette hormone (51,52).

Sa concentration plasmatique est proportionnelle au niveau de la masse adipeuse de l'organisme et donc fortement dépendante du statut énergétique. Elle est plus élevée chez la femme (effet stimulant de l'œstradiol sur les adipocytes) que chez l'homme (effet suppressif de la testostérone). Son taux augmente avec la puberté (53).

La Leptine possède différentes fonctions (54) :

1. Appelée hormone de la satiété, elle intervient dans la régulation de la balance énergétique et des apports alimentaires comme hormone anorexigène : diminution de l'appétit et de la prise de poids (Figure 12) ;
2. Permet le développement du système nerveux central via son action sur l'hypothalamus (55–57) ;
3. Une action anti-ostéogénèse via le système nerveux central (58) ;

4. Un effet direct ostéoblastique sur l'os et un effet prolifératif direct sur les chondrocytes et angiogénique (59,60) ;
5. Initie la puberté et l'allaitement ;

- Leptine et développement neuronal

Chez les filles SIA, Qui et al (61) et Sun et al (62) ont rapporté une diminution de la leptine circulante versus sujets sains. Clark et Al identifient qu'un faible taux de leptine circulant à l'âge de 10 ans est associé au risque de développer une scoliose à l'âge de 15 ans (18).

Il est supposé que la composition corporelle de la leptine lie le développement du SNC au concept de croissance neuro osseuse asynchrone pour la pathogenèse de la SIA, pour plusieurs raisons :

- Une diminution de la taille du cerveau de la souris déficiente en leptine (corrigéable par administration de leptine) (63) ;
- L'injection centrale de leptine chez la souris déficiente en récepteur ObR (récepteur neuronale de la leptine) régule la myélinisation des oligodendrocytes (63) ;
- Chez les primates, la masse cérébrale, la masse de la moelle épinière et le nombre de connexion cérébrale augmentent linéairement avec l'injection de leptine (64) ;
- Présence d'une diminution et d'une asymétrie de l'activité cérébrale chez les patientes SIA vs Témoins (65) ;

- Leptine et hypothalamus : Le système des neurones orexigéniques et anorexigéniques

L'hypothalamus est le siège de la régulation de la balance énergétique. Il intègre les signaux périphériques en relation avec le statut métabolique de l'organisme (leptine, insuline, adiponectine, PYY, ghréline...) et active en retour un système complexe de neurones et neuropeptide (54). Lors du développement embryologique, la totalité du système nerveux central se développe à partir d'une structure appelée le tube neural

situé dans la partie dorsale de l'embryon. Ce tube se divise ensuite en 4 parties distinctes : la moelle épinière, le rhombencéphale, le mésencéphale, le prosencéphale. Ce dernier donnera naissance à l'hypothalamus à partir du diencephale (66). L'hypothalamus est composé de près 40 noyaux dont les noyaux arqué et paraventriculaire, principaux acteurs de la signalisation de la leptine.

La leptine doit être transportée à travers la barrière hémato-encéphalique pour accéder à l'hypothalamus. Ce transport est un processus actif, saturable et finement régulé, impliquant différents récepteurs. Il est d'autant plus efficace que la concentration plasmatique de leptine est élevée. Cependant, dans le cas de fortes concentrations de leptine, caractéristiques de l'obésité, ce transport est altéré. Les actions de la leptine se font sur l'hypothalamus et les tissus périphériques par l'intermédiaire des six isoformes de son récepteur Obr (54). On retiendra :

- ObRb, qui est principalement exprimé au niveau du système nerveux central mais également présent dans certains tissus périphériques comme l'os. Il est considéré comme l'isoforme la plus importante pour l'action biologique de la leptine.
- ObRa jouant un rôle prépondérant dans le passage de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique.
- ObRe correspond à la « binding protein » de la leptine. Elle permet de stabiliser la leptine dans le compartiment sanguin, de réguler la proportion de leptine libre dans le plasma et donc son action biologique.

- Voie de signalisation de la leptine au cerveau (figure 12)

Le noyau arqué (ARC) de l'hypothalamus est constitué entre autres de deux populations distinctes de neurones impliqués dans le contrôle de la balance énergétique. Ces neurones sont dits de premier ordre car ils traduisent les signaux d'adiposité en signaux nerveux.

Ce sont les neurones orexigènes NPY (Neuropeptide Y) / AgRP et les neurones anorexigènes POMC / CART (54).

Ces neurones dit de « premier ordre » transmettent ensuite ces signaux nerveux aux neurones dits de second ordre :

- Les neurones orexigènes NPY et AgRP stimulent la prise alimentaire et inhibent la dépense énergétique. La restriction alimentaire induit une augmentation de l'expression de ces neuropeptides tandis que la leptine l'inhibe. Ils activent les neurones de second ordre orexigènes localisés principalement dans les aires latérales (LHA) et périfornicales (PFA) de l'hypothalamus. Les principaux neuropeptides orexigéniques de second ordre sont les orexines et la « melanin-concentrating hormone » (MCH).

- Les neurones anorexigènes de POMC et CART inhibent la prise alimentaire et stimulent la dépense énergétique. La restriction alimentaire induit une baisse de l'expression de ces neuropeptides tandis que la leptine la stimule. Les neurones anorexigènes de deuxième ordre sont localisés principalement dans le noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus. Les principaux neuropeptides anorexigéniques de deuxième ordre sont l'ocytocine, la « thyrotropin-releasing hormone » (TRH) et la « corticotropin-releasing hormone » (CRH).

Les deux populations de neurones de premier ordre sont interconnectées par l'AgRP qui inhibe l'activation des neurones POMC (54).

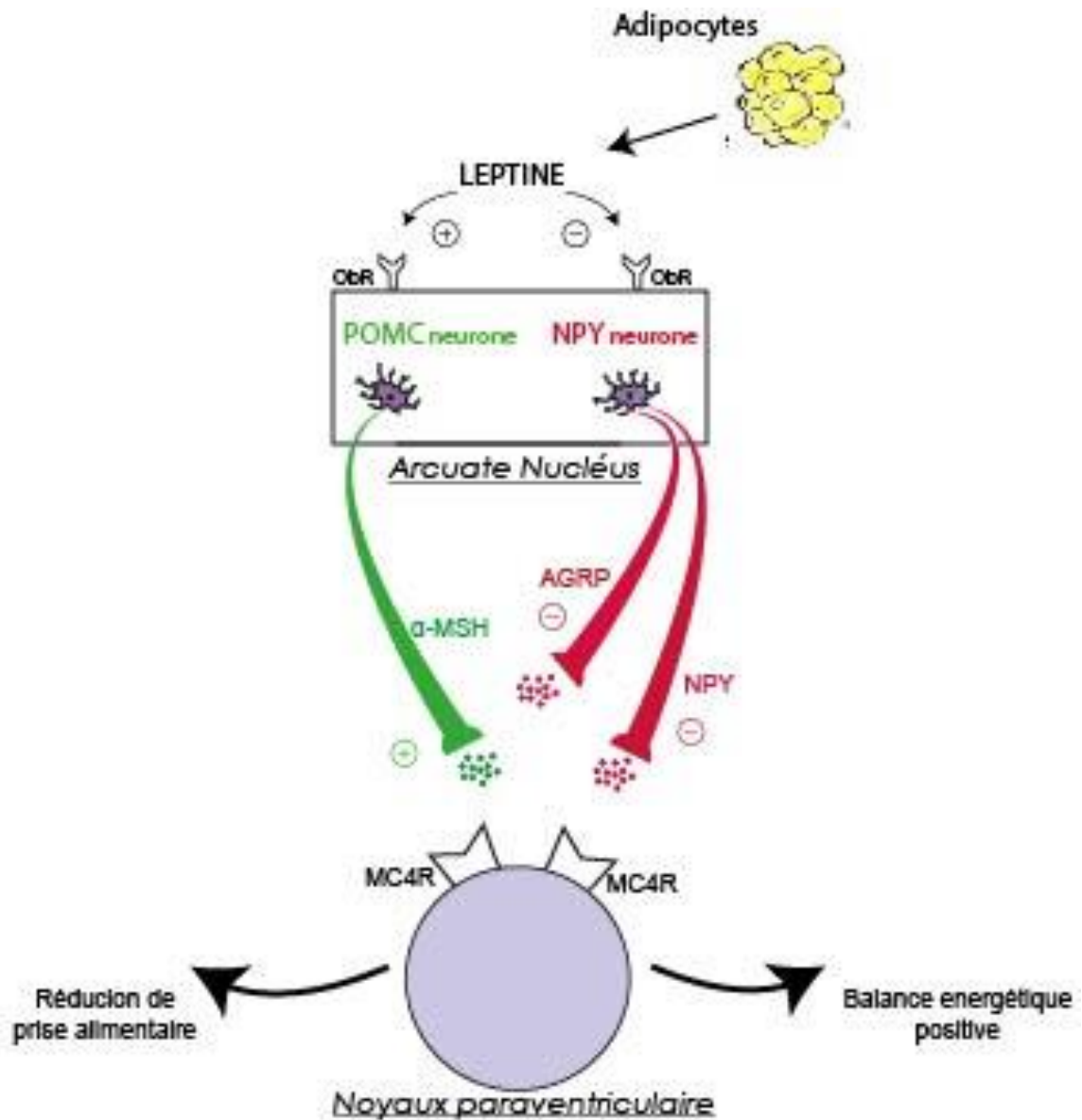


Figure 12 : modélisation des voies de signalisation de la leptine sur l'hypothalamus.

- Voies de signalisation intra-cellulaire

La leptine utilise plusieurs voies de signalisation comme les voies JACK2, STAT, MAPK, IRS/PI3K, MAPK (54).

b. La leptine et le tissu osseux

- La physiologie du tissu osseux (67)

Les cellules osseuses trouvent leur origine dans la moelle qui produit deux grands groupes de cellules souches :

- Les cellules souches de la lignée hématopoïétique qui vont donner les cellules sanguines et immunitaires dont la lignée monocyte-macrophage à l'origine des ostéoclastes.
- Les cellules souches mésenchymateuses (CSM) qui sont à l'origine des fibroblastes, des adipocytes, des cellules endothéliales et de la lignée ostéoformatrice (Ostéoblaste et chondroblastes).

Sur la lignée ostéoformatrice, on distingue deux cellules ciliées :

- L'ostéoblaste, cellules mononucléée et attachée sur la matrice osseuse. Leur fonction principale est de synthétiser la matrice (ou tissu ostéoïde) et de participer à sa minéralisation. Au fur et à mesure que la matrice est synthétisée et minéralisée, les ostéoblastes deviennent moins actifs et s'aplatissent. Certains ostéoblastes s'incorporent à l'ostéoïde et deviennent des ostéocytes. D'autres deviennent des cellules bordantes.
- L'ostéocyte. 10% des ostéoblastes matures se retrouvent "emmurés" dans la matrice minéralisée, au sein de logettes appelées ostéoplastes, et deviennent alors des ostéocytes. L'ostéocyte est une cellule étoilée possédant de très nombreux prolongements cytoplasmiques, appelé cils, qui cheminent, au-delà de l'ostéoplaste, à travers un réseau de canalicules creusés dans la matrice osseuse et baignés de liquide extracellulaire. Ce réseau permet de relier les ostéocytes entre eux et aux cellules de la surface (ostéoblastes et cellules bordantes), assurant ainsi la transmission de diverses informations chimiques (ions, hormones) et mécaniques (mouvement de fluides, déformations, gravité) par le biais de jonctions communicantes intercellulaires (67).

De ce fait, les ostéocytes sont de bons candidats au rôle de "mécanosenseur ». Ces

cellules sont également capables de synthétiser certaines molécules notamment en réponse à un stimulus mécanique et de jouer un rôle dans les échanges calciques entre le tissu osseux et le sang. Les cils sont en effet des nœuds de signalisation clef, permettant les échanges entre la cellule et son environnement. Leurs anatomies, leurs fonctions et leurs places dans le système neuro-osseux sera développer dans notre discussion.

- Régulation hormonale de l'homéostasie osseuse

- Action centrale de la leptine

La masse osseuse est maintenue constante de la puberté à la ménopause grâce à un équilibre précis entre l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes. L'existence d'un contrôle hormonal de l'activité ostéoblastique est connue depuis des années. Au cours de la recherche d'un signal hormonal régulant la formation osseuse, la leptine a été identifiée comme étant un puissant inhibiteur de la formation osseuse par voie centrale. De plus, l'injection intracérébro-ventriculaire de leptine a démontré que cette hormone agit par l'intermédiaire d'un relais hypothalamique (68,69). Finalement, le système nerveux sympathique a été identifié comme étant un médiateur périphérique de la fonction anti-ostéogénique de la leptine. En effet des souris déficientes en catécholamines ont une masse osseuse élevée, et l'administration d'agonistes du système nerveux sympathique à des souris induit une diminution de leur masse osseuse, alors que l'administration de β -bloquants augmente leur masse osseuse et prévient la perte d'os induite par ovariectomie (68). L'injection de leptine a favorisé la perte de poids (diminution de la masse graisseuse) et a diminué l'expression des gènes impliqués dans l'ostéoclastogénèse (NEKb rang et facteur 1) tant par voie centrale que par voie sous cutanée.

En revanche, la densitométrie osseuse n'a augmenté de façon significative que pour la leptine par voie sous-cutanée (69).

➤ La leptine et le système GH/IGF

La leptine possède un effet direct sur l'os, ostéogénique, par son action sur les récepteurs IGF (Insulin growth factors), très riche sur l'os. La leptine permet la minéralisation osseuse et le développement des plaques de croissance (70,71). Les IGF stimule la différenciation ostéoblastique en augmentant la transcription de collagène, d'ostéocalcine et la production de cytokines.

La leptine module également la sécrétion de l'hormone de croissance (GH). La GH est sécrétée par l'hypophyse (en réponse à la GHRH) et a des effets stimulateurs sur la croissance de nombreux organes (muscles, os, etc...). Les effets stimulateurs sur la formation osseuse induits par la GH peuvent être directs, en agissant sur des récepteurs spécifiques présents au niveau des tissus ou indirects, via la stimulation de la production d'IGF-I produite localement (70,72).

Il est important de noter que la concentration sérique de GH semble plus élevée chez les SIA et aggrave le développement de la scoliose (73). Un déficit ou une insensibilité en en GH diminue la densité osseuse (74). De plus, Yun and son équipe observe un rôle significatif du traitement par GH dans l'aggravation de la scoliose idiopathique chez les jeunes filles (75).

➤ La vitamine D et mélatonine

La vitamine D joue un rôle essentiel en tant que régulateur de l'homéostasie phosphocalcique et de la croissance du squelette, en stimulant l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, en stimulant la résorption osseuse, en favorisant la minéralisation osseuse et en exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de parathormone. Mais elle a aussi des effets directs sur les cellules osseuses. La 1,25(OH)₂ D₃ stimule ainsi l'expression de nombreux gènes par les ostéoblastes, tels que la phosphatase alcaline, l'ostéocalcine et le collagène de type I. Une carence sévère en vitamine D est à l'origine du rachitisme (enfant) et de l'ostéomalacie (adulte).

Une simple insuffisance en vitamine D expose à un risque accru de fractures (67). Enfin, depuis quelques années la mélatonine est mise en avant pour la restauration de la minéralisation osseuse (76–78). Nous y reviendrons dans la discussion.

3. Physiopathologie osseuse de la scoliose idiopathique de l'adolescent : La théorie du double escalier neuro-osseux

Les adolescents avec scoliose idiopathique sont associés à une faible masse osseuse comparée à leurs frères et sœurs (79). L'absorptiométrie aux rayons X (DXA) a révélé une relation négative entre la masse osseuse et la déformation de la colonne vertébrale dans différents groupes ethniques (80–83). Cette diminution est confirmée par des études tomodynamométriques quantitatives sur le volume osseux cortical et trabéculaire (84–86). Il est avancé que la densité minérale osseuse aréolaire (DMOa) au niveau du col fémoral et la DOM volumétrique corticale au niveau du radius distal pourrait être des facteurs pronostiques de la progression de la courbe (87,88).

Des défauts microstructuraux avec un réseau lacuno-canalicular anormal et une corrélation négative entre l'ostéocalcine et l'angle Cobb indiquent une fonction ostéocytaire anormale dans la SIA (89).

Sur le plan biologique, une meta-analyse (5 études) de 2019 de Zhu et son équipe réalisée chez 650 patients avec scoliose idiopathique et 791 témoins, retrouve chez les sujets SIA un taux sérique de vitamine D inférieur à ceux des témoins. Il n'était pas noté de différence liée au sexe. Par ailleurs le taux sérique de calcium n'était étudié que dans trois études sur cinq. La calcémie semblait inférieure mais dans la norme et sans différence significative entre les 2 groupes (90).

À l'heure actuelle, la cause sous-jacente de la faible masse osseuse chez les SIA demeure imparfaitement comprise. Une diminution de la différenciation ostéogénique et une signalisation aberrante de la mélatonine chez les cellules souches mésenchymateuses est mise en avant. Les ostéocytes jouent un rôle important dans

le métabolisme osseux et l'homéostasie minérale, et la différenciation ostéoblastique permet la bonne adaptation du tissu osseux aux contraintes et à la croissance. La perte de SPRY4, élément de la voie de signalisation MAPK de la leptine, chez les CSM dérivées de la moelle osseuse, entraîne une réduction de la différenciation ostéogénique, et ces défauts sont encore aggravés sous l'influence de la mélatonine (91).

Cette déminéralisation osseuse diminuée, associée à un défaut de différenciation des ostéoblastes est mis en avant pour expliquer la sensibilité accrue de l'os à la déformation scoliotique et aux impacts de surcharge biomécanique de la rotation vertébrale. Ces défauts d'adaptation et d'interaction du système osseux à la signalisation neuronale définissent la théorie du double escalier neuro-osseux. Un défaut de perception de représentation corporelle entretient le phénomène (92,93).

L'ensemble de ces voies de signalisation impliquant la leptine et son action sur les systèmes nerveux central et osseux, via l'hypothalamus et le systèmes nerveux sympathique sont regroupés sur le nom de système LHS (leptine-hypothalamus-sympathique)

F. Complication de la scoliose

Les complications de la scoliose dépendent de l'importance et de l'évolution de la scoliose. Les complications les plus fréquentes ont pu être mises en évidence à l'aide de cohorte de patients non suivis et non traités (3,94).

1. La mortalité

Les données varient à ce sujet. Deux études norvégiennes de plus de 30 ans

retrouvaient une mortalité significativement plus élevée pour les patients scoliotiques infantiles et juvéniles on que pour la population générale, mais pas pour la scoliose de l'adolescent (95,96). Les groupes étaient composés d'environ 70% de scoliose majeures.

En 2018, Segreto et Al (97), dans une cohorte de 25747 patients, montraient un risque de mortalité 2,5 fois plus élevé à long terme chez les patients scoliotiques avec comorbidités respiratoire et cardiologique. Cependant, dans cette étude, étaient retenues des scolioses idiopathiques et congénitales. Enfin, dans une autre étude, Weinstein établit une cohorte de 117 patients non traités et suivis sur 50ans. A partir de ces données, il ne retrouve pas de surmortalité liée à la scoliose par rapport à la population générale (3).

2. Les complications respiratoires et cardiologiques

Les autopsies des patients atteints de SIA ont révélé une incidence élevée d'hypertrophie ventriculaire droite et de modifications pulmonaires et vasculaires hypertensives (98). Les mécanismes proposés responsables des complications pulmonaires comprennent une réduction de la force musculaire inspiratoire due aux mouvements limités de la cage thoracique (99), une amplitude de mouvement et une rigidité structurelle limitée de la cage thoracique (100), ainsi que des modifications dégénératives accélérées de la scoliose et enraidissement accéléré de la cage thoracique avec le vieillissement (101). L'anomalie la plus courante de la fonction pulmonaire est une structure restrictive du volume du poumon. Plusieurs rapports publiés établissent une corrélation entre les valeurs spirométriques et la taille de la courbe (102,103).

On a observé une relation inverse entre la taille de la courbe et la capacité vitale et la capacité pulmonaire totale (104). L'âge d'apparition joue un rôle critique dans le développement des complications cardiorespiratoires, qui sont plus élevées lorsque la scoliose est apparente avant l'âge de 5 ans (105). Un taux de mortalité accru a été associé à la scoliose idiopathique précoce et juvénile mais non à la SIA. La scoliose

idiopathique qui se développe à l'adolescence peut, si elle est majeure, et en l'absence de traitement, entraîner une insuffisance respiratoire et, en fin de compte, une insuffisance cardiaque à un âge moyen ou avancé (98). Ces patients ont un bon pronostic, et l'incapacité cardiorespiratoire ou la dyspnée invalidante est rare, à moins que les patients n'aient une maladie cardiaque ou pulmonaire indépendante (105). Enfin, plusieurs études ont révélé une réduction de la tolérance à l'effort, de la capacité de diffusion et de la VO₂max, même chez les adolescents présentant des courbes modérées à sévères (106–108).

3. Complications neurologiques

Les complications neurologiques concernent essentiellement la prise en charge thérapeutique chirurgicale et restent exceptionnelles (109). Un rapport de 2011 du Scoliosis Research Society (SRS) Morbidity and Mortality Committee a identifié des complications neurologiques chez 0,8 % des 11 227 patients atteints de SIA, le plus souvent des déficits incomplets de la moelle épinière et de la racine nerveuse (110). Les déficits de la racine nerveuse et de la moelle épinière étaient totalement ou partiellement rétablis. Les facteurs de risque de complications neurologiques en chirurgie de la SIA sont : l'ostéotomie vertébrale, la correction de la cyphose, un angle de Cobb supérieur à 90°, la chirurgie de reprise et les fusions antérieures et postérieures combinée (111,112).

4. Complication psychosociale.

L'impact esthétique est important. Theologis et al en 2018, étudie l'impact de l'apparence corporelle sur 1977 adolescents scoliotique multi-ethniques. 75% en pré-thérapeutique répondait vouloir être « plus égal » et « symétrique », soulignant l'impact psychologique de la scoliose et sa dévalorisation. En post-opératoire, la cicatrice est également source de dévalorisation (113).

G. Possibilité de traitement

Les différentes thérapeutiques de la scoliose oscillent entre le traitement rééducatif, orthopédique ou chirurgical, utilisées parfois en association. La SOSORT a établi des recommandations en 2006, réactualisées en 2011(2). Le traitement dépend à la fois de l'importance de la courbure, du potentiel évolutif et de l'évolutivité. On peut les résumer ainsi :

- Surveillance seule : Patient présentant une courbure avec un angle de Cobb $< 15^\circ$, sans signe de maturité (Risser) ou une courbure $< 20^\circ$ avec un Risser ≥ 4 .
- Prise en charge rééducatrice conservatrice : courbure avec un angle de Cobb compris entre 15 et 25° , durant la croissance (Risser ≤ 3) et pour les scolioses avec un angle plus important (25° - 45°) mais après maturation (Risser > 3). Les techniques rééducatives sont multiples (Méthode Mézière, méthode quadrupédique de Klapp, méthode de Schroth ...) (114–116). La kinésithérapie peut être associée au traitement orthopédique.
- Traitement orthopédique (corset) : Courbures > 20 - 25° associé à un potentiel évolutif. Selon l'HAS, les critères d'évolutivité sont l'aggravation de 5° sur deux radios consécutives, pour une scoliose d'au moins 15° ou la présence d'une scoliose dont l'angle de Cobb dépasse 30° quel que soit l'âge (2).

Le traitement par corset a pour but de limiter l'évolution de la scoliose pendant la croissance. Longtemps considéré comme simple frénateur, il semble de plus en plus possible de réduire la courbure scoliothique. Le temps de port doit être maximal au début du traitement (>18 h/j jusqu'à 24h/24). Le corset est ajusté en fonction de l'âge, de la maturité squelettique, et de la sévérité de la

déformation (2). Les modalités varient également selon la tolérance du patient, car le port d'un corset n'est malheureusement pas sans conséquences. Plusieurs études observent que le port prolongé du corset au moment de la croissance était associé à une diminution de la capacité pulmonaire totale (3). Le retentissement psychologique du port du corset n'est pas négligeable. Pham et Col, corrélaient une altération de la qualité de vie et de l'image de soi au port du corset (117).

- Chirurgicale, généralement par la réalisation d'une arthrodèse : courbure $> 45^\circ$ associé à un potentiel évolutif ou devant les complications cardio-respiratoires ou neurologiques (118).

La chirurgie classique dite «de fusion » consiste à redresser la colonne en réalisant une fusion vertébrale pour maintenir la correction : des tiges, des vis sont placées dans la partie incurvée de la colonne vertébrale. Cela réduit l'angle de déformation mais fige définitivement la colonne.

En France depuis fin 2018, Le Vertebral Body Tethering (VBT), est une solution plus souple grâce à une chirurgie mini invasive. Cette procédure nouvelle est courante au Canada et Etats Unis. Délicate chirurgicalement, elle est beaucoup moins invasive que la chirurgie de fusion puisqu'il n'y a pas d'ouverture du dos. Elle consiste en la réalisation de 2 à 3 incisions dans le thorax, et le placement de vis reliées entre elles par un câble, tendu entre chaque vis (119). Cette chirurgie mini-invasive a plusieurs avantages. En post-opératoire immédiate le rachis est déjà corrigé. Mais l'objectif principal est de permettre la modulation de la croissance de sa colonne vertébrale ce qui signifie que le travail de correction de courbure se poursuit au fil des années. La souplesse est ainsi préservée (120,121).

Les modalités de traitement varient selon les équipes et habitudes locales. Elles restent spécifiques à chaque patient. Toutefois, on retrouve une uniformisation des indications de traitement dans la littérature (122,123).

II. L'obésité de l'adolescent

A. Définition

La surcharge pondérale chez l'adolescent peut être suivie à l'aide de courbe de corpulence (courbe d'IMC) de référence, en fonction de l'âge et du sexe (figure 13). L'indice de masse corporel est défini comme étant le poids (kg) sur la taille² (m²). En pratique clinique, les seuils recommandés en France, chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à 18 ans, sont ceux des courbes de corpulence du PNNS 2010. Ils sont issus à la fois des références françaises et des références de l'International Obesity Task Force (IOTF). On définit :

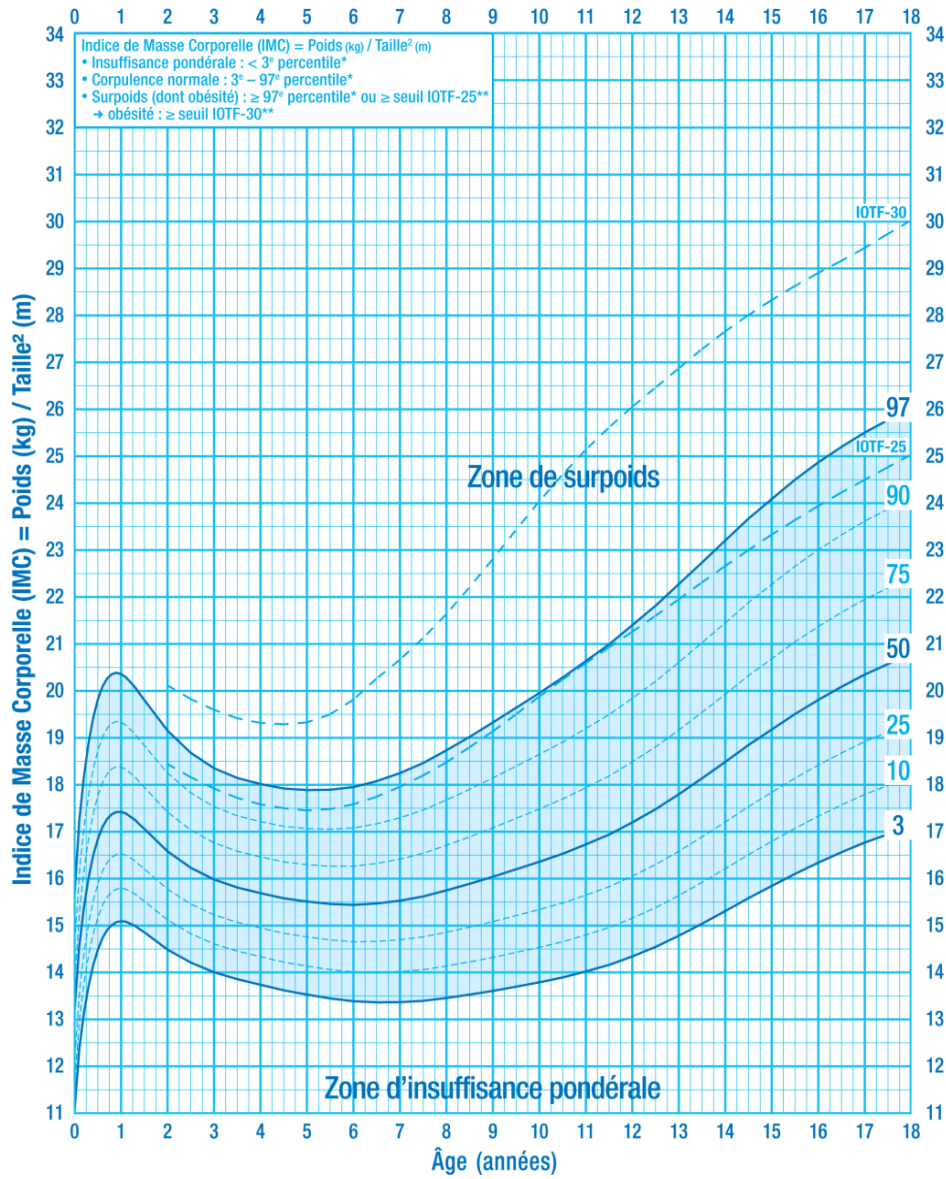
- Le surpoids (incluant l'obésité) : $IMC \geq 97^{\text{e}}$ percentile des courbes de corpulences françaises ou $IMC > \text{seuil IOTF-25}$
- L'obésité : $IMC \geq \text{seuil IOTF-30}$.



Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom : _____ Prénom : _____ Date de naissance : _____



Pour chaque enfant, le poids et la taille doivent être mesurés régulièrement. L'IMC est calculé et reporté sur la courbe de corpulence.

Courbes de l'IMC diffusées dans le cadre du PNNS à partir des références françaises* issues des données de l'étude séquentielle française de la croissance du Centre International de l'Enfance (Pr Michel Sempé), complétées par les courbes de référence de l'International Obesity Task Force (IOTF)** atteignant les valeurs 25 pour le surpoids (IOTF-25) et 30 pour l'obésité (IOTF-30) à l'âge de 18 ans.

* Références françaises: Rolland Cachera et coll. Eur J Clin Nutr 1991;45:13-21.
 ** Références internationales (IOTF): Cole et coll. BMJ 2000;320:1240-3.



Figure 13 : Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18ans

B. Epidémiologie

Depuis les années 1980, les prévalences du surpoids et de l'obésité de l'enfant ont augmenté dans de nombreux pays, dont la France. Le pourcentage d'enfants présentant un excès pondéral (IMC situé au-dessus du 97^e percentile des courbes de corpulence françaises) est passé de 3 % en 1965 à 5 % en 1980, 12 % en 1996 puis 17 % en 2000. Depuis le début des années 2000, plusieurs études ont montré que ce chiffre semble s'être stabilisé (124). L'étude Estéban 2014-2016 évaluait la prévalence du surpoids à 17% et de l'obésité à 3% chez les 6-17ans en 2015 (125). A noter que la France est au-dessus de la moyenne européenne (13%)

L'obésité est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité ainsi qu'à une diminution de la qualité de vie (126).

C. Etiologie de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent

L'obésité est une maladie extrêmement complexe, multifactorielle, résultant de l'interaction entre de nombreux facteurs génétiques et non génétiques environnementaux. Les aspects comportementaux sont essentiels (apports énergétiques et activité physique). Il existe un continuum entre les obésités à hérédité polygénique, les plus communes, où l'environnement a un impact majeur dans le développement du phénotype, et des formes d'obésité génétique plus rares, à début plus précoce, sévères, où le rôle des facteurs génétiques est prépondérant (127–135).

Nous pouvons ainsi distinguer (136) :

- L'obésité dite commune (ou polygénique) pour laquelle l'impact environnemental, sur un terrain génétique prédisposant, est primordial. Les facteurs héréditaires semblent être responsables de 30% à 50% de la variation d'adiposité, où près de 400 gènes ou loci ont pu être identifiés (137).
- Les obésités syndromiques caractérisées par une atteinte développementale pluri-organique (dysmorphie, déficience intellectuelle, troubles du comportement et/ou cognitifs, malformations, atteintes neurosensorielles et/ou endocriniennes). Au moins 80 syndromes avec obésité précoce sont répertoriés. Les plus fréquents sont le syndrome de Prader-Willi (SPW) et le syndrome de Bardet-Biedl (BBS).
- Les obésités monogéniques définies par une obésité rare, sévère, à début précoce associée à des troubles du comportement alimentaire et des anomalies endocriniennes. L'impact de la génétique y est majeur et très peu dépendant des facteurs environnementaux. Elle est le plus souvent causée par des mutations des gènes de la voie leptine-mélanocortines impliquée dans la régulation de la prise alimentaire (gènes de la leptine et de son récepteur, Pro-Opio-Mélanocortines et proconvertase de type 1) (Figure 12). Ces cas représentent moins de 1% de l'obésité chez les adolescents.
- Les obésités oligogéniques, caractérisées par une obésité de sévérité variable dépendant en partie de facteurs environnementaux et l'absence de phénotype spécifique associé. Elle est responsable de 2 à 3 % des obésités de l'enfant et de l'adulte. Des découvertes récentes d'anomalies génétiques de ces

formes non syndromiques de l'obésité ont permis l'identification de diverses mutations causales. Ces gènes mutés codent essentiellement pour des acteurs de la voie leptine-mélanocortine (ADCY3, MCR4) qui sont situés au niveau des cils primaires dans un sous-groupe de neurones hypothalamiques (la place des cils primaires dans l'obésité sera présentée dans la discussion). Les mutations de gènes codant pour des protéines ciliaires conduisent à différents syndromes plus ou moins complexes regroupés sous le nom de ciliopathies (Les ciliopathies seront développées dans la discussion). Beaucoup comportent une obésité (137–141).

D. Leptine et obésité

La leptine joue un rôle important dans l'étiologie de l'obésité et sa pathophysiologie, bien que celui-ci n'a pas encore été entièrement élucidés. Comme nous l'avons vu plus haut, l'obésité sévère précoce pourrait être attribuée à des mutations spécifiques et rares des gènes impliqués dans la voie de la leptine (142), entraînant soit une carence congénitale en leptine, soit des niveaux élevés et inefficaces de leptine et une résistance à la leptine (143). L'obésité commune se caractérise par des taux élevés de leptine (ou hyperleptinémie), et par une résistance aux effets anorexiques et de réduction du poids corporel de la leptine. Ceci a été décrit pour la première fois chez des personnes obèses qui ont montrées une surexpression du gène Ob dans le tissu adipeux (144). De plus, une forte association positive entre les concentrations sériques de leptine et le pourcentage de graisse corporelle chez l'homme a été observée, alors que les individus obèses présentaient des taux sériques de leptine et une teneur en ARNm adipocyte Ob plus élevés que ceux de poids normal (145,146). Enfin, les taux de leptine et la teneur en ARNm Ob ont diminué pendant la perte de poids, mais ont augmenté de nouveau pendant le maintien de la perte de poids (146), ce qui indique une

résistance à la leptine. La résistance à la leptine peut être liée soit à un défaut dans le transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique ou à des déficits des mécanismes de signalisation intracellulaire en aval de la leptine (147). Plusieurs mécanismes et voies liés au développement de la résistance à la leptine ont été décrits dans le passé (148,149) et de nouveaux mécanismes et voies sont continuellement découverts comme par exemple : les voies phosphodiesterase-3B (PDE3B)-cAMP- et Akt- de signalisation de la leptine dans l'hypothalamus, le récepteur transitoire potentiel vanilloïde type-1 canal ou le récepteur G activé par les proliférateurs de peroxysomes (150–152). Bien que ces nouvelles connaissances créent de nouvelles voies pour la compréhension de la résistance à la leptine, celles-ci doivent encore être confirmées chez l'homme.

La découverte de la leptine a généré un nouvel espoir pour le traitement de l'obésité. La thérapie à la leptine a été étudiée dans le passé pour induire une perte de poids et maintenir le poids perdu. Le remplacement de la leptine par la métréleptine (traitement substitutif de la leptine), n'a inversé l'obésité morbide que chez les animaux et les humains présentant une carence en leptine (153,154), alors que l'administration de leptine à des personnes généralement obèses présentant des taux élevés de leptine avait une efficacité limitée (155–157). La courte demi-vie de la leptine, la réduction du transport à travers la barrière hémato-encéphalique ou la non-réponse centrale à la leptine (158,159), le développement d'anticorps contre la leptine (157) ainsi que plusieurs effets indésirables liés à son administration ne sont que quelques-uns des obstacles qui doivent être traités. Le développement d'analogues de la leptine et/ou de combinaisons de molécules plus sûrs et plus durables pourrait faire renaître l'espoir de traiter certaines personnes obèses sensibles à la leptine. De nouvelles techniques, telles que la PASylation de la leptine pour prolonger sa demi-vie (160) ou modifier chimiquement la leptine native avec P85 pour augmenter le transport de la leptine à travers la barrière hémato-encéphalique (161), pourrait augmenter l'efficacité de la leptine. De

plus, l'efficacité semble augmenter lorsque la leptine est administrée en association avec d'autres molécules comme l'insuline (162–164).

E. Impédancemétrie

En pratique, la classification et la définition de l'état nutritionnel se font par la mesure de l'IMC. Cette mesure ne prend pas en compte l'analyse détaillée de la composition corporelle qu'offre l'impédancemétrie. Cet outil de la mesure de la résistance des tissus biologiques permet d'approfondir l'analyse corporelle (masse grasse, masse musculaire, masse maigre, composition hydrique, tissus osseux...). En 2013, Durmala et Matusik (165,166) comparent deux méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel (IMC et analyse de la composition corporelle par analyseur d'impédance bioélectrique) chez 317 patients atteints de SIA (âge moyen de 14,11 ans \pm 2,79 ans). Les circonférences de la taille, du poids, de la taille et des hanches ont été mesurées et l'IMC, le score Z de l'IMC, les rapports taille/hauteur et taille/hanche (WHR) ont été calculés pour le groupe entier. Les paramètres de composition corporelle, tels que la masse grasse, la masse maigre, la masse musculaire et l'eau corporelle totale, ont été évalués au moyen d'un analyseur d'impédance bioélectrique.

L'état nutritionnel a été classé par centile en fonction de l'IMC (insuffisance pondérale, poids normal, surpoids ou obésité) et pour l'impédancemétrie en fonction de la masse grasse (l'insuffisance de masse maigre, normal, surpoids (ou « surgras ») et obésité).

L'état nutritionnel évalué par l'IMC a été associé à 21,1 % des erreurs de classification par rapport à l'impédancemétrie. Il y avait des différences importantes entre le pourcentage de patients présentant une insuffisance pondérale selon l'IMC par rapport aux patients pesaient par impédancemétrie, respectivement de 13,9 % par rapport à 9,5 %. Les pourcentages de patients présentant une surcharge pondérale (IMC) par rapport aux patients présentant un excès de masse grasse (Impédancemétrie) étaient respectivement de 5,4 % par rapport à 7,9 %. Et enfin une différence significative du pourcentage

d'obésité (IMC) par rapport à la mesure via impédancemétrie, respectivement de 2,8 % par rapport à 5 %. Il n'y avait pas de corrélation significative entre l'IMC et la gravité de la scoliose dans les sous-groupes classés par mesure standard.

Par conséquent, nous pouvons supposer que la classification de l'état nutritionnel selon l'évaluation de l'IMC surestime l'insuffisance pondérale et entraîne une sous-estimation de l'excès de poids et de l'obésité chez les patients atteints de SIA. L'analyse de l'impédance bioélectrique apparaît comme un bon outil pour évaluer correctement l'état nutritionnel des patients avec SIA.

La masse maigre (MM) est le compartiment le plus important physiologiquement et comprend la masse musculaire, la masse hydrique, le tissu osseux, la peau et les organes en excluant la partie grasse. De nombreux facteurs peuvent entraîner une modification pathologique de la masse maigre (hyper ou déshydratation, hormonale, diabète etc.). Le métabolisme de base dépend essentiellement de la masse maigre (165). La masse grasse (MG) correspond aux triglycérides stockés dans les adipocytes, quelle que soit leur localisation anatomique ; ce compartiment est virtuellement dépourvu d'eau (165).

F. Traitement de la scoliose chez l'obèse

Plusieurs études ont observé une tendance à des courbes plus importantes chez l'adolescent obèse avec AIS, sans pour autant de différence significative, et pour un faible nombre de sujets obèses inclus (167–169). L'obésité est en elle-même un risque de développer une insuffisance respiratoire notamment restrictive, pouvant majorer les complications respiratoires de la scoliose. Les risques opératoires et les complications post opératoires (vasculaires, cutanées, infectieuses et respiratoires) sont également plus importants chez

les patients SIA obèses opérés par arthrodèse. Dans un rapport de 2018, Amin et Al ont démontré que l'augmentation de l'IMC est associée à de plus mauvais résultats per-opératoires et à des coûts plus élevés en chirurgie de déformation de la colonne vertébrale chez l'adulte jeune (170). Les complications opératoires d'arthrodèses (pulmonaires, cardiovasculaires, neurologiques, cutanées et infectieuses) sont significativement plus importantes chez les patients obèses (169,171,172). Enfin, la prise en charge conservatrice par corset semble limitée et peu efficace chez ces patients (173).

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Comme citée précédemment, la littérature a fortement corrélié la SIA à une population féminine, avec un IMC inférieur à la normale, une grande taille et des pourcentages de masse grasse et de masse maigre diminués (13–18).

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la fréquence de la SIA dans une cohorte exclusivement constituée d'adolescents en situation d'obésité. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude publiée sur ce thème.

Les objectifs secondaires sont :

- De caractériser le profil type de la SIA chez l'obèse.
- D'évaluer les caractéristiques anthropométriques des adolescents OBESES SCOLIOTIQUES versus OBESES NON SCOLIOTIQUES
- D'estimer les fréquences d'anomalies isthmiques et de signes radiologiques de maladie de Scheuermann chez l'adolescent obèse.

PATIENTS ET METHODE

I. Population

Il s'agit d'une étude rétrospective, transversale, descriptive, réalisée à partir d'une cohorte d'adolescents obèses hospitalisés au SSR pédiatrique MARC SAUTELET pour une prise en charge de l'obésité (cure PECO) du 01/01/2004 au 31/07/2018. Les adolescents et leurs tuteurs légaux ont reçu une information écrite sur l'utilisation de leurs dossiers médicaux à des fins de recherche. Pour cette étude, toutes les données ont été anonymisées, en accord avec la déclaration d'Helsinki sur les droits des patients. Notre centre a une autorisation permanente pour les études rétrospectives (CNIL-MR003). Pour cette étude, aucun patient n'a subi d'examen invasif supplémentaire par rapport au suivi habituel des adolescents obèses dans notre structure.

>Les critères d'inclusion étaient les suivants :

Tous les critères sont nécessaires à l'inclusion

- Réalisation d'une cure de prise en charge de l'obésité (cure PECO) au sein du centre MARC SAUTELET entre le 01/01/2004 au 31/07/2018 ;
- Age compris entre 10 et 18 ans ;
- IMC \geq 97^e percentile des courbes de corpulence françaises ;
- Réalisation d'une radiographie du rachis complet face et profil incluant le bassin à l'entrée de l'hospitalisation ;
- Examen neurologique normal ;
- Patients et représentants légaux informés de la possible utilisation des données du dossier médical de manière anonyme à des fins de recherche.

>Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

Un seul critère suffisait à l'exclusion.

- Suspicion à l'examen clinique, l'interrogatoire ou à l'imagerie de scoliose non idiopathique, quel que soit l'étiologie : malformative, génétique, neuromusculaire, ... ;
- Patient suivi pour pathologie rachidienne avant son entrée en cure ;
- Prise en charge rééducative, orthopédique (corset) ou chirurgicale de scoliose avant le début de la cure ;
- Pas de radiographies ou d'évaluations anthropométriques à l'entrée ;
- Refus de participation à l'étude, des parents ou du patient.

II. Méthode :

Premièrement, les patients bénéficiaient d'une consultation avec un pédiatre afin de décider de la réalisation ou non d'une cure PECO, en fonction du niveau d'obésité, des antécédents et des critères motivationnels.

La cure incluant des activités physiques et sportives, certaines contre-indications ~~et~~ difficultés étaient systématiquement recherchées avant le séjour, par la réalisation d'un bilan radiographique du rachis total et des membres inférieurs en charge (pathologies de croissance comme la maladie de Scheuermann, épiphysites de croissance, malformations comme une lyse isthmique congénitale, troubles statiques comme la scoliose ...) dans un cabinet de radiologie au choix des patients. Des examens neurologique et orthopédique étaient également réalisés.

Deuxièmement, une seconde consultation à l'entrée de cure permettait de :

1. Recueillir les données de la population
 - Age au moment de la cure et de la radiographie ;
 - Sexe ;
 - Antécédents médicaux personnels et familiaux.

2. Réaliser une évaluation anthropométrique :

- Mesure du poids, de la taille et l'IMC, exprimé en Kg/m²

$$\text{IMC} = \frac{\text{masse (kg)}}{(\text{taille (m)})^2}$$

- Evaluation de la masse grasse (MG) et de la masse maigre (MM) en kilogramme par impédancemétrie (figure 16). Les caractéristiques de l'impédancemètre sont présentées ci-dessous (Paragraphe III.2).
- Evaluation du pourcentage de masse grasse (%MG) et de masse maigre (%MM) par impédancemétrie.

Enfin, une consultation avec un médecin spécialiste en Médecine Physique et Réadaptation (MPR), spécialisé dans les troubles rachidiens, était faite en présence d'anomalies orthopédiques à l'examen clinique ou à la radiologie. La radiographie était alors réinterprétée.

Au cours de cette consultation ou sur le compte rendu de radiologie étaient recueilli

- Le type de courbure ;
- La localisation de la courbure ;
- L'(ou les) angle(s) de Cobb ;
- Le Risser ;
- La présence d'anomalies isthmiques (lyse, listhésis...) ;
- Des signes radiologiques de pathologie de croissance et maladie de Scheuermann.

III. Outils d'évaluation :

1. La radiographie :

Les techniques d'imageries employées comprenaient l'EOS ou les techniques de radiologies conventionnelles (télé-rachis).

L'EOS est une méthode d'imagerie « basse-dose » issus des travaux du français Georges Charpak, prix Nobel de Physique en 1992, permettant une imagerie corps-entier très peu irradiante. Elle permet une prise simultanée de radiographies dans le plan frontal et sagittal par « balayage ». (Figure 14) Une radiographie de la colonne vertébrale avec EOS utilise 4 à 10 fois moins de rayons X qu'une radiographie standard (174). Réduire l'irradiation permet de réduire les risques de développement de cellules cancéreuses à l'âge adulte. En 1990, Hoffman et Al faisaient le suivi pluricentrique de 1030 jeunes femmes avec SIA aux Etats-Unis. Onze cancers du sein avaient été diagnostiqués, soit deux fois plus que le nombre attendu pour cette population. Ces patientes avaient eu en moyenne 48 films radiologiques au décours d'un suivi de 9 ans. D'autres études confirment ce risque de cancers radio-induits dans la SIA (175–177).

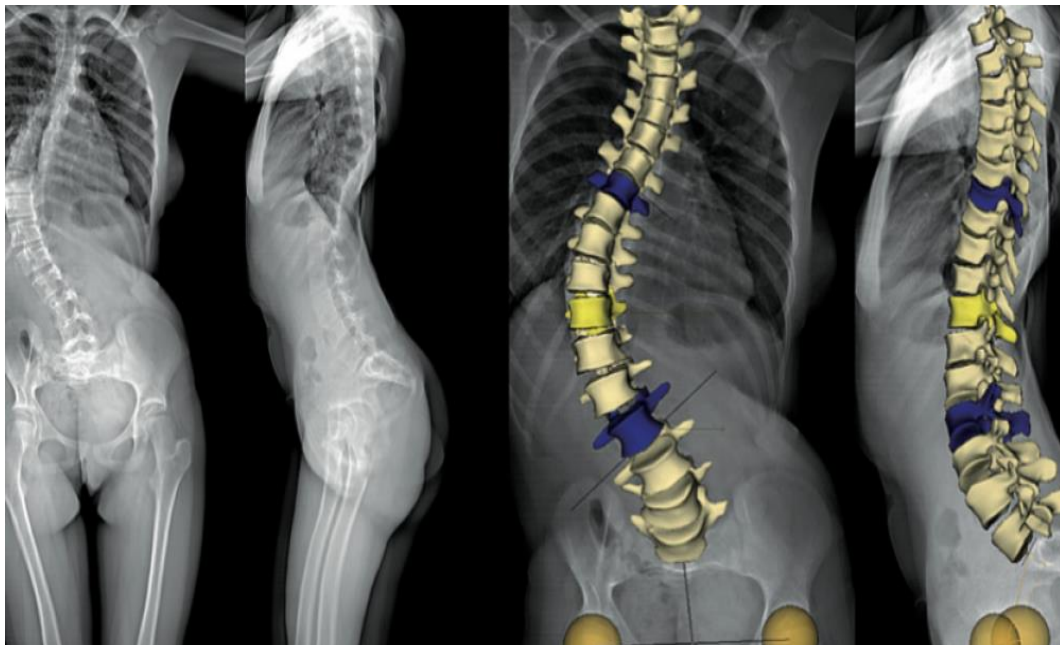
La scoliose étant une déviation vertébrale en trois dimensions (3D), les méthodes actuelles de diagnostics reposant sur deux dimensions avec rayons X dans le plan frontal et sagittal, rendent difficile l'interprétation de la rotation et des vertèbres extrêmes. Des logiciels spécifiques sont utilisés pour traiter les images obtenues et reconstruire en 3 dimensions la colonne et/ou les membres inférieurs afin d'obtenir des mesures semi-automatiques très précises (178) (figure 15). Le coefficient de corrélation intraclasse (ICC) a montré une bonne fiabilité de l'analyse en radiographie 2D, et excellente pour la reconstruction 3D (179).

Afin de diminuer le biais de mesure des rotations vertébrales sur des radiographies en 2D, un angle de Cobb ≥ 15 degrés était choisi pour définir la présence ou non de scoliose radiologique. Ce choix permettait également de diminuer le biais inter-observateur lors de la relecture de la radiographie par le médecin MPR. Des études

de la fiabilité inter-observateur et intra-observateur dans la mesure de l'angle de Cobb ont montré une erreur de mesure d'environ 3 à 5° (180–183).



Figure 14 : Cabine de radiographie EOS



Figures 15 : Reconstruction 3D après EOS

2. L'impédancemétrie

Les mesures anthropométriques ont été réalisées avec une balance TANITA BC-420MA, homologuée et conforme aux directives MDD et NAWI (Classe III médicale). La balance est bipolaire, étalonnée annuellement (Figure 16). Il s'agit d'une mesure d'impédancemétrie bioélectrique (méthode de prédication) basée sur la capacité des tissus hydratés à conduire l'énergie électrique, fonction du volume hydro-électrique contenu dans le corps (184) . Une équation de prédiction calcule les données. Etaient récoltées les données suivantes :

- Masse grasse
- Masse maigre : Compartiment complexe, le plus important physiologiquement. Il représente 70 à 90 % du poids corporel, et est composé des os, muscles, organes, de la peau et des liquides du corps humain (eau, ...). Le métabolisme de base de l'être humain dépend essentiellement de la masse maigre. La masse maigre était préférée à la masse musculaire afin de pouvoir comparer aux données de la littérature (donnée la plus utilisée au dépend de la masse musculaire) (184–186)(Figure 17).

Les patients étaient pesés en sous-vêtements, pieds nus, à des horaires différents.



Figure 16 : Impédancemétrie Tanita Bc-420MA bipolaire, avec colonne.



Figure 17 : Données récoltées par impédancétrie

% graisse : Pourcentage de graisse (%) ; M.Grasse : masse grasse (Kg) ; M.Maigre : masse maigre (Kg) ; M. Hydrique : masse hydrique (Kg) ; % hydrique : Pourcentage hydrique (eau) (%)

IV. Protocole de l'étude

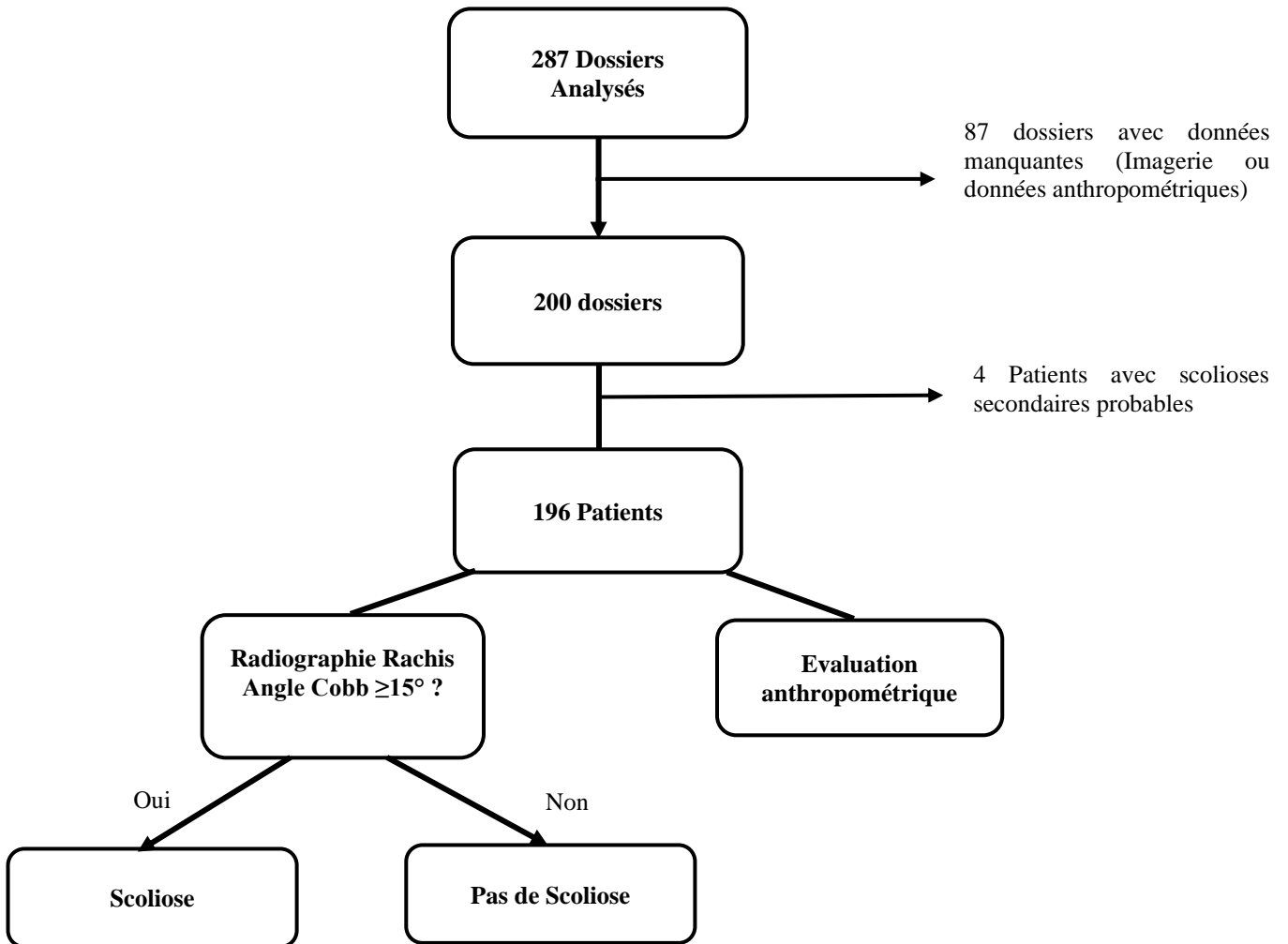


Figure 18 : Protocole étude OBESCOL

287 patients adolescents ont été reçus en cure PECO du 01/01/2004 au 31/07/2018. (Figure 18). Leurs dossiers ont été analysés. 87 dossiers présentant des données manquantes (radiographie, compte-rendu d'imagerie ou de consultation, mesures anthropométrique...) ont été exclus. Quatre patients avec scoliose ont été exclus pour une étiologie secondaire probable (un syndrome de KLINFELTER, un syndrome de PRADDER-WILLI, un craniopharyngiome opéré avec hypopituitarisme complet, une

tumeur desmoïde latero-cervico-thoracique). Une lettre expliquant les principes et objectifs de l'étude, ainsi que la possibilité de refus a été envoyée à chaque patient. (Annexe)

V. Analyses statistiques

Les données qualitatives sont présentées en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type et/ou la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

Dans la cohorte d'adolescents obèses, l'évaluation de la fréquence de la scoliose, de la présence d'anomalies isthmiques et la présence de la maladie de Scheuermann, ont été estimées respectivement avec leur intervalle de confiance à 95%.

La présence de scoliose est comparée par les tests du Chi-deux ou du Fisher exact sur les paramètres qualitatifs et par le test du Student ou par le test U de Mann-Whitney sur les paramètres quantitatifs. Ces mêmes analyses ont été réalisées pour comparer la présence d'anomalies isthmiques et la présence de la maladie de Scheuermann. Une évaluation des corrélations par la méthode SPEARMAN/COOR PROCEDURE est faite entre l'angle de Cobb et les données quantitatives.

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

RESULTATS STATS OBESCOL

I. Evaluation de la scoliose.

1. Evaluation descriptive de la cohorte.

Notre cohorte était constituée de 196 patients (tableau 2), dont le sexe ratio était de 1/1.25 (109 filles soit 55.61%) L'âge moyen était de 13,23 ans (écart type à 1,42). Chaque adolescent avait bénéficié d'une évaluation anthropométrique dont l'IMC moyen de 36,02 (écart type de 7,11). La croissance osseuse définie par le Risser était variable de 0 à 5.

Variable	Nombre (n)	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Médian	Lower quartile	Upper Quartile
Age (an)	196	13.23	1.42	10	17	13	12	14
Taille (cm)	196	164.4	8.14	143	188	164	159	170
Poids (kg)	196	96.69	18.4	55.7	170	95.75	84.55	107.3
IMC	196	36.02	7.11	23.4	95.70	35.1	31.85	39.34
MM (kg)	196	53.2	11.43	28.1	93.8	50.4	46	57.6
% MM	196	55.37	9.51	29.8	77.1	55.4	48.9	60.75
% MG	196	41.62	9.05	19.2	63.1	41.95	35.3	48.5
Risser	177	2.97	1.48	0	5	3	2	4

Tableau 2 : Caractéristiques anthropométriques de la cohorte (196 adolescents obèses).

IMC : Indice de masse corporelle ; MM : Masse maigre ; %MM : Pourcentage de masse maigre ;

%MG : Pourcentage de masse grasse.

La fréquence de la scoliose radiologique (défini par un angle de Cobb $\geq 15^\circ$) **était de 12,24 % (24 cas)** avec un intervalle de confiance à 95 % (IC95%) de [8%-17,6%], suivant une répartition gaussienne.

2. Caractérisation de la scoliose de l'adolescent obèse

Parmi les 24 scoliose radiologiques, la courbure principale était majoritairement thoraco-lombaire gauche puis lombaire gauche ou thoracique droite (Figure 19). Ces orientations de courbes suivent la distribution classique retrouvée dans la SIA.

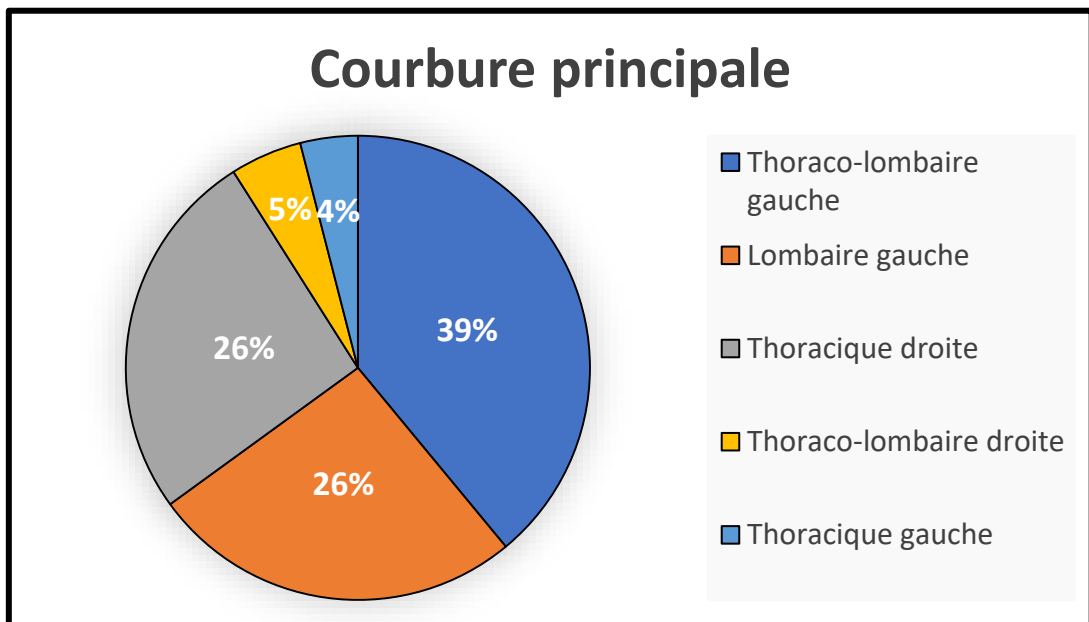


Figure 19 : Présentation graphique des types de courbures principales des scoliose.

L'angle de Cobb moyen pour la courbure principale était de 26° , pour une médiane à 21° (Tableau 3). Dix adolescents scoliotiques présentaient une seconde courbe dont l'angle moyen était de $21,4^\circ$. Enfin seulement une troisième courbe était objectivée (Cervico-thoracique gauche).

Variable	Nombre(n)	Moyenne	Ecart Type	Min	Max	Median	Lower Quartile	Upper Quartile
Cobb 1	24	26,4	18,41	15	89	21	15	27
Cobb 2	10	21,4	17,4	10	68	17	12	19
Cobb 3	1	13		13	13	13	13	

Tableau 3 : Evaluation des angles de Cobb des scolioses.

3. Comparaison des adolescents scoliotiques et non scoliotiques

Le tableau 4 permet la comparaison des données anthropométriques entre les adolescents scoliotiques et non scoliotiques. Le groupe scoliotique présentait plus de filles avec un sexe ratio de 1/3 contre 1/1,12 pour le groupe non scoliotique (différence significative, $p = 0,041$). Les adolescents avec une scoliose présentaient une croissance osseuse moins avancée ($p = 0,026$). Le Risser moyen était de deux, témoignant d'un potentiel évolutif moyen important.

On notait une tendance à un poids et un IMC plus bas chez les adolescents scoliotiques sans pour autant de significativité (Respectivement $p=0,054$ et $p=0,069$). Il n'y avait pas d'autres différences anthropométriques significatives entre les patients obèses avec scoliose et sans scoliose. Il est intéressant d'observer que seulement six individus sur vingt-quatre présentaient une gibbosité clinique dans le groupe scoliotique.

Les tableaux 5 et 6 présentent respectivement les données anthropométriques des adolescents sans et avec scoliose.

	Pas de scoliose radiologique (n= 172)	Scoliose radiologique (n = 24)	P-value
Genre, n (%)			0.0413
Garçons	81 (47.09)	6 (25%)	
Filles	91 (52.91)	18 (75%)	
Sexe ratio	1/1,12	1/3	
Age, moyen (SD)	13.17 (1.37)	13.63 (1.71)	0.2635
Taille, moyenne (SD)	164.5 (8.17)	163.8 (8.02)	0.3541
Poids, moyenne (SD)	97.65 (18.79)	89.75 (13.75)	0.0536
IMC, moyen (SD)	36.37 (7.28)	33.54 (5.23)	0.0692
% MG, moyen (SD)	41.74 (8.98)	40.73 (9.7)	0.6082
% MM, moyen (SD)	55.14 (9.63)	57.06 (8.61)	0.3541
MM, moyenne (SD)	53.57 (11.87)	50.58 (7.21)	0.4965
Risser, moyen (SD)	3.1 (1.38)	2.09 (1.83)	0.0255
Gibbosité clinique	6 (25%)	0 (0%)	

Tableau 4 : Comparaison anthropométriques des patients adolescents obèses scoliotiques versus non scoliotiques

Variable	Nombre (n)	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Médian	Lower quartile	Upper Quartile
Age	24	13.63	1.71	11	17	14	12	15
Taille	24	163.8	8.02	152	184	163	158	167.5
Poids	24	89.75	13.67	63	123.2	90.95	80.75	99.65
IMC	24	33.54	5.23	23.4	43.7	33	29.75	36.59
MM	24	50.58	7.21	37.8	70	50.35	45.6	55.55
% MM	24	57.06	8.61	48.9	77.1	56.05	54.4	61.25
% MG	24	40.73	9.7	19.2	55.1	41.75	35.9	47.75
Risser	22	2.09	1.83	0	4.5	1.5	0	4

Tableau 5 : Données anthropométriques des adolescents obèses scoliotiques

Variable	Nombre (n)	Moyenne	Ecart type	Min	Max	Médian	Lower quartile	Upper Quartile
Age	172	13.17	1.37	10	16	13	12	14
Taille	172	164.5	8.17	143	188	16.5	159	170
Poids	172	97.65	18.79	55.7	170	96.7	84.8	108.3
IMC	172	36.37	7.28	25.9	95.7	35.2	32	39.8
MM	172	53.57	11.87	28.1	93.8	50.5	46	58.15
% MM	172	55.14	9.63	29.8	76.9	55.52	48.85	60.75
% MG	172	41.74	8.98	23.8	63.1	42	35.3	48.5
Risser	155	3.1	1.38	0	5	3	2	4

Tableau 6 : Données anthropométriques des adolescents obèses non scoliotiques

4. Comparaison selon l'angle de Cobb.

Nous avons ensuite évalué et comparé les scoliozes selon leurs angles de Cobb.

Au moment du diagnostic (1^{ère} radiographie), l'angle de Cobb était dans 40% des cas < 20° et dans 20% des cas ≥ 30° (Figure 20).

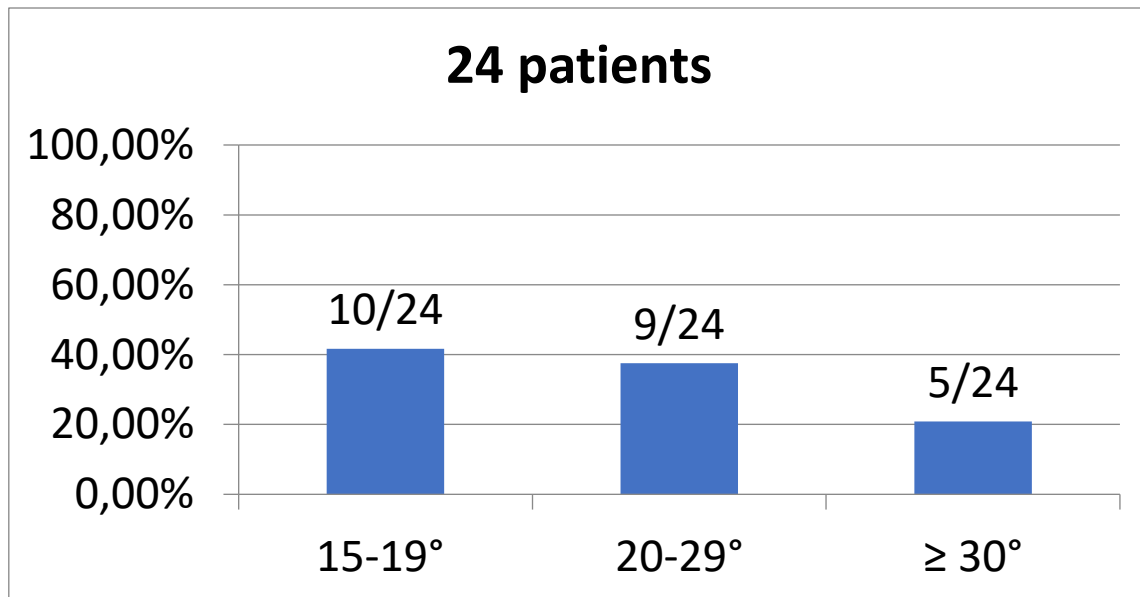


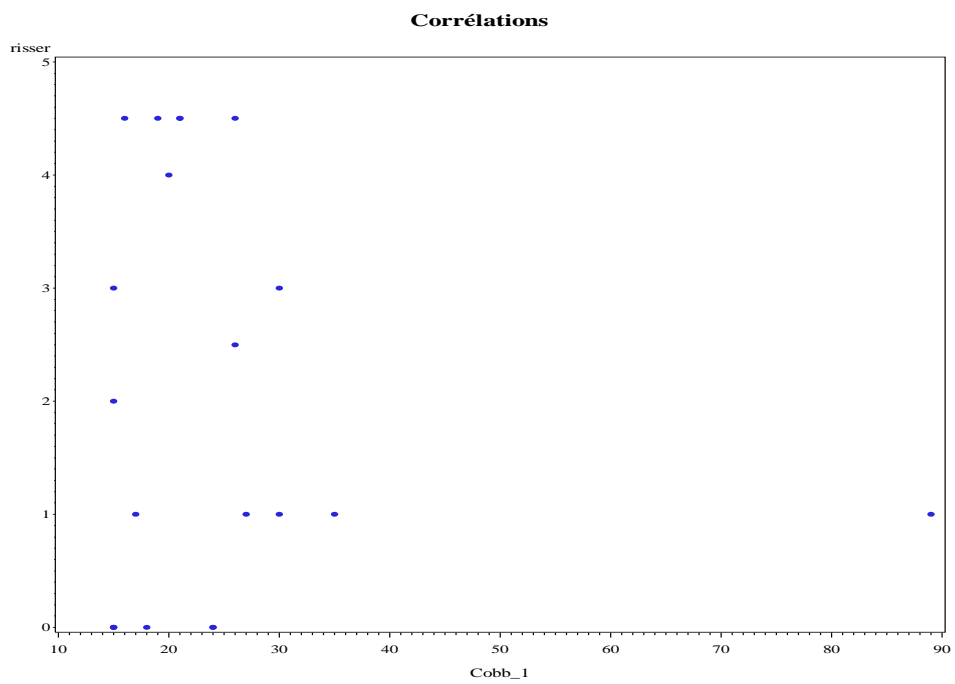
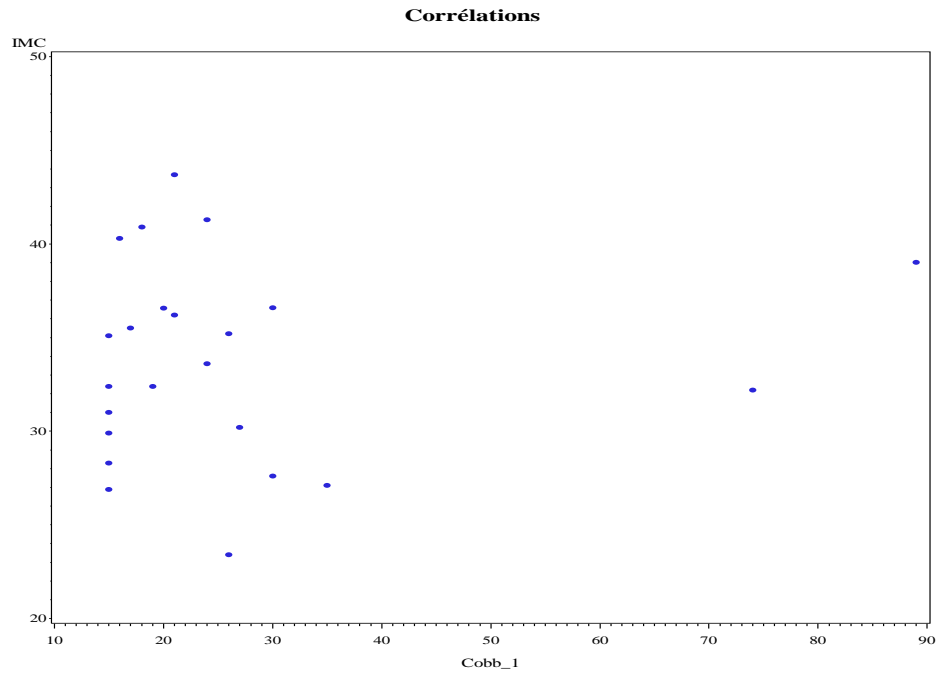
Figure 20 : Pourcentage de scoliose caractérisée par l'angle de Cobb entre trois catégories (15-19° ; 20-29° ; ≥ 30°)

Nous avons décidé de comparer les scolioses en fonction de la médiane de l'angle de Cobb pour augmenter la puissance devant le faible nombre de patients avec un angle de Cobb de plus de 30° (Tableau 7). Il n'y avait pas de différences anthropométriques entre les obèses avec scoliose de plus de 21° et de moins de 21°.

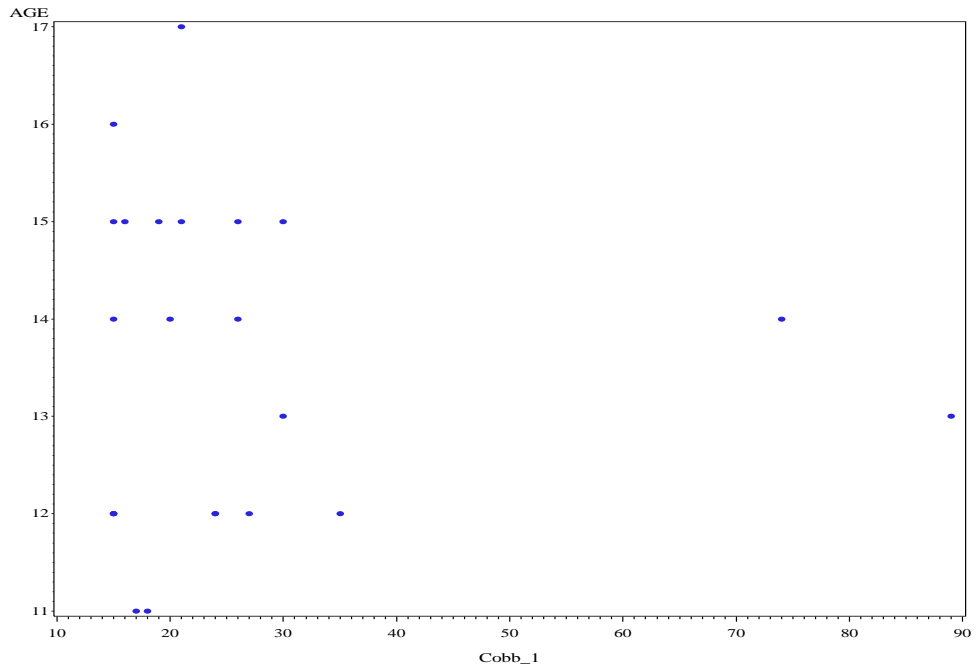
	Angle de Cobb < 21°	Angle de Cobb ≥ 21°	P-value
IMC, moyen (SD)	33,57 (4,57)	33,84 (6,06)	0,91
MM, moyenne (SD)	38,34 (11,48)	43,18 (7,48)	0,25
%MM, moyen (SD)	59,26 (9,79)	54,60 (7,32)	0,41
%MG, moyen (SD)	52,51 (7,51)	48,77 (7,09)	0,36
Risser, moyen (SD)	1,91 (1,9)	2,09 (1,79)	0,66

Tableau 7 : Comparaison des scolioses selon l'angle de Cobb

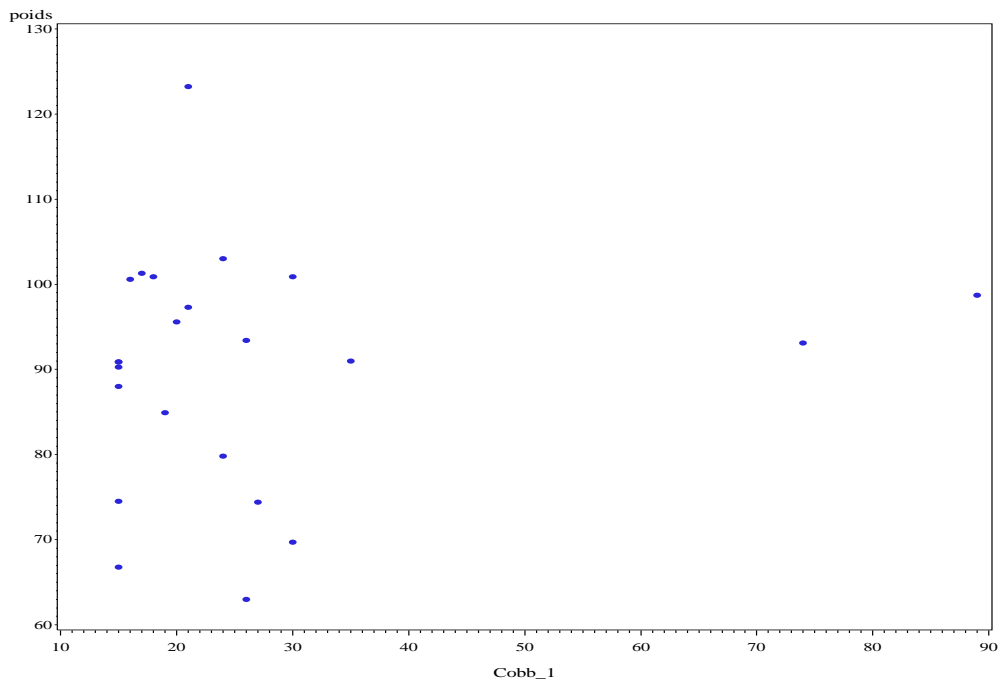
Enfin une étude de corrélation a été faite entre chaque caractéristique anthropométrique et l'angle de Cobb. Il n'y avait aucune différence significative (Figure 21)



Corrélations



Corrélations



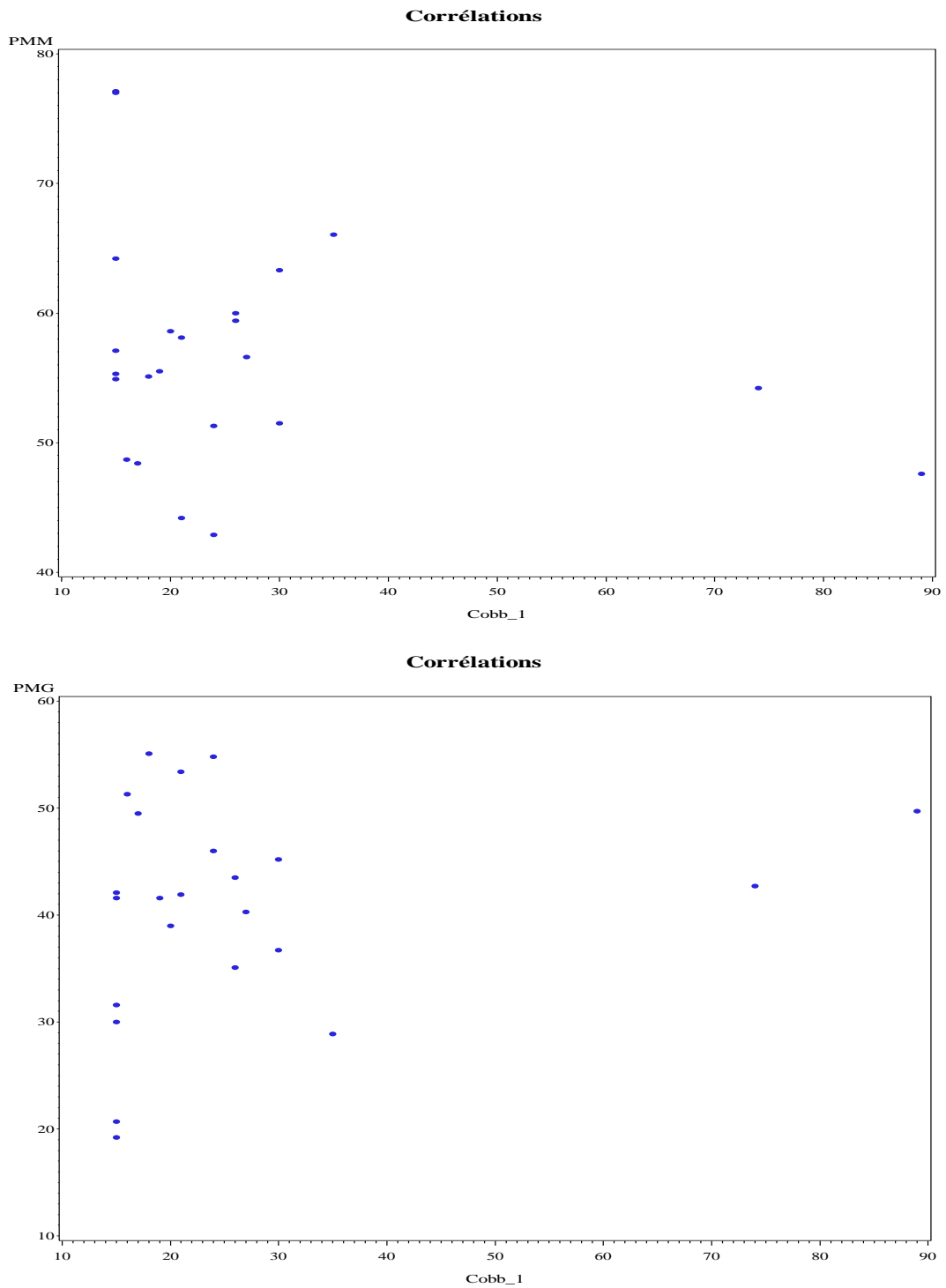


Figure 21 : Etude de corrélations de l'angle de Cobb en fonction des différentes mesures anthropométriques.

Spearman Coefficients Correlation Spearman Prob > r under H0: Rho=0 Nombre d'observations						
	IMC	Poids	Risser	PMM	PMG	AGE
Cobb_1	0.06562 0.7661 24	0.13053 0.5528 24	0.12116 0.6009 24	-0.19357 0.3762 24	0.23878 0.2725 24	-0.01306 0.9528 24

Tableau 8 : Coefficient de Spearman sur l'études de corrélation de l'angle de Cobb en fonction des mesures anthropométriques.

5. Suivi des patients

Dans le tableau 9 est présenté le suivi de la majorité des patients obèses scoliotiques, avec l'angle de Cobb en début et fin de suivi, associé au test de Risser, ainsi que la prise en charge thérapeutique et la durée de suivi. L'enseignement d'un autoprogramme d'exercice quotidien au domicile était systématique.

Numéro patient	Angle de Cobb initial (degrés)	Angle de Cobb fin de suivi (degrés)	Risser initial	Risser fin de suivi	Durée de suivi (Mois)	Traitement
1	14	15	0	5	22	Pas de corset, kiné 2/sem.
2	11	10	3	4	6	Pas de corset, kiné 2/sem.
3	11	15	2	4	6	Pas de corset, kiné 2/sem.
4	27	44	0	4	24	Intolérance corset Cheneau. Kiné 1 à 2/sem. Projet de cure de distraction
5	13	18	1	4	14	Pas de corset, kiné 1/sem.
6	35	41	1	3	9	Corset non porté, arrêt du suivi par la famille
7	17	8	1	4	6	Pas de corset, kiné 2/Sem
8	26	22	4	5	8	Pas de corset, kiné 2/sem.

Numéro patient	Angle de Cobb initial (degrés)	Angle de Cobb fin de suivi (degrés)	Risser initial	Risser fin de suivi	Durée de suivi (Mois)	Traitement
9	30	32	4	5	9	Pas de corset, kiné 2/sem.
10	55	60	0	5	48	Orthoptie, Corset Cheneau 23h/24, kiné 2/sem.
11	43	38	3	5	16	Corset Cheneau 20h/24, Kiné 2/sem.
12	13	10	2	4	6	Pas de corset, kiné 2/sem.
13	24	16	4	5	6	Pas de corset, kiné 2/sem.
14	12	15	4	5	6	Pas de corset, kiné 2/sem.
15	89	110	1	3	6	Intolérance corset, chirurgie
16	30	23	1	5	27	Corset Cheneau 18h/24, Kiné 2/sem.
17	22	29	2	5	34	Corset Cheneau 7h/24, Kiné 2/sem.
18	33	39	4	5	34	Corset Cheneau 22h/24 (jusqu'à diminution Angle de Cobb à 20°, puis arrêt pour intolérance à 2ans de suivi), Kiné 2/sem.
19	15	10	0	4	19	Pas de corset, kiné 2/sem.
20	24	34	0	5	56	Corset Cheneau 8h/24 (intolérance)
21	19	9	0	5	12	Pas de corset, kiné 2/sem.

Numéro patient	Evolutive ? ($>30^\circ$ d'emblée ou aggravation $\geq 5^\circ$ en 6 mois)	Sexe	Durée de suivi (Mois)	Traitement
1	Non	F	22	Pas de corset, kiné 2/sem.
2	Non	F	6	Pas de corset, kiné 2/sem.
3	Non	F	6	Pas de corset, kiné 2/sem.
4	Oui	F	24	Intolérance corset Cheneau. Kiné 1 à 2/sem. Projet de cure de distraction
5	Non	H	14	Pas de corset, kiné 1/sem.
6	Oui	H	9	Corset non porté, arrêt du suivi par la famille
7	Non	F	6	Pas de corset, kiné 2/Sem
8	Non	F	8	Pas de corset, kiné 2/sem.
9	Non	F	9	Pas de corset, kiné 2/sem.
10	Oui	H	48	Orthoptie, Corset Cheneau 23h/24, kiné 2/sem.
11	Oui	H	16	Corset Cheneau 20h/24, Kiné 2/sem.
12	Non	H	6	Pas de corset, kiné 2/sem.
13	Non	H	6	Pas de corset, kiné 2/sem.
14	Non	F	6	Pas de corset, kiné 2/sem.
15	Oui	F	6	Intolérance corset, chirurgie
16	Non	F	27	Corset Cheneau 18h/24, Kiné 2/sem.
17	Non	F	34	Corset Cheneau 7h/24, Kiné 2/sem.
18	Oui	F	34	Corset Cheneau 22h/24 (jusqu'à diminution Angle de Cobb à 20° , puis arrêt pour intolérance à 2ans de suivi), Kiné 2/sem.
19	Non	H	19	Pas de corset, kiné 2/sem.

Numéro patient	Evolutive ? ($>30^\circ$ d'emblée ou aggravation $\geq 5^\circ$ en 6 mois)	Sexe	Durée de suivi (Mois)	Traitement
20	Oui	F	56	Corset Cheneau 8h/24 (intolérance)
21	Non	H	12	Pas de corset, kiné 2/sem.

Tableau 9 : Suivi des patients obèses scoliotiques. Kiné : kinésithérapie associant travail d'assouplissement manuel, travail quadrupédique type Klapp et étirement type Mézière, renforcement.
F : Féminin ; H : Masculin

II. Evaluation des anomalies vertébrales

1. La maladie de Scheuermann

Sur les 196 adolescents obèses, quinze présentaient des signes radiologiques de maladie de Scheuermann soit 7,65% (IC95% [4,6%-12,3%]) Il n'y avait pas de différence significative entre les adolescents avec ou sans signes vertébraux de maladie de Scheuermann sur les principales caractéristiques anthropométriques. (Tableau 10). Seul un patient avec une scoliose radiologique présentait en plus des signes de maladies de Scheuermann.

	Pas de signes radiologiques de maladie de Scheuermann (n= 181)	Signes radiologiques de maladie de Scheuermann (n = 15)	P-value
Taille, moyenne (SD)	164,5 (8.10)	163,8 (8,83)	0,57
Poids, moyenne (SD)	96,67 (18.43)	96,84 (18,70)	0.96
IMC, moyen (SD)	36 (7,21)	36,27 (6,05)	0.62
% MG, moyen (SD)	41.67 (9,02)	41,01 (9,68)	0.64
% MM, moyen (SD)	55.18 (9.48)	57.68 (9,92)	0.73
MM, moyenne (SD)	53.02 (11,28)	55,45 (13,38)	0.53
Risser, moyen (SD)	2,97 (1.49)	3,04 (1.39)	0.99

Tableau 10 : Comparaison anthropométrique des patients adolescents obèses avec et sans signes radiologiques de maladie de Scheuermann

2. Anomalies isthmiques

Huit patients présentaient des anomalies isthmiques sur leur radiographie en entrée de cure, soit 4,1%, IC95% [1,8%-7,9%]. Près de soixante-dix pourcents des anomalies concernaient des lyses des isthmes de L5 avec ou sans listhésis (Figure 22). Les différentes anomalies isthmiques sont présentées dans le tableau 11, et comparées aux données anthropométriques. Il n'y avait pas de différence significative.

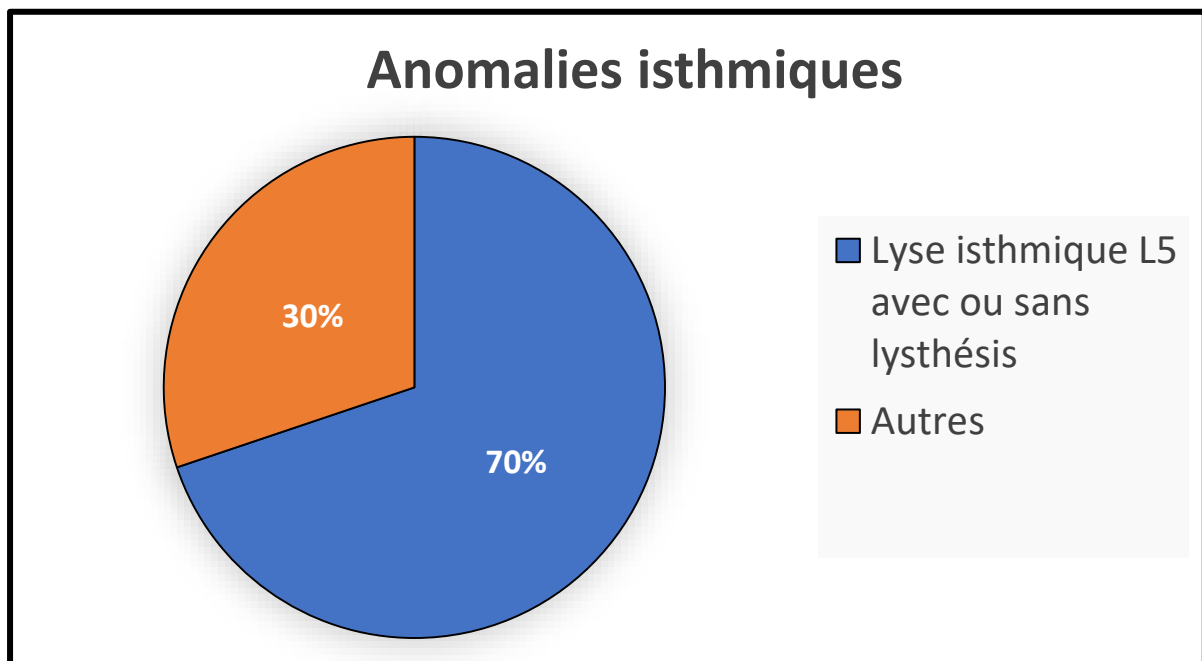


Figure 22 : Répartition des différentes anomalies isthmiques vertébrales. Autres : Sacralisation L5, encastrement L5, antélisthésis L5/S1 grade 1 sans lyse.

Anomalies isthmiques	Nombre de cas (n) / 196	Moyenne (/n)
Lyse isthmique L5 sans listhésis	2	25%
Lyse isthmique L5 avec spondylolisthésis L5/S1 grade 1	1	12,5%
Lyse isthmique L5 avec spondylolisthésis L5/S1 grade 2	1	12,5%
Antélisthésis L5/S1 grade 1 sans lyse	2	25%
Antélisthésis grade 1 de L5 + lyse isthmique bilatérale	1	12,5%
Encastrement L5	0	0%
Sacralisation L5	1	12,5%

Variables	Pas de signes radiologiques d'anomalies isthmiques (n= 188)	Signes radiologiques d'anomalies isthmiques (n = 8)	P-value
Taille, moyenne (SD)	164,2 (8,06)	169,5 (8,73)	0,13
Poids, moyenne (SD)	95,98 (17,39)	113,2 (32,07)	0.17
IMC, moyen (SD)	35,56 (5,41)	46,78 (22,10)	0.17
% MG, moyen (SD)	41.53 (9,00)	43,59 (10,77)	0.53
% MM, moyen (SD)	55.49 (9.52)	52,56 (9,56)	0.39
MM, moyenne (SD)	52,96 (11,06)	58,95 (18,25)	0.42
Risser, moyen (SD)	2,99 (1.47)	2,71 (1.80)	0.72

Tableau 11 : Présentation et répartition des différentes anomalies isthmiques. Comparaison anthropométrique des patients adolescents obèses avec et sans signes radiologiques d'anomalies isthmiques.

DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif principal d'évaluer la prévalence de la scoliose dans une cohorte constituée exclusivement d'adolescents obèses et hospitalisés en cure PECO au centre de rééducation pédiatrique de Marc Sautelet.

I. Caractéristique de la population

Notre population comportait 196 adolescents obèses, dont le sexe ratio était de 1/1.25 (109 filles soit 55.61%), dans une tranche d'âge de 10 à 17 ans. Ce ratio diffère des données démographiques françaises sur les 5 dernières années. En 2015, le sexe ratio en France était de 1,05 (187). Au 1^{er} janvier 2019, il est de 1,04 (188). L'étude Esteban de 2015 sur l'évaluation anthropométrique française indiquait que les prévalences du surpoids et d'obésité ne différaient pas selon le sexe, quelle que soit la classe d'âge (189). Par conséquent notre population, comprenait un nombre de filles plus important que la moyenne française. Le Risser présentait une variabilité importante (de 0 à 5) s'expliquant par la largeur d'âge de notre cohorte (10 à 17 ans). Le sexe ratio de nos patients scoliotiques était de 1/3.

II. Choix de la méthode

1. L'impédancemétrie

Il s'agit d'une méthode peu coûteuse, non irradiante et non invasive. Avec une rapidité d'exécution, elle fournit de nombreuses informations de composition corporelle et est reproductible (184). Elle a l'avantage d'avoir un rétrocontrôle visuel. Actuellement pour obtenir la même quantité d'informations corporelles, seuls quelques instruments de

mesure existent (imagerie par résonance magnétique, l'absorption biphotonique aux rayons X, la tomographie et la méthode isotopique de mesure du potassium total ou activation neutronique) (184,186). Ils ne sont pas utilisés en pratique clinique. Même si ces instruments de mesure corporelle sont plus précis, leurs accès est difficile (disponibilité et coût). Enfin, il existe de nombreuses formules et équations permettant d'obtenir le pourcentage de masse grasse et/ou de masse maigre en fonction de l'âge, du poids et de l'IMC ou encore des plis cutanés, comme les équations de Faulkner ou de Behnke (190). La validité chez l'adolescent obèse n'a pas été démontré (Confère Biais de l'étude ci-dessous).

2. La radiographie EOS

La cure PECO comprend de nombreuses activités physiques (marche nordique, tapis roulant, escalade, travail d'assouplissement, etc...). Au cours des premières sessions, la plainte de douleur rachidienne et la découverte de lyses isthmiques et autres pathologies de croissance ont amené à réaliser systématiquement une radiographie du rachis à l'entrée de cure. Cela permettait l'ajustement de la prise en charge physique à chaque patient. Une radiographie EOS était préférée, conscient de l'impact des radiations à cet âge. La radiographie devait inclure le bassin, et prendre le rachis de face et de profil pour établir un profil statique rachidien et définir d'éventuelles anomalies.

III. Discussion des principaux résultats

1. Evaluation de l'objectif principal

a. Prévalence de la scoliose

La prévalence de la scoliose dans notre cohorte est de 12,24%, soit plus du double

des prévalences moyennes retrouvées dans la majorité des études (6–11). La particularité de notre étude est sa population. Il n'y a, à notre connaissance, aucune étude évaluant la prévalence de la scoliose dans une population d'adolescents exclusivement constituée d'obèses. Au cours des dernières années, les études scientifiques ont fait état d'altérations de la composition corporelle (faible IMC et faible pourcentage de masse grasse, faible masse maigre, diminution de la densité osseuse) chez les patients SIA (13–18). La recherche sur la scoliose se concentre autour de cette population, n'incluant que très peu d'adolescents en surpoids ou obèses. Or, la SIA touche principalement les filles au début de l'adolescence et progresse pendant la puberté, période qui implique des changements anthropométriques importants (29,191). Il semble paradoxal que l'accent mis actuellement sur l'obésité chez les enfants et les adolescents (problème de santé publique) contraste sérieusement avec l'absence de données sur la prévalence du surpoids et de l'obésité chez les patients SIA.

b. Limite de définition

La définition des seuils de l'état nutritionnel peut montrer quelques freins. C'est dans ce sens qu'Escriva et son équipe en 2019 (192), évaluaient la distribution de l'adiposité chez les filles SIA et définissaient la prévalence de l'insuffisance pondérale, du surpoids et de l'obésité chez ces patientes par rapport aux témoins sains, selon trois propositions de seuils différents : L'IOTF, les seuils de l'OMS-2007 et le seuil du Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. La proportion d'adolescentes obèses était deux fois plus élevée chez les filles SIA que chez les témoins appariés selon l'âge, sur les seuils de l'IOTF (6% versus 3%). Cette différence n'était pas retrouvée avec les seuils OMS et CDC. Chez les filles SIA, le pourcentage de masse grasse était plus faible au milieu de l'adolescence (13-15 ans) que chez les témoins. Puis les filles SIA présentaient une augmentation importante de l'insuffisance pondérale à la fin de l'adolescence (16-17 ans). Nos résultats montrent une tendance à une IMC et un poids plus bas, sans différence significative, pouvant se rapprocher de l'observation de cette étude. A noter qu'Escriva utilisait les mesures manuelles (plis

de taille) et non l'impédancemétrie. Nos patients ne présentaient aucune différence significative sur les masses grasses et maigres. Cette différence dans les trois classifications de l'obésité et du surpoids avait déjà été notée (193). Enfin, comme présenté en introduction, Durmala et Al montrent que la classification de l'état nutritionnel par l'IMC surestime l'insuffisance pondérale et conduit à la sous-estimation des patients obèses et en surpoids atteints de SIA (165,166). A contrario l'IMC sur une taille "réelle" serait plus bas chez les SIA, et ce d'autant plus que la courbure scoliothique est sévère. En effet la taille réelle de l'adolescent avec une SIA est sous-estimée en raison de la perte de centimètre de la hauteur du tronc secondaire à la SIA (194–197).

c. Limites diagnostiques

L'obésité pose de nombreux problèmes diagnostiques pouvant amener au sous-diagnostic de la scoliose. D'une part l'obésité est marquée par la perte des reliefs anatomiques :

- Des plis de taille moins marqués ;
- Un rachis scoliothique plus équilibré dans le plan frontal par la présence fréquente d'une deuxième courbure (167) ;
- Une gibbosité moins visible, rendant son diagnostic clinique difficile. Seul 25% de nos patients obèses scoliothiques présentaient une gibbosité cliniquement décelable (pouvant sous-entendre que nos instruments de mesures ne soient pas adaptés pour la détecter) ;
- D'autre part, l'adolescent obèse a tendance à présenter une image corporelle plus négative et à réaliser moins d'activité physique. Il existe ainsi moins d'occasion de le voir torse nu, rendant les situations de diagnostic moins fréquentes. En France, le premier repart de dépistage passe par la famille ou l'infirmière des écoles (167) ;

Enfin, la plus faible pénétration des rayons X dans les tissus adipeux diminue la caractérisation radiographique (Cf Chapitre Biais de l'étude)

Ces limites peuvent également expliquer la faible proportion d'études s'intéressant à cette population dans la littérature.

2. Caractérisation de la scoliose de l'adolescent obèse

La majorité de nos scolioses présentaient une courbure principale thoraco-lombaire gauche, lombaire gauche ou thoracique droite. Ces orientations de courbe suivent la description classique de la scoliose idiopathique de l'adolescent (198–200). Nos obèses SIA semblent présenter des scolioses de gravité moyenne. La moyenne de l'angle de Cobb était de 26° et la médiane de 21°. Cela peut s'expliquer par la variabilité importante de nos mesures (écart type 15°-89°) et par l'exclusion des scolioses dont l'angle de Cobb étaient < 15°, augmentant par conséquent la moyenne. Zheng et Al retrouvaient une moyenne de 18° sur près de 1021 patients SIA, âgée de 10 à 16 ans (la population comportait 33 obèses et 125 patients en surpoids) (201). Dans l'étude de Penha, 75% des patients SIA présentaient un angle de Cobb < 22°. L'IMC moyen dans cette population était de 20,2, pour 2599 adolescents et 37 SIA (7). Dans notre étude, 40% des scolioses avaient un angle de Cobb en dessous de 19°.

Nos adolescent obèses SIA semblent donc présenter des courbes plus sévères que dans la population générale sans doute par retard de diagnostic.

Pour autant le Risser est faible (moyenne de 2/5) traduisant un potentiel évolutif important. Le suivi de nos scolioses est présenté ci-dessous.

Alors qu'une mauvaise nutrition est un facteur bien connu de la mauvaise croissance et du retard de l'apparition et de la progression de la puberté, l'excès de poids corporel est associé à une plus grande taille durant l'enfance et au développement pubertaire précoce (202,203).

Une adiposité excessive durant l'enfance peut influencer la croissance et le développement pubertaire (203–205). Les enfants obèses ont tendance à être plus grands et à présenter une accélération de la maturation pubertaire et squelettique

comparativement aux sujets d'âges appariés et de poids normal (206,207). Au cours des premières années prépubères, les enfants obèses ont une vitesse de taille et un âge osseux accéléré, plus élevés que leurs pairs maigres. Cependant, cet avantage pré-pubertaire de la croissance tend à diminuer graduellement pendant la puberté, avec une poussée de croissance réduite par rapport aux sujets maigres. Ce dernier effet, ainsi que la maturation pubertaire précoce rapportée chez les enfants obèses détermine des hauteurs finales similaires entre les enfants obèses et non obèses (204,205).

Une poussée de croissance plus précoce dans cette population peut poser la question d'un dépistage plus tôt. A la lecture de ces articles, la dépistage d'une scoliose devrait commencer avant l'âge de 8 ans (204–207).

Les facteurs impliqués dans la croissance accélérée chez l'obèse comprennent l'augmentation des taux de leptine et d'insuline, les androgènes surrénaliens ou encore le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF)-1 et la protéine liant l'IGF (IGFBP)-1 (208). La croissance plus élevée chez l'enfant obèse semble être principalement indépendante de la GH, étant donné que la sécrétion de GH chez l'obèses est réduite (208). On peut observer chez l'adolescent obèse une diminution de la demi-vie de la GH, de la fréquence des épisodes sécrétoires et du taux de production quotidien. De plus, la sécrétion de GH est altérée en réponse à tous les stimuli pharmacologiques traditionnels agissant sur l'hypothalamus (208,209). Cependant, bien que la sécrétion de GH soit réduite chez les enfants obèses, leur réactivité à la GH semble être augmentée par rapport aux enfants de poids normal. Les réponses à l'IGF-1 sont jusqu'à 80 % plus élevées chez les enfants obèses prépubères que chez les enfants témoins (210). Au niveau périphérique, les sujets obèses présentent des taux accrus de GHBP (protéine liant la GH), IGF-1, IGFBP-1, ainsi que des taux réduits de ghréline (210,211).

La croissance accélérée chez l'obèse peut être expliquée par l'action directe de la leptine sur l'os via l'IGF-1. La diminution de la GH est expliquée par la résistance à leptine centrale. Il est intéressant de noter que la GH sérique semble diminuée chez l'obèse, alors qu'elle paraît augmentée chez le sujet SIA normo anthropométrique et corrélée

au développement de la scoliose (73,75). Il serait intéressant d'évaluer la concentration sérique de GH chez les sujets obèses sans et avec scoliose.

L'adolescent obèse est donc caractérisé par une vitesse de croissance osseuse plus importante et une précocité des ménarches comparé au sujet normo-anthropométriques. Pour autant nos obèses SIA semblent présenter une croissance osseuse moindre comparé au groupe contrôle non scoliotique (Risser 2 Vs 3, $p < 0,026$). Il serait intéressant de comparer la croissance osseuse de nos patients obèses SIA avec des sujets SIA non obèses, appariés à l'âge. L'évaluation de la taille debout ou assise ne nous semble pas adapter compte tenu des défauts de posture. Conscient de l'impact des rayons X à cet âge et de la faible pénétration radiologique chez l'obèse, la radiographie du bassin (conventionnel ou EOS) paraît moins adapter que la méthode de Greulich et Pyle. Cette dernière (radiographie de face de la main et du poignet gauche, comparée à l'atlas de référence de Greulich et Pyle) reste la méthode la plus utilisée pour l'évaluation de l'âge osseux (212). Cette méthode qualitative a un taux de reproductibilité inter et intra observateur acceptable en pratique quotidienne, lorsque les observateurs sont entraînés à une telle lecture, notamment en radiopédiatrie (213–215). Il n'est cependant pas possible d'estimer l'âge osseux avec une précision inférieure à un an (212).

La présence d'une seconde courbure est retrouvée dans 40% des cas, soit plus que dans la littérature (20-30%) (21). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'angle de Cobb et les paramètres anthropométriques.

Enfin, concernant le sexe ratio, celui-ci est différent de la moyenne de la littérature, évalué à un garçon pour huit filles (6–8,10,11). Cependant ces données concernent essentiellement des scolioses dont les courbes sont supérieures à 30°. Cette différence de prévalence associée au genre est présentée comme moins marquée pour plusieurs auteurs, de 1/1.5 pour Kamtsiuris (216), 1/2 pour Cilli (217) ou encore d'1/3 pour Daruwalla (218). Pour autant, notre étude écartait les scolioses < 15° et aurait dû se rapprocher d'un sexe ratio plus proche de 1/8. Enfin nous pouvons nous

poser la question de l'impact du regard de la société, sur la motivation au programme PECO, selon le sexe. (113).

3. Suivi des patients

Le tableau 9 présente le suivi des patients adolescents obèses avec scoliose. Plusieurs patients dont l'angle de Cobb était inférieur à 15° initialement sont présentés également (par manque de données). Une tolérance faible au corset semble ressortir, qui apparait également peu efficace. Cette observation agrée le fait que le traitement conservateur par corset semble limité et peu efficace chez ces patients (171).

Aucune évaluation statistique n'a été réalisée, ce suivi n'étant pas compris dans les objectifs de l'étude. Ces scoliose semblent peu évolutives puisque seulement sept ont été évolutives (c'est-à-dire > 30° d'emblée ou/et avec une majoration de 5° sur six mois). Il n'y avait pas de différence liée au genre ou à l'IMC initial. Les courbes évolutives étaient toutes lombaire gauche ou thoracique droite et cinq des sept patients présentaient une double courbure. Ce suivi a été fait à posteriori de l'étude et il n'y a pas d'analyse statistique.

4. Evaluation des anomalies radiologiques isthmiques et de la maladie de Scheuermann

a. Maladie de Scheuermann (MS)

Sur les 196 adolescents obèses, quinze présentaient des signes radiologiques de maladie de Scheuermann soit 7,65%, (IC95% [4,6% -12,3%]). Il n'y avait pas de différence significative sur les données anthropométriques et le sexe. Dans la littérature la prévalence de la maladie de Scheuermann dans la population générale est variable, de 0,5 à 8% (219–222). La MS semble plus fréquente chez le garçon (sex ratio 2/1) (223) et le sujet adolescent obèse (224,225). Looner et son équipe

évalue l'IMC qui s'est révélé significativement plus élevé chez les patients atteints de MS que chez les patients SIA et les témoins (26 vs. 21,2 et 22,8, $p < 0,001$) et a été significativement corrélé avec l'ampleur de la cyphose dans les deux groupes diagnostiques (226) .

Si l'IMC a tendance à augmenter chez les patients avec MS, cela peut avoir une incidence sur la détection de la malformation lors des examens de dépistage (plus tardive que les sujets maigres) ainsi que sur l'ampleur de la malformation au moment du diagnostic (plus importante que chez les sujets maigres). Ces déformations plus sévères peuvent nécessiter une correction chirurgicale plus importante et, éventuellement, une morbidité plus élevée associée à un IMC accru.

Enfin, Upasani a rapporté une relation entre l'augmentation du poids et l'augmentation de la cyphose thoracique chez les patients atteints de SIA (227). La majoration de la cyphose thoracique fait partie des signes cliniques de la MS (228,229). Dans l'étude d'Upasani, 28% des patients atteints de MS étaient obèses, plus élevé, comparativement aux patients atteints de SIA et aux témoins normaux (6 %, 5,8 %, $p < 0,001$). Le groupe MS avait également un pourcentage plus élevé de patients en surpoids (22 %) que le groupe AIS (9 %), mais ne différait pas des témoins. Dans notre étude, seul un patient avait une scoliose radiologique en plus des signes de maladies de Scheuermann, avec probablement une sous-estimation des signes radiologiques de MS par mauvaise définition radiologique chez le patient obèse.

b. Anomalies isthmiques

Sur les 196 patients obèses, huit patients présentaient des anomalies isthmiques sur leur radiographie en entrée de cure, soit 4,1%, IC95% [1,8%-7,9%]. Les anomalies étaient très variables (tableau 10) et leur faible nombre ne permet pas d'extrapoler à la littérature. Pour autant la prévalence d'anomalies isthmiques avec spondylolisthésis au sein de la population globale est de 4 à 5% (230,231). Trois des huit patients présentaient une scoliose radiologique. L'obésité est corrélée à une majoration de ces

anomalies isthmiques par augmentation de l'incidence pelvienne comparativement à la population normo anthropométrique (231).

IV. Biais de l'étude

1. Biais de sélection

Notre cohorte présentait un sexe ratio différent de celui de la population générale française (plus de fille). Cette différence peut avoir tendance à surestimer le nombre de scoliose idiopathique, présenté comme plus fréquente chez le sexe féminin (6–8,10,11). Pour autant le sexe ratio dans notre groupe de scoliose diffère également de la description classique des groupes de SIA (moins de filles). De plus, la sélection monocentrique au sein de notre centre de rééducation peut ne pas être représentatif de la population générale. Bien que nos patients obèses rentraient dans la cure PECO pour un objectif de perte de poids, une rachialgie ou un déséquilibre postural pouvaient renforcer la motivation d'une consultation. Enfin, la grande variabilité d'âge au sein de notre cohorte (10 à 17ans) favorise une croissance osseuse également variable et influe sur le caractère réel du potentiel évolutif.

2. Biais de mesure

a. La mesure de l'adiposité

L'impédancemétrie n'est pas la technique de référence pour l'évaluation du compartiment graisseux. La méthode de référence pour l'évaluation de l'adiposité est la mesure hydro-densitométrie, basée sur le principe d'Archimède pour déterminer la densité corporelle et nécessite l'immersion du corps dans un liquide (trop coûteux, manque de disponibilité). La méthode des plis cutanés a longtemps été considérée

comme la plus rapide et moins coûteuse. Cependant elle ne convient pas aux sujets obèses en raison de la répartition particulière de leur masse grasse dans l'organisme, de l'épaisseur importante et du manque de fermeté du tissu adipeux sous cutané (232). L'impédancemétrie, quant à elle, bien que sans risque, rapide et non invasive, voit son application limitée chez les sujets obèses. En effet, la géométrie du corps, la distribution de l'eau dans l'organisme et la teneur en eau de la masse maigre sont différentes de celles des sujets normo pondéraux (233), alors qu'avec cette méthode l'hydratation de la masse maigre est supposée constante. Par conséquent, les équations de prédiction établies chez les sujets normo pondéraux sous-estiment généralement la masse maigre et sur estime la masse grasseuse des adolescents obèses (233).

En 2005, Lazzer et al (234) montrent que la DEXA, l'impédancemétrie et la méthode des plis cutanés ne sont pas des méthodes interchangeables pour évaluer la composition corporelle d'adolescents obèses. La meilleure méthode alternative à la DEXA pour l'estimation de la MG (puis de la MM calculée par différence avec le poids corporelle) est l'impédancemétrie, en utilisant les nouvelles équations de prédiction établies selon le type d'impédancemètre utilisée. Cependant, dans tous les cas la précision de la mesure de la MG dépend de la fiabilité des mesures de résistance et réactance de l'appareil.

b. La mesure radiologique

La grande majorité de nos patients obèses avait bénéficié d'une radiographie par système EOS. Malgré les nombreux avantages qu'offre l'EOS par rapport à la radiographie conventionnelle, elle est sujette aux artefacts de mouvement lié au temps d'examen prolongé. Le temps de balayage dépend de la constitution physique et est plus long chez les patients obèses (235). Rhem et Al en 2017 (235) évaluent la qualité de radiographie EOS chez le patient obèse. Alors que le temps de balayage moyen de l'examen de la colonne vertébrale complète était de 9,5 secondes chez les patients normo anthropométriques, il était en moyenne de 21 secondes chez le patient obèse.

Cette moins bonne pénétration, propice aux artéfacts de mouvement diminue la qualité de radiographie (précision des anomalies isthmiques, rotation vertébrale).

Prendre un angle de Cobb de 15° comme définition de la scoliose radiologique nous permettrait de réduire le risque d'erreur de précision lié à la plus faible pénétration radiologique chez le sujet obèse et d'écarter la variabilité inter-observateur.

De plus, en radiographie conventionnelle, l'agrandissement (grossissement) rend la mesure peu fiable. Dans l'étude de Rhem le grossissement n'a pas varié selon le poids du patient à l'aide du système EOS, contrairement aux rayons X ordinaires. De plus, pour Demoulin (236) sur la radiographie EOS du bassin, le phénomène d'agrandissement avec EOS était nul pour tout le monde, même chez les obèses.

3. Place de la scoliose « posturale »

L'obésité est associée à une modification des paramètres posturaux sagittaux. Une augmentation de la lordose lombaire et de la cyphose dorsale sont classiquement notées dans cette population, où plusieurs études ont montré une relation transversale entre le poids corporel et la posture dans le plan sagittal (237–239) Plusieurs mécanismes sont mis en avant :

1. Une altération de la biomécanique du rachis marquée par l'impact direct de la surcharge pondérale sur la cyphose thoracique de l'adolescent pendant sa croissance. Une hyperpression globale sur le corps vertébral à l'apex de la cyphose (effet Balance) est associée à « l'effet flambage ». (Ce dernier est défini par la déformation la vertèbre en s'incurvant lorsqu'il subit une charge verticale). Les courbures physiologiques (cyphose thoracique et lordose lombaire) modifient la répartition des charges (réparties de façon égales en antérieur sur le corps vertébral, et en arrière sur l'arc postérieur). La surcharge pondérale accentue alors les déformations. Enfin il est avancé une inhibition sur le cartilage de croissance consécutive à l'hyperpression qui lui est

associé (effet Wolff et Delpech) (240)

2. Le déconditionnement musculaire : dû à la sédentarité (faible niveau d'activité physique) et au mode de vie, des muscles spinaux dans la cyphose thoracique et de la sangle abdominale dans la lordose (241). Ce modèle, applicable en partie aux hypothèses développées dans la camptocormie, traduit l'incapacité (par fatigue musculaire) à redresser le rachis. Les adolescents obèses se « tiennent mal ». En présence d'un mauvais alignement sagittal progressif, les patients obèses recrutent de façon différentielle les mécanismes de compensation des membres inférieurs (flexion genoux et chevilles), tandis que les patients non obèses recrutent de préférence les mécanismes pelviens. La capacité de compenser un mauvais alignement sagittal progressif par la rétroversion pelvienne est limitée par l'obésité (242).

Ces troubles posturaux décrits chez l'adolescent obèse pourraient être appliquées à nos patients obèses SIA. En effet trois-quarts des patients SIA ne présentaient pas de gibbosités et la difficulté de pénétration des rayons X (EOS et radiographie EOS) dans le tissu adipeux rend difficile l'interprétation exacte de la rotation vertébrale. De plus la majorité des déformations rachidiennes était peu évolutive pouvant laisser supposer le faible impact sur la rotation. L'ensemble de ces éléments pourrait laisser supposer à une surestimation du nombre de scolioses dans notre population, présentant alors une atteinte posturale.

Cependant, comme évoqué ci-dessus, la morphologie du patient obèse ne rend pas facile la visualisation d'une gibbosité et l'angle moyen de nos scolioses est élevé comparée à l'angle moyen des individus SIA normo pondéraux. Il est en effet peu probable que des courbures scoliotiques avec un angle de Cobb moyen de 26° soient uniquement d'origine posturale. C'est d'ailleurs pour cette raison que nous avons décidé d'écarter toutes les courbures scoliotiques avec un angle de Cobb < 15°.

V. Les ciliopathies

L'étiologie de la SIA reste imparfaitement comprise. Depuis quelques années est avancé le rôle des ciliopathies (pathologie du cil cellulaire) dans le développement de la SIA. Ces ciliopathies étant également souvent associées au phénotype de l'obésité, nous allons nous y intéresser.

1. Le cil : structures et fonctions

Ils existent deux types de cils : le cil mobile et le cil non mobile (ou primaire).

a. Le cil primaire

Le cil primaire est un organite cellulaire unique non mobile qui s'étend tel un prolongement cytoplasmique à la surface de la plupart des cellules eucaryotes comme les neurones du système nerveux central, les cellules épendymaires tapissant le canal médullaire, les ostéoblastes ou encore les cellules rétinienne, etc (243,244).

Ces cils sont composés d'une épine dorsale microtubulaire, appelé l'axonème, de type 9+0, et qui se prolonge à partir d'un corps basal, issu du centriole (figure 23 et 24). Ils détectent et transmettent les signaux sensoriels comme les signaux biomécaniques, ainsi que les signaux neuroendocriniens du milieu extracellulaire et jouent un rôle essentiel dans le développement et l'homéostasie de nombreux organes, dont le système neuronal et osseux (245–247). Ils sont considérés comme nœud de signalisation de haut niveau par la spécificité très fine de leurs voies de signalisation, n'autorisant que certaines molécules à pénétrer dans la membrane ciliaire.

Les différents composants du cil sont assemblés et maintenus par une machine multiprotéique appelée transport intraflagellaire (FT), qui déplace les vésicules de cargaison (telles que les composants structurels, les récepteurs et les molécules de signalisation) dans et depuis le cil jusqu'à la zone de transition (ZT) (248) (figure 23). Une fois la signalisation débutée, le cil enclenche une série de réaction enzymatique,

notamment à travers le système lié protéine G. Enfin, le BBSome, complexe protéique, faisant parti du corps basal permet le trafic des vésicules de cargaison vers le cil.

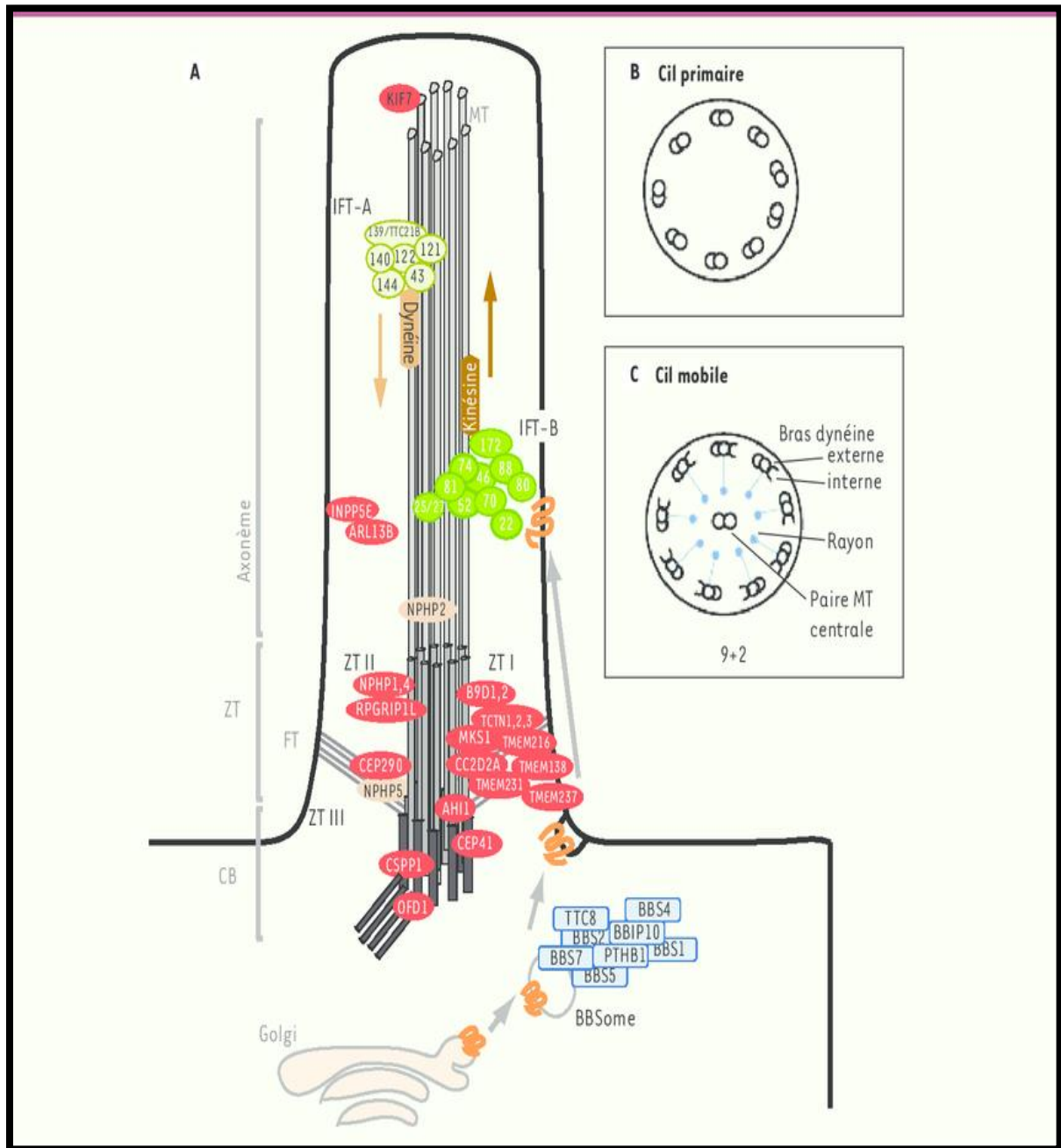


Figure 23 :

- A. Présentation schématisée de la composition et de l'action d'un cil. CB : corps basal ; ZT : zone de transition ; FT : transport intra flagellaire.
- B. Cil primaire en coupe axiale et son système tubulaire.
- C. Cil mobile en coupe axiale et son système tubulaire

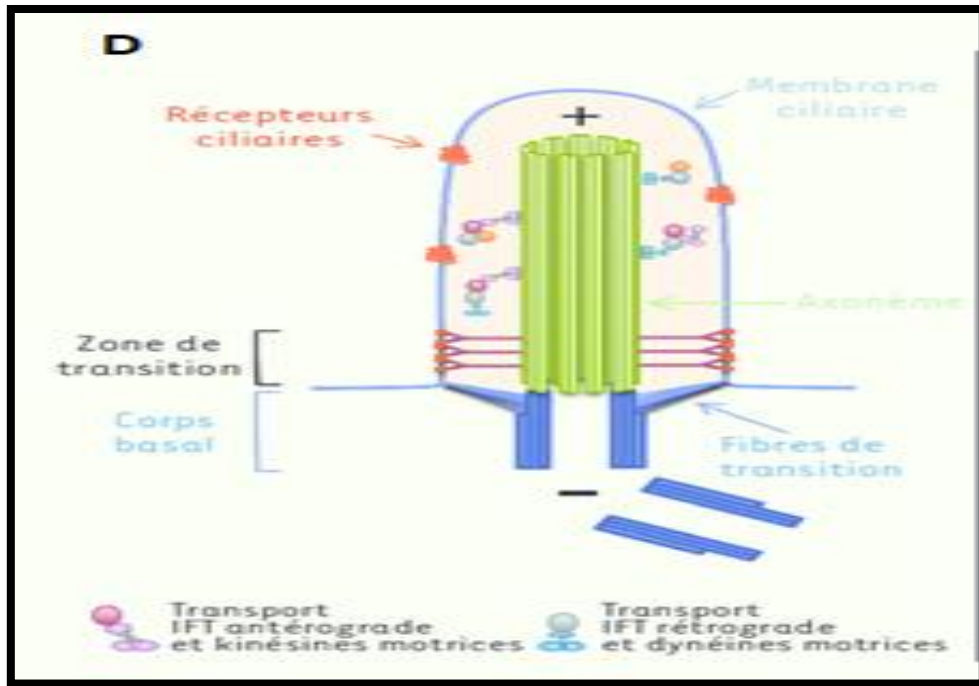


Figure 24 : Présentation schématisée simplifiée du cil

L'ensemble du génome codant pour le système ciliaire est très vaste. Une liste non exhaustive des protéines liées au cil est présentée en annexe.

En raison de leurs larges distributions tissulaires, les défauts de structure ou de fonction des cils, appelés « ciliopathies », entraîneront une vaste gamme de pathologies caractérisées par une variabilité phénotypique et des caractéristiques cliniques importantes, allant de l'obésité, des maladies rénales polykystiques, de la dégénérescence rétinienne, aux anomalies musculosquelettiques et du système nerveux central (247,249–251). L'hétérogénéité clinique et génétique n'a pas permis à ce jour d'établir la corrélation exacte entre une anomalie génétique du cil et une présentation clinique associée. Les ciliopathies peuvent se manifester sous formes de troubles non syndromiques ; comme l'amaurose congénitale de Leber à des formes plus pléiotropes : Syndrome de Joubert, Syndrome de Meckel, Syndrome de Bardet Biedl (BBS) etc... (252)

b. Le cil mobile

A la différence du cil primaire, les cils mobiles sont organisés en neuf paires de microtubules entourant une paire centrale dans un arrangement dit en « 9+2 ». Chaque doublet de microtubule périphérique est prolongé de deux bras de dynéine. La dynéine est une structure complexe composée de chaînes contenant des ATPases. Ces chaînes agissent comme des moteurs moléculaires, et font déplacer les paires de microtubules périphériques les unes par rapport aux autres dans un mouvement de glissement, associant propulsion et rétraction. Ces cils battent alors dans une forme d'onde synchrone. La direction de la course de la cellule dépend de l'orientation des microtubules centraux (247,253).

Un autre type de cils mobiles n'est présent que de façon transitoire pendant la phase embryonnaire. Ces cils mobiles sont configurés en « 9+0 ». Il s'agit des cils « nodaux », jouant un rôle dans l'orientation corporelle gauche-droite. Leur mouvement est celui d'une rotation, dirigeant le liquide extracellulaire vers la gauche. Une anomalie des cils nodaux peut amener à des défauts de latéralisation des organes du corps, comme dans le syndrome de Kartagener dans lequel on retrouve un situs inversus associé à une scoliose dans 10% des cas (249).

Très récemment, des mutations ciliaires ont été associées à la scoliose et à l'obésité (254,255). Nous allons essayer d'en établir des liens potentiels.

c. Place des ciliopathies dans l'obésité

En raison de la multiplicité des fonctions ciliaires, les sujets obèses atteints de ciliopathies présentent généralement une série de symptômes, classés en syndrome. Le BBS peut se présenter avec une rétinite pigmentaire, une obésité tronculaire, une dysfonction rénale, une polydactylie, une dysfonction comportementale et un hypogonadisme comme symptômes majeurs, mais aussi un diabète, des troubles hépatiques et olfactifs et/ou auditifs. Le syndrome d'Alström se caractérise par la

cécité, la perte auditive, l'obésité infantile avec hyper-insulinémie et diabète sucré de type 2, mais aussi par une cardiomyopathie et une dysfonction rénale, pulmonaire et/ou hépatique (256,257).

Bien que des mutations dans des gènes différents puissent provoquer des symptômes similaires, il est également possible que des mutations différentes dans le même gène ciliaire conduisent à des présentations cliniques différentes (257). Par exemple, les patients présentant des mutations du gène du syndrome de Meckel de type 1 (MKS1) peuvent présenter un BBS ou un syndrome de Meckel-Gruber, alors que diverses mutations de la CEP290 peuvent conduire à un BBS, un syndrome de Joubert ou de Meckel ainsi qu'une amaurose congénitale de Leber (257). Certains syndromes de ciliopathies sont génétiquement hétérogènes, comme le BBS, pour lequel dix-neuf gènes ont déjà été signalés (258). Pour d'autres ciliopathies, un seul gène a été identifié, comme c'est le cas pour le syndrome d'Alström. Un patient reçoit un diagnostic de BBS lorsqu'au moins quatre des six manifestations majeures suivantes sont notées : rétinopathie, obésité, polydactylie, anomalies génitales, atteinte cognitive et anomalies rénales. Cela signifie que les patients atteints de BBS ne doivent pas nécessairement être obèses.

Par conséquent nous pouvons avoir une hétérogénéité dans les mutations mais aussi dans les obésités, de sévère à minime...

Plusieurs mécanismes issus des mutations des gènes ciliaires pouvant contribuer à l'augmentation du poids corporel ont été proposés (259–263). Il est avancé un défaut dans l'adipogénèse, dans la régulation neuronale centrale à l'alimentation et dans la perception des odeurs (254,255).

- L'adipogénèse : un cil primaire pour l'adipogénèse

L'adipogénèse est le fruit d'une balance entre les facteurs pro-adipogènes tels que le récepteur du facteur de croissance 1 analogue à l'insuline (IGF1-R), et les voies de

signalisation anti-adipogènes comme par exemple les voies Wnt-béta-catéine (Wnt) et Notch. Les protéines ciliaires sont présentes d'un côté ou de l'autre, ou des deux de la balance, et ont donc été désignées comme éléments clés de la différenciation adipocytaire (263). Lorsque des pré-adipocytes humains in vitro ont été induits pour se différencier en adipocytes blancs matures, il a été observé l'apparition d'un cil primaire sur les pré-adipocytes. L'immuno-coloration a montré dans le cil la présence de récepteurs impliqués dans la voie de signalisation Wnt (264). Dans ces cellules, une forme sensibilisée de l'IGF1-R, un facteur pro-adipogène important, a également été détectée dans le cil. Récemment, l'apparition transitoire du cil primaire pendant la différenciation des cellules souches adipeuses humaines a été observée avec disparition du cil au début de l'accumulation lipidique (265).

On obtient ainsi un équilibre dans lequel le cil primaire se comporte comme un système sensoriel qui s'allonge et/ou disparaît à travers la matrice extracellulaire (ECM) pour surveiller les signaux provenant de l'environnement cellulaire. Cela permet aux cellules de prendre part ou non à la différenciation. Au fur et à mesure que les cellules mûrissent en adipocytes chargés de lipides, le cil disparaît. La variation ou la mutation génétique dans chacun des gènes ciliaires peut modifier différemment l'équilibre entre l'anti- et la pro-adipogenèse, ce qui peut expliquer la variation du phénotype de l'obésité entre les sous-types de ciliopathies comme mentionné précédemment (255). Une dysrégulation de la voie de signalisation Wnt est mise en avant pour favoriser l'adiposité.

- Le cil dans la régulation neuronale de l'alimentation

Les neurones hypothalamiques des modèles génétiques de souris pour l'obésité (ob/ob) ont des cils plus courts que ceux des souris maigres (266). Lorsque des souris à jeun pendant 36 heures ont été comparées à des souris qui ont été réalimentées par la suite pendant 6 heures, on a observé une augmentation de la fréquence des cils courts après le jeûne et une augmentation de la fréquence des cils longs après la réalimentation (266). La longueur des cils dans ces modèles génétiques pourrait être corrigée par une supplémentation en leptine, ce qui suggère que la longueur du cil est

augmentée par la leptine. En utilisant des cellules neuronales hypothalamiques in vitro, il est observé que la leptine ne favorise pas le nombre de cellules ciliées, mais augmente la longueur du cil (267).

Rahmouni et ses collaborateurs (268) ont mis au point des souris knockout pour Bbs2, Bbs4 et Bbs6 (anomalie génétique du BBSome pour le syndrome de bardet-bidle), qui ont toutes montré une augmentation de la consommation alimentaire, de la masse corporelle et de la masse grasse. L'administration de leptine n'a pas permis de réduire l'apport alimentaire et le poids corporel, ce qui montre que ces souris BBS -/- sont résistantes à la leptine. L'étude génique ciblait un défaut des neurones pro-opiomélanocortine (POMC) de l'hypothalamus (269). Dans une autre étude, il a été démontré que le récepteur de la leptine interagit avec BBS, et que la régulation négative de BBS induit une mauvaise localisation du récepteur de la leptine (270).

Dans l'ensemble, cela suggère que le récepteur de la leptine est transporté par le BBSome dans les cils des neurones POMC hypothalamiques et qu'un défaut dans ce système entraîne une hyperphagie, une obésité et une résistance à la leptine. Barbari et Al. ont montré que la résistance à la leptine ne se manifestait chez la souris adulte qu'après qu'elle soit devenue obèse (271), concluant que la résistance à la leptine est un effet secondaire de l'obésité et non la cause.

Bien que ces mécanismes soient examinés séparément, il faut garder à l'esprit que les mutations des gènes des cils sont pléiotropes et peuvent augmenter le risque d'obésité par l'intermédiaire de plus d'un mécanisme.

VI. Ciliopathies et scoliose : Place de POC5

1. POC 5 : généralités

Le gène POC5 est localisé sur le loci 5q13.3 du chromosome 5 chez l'ensemble des individus vertébrés. Le rôle de POC5 chez l'homme n'est pas encore entièrement défini. POC5 code pour une protéine d'expression ubiquitaire, abondante dans les

centrioles (272). Le centriole est une structure cellulaire intra-hyaloplasique constituée de neuf triplets de microtubules entourés d'une matrice protidique appelé MAP. Dans les cellules, au moment de la division cellulaire, chaque paire de centriole migre à une extrémité de la cellule et les microtubules tissent alors un réseau pour relier les deux pôles. C'est le fuseau mitotique, qui permettra au chromosome de migrer lors de cette division cellulaire dans chaque nouvelle cellule créée. Dans le cas des cellules ciliées avec cil primaire, le centriole migre à la partie basale de la cellule, devenant le corps basal et se prolongeant par l'extension ciliaire. POC5 est indispensable pour l'assemblage de la moitié distale du centriole et l'allongement de celui-ci où elle interagit avec la centrine et l'inversine. Il est recruté au stade de procentriole pour permettre une maturation du centriole et un traitement normal du cycle cellulaire ou le bon fonctionnement du cil primaire (272,273). **Ainsi il peut être supposé que la fonction du cil primaire et la détermination de l'axe gauche droite pourraient être altérées par la mutation du gène POC5.**

2. POC5 et scoliose : naissance d'une découverte

C'est en 2015 que l'équipe du Dr Patten identifie le gène POC5 comme site de susceptibilité de la scoliose idiopathique de l'adolescent (33). Cette étude fait suite à celle menée par le Pr Edery sur des grandes familles présentant des scolioses idiopathiques multigénérationnelles (figure 25) (274). Son analyse haute résolution du génome retrouvait une co-ségrégation parfaite des marqueurs de la maladie dans deux régions : les chromosomes 3q12.1 et 5q13.3. La probabilité d'avoir une co-ségrégation parfaite dans le génome étant très rare ($p=0,0001$), l'un des deux sites présentait une forte probabilité d'être un nouveau locus du gène de la scoliose (274). Dr PATTEN étudia ces deux régions et un variant nucléotidique unique (VNU) a été mis en évidence dans le gène poc5 : cG1336A.

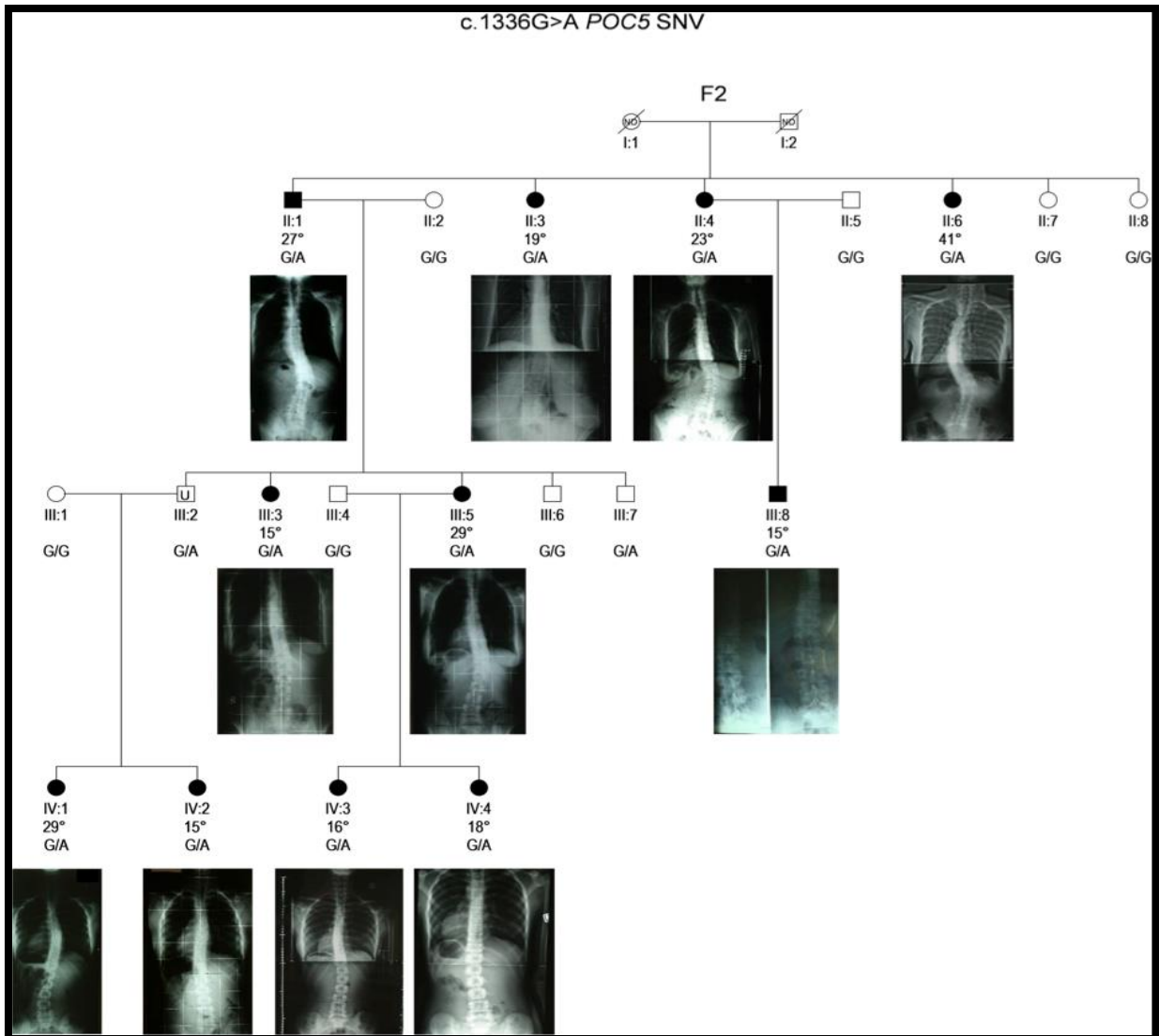


Figure 25 : Famille F2 des études des Dr Patten et Pr Ederly. Susceptibilité à la scoliose du gène POC5 via la mutation c1336G.

Dans la littérature, d'autres variants de POC5 ont été retrouvés (c.G1363C, c.C1286T, c.G1336A et c.C1286T). Afin de savoir si ces VNU de POC5 sont fonctionnels, leurs effets ont été évalués sur le développement squelettique du zebrafish (33). Le zebrafish est un poisson utilisé comme modèle pour comprendre la SIA humaine (275,276) du fait de sa grande concordance génétique avec l'espèce humaine (58% de similarité des acides aminées) (figure 26). De plus, les épineuses rachidiennes des animaux vertébrés partagent de grandes similitudes entre elles et le gène POC5 est retrouvé dans ces espèces (277).



Figure 26 : Le zebrafish

Tout d'abord, Dr Patten et son équipe ont inactivé le POC5 endogène chez le zebrafish (POC5-MO) et cela a provoqué un phénotype à queue bouclée (figure 27).

Cependant, les embryons issus de cette mutation n'ont pas survécu plus de 72h après la fécondation. Par la suite, la co-injection de l'ARNm de POC5 humaine saine (Wt) a permis de restaurer le phénotype chez le zebrafish inactivé. Ce qui indique que le gène humain peut compenser le gène du zebrafish (Figure 27).

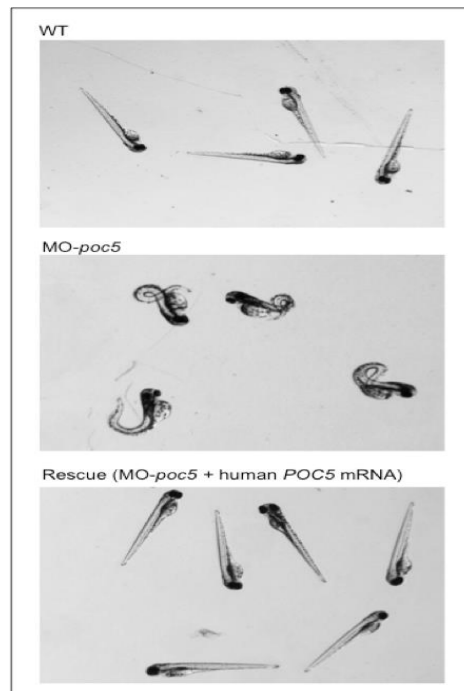


Figure 27 : Zebrafish, wt : normaux, MO-Poic5 : désactivation du gène POC5, Rescu : gène POC5 désactivé + injection d'ARNm POC5 humain

Dans un second temps, les différents mutants et la forme saine ont été introduits chez le zebrafish. Les embryons mutants ont montré une courbure axiale dans les 72h post-fécondation dans 50% des cas ($p < 0,001$). De plus, à l'âge juvénile, ils présentaient une courbure de la colonne vertébrale, accompagnée d'une rotation vertébrale sans malformation de vertèbre. En revanche, les zebrafish-wt ne présentaient aucune anomalie du squelette axial (figure 28)

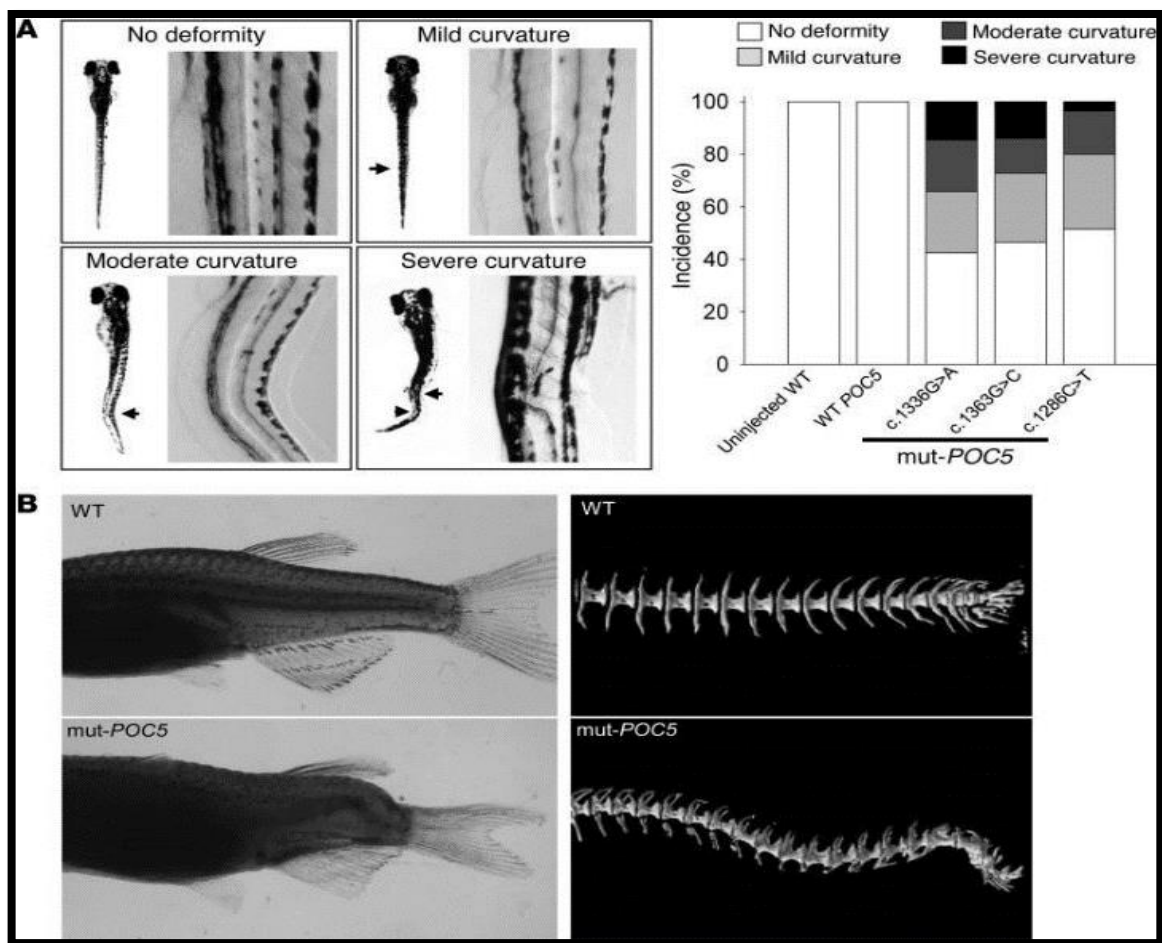


Figure 28 :

A : Phénotype des zebrafish mutant 72H après fécondation.

B : phénotype axial des zebrafish au stade pubertaire.

3. POC5 et scoliose : hypothèses physiopathologiques

En 2019 l'équipe du Dr Hassan confirme le rôle cilié de POC5 et le mécanisme potentiel de l'altération de POC5 dans la scoliose idiopathique de l'adolescent (278).

L'étude était réalisée à partir d'une forme mutante de POC5 (POC5A429V) retrouvée dans une famille franco-canadienne présentant une scoliose idiopathique multigénérationnelle. Elle s'est faite à partir de cellule HeLa (in vitro) en injectant la forme mutante POC5A429V et en la comparant à la forme saine Wt. Un défaut de localisation sous-cellulaire de POC5 est observé avec la forme mutée, où POC5 ne se localise plus dans l'anneau acétylé- α (Figure 29A et 29B).

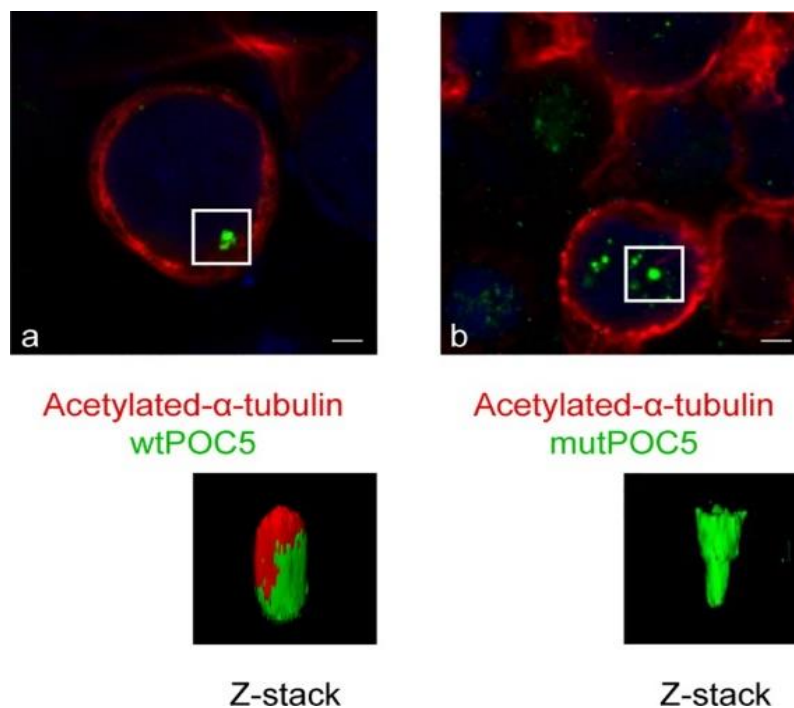


Figure 29 : Localisation différentielle de POC5 avec de la tuline acétylée α dans des cellules HeLa exprimant wtPOC5 et POC5A429V. : dans des cellules transfectées avec wtPOC5 (a), POC5 se précipite sur le cycle périnucléaire acétylé- α -tubuline, tandis que dans des cellules exprimant POC5A429V (b), POC5 a été visualisée dans le noyau (déconnecté du cycle périnucléaire acétylé- α -tubuline).

Pour confirmer la localisation aberrante observée chez les cellules HeLa, les auteurs ont ensuite étudié la localisation sous-cellulaire de POC5 en comparant des ostéoblastes non scoliotiques à des ostéoblastes dérivés de patients porteurs de la mutations POC5A429V de SIA. Dans les ostéoblastes normaux, l'expression de POC5 a été colocalisée à la base du cil avec des colorations acétylé- α -tubuline, **ce qui suggère que la protéine POC5 est située au niveau du cil (Figure 30)**. Dans les ostéoblastes SIA, POC5 était plutôt localisé dans le noyau et non colocalisé avec des colorants acétylé- α -tubuline. De plus, les cellules POC5A429V avaient principalement un cil plus court, retracté (environ 3 micron) vis-à-vis des cellules témoins (figure 5). **Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que les mutations de POC5 affectent sa localisation subcellulaire par rapport au cil.**

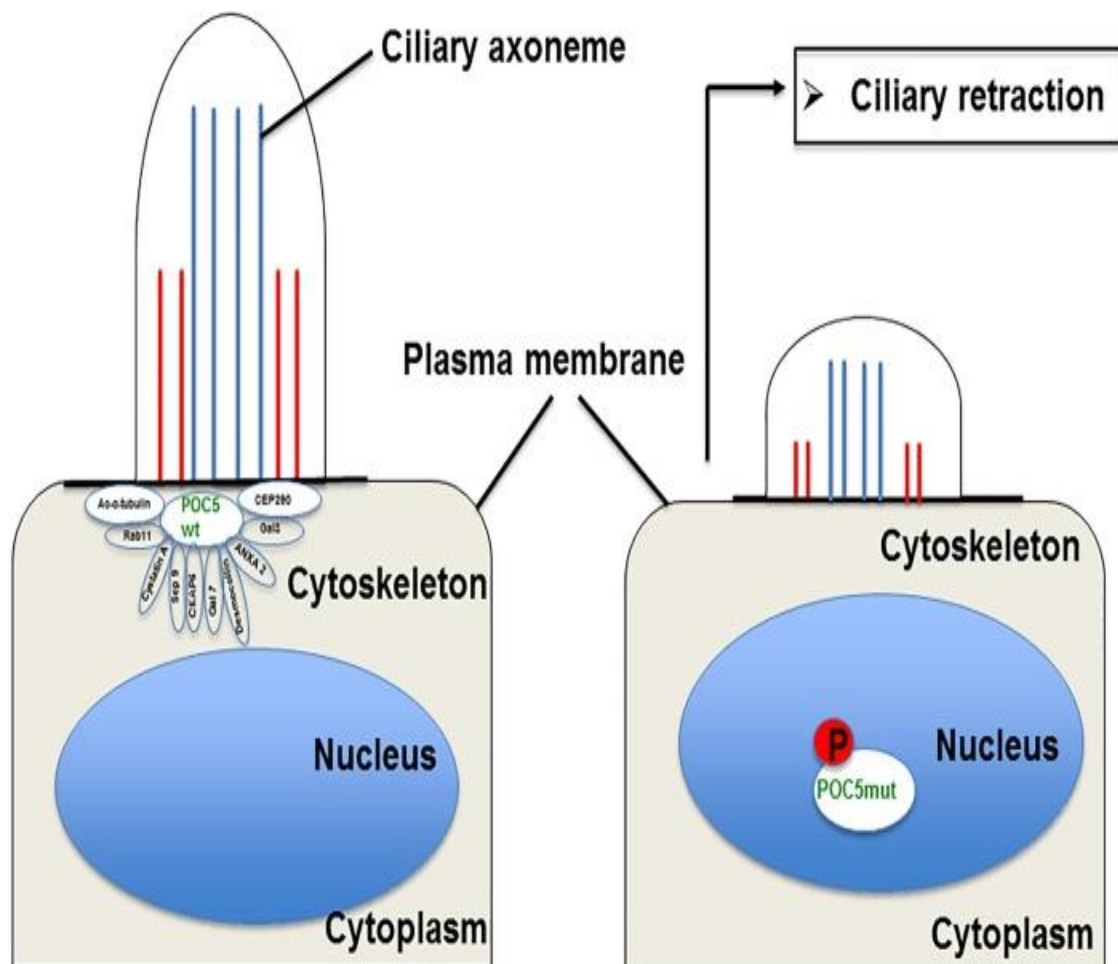


Figure 30 : Modèle proposé pour les mécanismes de rétraction ciliaire dans les cellules exprimant

POC5A429V. Dans des conditions normales, POC5 est une protéine essentielle à la progression normale du cycle cellulaire, et ce processus est un mécanisme étroitement régulé. Dans les cellules cycliques, avec wtPOC5, la protéine POC5 interagit avec plusieurs protéines ciliaires qui s'assemblent avant de passer en phase G1. Une interaction faible ou nulle de POC5A429V avec les protéines ciliaires (révélée dans cette étude par immunofluorescence, spectroscopie de masse et CO-IP) entraîne un mauvais assemblage et une rétraction du cil.

Enfin, une immunoprécipitation a été faite afin de comprendre les interactions et les mécanismes d'action de POC5 avec le système ciliaire. 85 protéines interagissent avec wtPOC5 mais pas la forme mutante POC5A429V. 12 protéines ciliaires et cytosquelettiques ont vu leurs actions s'altérer avec la mutation POC5. Parmi elles, nous pouvons citer CEP290, RAB 11, l'annexine A2 ou encore la Calmoduline.

a. La calmoduline

La calmoduline est une protéine ubiquitaire jouant un rôle de médiateur systémique sur le système contractile myosine/actine en s'associant aux ions de calcium présents dans la cellule. Son taux serait plus important dans chez la SIA avec une distribution asymétrique (plus élevé côté convexe et plus bas du côté concave) (279) et se régularisait par le port de corset ou la chirurgie. Latalski et Lublin montraient même une corrélation entre la progression de la courbe de la scoliose et la valeur de calmoduline (280). Cependant, cette corrélation était erronée dans 27% des cas, le mécanisme d'action de la calmoduline n'est pas connu, de même que sa valeur biologique normal (variabilité d'un individu à l'autre) limitant l'interprétation de ces résultats. La variation de la calmoduline pourrait être liée à l'activité musculaire. Il est intéressant de noter le rôle de la calmoduline au niveau hypothalamique, activant la glycogénolyse via le CaM-KK2 jouant un rôle de modulation du comportement alimentaire ou diminuant l'obésité. Sa défaillance favoriserait la prise de masse grasse (281).

b. L'annexine A2

L'annexine A2 est exprimée chez les ostéoblastes et chondrocytes des plaques de

croissance, jouant un rôle dans la minéralisation osseuse, qui semblent déficiente dans la SIA (282).

c. Le CEP-290

CEP-290, protéine du centrosome, est un élément important du cil primaire, se localisant aux liaisons Y de la zone de transition ciliaire et ayant un rôle dans la régulation du transfert dans et en dehors de la cellule (283). De nombreuses ciliopathies sont associées à des anomalies de fonctionnement de CEP290 (mutation ou non) avec ou sans obésité, comme le syndrome de Bardet-Biedl, un syndrome de Joubert, syndrome de Meckel ou encore comme l'amaurose congénitale de Leber (252).

4. Leptine, POC5 et RAB11

Comme nous l'avons vu auparavant, la leptine est liée au développement de la SIA. La diminution de sa signalisation centrale (hypothalamus) est mise en avant comme une des hypothèses physiopathologiques. On note également qu'une résistance centrale à la leptine est décrite dans l'obésité commune. Une méta-analyse récente, réalisée sur six études évaluant la relation de la leptine et la SIA, conclut qu'au-delà d'un taux de leptine circulante plus faible chez le sujet SIA (mais sans présenter de différence significative avec les sujets témoins), c'est avant tout l'augmentation du récepteur cellulaire soluble de la leptine (ObR) qui semble majorée (284).

Cela pourrait sous-entendre un défaut d'internalisation du récepteur au sein des cellules cibles (neurones hypothalamiques). La leptine est transportée dans le sang sous forme soluble grâce à son récepteur ObE. Sur la membrane cellulaire, le récepteur soluble à la leptine ObR permet son internalisation grâce à un complexe protidique appelé CCP (puit recouvert de clathrine). Ces CPP, composés de clathrine et du complexe Ap-2, forment avec la membrane cellulaire les CVV (vésicules recouvertes de clathrine). Ces CVV sont indispensables à l'internalisation de la leptine et à la transmission de son signal intra-cellulaire. Une fois le message transmis, les vacuoles vides sont recyclées par l'endosome (Figure 31) (54).

RAB 11 appartient aux protéines GTPases multiples (comme RAB6, RAB8A), et est impliqué dans le trafic intracellulaire vers le cil, et la signalisation des récepteurs. RAB 11 joue notamment un rôle clé dans le recyclage des vésicules de clathrine (54,285). Hassan et son équipe montrent une action altérée de cette protéine avec la forme mutée de POC5 (278). Ainsi il pourrait être envisagé un lien entre la mutation POC5 et le défaut de signalisation de la leptine, par l'intermédiaire de RAB11 et d'un défaut d'internalisation de la leptine.

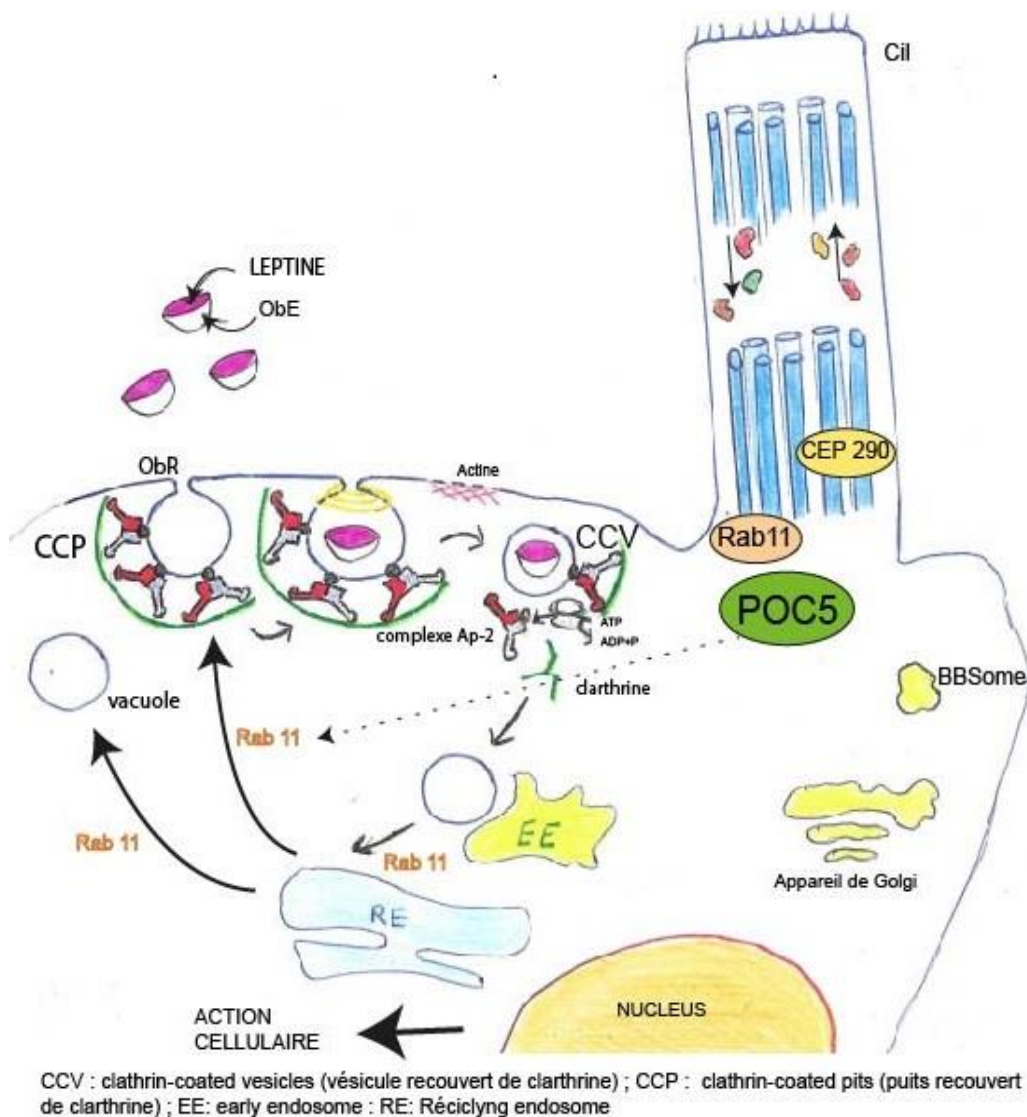


Figure 31 : Modélisation de l'internalisation de la leptine au sein d'un neurone hypothalamique et des interactions cellulaires avec POC5 et RAB11. Réalisé par RIMETZ Alexandre.

De même, il est décrit des défauts de transport vésiculaire dans le syndrome de Bardet-Biedl. RAB8 se lie au BBSome et est nécessaire à l'assemblage du cil. Son activation centrosomale dépend de l'activité de RAB11. Ainsi, le syndrome de Bardet-Biedl où l'obésité peut être un symptôme, dépend d'une voie liant RAB8 et RAB11 (285).

Enfin, plusieurs études ont évalué l'ensemble du génome à la recherche d'une variabilité génétique pouvant moduler la valeur de l'IMC dans l'obésité commune. Deux études pangénomiques en 2013 et 2015, ont retrouvé qu'une variabilité du gène POC5 pouvait être associée à la variabilité de l'IMC, en favorisant l'augmentation de la masse grasse (286,287).

Une autre pathologie génétique, le syndrome de Prader-Willi, associe une obésité et une scoliose. Ces patients sont caractérisés par la combinaison d'une déficience hypothalamique et gonadique primaires.

VII. Autres ciliopathies

D'autres modèles de ciliopathies ont été étudiés dans la scoliose idiopathique, à différents étages (figure 32). Elles sont présentées ci-dessous.

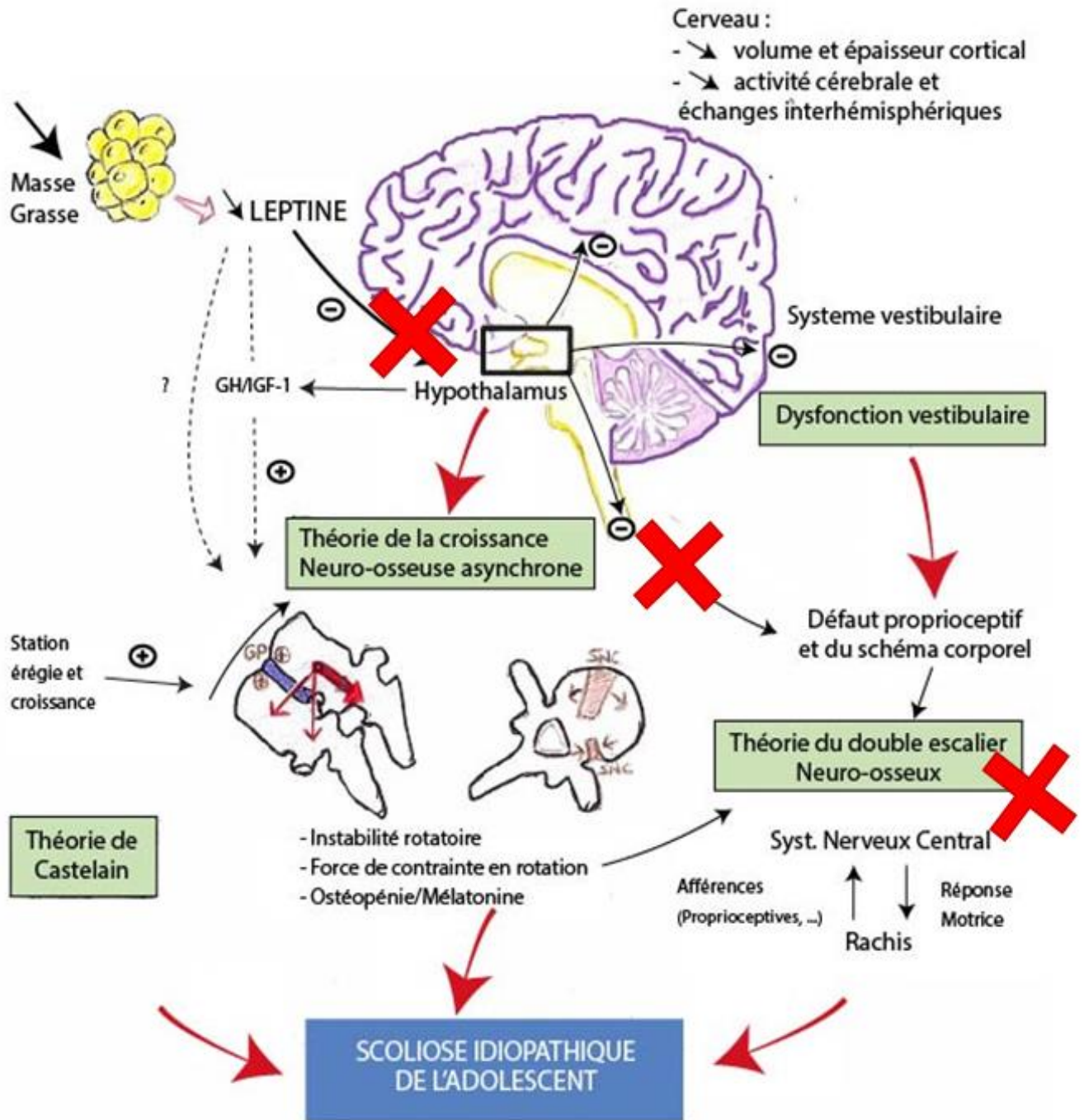


Figure 32 : Place des ciliopathies dans la scoliose. Les croix rouges représentent les différents étages. Impact sur le développement osseux (ostéoblaste) dans la théorie du double escalier neuro-osseux et sur l'écoulement du LCR. Réalisé par RIMETZ Alexandre.

1. Cil primaire et système osseux

a. Cil primaire et ostéoblaste

Comme cité précédemment, les cils primaires sont retrouvés chez la plupart des cellules des vertébrés, apparaissant comme cil unique (ostéoblaste, cellule tapissant le canal épendymaire, neurones hypothalamiques etc). Leurs interactions avec le milieu extracellulaire permettent le développement et l'homéostasie tissulaire utilisant principalement les voies de signalisation Wnt et Notch (288).

Plusieurs études décrites ci-dessus ont mis en évidence des anomalies au niveau des cils des ostéoblastes chez les patients porteurs de SIA (274,278). Les ostéoblastes des patients porteurs des mutations pour la SIA présentent une modification de la longueur de leurs cils. Cette altération modifie la mécano-sensation ciliaire et donc la réponse biomécanique des ostéoblastes aux contraintes mécanique du rachis (289). En effet, le rachis est soumis à des forces mécaniques induisant un écoulement de fluide autour des cellules dont le flux plie les cils et est responsable de la signalisation en contrainte de cisaillement. Physiologiquement cela permet un rôle dans le maintien de la croissance osseuse et de l'homéostasie.

En 2013, Hayes et son équipe (290) ont réussi à provoquer l'apparition d'une scoliose chez le zebrafish mutant pour la protéine tyrosine kinase 7 (tk7) qui est une protéine modulatrice de la voie de signalisation Wnt-PCP (290–292). Cette voie de signalisation a un rôle dans l'équilibre adipeux (Cf chapitre V.1.c) mais affecte à la fois la modélisation osseuse et le remodelage osseux (293). Elle intervient également dans le développement de l'axe antéropostérieur du SNC. Cette voie de signalisation pourrait paraître défailante dans le défaut d'adaptation biomécanique des ostéoblastes chez le sujet SIA.

b. Défaut de signalisation de la leptine

Des études antérieures ont rapporté que l'ostéopénie chez les filles atteintes de SIA

est de nature systémique, affectant tout le corps, y compris la colonne vertébrale, la hanche, le radius distal, le tibia distal et le calcaneus (294–296). Sur la base de l'association clinique, Man et équipe (297) ont émis l'hypothèse que les cellules osseuses des filles SIA et des sujets témoins pourraient répondre différemment à la leptine.

En 2019, Man étudie l'effet de la leptine exogène sur la prolifération, la différenciation et la minéralisation des ostéoblastes en culture, isolées à partir de biopsies osseuses, chez des patients avec SIA (n=12) et des témoins (n=6). La prolifération cellulaire des ostéoblastes et leurs différenciations étaient diminuées chez les sujets SIA versus témoins et l'effet dose-dépendant n'était pas retrouvé (à l'inverse des sujets témoins). Enfin, une diminution de la sécrétion d'ostéocalcine chez les SIA versus témoins et du lien dose-dépendance était observée chez les sujet SIA versus témoins, pouvant expliquer la diminution de la minéralisation chez ces patients.

La leptine a un rôle direct de la formation osseuse et l'inhibition de la résorption osseuse. L'hyposensibilité observée à la leptine dans la SIA pourrait entraîner un déséquilibre dans ces deux processus, entraînant une formation osseuse et une résorption osseuse régulées à la baisse, ainsi que la faible masse et la qualité osseuse altérées observées chez les filles SIA.

Compte tenu des réponses fonctionnelles atténuées à la leptine, Man a dans un premier temps soupçonné une expression régulée à la baisse du récepteur fonctionnel de la leptine sur les ostéoblastes des sujets SIA. Cependant, aucune différence significative dans l'expression du récepteur fonctionnel de la leptine entre les ostéoblastes des patients avec SIA et ceux des témoins, tant dans des conditions basales qu'ostéogéniques a été observée (297). Cette découverte, suggère une autre possibilité : que les ostéoblastes SIA auraient pu atténuer la réponse cellulaire intrinsèque aux stimuli extracellulaires (297,298). Cette hypothèse est corroborée par une étude montrant que l'expression de la leptine et des récepteurs de la leptine dans les cellule souches mésenchymateuses du groupe SIA n'a pas réagi aux changements des taux exogènes de leptine (299). Nous retrouvons l'hypothèse d'une dysfonction intracellulaire (Voie Jack ? voie Stat ? voie Wnt ?) à la signalisation de la leptine.

2. Anomalie du flux du LCS par défaut de motilité ciliaire

Le liquide cérébro-spinal (LCS) est un liquide dans lequel baigne le système nerveux central. Il a à la fois un rôle de protection (infectieux, toxique, etc) et d'échanges avec le sang par l'intermédiaire de la barrière hémato-méningé. D'après l'étude du Dr Grimes (300), un écoulement anormal du LCR dans le système ventriculaire des zebrafish mutants pour Ptk7 intervient dans le développement de la SIA. Lui et son équipe étudient la motilité ciliaire des cellules épendymaires. Le mouvement du LCS (flux laminaire) est sous tendu par le mouvement des cils épendymaires. Alors qu'un réseau de cils dense tapissait la surface ventrale des ventricules du zebrafish ptk7 sain, les cils des mutants étaient rares, et lorsqu'ils étaient présents ils perdaient leur polarisation antéro-postérieure. L'exploration au microscope électronique montrait une hydrocéphalie (phénotype fréquent chez les patients avec ciliopathies). L'étude des flux objectivé un flux dynamique antéro-postérieur chez le zebrafish ptk7 normal, devenant irrégulier et réduit chez le mutant. Enfin, la réintroduction de ptk7 transgénique sauvage dans les cellules mutées permettait la restauration d'un flux normal, le retour d'une polarisation ciliaire et empêchait l'installation de l'hydrocéphalie (300). L'asymétrie gauche-droite de la motilité ciliaire était avancée par le Dr Wang comme modulateur de la SIA (301).

VIII. Contrôle posturale, scoliose et obésité

1. Anomalie de posture dans la scoliose et l'obésité :

a. La scoliose

La présence de troubles du contrôle postural est établie dans la SIA (302,303). Les origines semblent multiples, dépendant à la fois des afférences sensorielles (sومستھسique et vestibulaire) (304–307), des interactions et de l'intégration au

niveau central (302,307) et des efférences motrices (308). Ces afférences, efférences, interactions et intégrations interviennent dans les modèles internes de verticalité (309). L'adolescence est marquée par un remaniement des connections corticales (310) et une asymétrie d'activation corticale est retrouvée dans la SIA (65).

Le Dr Le Berre a mis en évidence une perturbation de la perception de la Verticale Gravitaire dans la SIA (92). Pour Assaiante et son équipe, c'est le système proprioceptif dynamique qui serait principalement affecté dans la SIA (311).

b. L'obésité

Au cours du maintien unipodal, les sujets obèses présentent de fortes instabilités posturales se traduisant par des déplacements du centre des pressions (CP) qui se rapproche fréquemment des limites de la surface d'appui (312).

L'origine des troubles de l'équilibre chez les obèses résulte d'une combinaison entre les contraintes biomécaniques et l'altération des modèles nécessaires au contrôle de la posture. De nombreuses études ont évalué le coût attentionnel requis pour maintenir une posture statique ou réaliser une tâche posturale dynamique à partir d'une posture initiale (312–315). Mignardot et Al (312) suggèrent que la préservation d'un état postural complexe requiert une forte mobilisation des ressources attentionnelles chez les individus obèses, au détriment de l'efficacité du traitement de la tâche. Ils comparent des sujets obèses, des sujets non obèses, et des sujets non-obèses portant une charge antérieure de 20kg. Ils concluent que les contraintes biomécaniques n'expliquent pas directement les instabilités posturales mais que l'altération des habiletés sensori-motrices, relative au style de vie sédentaire, contribue à expliquer les troubles du contrôle postural orthostatique (312).

D'un point de vue neurophysiologique, ils émettaient l'hypothèse qu'avec l'obésité, l'étirement de la peau (particulièrement sur les segments affectés par la prise de poids tels que le tronc) pourrait augmenter la distance séparant les mécano-récepteurs

cutanés et modifier en conséquence les seuils de discrimination de la perception somato-sensorielle. De même, il est montré que la proprioception de l'articulation du genou est altérée chez de jeunes obèses âgés de 7 à 12 ans (316).

Le schéma corporel se construit à partir d'informations multisensorielles issues notamment des récepteurs cutanés et proprioceptifs. Avec l'obésité, ces récepteurs pourraient communiquer des informations erronées ou insuffisantes aux aires corticales somatosensorielles, qui en retour altéreraient la représentation du schéma corporel. De plus, la quantité d'activité physique pratiquée au quotidien est très souvent réduite chez les obèses et il est probable que le facteur sédentarité contribue à expliquer l'altération du schéma corporel (317,318). Afin de développer des activités musculaires adaptées aux contraintes posturales, il est indispensable d'avoir des modèles internes et un schéma corporel appropriés (319).

Ainsi, nous proposons l'hypothèse suivante : l'obésité, pourrait favoriser le développement d'une courbure scoliothique dans cette population, par l'intermédiaire d'une altération de la représentation du schéma corporel et des modèles internes nécessaires au contrôle de la posture, particulièrement lors de tâches posturales complexes et dynamiques.

CONCLUSION

La littérature a fortement corrélé la scoliose idiopathique de l'adolescent à une population féminine, avec un IMC inférieur à la normale, une grande taille, des pourcentages de masse grasse et de masse maigre diminués et une faible masse osseuse. A notre connaissance nous présentons la première étude de prévalence sur la scoliose idiopathique de l'adolescent dans une cohorte exclusivement constituée d'adolescents en situation d'obésité.

La prévalence de la scoliose dans notre étude était de deux fois plus importante que celle retrouvée dans la population générale. Bien que ces scoliose soient dans la majorité peu évolutive, leurs courbes semblent plus sévères que dans la population générale, sans doute par retard de diagnostic. L'obésité de l'adolescent étant un problème de santé publique nous soulignons l'intérêt de développer la recherche sur la scoliose dans cette population, notamment compte tenu des difficultés de dépistage, de diagnostique et de traitement. D'autres études à plus grandes échelles dans ce sens sont nécessaires.

Depuis quelques années des anomalies ciliaires (ciliopathies) sur les cellules ostéoblastiques et neuronale sont découvertes dans la scoliose et l'obésité. Il est remarquable de noter des liens potentiels entre ces ciliopathies. Parmi elles, le défaut de la voie de signalisation Wnt-béata-Catéine apparait comme pouvant être un point de fusion entre l'obésité et la scoliose. POC5 est présenté comme un des gènes clé de la SIA et retrouvé comme modulateur de l'obésité commune. Il serait intéressant d'étudier la fonctionnalité de POC5 et son impact dans la voie de signalisation Wnt.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Vasiliadis ES, Grivas TB, Kaspiris A. Historical overview of spinal deformities in ancient Greece. *Scoliosis*. 25 févr 2009;4:6.
2. Negrini S, Aulisa AG, Aulisa L, Circo AB, de Mauroy JC, Durmala J, et al. 2011 SOSORT guidelines: Orthopaedic and Rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis*. 20 janv 2012;7(1):3.
3. Weinstein SL, Dolan LA, Spratt KF, Peterson KK, Spoonamore MJ, Ponseti IV. Health and function of patients with untreated idiopathic scoliosis: a 50-year natural history study. *JAMA*. 5 févr 2003;289(5):559-67.
4. *guidem_scoliose_web.pdf* [Internet]. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guidem_scoliose_web.pdf
5. *Scoliose évolutive* [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2975253/fr/scoliose-evolutive
6. Konieczny MR, Senyurt H, Krauspe R. Epidemiology of adolescent idiopathic scoliosis. *J Child Orthop*. févr 2013;7(1):3-9.
7. Penha PJ, Ramos NLJP, de Carvalho BKG, Andrade RM, Schmitt ACB, João SMA. Prevalence of Adolescent Idiopathic Scoliosis in the State of São Paulo, Brazil. *Spine*. 15 déc 2018;43(24):1710-8.
8. Hengwei F, Zifang H, Qifei W, Weiqing T, Nali D, Ping Y, et al. Prevalence of Idiopathic Scoliosis in Chinese Schoolchildren: A Large, Population-Based Study. *Spine*. févr 2016;41(3):259-64.
9. Komang-Agung I, Dwi-Purnomo S, Susilowati A. Prevalence Rate of Adolescent Idiopathic Scoliosis: Results of School-based Screening in Surabaya, Indonesia. *Malays Orthop J*. nov 2017;11(3):17-22.
10. Fong DYT, Lee CF, Cheung KMC, Cheng JCY, Ng BKW, Lam TP, et al. A meta-analysis of the clinical effectiveness of school scoliosis screening. *Spine*. 1 mai 2010;35(10):1061-71.
11. Luk KDK, Lee CF, Cheung KMC, Cheng JCY, Ng BKW, Lam TP, et al. Clinical effectiveness of school screening for adolescent idiopathic scoliosis: a large population-based retrospective cohort study. *Spine*. 1 août 2010;35(17):1607-14.

12. Bettany-Saltikov J, Parent E, Romano M, Villagrasa M, Negrini S. Physiotherapeutic scoliosis-specific exercises for adolescents with idiopathic scoliosis. *Eur J Phys Rehabil Med.* févr 2014;50(1):111-21.
13. Wei-Jun W, Xu S, Zhi-Wei W, Xu-Sheng Q, Zhen L, Yong Q. Abnormal anthropometric measurements and growth pattern in male adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* janv 2012;21(1):77-83.
14. Ramírez M, Martínez-Llorens J, Sanchez JF, Bagó J, Molina A, Gea J, et al. Body composition in adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* févr 2013;22(2):324-9.
15. Barrios C, Cortés S, Pérez-Encinas C, Escrivá MD, Benet I, Burgos J, et al. Anthropometry and body composition profile of girls with nonsurgically treated adolescent idiopathic scoliosis. *Spine.* 15 août 2011;36(18):1470-7.
16. Dangerfield PH, Davey R c., Chockalingam N, Cochrane T, Dorgan JC. Body composition in females with adolescent idiopathic scoliosis (ais). *Orthop Proc.* 1 mai 2006;88-B(SUPP_II):230-1.
17. 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.* 15 sept 2003;28(18):2152-7.
18. Clark EM, Taylor HJ, Harding I, Hutchinson J, Nelson I, Deanfield JE, et al. Association between components of body composition and scoliosis: a prospective cohort study reporting differences identifiable before the onset of scoliosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* août 2014;29(8):1729-36.
19. El-Hawary R, Akbarnia BA. Early Onset Scoliosis - Time for Consensus. *Spine Deform.* mars 2015;3(2):105-6.
20. Stagnara P. Rééducation des scolioles. :116.
21. Guillaumat M. Scoliose idiopathique de l'enfant et de l'adulte jeune. *Rev Rhum - REV RHUM.* 1 févr 2004;71:145-59.
22. Weinstein SL, Dolan LA. The Evidence Base for the Prognosis and Treatment of Adolescent Idiopathic Scoliosis: The 2015 Orthopaedic Research and Education Foundation Clinical Research Award. *J Bone Joint Surg Am.* 18 nov 2015;97(22):1899-903.
23. Cheng JC, Castelein RM, Chu WC, Danielsson AJ, Dobbs MB, Grivas TB, et al. Adolescent idiopathic scoliosis. *Nat Rev Dis Primer.* 24 2015;1:15030.

24. ALD n° 26 - Scoliose structurale évolutive (dont l'angle est égal ou supérieur à 25°) jusqu'à maturation rachidienne [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_646714/fr/ald-n-26-scoliose-structurale-evolutive-dont-l-angle-est-egal-ou-superieur-a-25-jusqu-a-maturation-rachidienne
25. Ponseti IV, Friedman B. Prognosis in idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* avr 1950;32A(2):381-95.
26. Masson E. Scoliose idiopathique en période de croissance [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1590/scoliose-idiopathique-en-periode-de-croissance>
27. Rogala EJ, Drummond DS, Gurr J. Scoliosis: incidence and natural history. A prospective epidemiological study. *J Bone Joint Surg Am.* mars 1978;60(2):173-6.
28. Rachis - Scoliose Idiopathique - Abelin-Genevois - 17-09-2014.pdf [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: http://www.college-chirped.fr/College_National_Hospitalier_et_Universitaire_de_Chirurgie_Pediatrique/Cours_Themes___Orthopedie_files/Rachis%20-%20Scoliose%20Idiopathique%20-%20Abelin-Genevois%20-%2017-09-2014.pdf
29. Lonstein JE, Carlson JM. The prediction of curve progression in untreated idiopathic scoliosis during growth. *J Bone Joint Surg Am.* sept 1984;66(7):1061-71.
30. Weiss H-R, Negrini S, Rigo M, Kotwicki T, Hawes MC, Grivas TB, et al. Indications for conservative management of scoliosis (guidelines). *Scoliosis.* 8 mai 2006;1:5.
31. Wynne-Davies R. Familial (idiopathic) scoliosis. A family survey. *J Bone Joint Surg Br.* févr 1968;50(1):24-30.
32. Kesling KL, Reinker KA. Scoliosis in twins. A meta-analysis of the literature and report of six cases. *Spine.* 1 sept 1997;22(17):2009-14; discussion 2015.
33. 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.* 2 mars 2015;125(3):1124-8.
34. de Sèze M, Cugy E. Pathogenesis of idiopathic scoliosis: a review. *Ann Phys Rehabil Med.* mars 2012;55(2):128-38.
35. Burwell RG, Aujla RK, Grevitt MP, Dangerfield PH, Moulton A, Randell TL, 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*. 31 oct 2009;4:24.
36. Burwell RG, Dangerfield PH, Freeman BJC. Concepts on the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. Bone growth and mass, vertebral column, spinal cord, brain, skull, extra-spinal left-right skeletal length asymmetries, disproportions and molecular pathogenesis. *Stud Health Technol Inform*. 2008;135:3-52.
 37. Burwell RG, Clark EM, Dangerfield PH, Moulton A. Adolescent idiopathic scoliosis (AIS): a multifactorial cascade concept for pathogenesis and embryonic origin. *Scoliosis Spinal Disord*. 2016;11:8.
 38. Farley A, Johnstone C, Hendry C, McLafferty E. Nervous system: part 1. *Nurs Stand R Coll Nurs G B* 1987. 2 avr 2014;28(31):46-51.
 39. Qu'est-ce que les systèmes nerveux somatique et autonome (végétatif) ? | Psychomédia [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.psychomedia.qc.ca/neurologie/2016-09-18/systemes-nerveux-autonome-et-somatique>
 40. Chu WC, Lam WM, Ng BK, Tze-Ping L, Lee K-M, Guo X, et al. Relative shortening and functional tethering of spinal cord in adolescent scoliosis - Result of asynchronous neuro-osseous growth, summary of an electronic focus group debate of the IBSE. *Scoliosis*. 27 juin 2008;3:8.
 41. Saifuddin A, Burnett SJ, White J. The variation of position of the conus medullaris in an adult population. A magnetic resonance imaging study. *Spine*. 1 juill 1998;23(13):1452-6.
 42. Castelein RM, van Dieën JH, Smit TH. The role of dorsal shear forces in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis--a hypothesis. *Med Hypotheses*. 2005;65(3):501-8.
 43. Kouwenhoven J-WM, Vincken KL, Bartels LW, Meij BP, Oner FC, Castelein RM. Analysis of preexistent vertebral rotation in the normal quadruped spine. *Spine*. 15 sept 2006;31(20):E754-758.
 44. Janssen MMA, Kouwenhoven J-WM, Schlösser TPC, Viergever MA, Bartels LW, Castelein RM, et al. Analysis of preexistent vertebral rotation in the normal infantile, juvenile, and adolescent spine. *Spine*. 1 avr 2011;36(7):E486-491.
 45. Kouwenhoven J-WM, Smit TH, van der Veen AJ, Kingma I, van Dieën JH, Castelein RM. Effects of dorsal versus ventral shear loads on the rotational stability of the thoracic spine: a biomechanical porcine and human cadaveric study. *Spine*. 1 nov 2007;32(23):2545-50.

46. Schlösser TPC, Vincken KL, Rogers K, Castelein RM, Shah SA. Natural sagittal spino-pelvic alignment in boys and girls before, at and after the adolescent growth spurt. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* juin 2015;24(6):1158-67.
47. Wang W, Wang Z, Liu Z, Zhu Z, Zhu F, Sun X, et al. Are there gender differences in sagittal spinal pelvic inclination before and after the adolescent pubertal growth spurt? *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* juin 2015;24(6):1168-74.
48. Dimeglio A. Growth in pediatric orthopaedics. *J Pediatr Orthop.* août 2001;21(4):549-55.
49. Janssen MMA, Drevelle X, Humbert L, Skalli W, Castelein RM. Differences in male and female spino-pelvic alignment in asymptomatic young adults: a three-dimensional analysis using upright low-dose digital biplanar X-rays. *Spine.* 1 nov 2009;34(23):E826-832.
50. Stokes IAF, Windisch L. Vertebral height growth predominates over intervertebral disc height growth in adolescents with scoliosis. *Spine.* 15 juin 2006;31(14):1600-4.
51. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature.* 18 juin 1998;393(6686):684-8.
52. Morash B, Li A, Murphy PR, Wilkinson M, Ur E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. *Endocrinology.* déc 1999;140(12):5995-8.
53. Carrier N, Wang X, Sun L, Lu X-Y. Sex-Specific and Estrous Cycle-Dependent Antidepressant-Like Effects and Hippocampal Akt Signaling of Leptin. *Endocrinology.* oct 2015;156(10):3695-705.
54. Smallwood SA. La leptine : rôle physiologique dans la fonction somatotrope, transduction du signal et mécanismes d'internalisation. In 2007.
55. Steppan CM, Swick AG. A role for leptin in brain development. *Biochem Biophys Res Commun.* 24 mars 1999;256(3):600-2.
56. van Swieten MMH, Pandit R, Adan R a. H, van der Plasse G. The neuroanatomical function of leptin in the hypothalamus. *J Chem Neuroanat.* nov 2014;61-62:207-20.
57. Elefteriou F. Impact of the Autonomic Nervous System on the Skeleton. *Physiol Rev.* 01 2018;98(3):1083-112.
58. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell.* 1 nov 2002;111(3):305-17.

59. Klein KO, Larmore KA, de Lancey E, Brown JM, Considine RV, Hassink SG. Effect of obesity on estradiol level, and its relationship to leptin, bone maturation, and bone mineral density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 1998;83(10):3469-75.
60. Gat-Yablonski G, Shtaf B, Abraham E, Phillip M. Nutrition-induced catch-up growth at the growth plate. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* sept 2008;21(9):879-93.
61. 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.* 15 nov 2007;32(24):2703-10.
62. Sun X, Qiu Y, Qiu X-S, Zhu Z-Z, Zhu F, Xia C-W. [Association between circulating leptin level and anthropometric parameters in girls with adolescent idiopathic scoliosis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 6 mars 2007;87(9):594-8.
63. Hashimoto R, Matsumoto A, Udagawa J, Hioki K, Otani H. Effect of leptin administration on myelination in ob/ob mouse cerebrum after birth. *Neuroreport.* 9 janv 2013;24(1):22-9.
64. Burish MJ, Peebles JK, Baldwin MK, Tavares L, Kaas JH, Herculano-Houzel S. Cellular scaling rules for primate spinal cords. *Brain Behav Evol.* 2010;76(1):45-59.
65. Wang D, Shi L, Chu WCW, Burwell RG, Cheng JCY, Ahuja AT. Abnormal cerebral cortical thinning pattern in adolescent girls with idiopathic scoliosis. *NeuroImage.* 16 janv 2012;59(2):935-42.
66. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_09/a_09_cr/a_09_cr_dev/a_09_cr_dev.html
67. Masson E. Physiologie du tissu osseux [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/69321/physiologie-du-tissu-osseux>
68. Elefteriou F, Karsenty G. [Bone mass regulation by leptin: a hypothalamic control of bone formation]. *Pathol Biol (Paris).* avr 2004;52(3):148-53.
69. Bartell SM, Rayalam S, Ambati S, Gaddam DR, Hartzell DL, Hamrick M, et al. Central (ICV) leptin injection increases bone formation, bone mineral density, muscle mass, serum IGF-1, and the expression of osteogenic genes in leptin-deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* août 2011;26(8):1710-20.
70. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem.* 2002;85(4):825-36.

71. Maor G, Rochwerger M, Segev Y, Phillip M. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* juin 2002;17(6):1034-43.
72. Tritos NA, Klibanski A. Effects of Growth Hormone on Bone. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016;138:193-211.
73. Willner S, Nilsson KO, Kastrup K, Bergstrand CG. Growth hormone and somatomedin A in girls with adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Paediatr Scand.* sept 1976;65(5):547-52.
74. Laron Z, Klinger B. IGF-I treatment of adult patients with Laron syndrome: preliminary results. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov 1994;41(5):631-8.
75. Yun Y-H, Kwon S-S, Koh Y, Kim D-J, Ahn J, Lee SY. Influence of growth hormone treatment on radiographic indices of the spine: propensity-matched analysis. *J Orthop Surg.* 6 sept 2017;12(1):130.
76. Chen W, Chen X, Chen AC, Shi Q, Pan G, Pei M, et al. Melatonin restores the osteoporosis-impaired osteogenic potential of bone marrow mesenchymal stem cells by preserving SIRT1-mediated intracellular antioxidant properties. *Free Radic Biol Med.* 24 oct 2019;
77. Maria S, Swanson MH, Enderby LT, D'Amico F, Enderby B, Samsonraj RM, et al. Melatonin-micronutrients Osteopenia Treatment Study (MOTS): a translational study assessing melatonin, strontium (citrate), vitamin D3 and vitamin K2 (MK7) on bone density, bone marker turnover and health related quality of life in postmenopausal osteopenic women following a one-year double-blind RCT and on osteoblast-osteoclast co-cultures. *Aging.* 26 janv 2017;9(1):256-85.
78. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin, bone regulation and the ubiquitin-proteasome connection: A review. *Life Sci.* 15 janv 2016;145:152-60.
79. Sadat-Ali M, Al-Othman A, Bubshait D, Al-Dakheel D. Does scoliosis causes low bone mass? A comparative study between siblings. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* juill 2008;17(7):944-7.
80. Cook SD, Harding AF, Morgan EL, Nicholson RJ, Thomas KA, Whitecloud TS, et al. Trabecular bone mineral density in idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop.* avr 1987;7(2):168-74.
81. Thomas KA, Cook SD, Skalley TC, Renshaw SV, Makuch RS, Gross M, et al. Lumbar spine and femoral neck bone mineral density in idiopathic scoliosis: a follow-up study. *J Pediatr Orthop.* avr 1992;12(2):235-40.

82. Lee WTK, Cheung CSK, Tse YK, Guo X, Qin L, Lam TP, et al. Association of osteopenia with curve severity in adolescent idiopathic scoliosis: a study of 919 girls. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. déc 2005;16(12):1924-32.
83. Cheng JC, Guo X, Sher AH. Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A longitudinal follow up study. *Spine*. 15 juin 1999;24(12):1218-22.
84. Yu WS, Chan KY, Yu FWP, Ng BKW, Lee KM, Qin L, et al. Bone structural and mechanical indices in Adolescent Idiopathic Scoliosis evaluated by high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT). *Bone*. avr 2014;61:109-15.
85. Wang Z-W, Lee WY-W, Lam T-P, Yip BH-K, Yu FW-P, Yu W-S, et al. Defining the bone morphometry, micro-architecture and volumetric density profile in osteopenic vs non-osteopenic adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. 2017;26(6):1586-94.
86. Cheuk KY, Zhu TY, Yu FWP, Hung VWY, Lee KM, Qin L, et al. Abnormal Bone Mechanical and Structural Properties in Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Study with Finite Element Analysis and Structural Model Index. *Calcif Tissue Int*. oct 2015;97(4):343-52.
87. Hung VWY, Qin L, Cheung CSK, Lam TP, Ng BKW, Tse YK, et al. Osteopenia: a new prognostic factor of curve progression in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Am*. déc 2005;87(12):2709-16.
88. Yip BHK, Yu FWP, Wang Z, Hung VWY, Lam TP, Ng BKW, et al. Prognostic Value of Bone Mineral Density on Curve Progression: A Longitudinal Cohort Study of 513 Girls with Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Sci Rep*. 19 2016;6:39220.
89. Chen H, Zhang J, Wang Y, Cheuk K-Y, Hung ALH, Lam T-P, et al. Abnormal lacuno-canalicular network and negative correlation between serum osteocalcin and Cobb angle indicate abnormal osteocyte function in adolescent idiopathic scoliosis. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 1 déc 2019;33(12):13882-92.
90. Zhu Q, Chen J, Chen C, Wang H, Yang S. Association between calcium-phosphorus balance and adolescent idiopathic scoliosis: A meta-analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 15 oct 2019;
91. Li J, Li N, Chen Y, Hui S, Fan J, Ye B, et al. SPRY4 is responsible for pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis by contributing to osteogenic differentiation and melatonin response of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Cell Death Dis*. 23 oct 2019;10(11):805.

92. Le Berre M, Pradeau C, Brouillard A, Coget M, Massot C, Catanzariti J-F. Do Adolescents With Idiopathic Scoliosis Have an Erroneous Perception of the Gravitational Vertical? *Spine Deform.* 2019;7(1):71-9.
93. Blecher R, Krief S, Galili T, Biton IE, Stern T, Assaraf E, et al. The Proprioceptive System Masterminds Spinal Alignment: Insight into the Mechanism of Scoliosis. *Dev Cell.* 21 2017;42(4):388-399.e3.
94. Weiss H-R, Goodall D. The treatment of adolescent idiopathic scoliosis (AIS) according to present evidence. A systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* juin 2008;44(2):177-93.
95. Pehrsson K, Larsson S, Oden A, Nachemson A. Long-term follow-up of patients with untreated scoliosis. A study of mortality, causes of death, and symptoms. *Spine.* sept 1992;17(9):1091-6.
96. Nilsson U, Lundgren KD. Long-term prognosis in idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Scand.* 1968;39(4):456-65.
97. Segreto FA, Vasquez-Montes D, Bortz CA, Horn SR, Diebo BG, Vira S, et al. Impact of presenting patient characteristics on surgical complications and morbidity in early onset scoliosis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* avr 2019;62:105-11.
98. Naeye RL. Kyphoscoliosis and cor pulmonale; a study of the pulmonary vascular bed. *Am J Pathol.* mai 1961;38:561-73.
99. Kafer ER. Idiopathic scoliosis. Mechanical properties of the respiratory system and the ventilatory response to carbon dioxide. *J Clin Invest.* juin 1975;55(6):1153-63.
100. Kotani T, Minami S, Takahashi K, Isobe K, Nakata Y, Takaso M, et al. An analysis of chest wall and diaphragm motions in patients with idiopathic scoliosis using dynamic breathing MRI. *Spine.* 1 févr 2004;29(3):298-302.
101. Caro CG, Dubois AB. Pulmonary function in kyphoscoliosis. *Thorax.* sept 1961;16:282-90.
102. Bergofsky EH, Turino GM, Fishman AP. Cardiorespiratory failure in kyphoscoliosis. *Medicine (Baltimore).* sept 1959;38:263-317.
103. De Coster A, Remacle P. [Pulmonary function in kyphoscoliosis]. *Acta Orthop Belg.* oct 1967;33(4):551-63.
104. Mankin HJ, Graham JJ, Schack J. CARDIOPULMONARY FUNCTION IN MILD AND MODERATE IDIOPATHIC SCOLIOSIS. *J Bone Joint Surg Am.* janv 1964;46:53-62.
105. Branthwaite MA. Cardiorespiratory consequences of unfused idiopathic scoliosis. *Br J Dis Chest.* oct 1986;80(4):360-9.

106. Barrios C, Pérez-Encinas C, Maruenda JI, Laguía M. Significant ventilatory functional restriction in adolescents with mild or moderate scoliosis during maximal exercise tolerance test. *Spine*. 15 juill 2005;30(14):1610-5.
107. Kesten S, Garfinkel SK, Wright T, Rebeck AS. Impaired exercise capacity in adults with moderate scoliosis. *Chest*. mars 1991;99(3):663-6.
108. Weber B, Smith JP, Briscoe WA, Friedman SA, King TK. Pulmonary function in asymptomatic adolescents with idiopathic scoliosis. *Am Rev Respir Dis*. avr 1975;111(4):389-97.
109. Divecha HM, Siddique I, Breakwell LM, Millner PA, British Scoliosis Society Members. Complications in spinal deformity surgery in the United Kingdom: 5-year results of the annual British Scoliosis Society National Audit of Morbidity and Mortality. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. avr 2014;23 Suppl 1:S55-60.
110. Reames DL, Smith JS, Fu K-MG, Polly DW, Ames CP, Berven SH, et al. Complications in the surgical treatment of 19,360 cases of pediatric scoliosis: a review of the Scoliosis Research Society Morbidity and Mortality database. *Spine*. 15 août 2011;36(18):1484-91.
111. Pahys JM, Guille JT, D'Andrea LP, Samdani AF, Beck J, Betz RR. Neurologic injury in the surgical treatment of idiopathic scoliosis: guidelines for assessment and management. *J Am Acad Orthop Surg*. juill 2009;17(7):426-34.
112. Pastorelli F, Di Silvestre M, Plasmati R, Michelucci R, Greggi T, Morigi A, et al. The prevention of neural complications in the surgical treatment of scoliosis: the role of the neurophysiological intraoperative monitoring. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. mai 2011;20 Suppl 1:S105-114.
113. Theologis AA, Crawford M, Diab M, Spinal Deformity Study Group. Ethnic Variation in Satisfaction and Appearance Concerns in Adolescents With Idiopathic Scoliosis Undergoing Posterior Spinal Fusion With Instrumentation. *Spine Deform*. avr 2018;6(2):148-55.
114. Masson E. Méthode Mézières [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/235970/methode-mezieres>
115. Callens C. Traitement rééducatif des scolioses idiopathiques non appareillées. *Datarevues17790123000880-8114* [Internet]. 24 sept 2008 [cité 10 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/183853>
116. Porte M, Patte K, Dupeyron A, Cottalorda J. La kinésithérapie dans le traitement de la scoliose idiopathique de l'adolescent : utile ou pas ?

- /data/revues/0929693X/v23i6/S0929693X16301026/ [Internet]. 19 mai 2016 [cité 10 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1056242>
117. Pham VM, Houlliez A, Carpentier A, Herbaux B, Schill A, Thevenon A. Détermination de l'influence du corset de Chêneau sur qualité de vie de l'adolescent atteint de scoliose idiopathique. *Ann Réadapt Médecine Phys.* 1 janv 2008;51(1):9-15.
 118. Masson E. Traitement chirurgical des scolioses idiopathiques [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/46680/traitement-chirurgical-des-scolioses-idiopathiques>
 119. Samdani AF, Ames RJ, Kimball JS, Pahys JM, Grewal H, Pelletier GJ, et al. Anterior vertebral body tethering for idiopathic scoliosis: two-year results. *Spine.* 15 sept 2014;39(20):1688-93.
 120. Unique en France, une chirurgie mini invasive pour corriger la scoliose aux CHU de Lyon et de Grenoble [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.reseau-chu.org/article/unique-en-france-une-chirurgie-mini-invasive-pour-corriger-la-scoliose-aux-chu-de-lyon-et-de-grenob/>
 121. medicalps. Chirurgie mini-invasive de la scoliose : le CHUGA pionnier en France [Internet]. Medicalps. 2018 [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.medicalps.eu/2018/04/17/chirurgie-mini-invasive-de-la-scoliose-le-chuga-pionnier-en-france/>
 122. Negrini S, Aulisa L, Ferraro C, Fraschini P, Masiero S, Simonazzi P, et al. Italian guidelines on rehabilitation treatment of adolescents with scoliosis or other spinal deformities. *Eur Medicophysica.* juin 2005;41(2):183-201.
 123. Canavese F, Kaelin A. Adolescent idiopathic scoliosis: Indications and efficacy of nonoperative treatment. *Indian J Orthop.* janv 2011;45(1):7-14.
 124. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):251-65.
 125. Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: /liste-des-actualites/etude-esteban-2014-2016-chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte
 126. Mehta T, Fontaine KR, Keith SW, Bangalore SS, de los Campos G, Bartolucci A, et al. Obesity and mortality: are the risks declining? Evidence from multiple prospective studies in the United States. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* août 2014;15(8):619-29.

127. Incedon E, Wake M, Hay M. Psychological predictors of adiposity: systematic review of longitudinal studies. *Int J Pediatr Obes IJPO Off J Int Assoc Study Obes.* juin 2011;6(2-2):e1-11.
128. Lau EY, Liu J, Archer E, McDonald SM, Liu J. Maternal weight gain in pregnancy and risk of obesity among offspring: a systematic review. *J Obes.* 2014;2014:524939.
129. Hemmingsson E. A new model of the role of psychological and emotional distress in promoting obesity: conceptual review with implications for treatment and prevention. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* sept 2014;15(9):769-79.
130. El-Behadli AF, Sharp C, Hughes SO, Obasi EM, Nicklas TA. Maternal depression, stress and feeding styles: towards a framework for theory and research in child obesity. *Br J Nutr.* janv 2015;113 Suppl:S55-71.
131. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* juill 2011;12(7):525-42.
132. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Sherry B, Oken E, Haines J, Kleinman K, et al. Crossing growth percentiles in infancy and risk of obesity in childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med.* nov 2011;165(11):993-8.
133. Warner M, Wesselink A, Harley KG, Bradman A, Kogut K, Eskenazi B. Prenatal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and obesity at 9 years of age in the CHAMACOS study cohort. *Am J Epidemiol.* 1 juin 2014;179(11):1312-22.
134. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr.* mars 2008;87(3):534-8.
135. Chang L, Neu J. Early factors leading to later obesity: interactions of the microbiome, epigenome, and nutrition. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* mai 2015;45(5):134-42.
136. Poitou - 2018 - Obésités génétiques diagnostic et prise en charg.pdf [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2019/3_mced95_poitou.pdf
137. Barroso I. ADCY3, neuronal primary cilia and obesity. *Nat Genet.* 2018;50(2):166-7.
138. Poitou - 2018 - Obésités génétiques diagnostic et prise en charg.pdf [Internet]. [cité 18 janv 2020]. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2019/3_mced95_poitou.pdf

139. Saeed S, Bonnefond A, Tamanini F, Mirza MU, Manzoor J, Janjua QM, et al. Loss-of-function mutations in ADCY3 cause monogenic severe obesity. *Nat Genet.* 2018;50(2):175-9.
140. Grarup N, Moltke I, Andersen MK, Dalby M, Vitting-Seerup K, Kern T, et al. Loss-of-function variants in ADCY3 increase risk of obesity and type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2018;50(2):172-4.
141. Siljee JE, Wang Y, Bernard AA, Ersoy BA, Zhang S, Marley A, et al. Subcellular localization of MC4R with ADCY3 at neuronal primary cilia underlies a common pathway for genetic predisposition to obesity. *Nat Genet.* 2018;50(2):180-5.
142. Yazdi FT, Clee SM, Meyre D. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. *PeerJ.* 2015;3:e856.
143. Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie.* oct 2012;94(10):2111-5.
144. Lönnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nat Med.* sept 1995;1(9):950-3.
145. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med.* sept 1995;1(9):953-6.
146. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1 févr 1996;334(5):292-5.
147. Banks WA. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition. *Ann N Y Acad Sci.* août 2012;1264:13-9.
148. Wauman J, Tavernier J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance. *Front Biosci Landmark Ed.* 1 juin 2011;16:2771-93.
149. Jung CH, Kim M-S. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch Pharm Res.* févr 2013;36(2):201-7.
150. Sahu M, Anamthakmakula P, Sahu A. Phosphodiesterase-3B-cAMP pathway of leptin signalling in the hypothalamus is impaired during the development of diet-induced obesity in FVB/N mice. *J Neuroendocrinol.* avr 2015;27(4):293-302.
151. Lee E, Jung DY, Kim JH, Patel PR, Hu X, Lee Y, et al. Transient receptor potential vanilloid type-1 channel regulates diet-induced obesity, insulin resistance, and leptin resistance. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* août 2015;29(8):3182-92.

152. Long L, Toda C, Jeong JK, Horvath TL, Diano S. PPAR γ ablation sensitizes proopiomelanocortin neurons to leptin during high-fat feeding. *J Clin Invest.* sept 2014;124(9):4017-27.
153. Pellemounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science.* 28 juill 1995;269(5223):540-3.
154. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med.* 16 sept 1999;341(12):879-84.
155. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA.* 27 oct 1999;282(16):1568-75.
156. Paz-Filho G, Mastronardi CA, Licinio J. Leptin treatment: facts and expectations. *Metabolism.* janv 2015;64(1):146-56.
157. Shetty GK, Matarese G, Magkos F, Moon H-S, Liu X, Brennan AM, et al. Leptin administration to overweight and obese subjects for 6 months increases free leptin concentrations but does not alter circulating hormones of the thyroid and IGF axes during weight loss induced by a mild hypocaloric diet. *Eur J Endocrinol.* août 2011;165(2):249-54.
158. Chan JL, Wong SL, Mantzoros CS. Pharmacokinetics of subcutaneous recombinant methionyl human leptin administration in healthy subjects in the fed and fasting states: regulation by gender and adiposity. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(11):753-64.
159. Ahrén B, Baldwin RM, Havel PJ. Pharmacokinetics of human leptin in mice and rhesus monkeys. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* déc 2000;24(12):1579-85.
160. Morath V, Bolze F, Schlapschy M, Schneider S, Sedlmayer F, Seyfarth K, et al. PASylation of Murine Leptin Leads to Extended Plasma Half-Life and Enhanced in Vivo Efficacy. *Mol Pharm.* 4 mai 2015;12(5):1431-42.
161. Yi X, Yuan D, Farr SA, Banks WA, Poon C-D, Kabanov AV. Pluronic modified leptin with increased systemic circulation, brain uptake and efficacy for treatment of obesity. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 10 oct 2014;191:34-46.
162. Tam CS, Lecoultre V, Ravussin E. Novel strategy for the use of leptin for obesity therapy. *Expert Opin Biol Ther.* déc 2011;11(12):1677-85.

163. Yan C, Yang Y, Saito K, Xu P, Wang C, Hinton AO, et al. Meta-chlorophenylpiperazine enhances leptin sensitivity in diet-induced obese mice. *Br J Pharmacol.* juill 2015;172(14):3510-21.
164. Dodd GT, Decherf S, Loh K, Simonds SE, Wiede F, Balland E, et al. Leptin and insulin act on POMC neurons to promote the browning of white fat. *Cell.* 15 janv 2015;160(1-2):88-104.
165. Durmala J, Matusik E, Durmala J, Matusik P, Wadolowski K. The usefulness of bioelectrical body composition analysis (BIA) in the proper assessment of nutritional status in children and adolescents with idiopathic scoliosis (IS). *Scoliosis.* 18 sept 2013;8(Suppl 2):O35.
166. Matusik E, Durmala J, Matusik P, Piotrowski J. Evaluation of nutritional status of children and adolescents with idiopathic scoliosis: a pilot study. *Ortop Traumatol Rehabil.* août 2012;14(4):351-62.
167. Goodbody CM, Sankar WN, Flynn JM. Presentation of Adolescent Idiopathic Scoliosis: The Bigger the Kid, the Bigger the Curve. *J Pediatr Orthop.* janv 2017;37(1):41-6.
168. Bjerke BT, Saiyed R, Cheung ZB, Uppstrom TJ, Shifflett GD, Cunningham ME. Does adolescent obesity affect surgical presentation and radiographic outcome for patients with adolescent idiopathic scoliosis? *J Pediatr Orthop Part B.* janv 2017;26(1):53-8.
169. Gilbert SR, Savage AJ, Whitesell R, Conklin MJ, Fineberg NS. BMI and magnitude of scoliosis at presentation to a specialty clinic. *Pediatrics.* juin 2015;135(6):e1417-1424.
170. Amin RM, Raad M, Jain A, Sandhu KP, Frank SM, Kebaish KM. Increasing Body Mass Index is Associated With Worse Perioperative Outcomes and Higher Costs in Adult Spinal Deformity Surgery. *Spine.* 15 2018;43(10):693-8.
171. Abdallah DY, Jadaan MM, McCabe JP. Body mass index and risk of surgical site infection following spine surgery: a meta-analysis. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* déc 2013;22(12):2800-9.
172. Buerba RA, Fu MC, Gruskay JA, Long WD, Grauer JN. Obese Class III patients at significantly greater risk of multiple complications after lumbar surgery: an analysis of 10,387 patients in the ACS NSQIP database. *Spine J Off J North Am Spine Soc.* 1 sept 2014;14(9):2008-18.
173. Lyon ARTbrace [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://www.demauroy.net/nouveau_corset_lyonnais.htm
174. Dubousset J, Charpak G, Dorion I, Skalli W, Lavaste F, Deguise J, et al. Une nouvelle imagerie ostéo-articulaire basse dose en position debout : le système EOS. *Radioprotection.* avr 2005;40(2):245-55.

175. Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE. Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine*. 15 août 2000;25(16):2052-63.
176. Land CE, Boice JD, Shore RE, Norman JE, Tokunaga M. Breast cancer risk from low-dose exposures to ionizing radiation: results of parallel analysis of three exposed populations of women. *J Natl Cancer Inst*. août 1980;65(2):353-76.
177. Boice JD, Land CE, Shore RE, Norman JE, Tokunaga M. Risk of breast cancer following low-dose radiation exposure. *Radiology*. juin 1979;131(3):589-97.
178. Humbert L, De Guise JA, Aubert B, Godbout B, Skalli W. 3D reconstruction of the spine from biplanar X-rays using parametric models based on transversal and longitudinal inferences. *Med Eng Phys*. juill 2009;31(6):681-7.
179. Lechner R, Putzer D, Dammerer D, Liebensteiner M, Bach C, Thaler M. Comparison of two- and three-dimensional measurement of the Cobb angle in scoliosis. *Int Orthop*. mai 2017;41(5):957-62.
180. Carman DL, Browne RH, Birch JG. Measurement of scoliosis and kyphosis radiographs. Intraobserver and interobserver variation. *J Bone Joint Surg Am*. mars 1990;72(3):328-33.
181. Geijer H, Verdonck B, Beckman K-W, Andersson T, Persliden J. Digital radiography of scoliosis with a scanning method: radiation dose optimization. *Eur Radiol*. mars 2003;13(3):543-51.
182. Gross C, Gross M, Kuschner S. Error analysis of scoliosis curvature measurement. *Bull Hosp Jt Dis Orthop Inst*. 1983;43(2):171-7.
183. Gstoettner M, Sekyra K, Walochnik N, Winter P, Wachter R, Bach CM. Inter- and intraobserver reliability assessment of the Cobb angle: manual versus digital measurement tools. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. oct 2007;16(10):1587-92.
184. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr Edinb Scotl*. oct 2004;23(5):1226-43.
185. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis--part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr Edinb Scotl*. déc 2004;23(6):1430-53.
186. Sergi G, De Rui M, Stubbs B, Veronese N, Manzato E. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clin Exp Res*. août 2017;29(4):591-7.

187. Population par sexe et âge au 1er janvier [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/structure-population/population-sexe-ages/>
188. Population par sexe et groupe d'âges | Insee [Internet]. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381474>
189. Verdot C. CORPULENCE DES ENFANTS ET DES ADULTES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2015. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ESTEBAN ET ÉVOLUTION DEPUIS 2006 / CHILDREN AND ADULTS BODY MASS INDEX IN FRANCE IN 2015. RESULTS OF THE ESTEBAN STUDY AND TRENDS. :8.
190. Faulkner JA. Physiology of swimming. Res Q. mars 1966;37(1):41-54.
191. Escalada F, Marco E, Duarte E, Muniesa JM, Belmonte R, Tejero M, et al. Growth and curve stabilization in girls with adolescent idiopathic scoliosis. Spine. 15 févr 2005;30(4):411-7.
192. Escrivá D, Benet I, Burgos J, Barrios C. Adiposity-Age Distribution and Nutritional Status in Girls With Adolescent Idiopathic Scoliosis. Spine Deform. 2019;7(4):565-70.
193. Lemelin L, Haggerty J, Gallagher F. Comparaison de trois systèmes de classification du poids de l'enfant d'âge préscolaire d'une région québécoise. Sante Publique (Bucur). 29 nov 2013;Vol. 25(5):571-8.
194. Bjure J, Grimby G, Nachemson A. Correction of body height in predicting spirometric values in scoliotic patients. Scand J Clin Lab Invest. 1968;21(2):191-2.
195. Hwang SW, Samdani AF, Lonner BS, Marks MC, Bastrom TP, Betz RR, et al. A multicenter analysis of factors associated with change in height after adolescent idiopathic scoliosis deformity surgery in 447 patients. J Neurosurg Spine. mars 2013;18(3):298-302.
196. Stokes I a. F. Stature and growth compensation for spinal curvature. Stud Health Technol Inform. 2008;140:48-51.
197. Ylikoski M. Height of girls with adolescent idiopathic scoliosis. Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc. juin 2003;12(3):288-91.
198. Consenso de escoliosis idiopática del adolescente. Arch Argent Pediatr [Internet]. 1 déc 2016 [cité 19 janv 2020];114(6). Disponible sur: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2016/v114n6a34.pdf>
199. Yaman O, Dalbayrak S. Idiopathic scoliosis. Turk Neurosurg. 2014;24(5):646-57.
200. Weinstein SL, Dolan LA, Cheng JCY, Danielsson A, Morcuende JA. Adolescent idiopathic scoliosis. Lancet Lond Engl. 3 mai 2008;371(9623):1527-37.

201. Zheng Y, Dang Y, Yang Y, Sun N, Wang T, Li H, et al. A Case-Control Study of Body Composition, Prevalence, and Curve Severity of the Patients With Adolescent Idiopathic Scoliosis in the East Part of China. *Spine Deform.* 2017;5(6):374-80.
202. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reprod Camb Engl.* sept 2010;140(3):399-410.
203. Kaplowitz PB. Link between body fat and the timing of puberty. *Pediatrics.* févr 2008;121 Suppl 3:S208-217.
204. He Q, Karlberg J. Bmi in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height. *Pediatr Res.* févr 2001;49(2):244-51.
205. Denzer C, Weibel A, Muche R, Karges B, Sorgo W, Wabitsch M. Pubertal development in obese children and adolescents. *Int J Obes* 2005. oct 2007;31(10):1509-19.
206. Vignolo M, Naselli A, Di Battista E, Mostert M, Aicardi G. Growth and development in simple obesity. *Eur J Pediatr.* avr 1988;147(3):242-4.
207. Davison KK, Susman EJ, Birch LL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9. *Pediatrics.* avr 2003;111(4 Pt 1):815-21.
208. Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* mars 1999;23(3):260-71.
209. Kreitschmann-Andermahr I, Suarez P, Jennings R, Evers N, Brabant G. GH/IGF-I regulation in obesity--mechanisms and practical consequences in children and adults. *Horm Res Paediatr.* 2010;73(3):153-60.
210. Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Boux de Casson F, Rouleau S, Coutant R. The insulin-like growth factor-I response to growth hormone is increased in prepubertal children with obesity and tall stature. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2007;92(2):629-35.
211. Argente J, Caballo N, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Chowen JA, et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short- and long-term weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab.* juill 1997;82(7):2076-83.
212. @@112058@@ : La détermination de l'âge osseux à des fins médico-légales, que faire ? - EM|consulte [Internet]. [cité 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/module/displayarticle/article/162303/impression/vue5>
213. Berst MJ, Dolan L, Bogdanowicz MM, Stevens MA, Chow S, Brandser EA. Effect of knowledge of chronologic age on the variability of pediatric bone age determined using the Greulich and Pyle standards. *AJR Am J Roentgenol.* févr 2001;176(2):507-10.

214. Bull RK, Edwards PD, Kemp PM, Fry S, Hughes IA. Bone age assessment: a large scale comparison of the Greulich and Pyle, and Tanner and Whitehouse (TW2) methods. *Arch Dis Child.* août 1999;81(2):172-3.
215. King DG, Steventon DM, O'Sullivan MP, Cook AM, Hornsby VP, Jefferson IG, et al. Reproducibility of bone ages when performed by radiology registrars: an audit of Tanner and Whitehouse II versus Greulich and Pyle methods. *Br J Radiol.* sept 1994;67(801):848-51.
216. Kamtsiuris P, Atzpodien K, Ellert U, Schlack R, Schlaud M. [Prevalence of somatic diseases in German children and adolescents. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* juin 2007;50(5-6):686-700.
217. Cilli K, Tezeren G, Taş T, Bulut O, Oztürk H, Oztemur Z, et al. [School screening for scoliosis in Sivas, Turkey]. *Acta Orthop Traumatol Turc.* déc 2009;43(5):426-30.
218. Daruwalla JS, Balasubramaniam P, Chay SO, Rajan U, Lee HP. Idiopathic scoliosis. Prevalence and ethnic distribution in Singapore schoolchildren. *J Bone Joint Surg Br.* mars 1985;67(2):182-4.
219. Lowe TG. Scheuermann's disease. *Orthop Clin North Am.* juill 1999;30(3):475-87, ix.
220. Wenger DR, Frick SL. Scheuermann kyphosis. *Spine.* 15 déc 1999;24(24):2630-9.
221. Ristolainen L, Kettunen JA, Heliövaara M, Kujala UM, Heinonen A, Schlenzka D. Untreated Scheuermann's disease: a 37-year follow-up study. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* mai 2012;21(5):819-24.
222. Scheuermann Kyphosis: Background, Pathophysiology, Etiology. 9 nov 2019 [cité 19 janv 2020]; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/1266349-overview>
223. Murray PM, Weinstein SL, Spratt KF. The natural history and long-term follow-up of Scheuermann kyphosis. *J Bone Joint Surg Am.* févr 1993;75(2):236-48.
224. Scoles PV, Latimer BM, Digiovanni BF, Vargo E, Bauza S, Jellema LM. Vertebral alterations in Scheuermann's kyphosis. *Spine.* mai 1991;16(5):509-15.
225. Fotiadis E, Kenanidis E, Samoladas E, Christodoulou A, Akritopoulos P, Akritopoulou K. Scheuermann's disease: focus on weight and height role. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* mai 2008;17(5):673-8.
226. Lonner BS, Toombs CS, Husain QM, Sponseller P, Shufflebarger H, Shah SA, et al. Body Mass Index in Adolescent Spinal Deformity: Comparison of Scheuermann's Kyphosis,

- Adolescent Idiopathic Scoliosis, and Normal Controls. *Spine Deform.* juill 2015;3(4):318-26.
227. Upasani VV, Caltoun C, Petcharaporn M, Bastrom T, Pawelek J, Marks M, et al. Does obesity affect surgical outcomes in adolescent idiopathic scoliosis? *Spine.* 1 févr 2008;33(3):295-300.
228. Bezalel T, Carmeli E, Been E, Kalichman L. Scheuermann's disease: current diagnosis and treatment approach. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2014;27(4):383-90.
229. Yaman O, Dalbayrak S. Kyphosis and review of the literature. *Turk Neurosurg.* 2014;24(4):455-65.
230. Uysal E, Paksoy Y, Koplay M, Nayman A, Gumus S. Effects of body mass index, mesenteric and abdominal subcutaneous adipose tissue on the spinopelvic parameters. *Wien Klin Wochenschr.* déc 2015;127(23-24):935-41.
231. Ganju A. Isthmic spondylolisthesis. *Neurosurg Focus.* 15 juill 2002;13(1):E1.
232. McNeill G, Fowler PA, Maughan RJ, McGaw BA, Fuller MF, Gvozdanovic D, et al. Body fat in lean and overweight women estimated by six methods. *Br J Nutr.* mars 1991;65(2):95-103.
233. Wells JC, Fuller NJ, Dewit O, Fewtrell MS, Elia M, Cole TJ. Four-component model of body composition in children: density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models. *Am J Clin Nutr.* mai 1999;69(5):904-12.
234. Lazzer S, Boirie Y, Meyer M, Vermorel M. [Which alternative method to dual-energy X-ray absorptiometry for assessing body composition in overweight and obese adolescents?]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* juill 2005;12(7):1094-101.
235. Rehm J, Germann T, Akbar M, Pepke W, Kauczor H-U, Weber M-A, et al. 3D-modeling of the spine using EOS imaging system: Inter-reader reproducibility and reliability. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171258.
236. 2015TOU31608.pdf [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1003/1/2015TOU31608.pdf>
237. McEvoy MP, Grimmer K. Reliability of upright posture measurements in primary school children. *BMC Musculoskelet Disord.* 29 juin 2005;6:35.
238. Propst-Proctor SL, Bleck EE. Radiographic determination of lordosis and kyphosis in normal and scoliotic children. *J Pediatr Orthop.* juill 1983;3(3):344-6.

239. Smith AJ, O'Sullivan PB, Beales DJ, de Klerk N, Straker LM. Trajectories of childhood body mass index are associated with adolescent sagittal standing posture. *Int J Pediatr Obes IJPO Off J Int Assoc Study Obes.* juin 2011;6(2-2):e97-106.
240. La cyphose de l'adolescent et de l'adulte. :19.
241. Wojtys EM, Ashton-Miller JA, Huston LJ, Moga PJ. The association between athletic training time and the sagittal curvature of the immature spine. *Am J Sports Med.* août 2000;28(4):490-8.
242. Jalai CM, Diebo BG, Cruz DL, Poorman GW, Vira S, Buckland AJ, et al. The impact of obesity on compensatory mechanisms in response to progressive sagittal malalignment. *Spine J Off J North Am Spine Soc.* 2017;17(5):681-8.
243. Louvi A, Grove EA. Cilia in the CNS: the quiet organelle claims center stage. *Neuron.* 24 mars 2011;69(6):1046-60.
244. Ishikawa H, Marshall WF. Ciliogenesis: building the cell's antenna. *Nat Rev Mol Cell Biol.* avr 2011;12(4):222-34.
245. CILIA: before and after | Cilia | Full Text [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://ciliajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13630-017-0046-8>
246. Basu B, Brueckner M. Cilia multifunctional organelles at the center of vertebrate left-right asymmetry. *Curr Top Dev Biol.* 2008;85:151-74.
247. Pazour GJ, Witman GB. The vertebrate primary cilium is a sensory organelle. *Curr Opin Cell Biol.* févr 2003;15(1):105-10.
248. Rosenbaum JL, Witman GB. Intraflagellar transport. *Nat Rev Mol Cell Biol.* nov 2002;3(11):813-25.
249. Mitchison HM, Valente EM. Motile and non-motile cilia in human pathology: from function to phenotypes. *J Pathol.* janv 2017;241(2):294-309.
250. Braun DA, Hildebrandt F. Ciliopathies. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 1 mars 2017;9(3).
251. Powles-Glover N. Cilia and ciliopathies: classic examples linking phenotype and genotype-an overview. *Reprod Toxicol Elmsford N.* sept 2014;48:98-105.
252. Lessieur EM, Song P, Nivar GC, Piccillo EM, Fogerty J, Rozic R, et al. Ciliary genes *arl13b*, *ahi1* and *cc2d2a* differentially modify expression of visual acuity phenotypes but do not enhance retinal degeneration due to mutation of *cep290* in zebrafish. *PLoS One.* 2019;14(4):e0213960.

253. Fine-Tuning Motile Cilia and Flagella: Evolution of the Dynein Motor Proteins from Plants to Humans at High Resolution [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5100056/>
254. Mariman ECM, Vink RG, Roumans NJT, Bouwman FG, Stumpel CTRM, Aller EEJG, et al. The cilium: a cellular antenna with an influence on obesity risk. *Br J Nutr.* août 2016;116(4):576-92.
255. Vaisse C, Reiter JF, Berbari NF. Cilia and Obesity. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. juill 2017 [cité 20 janv 2020];9(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495057/>
256. Garcia-Gonzalo FR, Reiter JF. Scoring a backstage pass: mechanisms of ciliogenesis and ciliary access. *J Cell Biol.* 11 juin 2012;197(6):697-709.
257. Baker K, Beales PL. Making sense of cilia in disease: the human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 nov 2009;151C(4):281-95.
258. Leitch CC, Zaghoul NA, Davis EE, Stoetzel C, Diaz-Font A, Rix S, et al. Hypomorphic mutations in syndromic encephalocele genes are associated with Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet.* avr 2008;40(4):443-8.
259. Chennen K, Scerbo MJ, Dollfus H, Poch O, Marion V. [Bardet-Biedl syndrome: cilia and obesity - from genes to integrative approaches]. *Med Sci MS.* nov 2014;30(11):1034-9.
260. Guemez-Gamboa A, Coufal NG, Gleeson JG. Primary cilia in the developing and mature brain. *Neuron.* 7 mai 2014;82(3):511-21.
261. Mok CA, Héon E, Zhen M. Ciliary dysfunction and obesity. *Clin Genet.* janv 2010;77(1):18-27.
262. Oh EC, Vasanth S, Katsanis N. Metabolic regulation and energy homeostasis through the primary Cilium. *Cell Metab.* 6 janv 2015;21(1):21-31.
263. Sen Gupta P, Prodromou NV, Chapple JP. Can faulty antennae increase adiposity? The link between cilia proteins and obesity. *J Endocrinol.* déc 2009;203(3):327-36.
264. Marion V, Stoetzel C, Schlicht D, Messaddeq N, Koch M, Flori E, et al. Transient ciliogenesis involving Bardet-Biedl syndrome proteins is a fundamental characteristic of adipogenic differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 10 févr 2009;106(6):1820-5.
265. The primary cilium undergoes dynamic size modifications during adipocyte differentiation of human adipose stem cells. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637533>
266. Han YM, Kang GM, Byun K, Ko HW, Kim J, Shin M-S, et al. Leptin-promoted cilia assembly is critical for normal energy balance. *J Clin Invest.* mai 2014;124(5):2193-7.

267. Kang GM, Han YM, Ko HW, Kim J, Oh BC, Kwon I, et al. Leptin Elongates Hypothalamic Neuronal Cilia via Transcriptional Regulation and Actin Destabilization. *J Biol Chem.* 17 juill 2015;290(29):18146-55.
268. Rahmouni K, Fath MA, Seo S, Thedens DR, Berry CJ, Weiss R, et al. Leptin resistance contributes to obesity and hypertension in mouse models of Bardet-Biedl syndrome. *J Clin Invest.* 1 avr 2008;118(4):1458-67.
269. Davenport JR, Watts AJ, Roper VC, Croyle MJ, van Groen T, Wyss JM, et al. Disruption of intraflagellar transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease. *Curr Biol CB.* 18 sept 2007;17(18):1586-94.
270. Seo S, Guo D-F, Bugge K, Morgan DA, Rahmouni K, Sheffield VC. Requirement of Bardet-Biedl syndrome proteins for leptin receptor signaling. *Hum Mol Genet.* 1 avr 2009;18(7):1323-31.
271. Berbari NF, Pasek RC, Malarkey EB, Yazdi SMZ, McNair AD, Lewis WR, et al. Leptin resistance is a secondary consequence of the obesity in ciliopathy mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 mai 2013;110(19):7796-801.
272. Azimzadeh J, Hergert P, Delouée A, Euteneuer U, Formstecher E, Khodjakov A, et al. hPOC5 is a centrin-binding protein required for assembly of full-length centrioles. *J Cell Biol.* 6 avr 2009;185(1):101-14.
273. Dantas TJ, Daly OM, Conroy PC, Tomas M, Wang Y, Lalor P, 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.
274. 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.* août 2011;19(8):865-9.
275. Chang Z, Chen P-Y, Chuang Y-J, Akhtar R. Zebrafish as a model to study bone maturation: Nanoscale structural and mechanical characterization of age-related changes in the zebrafish vertebral column. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2018;84:54-63.
276. Santoriello C, Zon LI. Hooked! Modeling human disease in zebrafish. *J Clin Invest.* juill 2012;122(7):2337-43.
277. Ellis K, Bagwell J, Bagnat M. Notochord vacuoles are lysosome-related organelles that function in axis and spine morphogenesis. *J Cell Biol.* 4 mars 2013;200(5):667-79.
278. Hassan A, Parent S, Mathieu H, Zaouter C, Molidperee S, Bagu ET, et al. Adolescent idiopathic scoliosis associated POC5 mutation impairs cell cycle, cilia length and centrosome protein interactions. *PloS One.* 2019;14(3):e0213269.

279. Acaroglu E, Akel I, Alanay A, Yazici M, Marcucio R. Comparison of the melatonin and calmodulin in paravertebral muscle and platelets of patients with or without adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 15 août 2009;34(18):E659-663.
280. Latafski M, Danielewicz-Bromberek A, Fatyga M, Latafska M, Kröber M, Zwolak P. Current insights into the aetiology of adolescent idiopathic scoliosis. *Arch Orthop Trauma Surg*. oct 2017;137(10):1327-33.
281. Song Z, Wang Y, Zhang F, Yao F, Sun C. Calcium Signaling Pathways: Key Pathways in the Regulation of Obesity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 5 juin 2019 [cité 21 janv 2020];20(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600289/>
282. Zhuang Q, Li J, Wu Z, Zhang J, Sun W, Li T, et al. Differential proteome analysis of bone marrow mesenchymal stem cells from adolescent idiopathic scoliosis patients. *PLoS One*. 22 avr 2011;6(4):e18834.
283. Drivas TG, Bennett J. CEP290 and the primary cilium. *Adv Exp Med Biol*. 2014;801:519-25.
284. Bae SH, Goh TS, Kim DS, Lee JS. Leptin in adolescent idiopathic scoliosis - A meta-analysis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 4 sept 2019;
285. Westlake CJ, Baye LM, Nachury MV, Wright KJ, Ervin KE, Phu L, et al. Primary cilia membrane assembly is initiated by Rab11 and transport protein particle II (TRAPP II) complex-dependent trafficking of Rabin8 to the centrosome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 févr 2011;108(7):2759-64.
286. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 12 févr 2015;518(7538):197-206.
287. van Vliet-Ostapchouk JV, den Hoed M, Luan J, Zhao JH, Ong KK, van der Most PJ, et al. Pleiotropic effects of obesity-susceptibility loci on metabolic traits: a meta-analysis of up to 37,874 individuals. *Diabetologia*. oct 2013;56(10):2134-46.
288. Irigoín F, Badano JL. Keeping the balance between proliferation and differentiation: the primary cilium. *Curr Genomics*. juin 2011;12(4):285-97.
289. Ollazadeh N, Franco A, Wang D, Moreau A. Abnormalities in primary cilium of osteoblasts of adolescent idiopathic scoliosis patients. *Cilia*. 13 juill 2015;4(Suppl 1):P6.
290. Hayes M, Naito M, Daulat A, Angers S, Ciruna B. Ptk7 promotes non-canonical Wnt/PCP-mediated morphogenesis and inhibits Wnt/ β -catenin-dependent cell fate decisions during vertebrate development. *Dev Camb Engl*. avr 2013;140(8):1807-18.

291. Park TJ, Mitchell BJ, Abitua PB, Kintner C, Wallingford JB. Dishevelled controls apical docking and planar polarization of basal bodies in ciliated epithelial cells. *Nat Genet.* juill 2008;40(7):871-9.
292. Borovina A, Superina S, Voskas D, Ciruna B. Vangl2 directs the posterior tilting and asymmetric localization of motile primary cilia. *Nat Cell Biol.* avr 2010;12(4):407-12.
293. 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.* 1 janv 2014;19:379-407.
294. Cheng JC, Qin L, Cheung CS, Sher AH, Lee KM, Ng SW, et al. Generalized low areal and volumetric bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* août 2000;15(8):1587-95.
295. Cheung CSK, Lee WTK, Tse YK, Lee KM, Guo X, Qin L, et al. Generalized osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis--association with abnormal pubertal growth, bone turnover, and calcium intake? *Spine.* 1 févr 2006;31(3):330-8.
296. Lam TP, Hung VWY, Yeung HY, Tse YK, Chu WCW, Ng BKW, et al. Abnormal bone quality in adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study on 635 subjects and 269 normal controls with bone densitometry and quantitative ultrasound. *Spine.* 1 juill 2011;36(15):1211-7.
297. Abnormal functional responses of osteoblasts to leptin in adolescent idiopathic scoliosis | *Scoliosis and Spinal Disorders* | Full Text [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://scoliosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-7161-10-S1-O6>
298. Liang G, Gao W, Liang A, Ye W, Peng Y, Zhang L, et al. Normal leptin expression, lower adipogenic ability, decreased leptin receptor and hyposensitivity to Leptin in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *PLoS One.* 2012;7(5):e36648.
299. Roszkowska-Gancarz M, Jonas M, Owczarz M, Kurylowicz A, Polosak J, Franek E, et al. Age-related changes of leptin and leptin receptor variants in healthy elderly and long-lived adults. *Geriatr Gerontol Int.* mars 2015;15(3):365-71.
300. 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.* 10 juin 2016;352(6291):1341-4.
301. Wang WJ, Yeung HY, Chu WC-W, Tang NL-S, Lee KM, Qiu Y, et al. Top theories for the etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop.* févr 2011;31(1 Suppl):S14-27.

302. Postural instability in early-stage idiopathic scoliosis in adolescent girls. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21304436>
303. Nault M-L, Allard P, Hinse S, Le Blanc R, Caron O, Labelle H, et al. Relations between standing stability and body posture parameters in adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*. 1 sept 2002;27(17):1911-7.
304. Hawasli AH, Hullar TE, Dorward IG. Idiopathic scoliosis and the vestibular system. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. févr 2015;24(2):227-33.
305. Simoneau M, Richer N, Mercier P, Allard P, Teasdale N. Sensory deprivation and balance control in idiopathic scoliosis adolescent. *Exp Brain Res*. avr 2006;170(4):576-82.
306. Grivas TB, Savvidou OD, Vasiliadis E, Psarakis S, Koufopoulos G. Prevalence of scoliosis in women with visual deficiency. *Stud Health Technol Inform*. 2006;123:52-6.
307. Catanzariti JF, Salomez E, Bruandet JM, Thevenon A. Visual deficiency and scoliosis. *Spine*. 1 janv 2001;26(1):48-52.
308. Herman R, Mixon J, Fisher A, Maulucci R, Stuyck J. Idiopathic scoliosis and the central nervous system: a motor control problem. The Harrington lecture, 1983. *Scoliosis Research Society. Spine*. févr 1985;10(1):1-14.
309. Barra J, Pérennou D. Le sens de verticalité est-il vestibulaire ? *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 1 juin 2013;43(3):197-204.
310. Protracted Development of the Proprioceptive Brain Network During and Beyond Adolescence. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 21 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733535>
311. Assaiante C, Mallau S, Jouve J-L, Bollini G, Vaugoyeau M. Do adolescent idiopathic scoliosis (AIS) neglect proprioceptive information in sensory integration of postural control? *PloS One*. 2012;7(7):e40646.
312. Mignardot J-B. Obésité et troubles du contrôle postural rôles de certaines contraintes morphologiques et sensori-motrices. :246.
313. Lajoie Y, Teasdale N, Bard C, Fleury M. Attentional demands for static and dynamic equilibrium. *Exp Brain Res*. 1993;97(1):139-44.
314. Lajoie Y, Teasdale N, Bard C, Fleury M. Upright standing and gait: are there changes in attentional requirements related to normal aging? *Exp Aging Res*. juin 1996;22(2):185-98.

315. van Dieën JH, Koppes LLJ, Twisk JWR. Postural sway parameters in seated balancing; their reliability and relationship with balancing performance. *Gait Posture*. janv 2010;31(1):42-6.
316. Wang L, Li JX, Xu DQ, Hong YL. Proprioception of ankle and knee joints in obese boys and nonobese boys. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. mars 2008;14(3):CR129-135.
317. Williams HG, Pfeiffer KA, O'Neill JR, Dowda M, McIver KL, Brown WH, et al. Motor skill performance and physical activity in preschool children. *Obes Silver Spring Md*. juin 2008;16(6):1421-6.
318. Cliff DP, Okely AD, Morgan PJ, Steele JR, Jones RA, Colyvas K, et al. Movement skills and physical activity in obese children: randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc*. janv 2011;43(1):90-100.
319. Morasso PG, Spada G, Capra R. Computing the COM from the COP in postural sway movements. *Hum Mov Sci*. 1 déc 1999;18(6):759-67.

ANNEXES

I. Lettre d'information pour patient mineur :

Réalisation d'une étude épidémiologique sur les troubles statiques rachidiens chez les adolescents en surpoids. À partir des données médicales du dossier patient.

Nous te proposons de participer à une étude dont les objectifs sont d'évaluer la présence des troubles statiques rachidiens et leurs impacts thérapeutiques chez des adolescents en situation de surpoids. Pour en savoir plus, nous t'invitons à lire ce document en entier, il contient toutes les informations nécessaires. Cette étude est réalisée par Mr Rimetz Alexandre, dans le cadre de sa thèse de médecine, et sous la direction du Dr JF Catanzariti. Si tu le souhaites, tu pourras en discuter avec le Docteur Catanzariti lors du prochain rendez-vous, et poser des questions si besoin.

Les troubles statiques du rachis de l'adolescent (comme les scoliose) touchent des milliers de patients en France. A l'adolescence, en raison de la poussée de croissance, il existe un risque d'aggravation. La cause exacte de ces troubles n'est pas connue et donc l'efficacité du traitement proposé n'est souvent que partielle. Malgré ça, on peut proposer de nombreuses possibilités pour les traiter à l'heure actuelle (kinésithérapie, corset, cure, chirurgie, ...).

Connaitre l'importance de la relation entre le poids, la taille d'un individu et ces troubles statiques du rachis permettra de cibler l'importance du dépistage et du contrôle d'un déséquilibre du poids, ainsi que de réfléchir à de nouvelles perspectives de traitement (où le corset est difficilement applicable par exemple). Il existe peu d'études à ce sujet et certaines sont contradictoires. Celle que nous voulons réaliser aujourd'hui à plusieurs objectifs :

- D'évaluer l'épidémiologie des troubles statiques rachidiens (scoliose, Scheuermann, spondylodiscite...) chez des adolescents en surpoids
- De discuter de l'origine de certaines obésités et de la scoliose (on parle actuellement de dysfonctionnement ciliaire dans les 2 cas)
- De discuter de nouveaux schémas thérapeutiques pour ces patients.

Grace à ces résultats, et à ta participation si tu le souhaites, nous espérons pouvoir adapter au mieux la prise en charge pour ces patients.

Pour participer, il suffit simplement que tu ne t'opposes pas au fait que nous utilisions les données de ton dossier médical, comme les radiographies et les bilans du kinésithérapeute.

Tu n'auras donc à subir aucun autre examen, interrogatoire, aucune autre radiographie ou autre examen d'imagerie. Nous utiliserons uniquement les résultats des examens que tu fais lors de chaque bilan de suivi de ton dos et ceux que tu as pu faire lors de ton séjour à Marc Sautelet. Les seules données que nous n'utiliserons pas sont ton nom et ton prénom. En effet, pour toute étude médicale, les données du patient sont anonymes. L'état a même créé une loi pour interdire l'utilisation de tes données personnelles si apparaissent ton nom, prénom, ou toute autre information permettant d'en déduire ton identité. C'est la loi informatique et liberté du 06 janvier 1978 modifiée. Cette loi est reprise

systématiquement à la fin de courriers de consultations que tu reçois au domicile (« Les données médicales de votre enfant recueillies lors de la consultation peuvent être utilisées, sauf opposition de votre part, à des fins de recherches médicales. Conformément à la loi informatique et liberté du 06 janvier 1978 modifiée, vous pouvez obtenir communication de ces données en contactant mon secrétariat au 03 28 80 07 75. L'anonymisation de ces données est garantie »).

Il n'y a aucune obligation de participer à cette étude et tu peux refuser sans te justifier et sans que cela altère la relation de soins existant avec l'équipe médicale. Tu n'es pas obligé de répondre tout de suite et tu peux prendre tout le temps nécessaire pour réfléchir.

En cas de non-refus, toi et/ou tes parents pourrez revenir sur votre décision et retirer ton accord à tout moment, sans avoir à te justifier et sans que cela ne modifie la qualité de tes soins. Pour cela toi ou tes parents pouvez contacter à tout moment le Docteur JF. CATANZARITI par courrier à « SSR Pédiatrique Marc Sautelet – 10 rue du Petit Boulevard – 59350 VILLENEUVE D'ASCQ », ou communiquer ton refus à Monsieur Alexandre RIMETZ au 06 31 75 86 20.

A la fin de la recherche, si tu le souhaites, tu pourras obtenir par courrier les résultats globaux de l'étude.

Tes parents n'auront à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de ta participation à cette étude. Il n'y aura pas non plus de documents administratifs à fournir ou à remplir, en dehors de ceux habituellement demandés lors de tes bilans. Enfin, tu n'auras pas besoin de venir en plus pour cette étude, puisqu'elle utilise uniquement les données médicales que nous avons recueilli lors de ta cure ou de tes bilans.

Nous te remercions d'avoir pris le temps de lire ce document en entier. Le Docteur Catanzariti reste à ta disposition pour tout complément d'information si tu le souhaites.

*Alexandre Rimetz,
Interne de Médecine Physique et de Réadaptation*

*Docteur JF Catanzariti,
Médecin Chef de Service – SSR pédiatrique Marc Sautelet*

II. Lettre d'information dédiée au parents

Lettre d'information concernant une étude sur la prévalence des troubles statiques rachidiens chez les adolescents en surpoids, leur étiopathogénie et l'implication thérapeutique à en faire.

Madame, Monsieur,

Votre enfant a été hospitalisé au centre Marc Sautelet entre le 01/01/2014 et aujourd'hui pour la réalisation d'une cure de prise en charge de l'obésité ou suivit en consultation du rachis.

Une étude est actuellement en cours afin d'évaluer la prévalence des troubles statiques rachidiens (scoliose, maladie de Scheuermann, spondylodiscite...) chez les adolescents obèses. Elle ouvrira à une discussion sur l'origine de certaines obésités et de la scoliose (on parle actuellement de dysfonctionnement ciliaire dans les 2 cas), ainsi que sur la possibilité de nouvelles prises en charge thérapeutique (les corsets étant peu efficace par exemple). Ce travail est réalisé dans le cadre de la thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine de **Mr RIMETZ Alexandre**, interne de spécialité en Médecine Physique et Réadaptation, sous la direction du **Dr JF CATANZARITI**, médecin chef de service. Cette thèse est réalisée dans le cadre du partenariat entre le Centre Marc Sautelet et le CHRU de Lille.

Quelles sont les implications pour votre enfant ?

- Les données recueillies lors de l'hospitalisation ou de la consultation de votre enfant au centre Marc Sautelet seront étudiées pour cette étude.
- Ces données seront anonymisées et en aucun cas l'identité de votre enfant ne pourra être dévoilée, ce conformément au respect du secret médical et des règles éthiques relatives à la protection des patients, énoncées dans la Déclaration d'Helsinki.
- Le suivi médical actuel de votre enfant ne sera absolument pas modifié.
- L'utilisation des données recueillies n'entraînera pas de déplacements ou de nouveaux rendez-vous médicaux pour vous ou votre enfant.
- Il n'y a bien sûr aucun risque pour votre enfant.

Quels sont les raisons de réaliser cette étude ?

Les troubles statiques du rachis de l'adolescent (comme les scolioses) touchent des milliers de patients en France, de même que le problème de santé publique qu'est le surpoids et l'obésité. A l'adolescence, en raison de la poussée de croissance, il existe un risque d'aggravation. La cause exacte de ces troubles n'est pas connue et donc l'efficacité du traitement proposé n'est souvent que partielle. Malgré ça, on peut proposer de nombreuses possibilités pour les traiter à l'heure actuelle (kinésithérapie, corset, cure, chirurgie, ...).

Connaitre l'importance de la relation entre le poids, la taille d'un individu et ces troubles statiques du rachis permettra de cibler l'importance du dépistage et du contrôle d'un déséquilibre du poids, ainsi que de réfléchir à de nouvelle perspective de traitement (où le corset est difficilement applicable par exemple). Il existe peu d'études à ce sujet et certaines sont contradictoires. Celle que nous voulons réaliser aujourd'hui à plusieurs objectifs :

- D'évaluer l'épidémiologie des troubles statiques rachidiens (scoliose, Scheuermann, spondylodiscite...) chez des adolescents en surpoids

- De discuter de l'origine de certaines obésités et de la scoliose (on parle actuellement de dysfonctionnement ciliaire dans les 2 cas)
- De discuter de nouveaux schémas thérapeutiques pour ces patients.

Grace à ces résultats, nous espérons pouvoir adapter au mieux la prise en charge pour ces patients.

Que faire pour participer à cette étude ?

Aucune démarche n'est nécessaire de votre part.

En cas de refus de participer à l'étude :

Il n'y a aucune obligation à participer à cette étude.

Pour nous faire parvenir votre refus, il vous est possible d'envoyer un courrier au centre Marc Sautelet, 10 Rue du Petit Boulevard, 59650 Villeneuve d'Ascq, à l'attention du Dr CATANZARITI.

Vous pouvez également contacter Monsieur Alexandre RIMETZ au 06 31 75 86 20.

Ce refus ne modifiera en aucun cas le suivi de votre enfant au centre Marc Sautelet.

Quand les conclusions de cette étude seront-elles disponibles ?

Même si les délais peuvent être amenés à être allongés, l'étude devrait pouvoir se terminer au mois de Mai 2020 avec les premières conclusions.

Nous restons bien sûr disponibles pour toute information complémentaire.

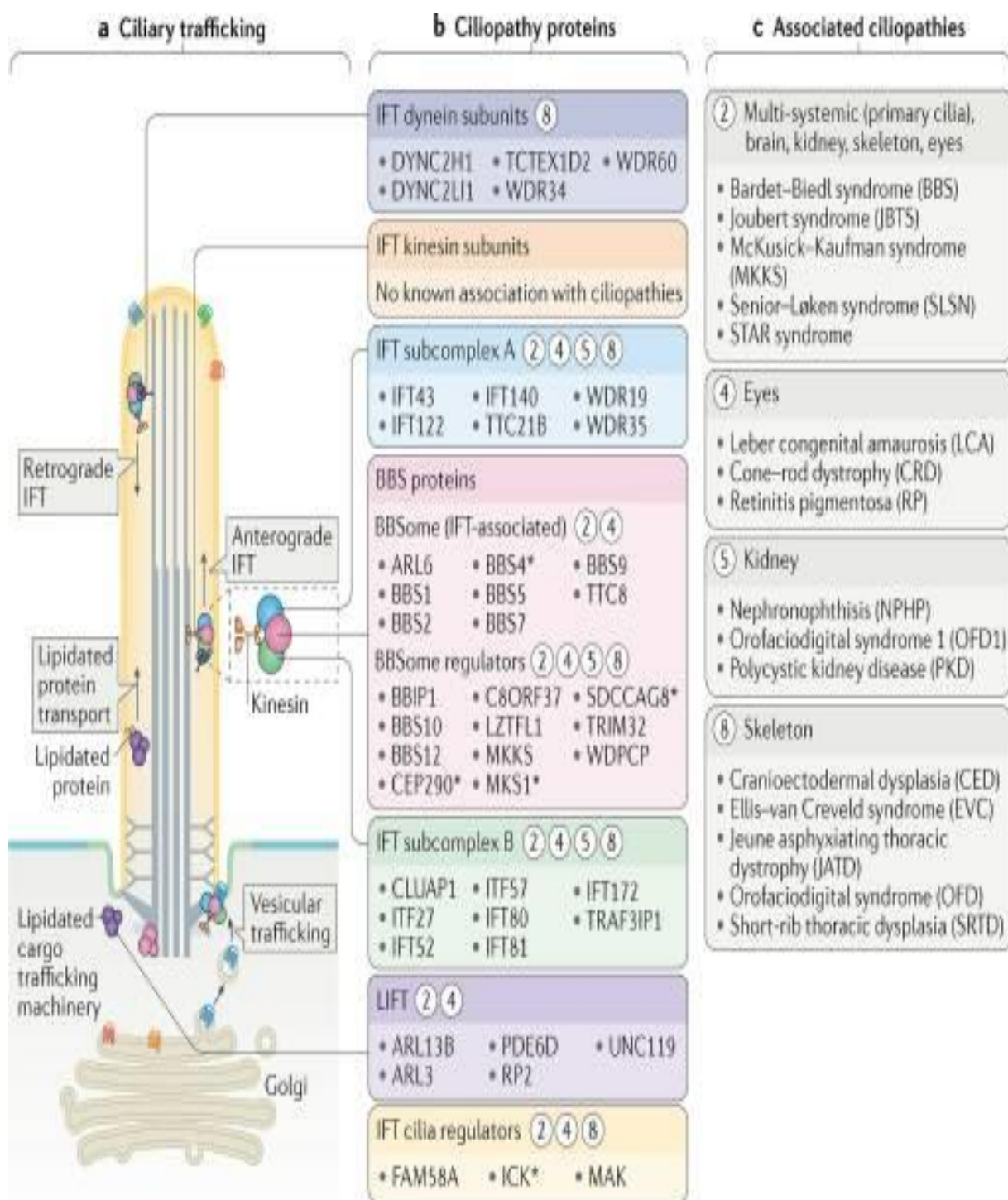
Sensibles à votre confiance, Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations respectueuses.

*Alexandre RIMETZ,
Interne de spécialité en Médecine Physique et Réadaptation.*

*Docteur JF CATANZARITI,
Médecin Chef de Service – SSR pédiatrique Marc Sautelet.*

III. Liste non exhaustive de protéines liées à la fonction ciliaire

(issue de *Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies* Jeremy F. Reiter et Michel R. Leroux)



AUTEUR : Nom : RIMETZ

Prénom : Alexandre

Date de soutenance : 19 Mars 2020

Titre de la thèse : Scoliose et Obésité

Thèse - Médecine - Lille « 2020 »

Cadre de classement : Médecine Physique et Réadaptation, Pédiatrie

DES de Médecine Physique et Réadaptation

Mots-clés : Scoliose idiopathique de l'adolescent, Prévalence, Obésité, Leptine, Ciliopathies

RESUME

Introduction : La scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) est une déformation tridimensionnelle du rachis dont l'origine est encore mal comprise et multifactorielle (génétique, hormonale, neurodéveloppementale). Sa prévalence, est estimée entre 0,4 à 5,2%. On note une prédominance féminine (sexe ratio 1/8), un faible indice de masse corporelle, une grande taille, une diminution des masses maigres et grasses. L'objectif de notre étude est d'évaluer la fréquence de la SIA dans une cohorte d'adolescents obèses. Les objectifs secondaires consistaient à caractériser ces scolioses, d'évaluer leurs répartitions anthropométriques.

Méthodes : L'étude incluait des adolescents obèses, venant pour prise de charge de l'obésité. Pour évaluer la présence de pathologies de type épiphysite de croissance, lyses isthmiques, une radiographie du rachis total était réalisée en entrée de cure. Le diagnostic de scoliose était retenu pour un angle de Cobb $>15^\circ$ afin d'éviter tout biais de mesure. La mesure de la gibbosité, les données anthropométriques, et le Risser étaient recueillis à l'entrée.

Résultats : 196 adolescents obèses, de 9 à 17 ans ont été inclus, avec un IMC moyen de 36 kg/m². La fréquence de la scoliose était de 12,24% [IC95% (8-17,6%)], pour un sexe ratio de 1/3. La scoliose était majoritairement thoraco-lombaire gauche (39%), avec un angle de Cobb moyen de 26,39° et seulement 25% de gibbosité à l'examen clinique. Les obèses scoliotiques présentaient un Risser plus bas que les sujets non scoliotiques (p=0,026) avec un potentiel évolutif marqué. Il n'existait pas de corrélation significative entre l'angle de Cobb et les paramètres anthropométriques mais une tendance à un poids (p=0,053) et un IMC (p=0,07) plus faible chez ces patients.

Conclusion : La prévalence de la SIA est plus élevée (12,24%) que dans la population générale. Depuis peu est avancé un lien de causalité entre un dysfonctionnement des cils primaires de neurones hypothalamiques ou de cellules ostéoblastiques et la déformation scoliotique. La résistance centrale à la leptine, présente dans la SIA comme dans l'obésité, pourrait alors y prendre une place centrale. Nous mettons en avant l'hypothétique place de POC5, gène de la SIA, et modulateur de l'obésité commune, à travers un défaut de signalisation de la leptine (voie Wnt-Beta-Catéine). Notre étude montre l'importance du dépistage et de la prise en charge de la SIA chez l'adolescent obèse, à l'origine de difficultés pratiques de prise en charge.

Composition du Jury :

Président : Professeur André THEVENON

Asseseurs : Professeur Dominique TURCK
Professeur Vincent TIFFREAU
Docteur Iva GUEORGUEVA

Directeur de thèse : Docteur Jean-François CATANZARITI

