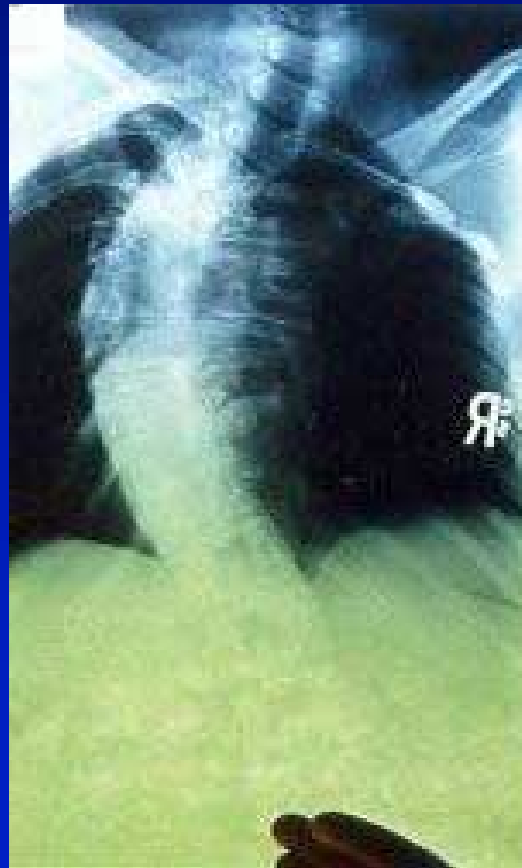
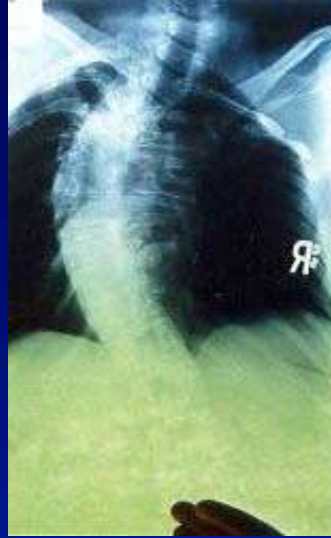


La scoliose idiopathique

Une maladie génétique?





La scoliose idiopathique

Introduction

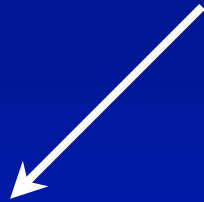
- **Facteurs génétiques**
- **Progrès en génétique moléculaire => identification de nombreux gènes mutés / protéines déficientes**
- **Aucun gène identifié à l'origine de la S.I.**
 - **Hétérogénéité génétique**
 - **Affection multifactorielle (gènes, environnement)**
 - **Familles de taille réduite**
 - ***Phénocopies***



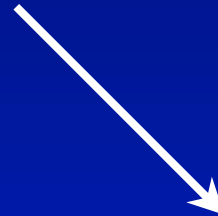
Scoliose idiopathique: définition

Skolios : sinueux

Incurvation latérale du rachis



**Attitude
scoliotique**



Scoliose structurale

Angle de courbure $> 10^\circ$

Persiste en position couchée

Rotation des corps vertébraux (gibbosité)

Pas de cause identifiable



Trait quantitatif

Scolioses : prévalences

- **Dépistage de la tuberculose (Shands 1955)**
 - 50 000 adultes : 0,2 % angle > 30°
- **Études plus récentes (Brooks 1975; Kane 1970; Rogala 1978)**
 - 1,5-3% angle > 10°
 - 0,3-0,5% angle > 20°
 - 0,2-0,3% angle > 30°

La scoliose idiopathique : une pathologie génétique? (1)

- **Formes familiales (AD pénétrance incomplète?, liée à l’X?)**
 - Faber 1935; Garland 1934
 - 40% des scoliose idiopathiques (Wynne-Davies 1968; Bonaïti 1976; Harrington 1977)
 - Jumeaux monozygotes concordants : 90% (Kesling 1997; Inoue 1998)
 - *Sex-ratio* G/F = 0,25
 - Risque pour les apparentés du 1er degré = 7%
- **Scolioses dans des syndromes génétiques**
- **Modèles murins**

La scoliose idiopathique : une pathologie génétique? (2)

- **Scolioses dans des syndromes génétiques**
 - **Pathologies neurologiques** :
 - Friedreich, amyotrophies spinales, neuropathies héréditaires...
 - **Myopathies**
 - **Anomalies de la matrice extracellulaire** :
 - Marfan, Ehlers Danlos...
 - **Pathologies osseuses et cartilagineuses** :
 - OI, neurofibromatose, ostéochondrodysplasies, anomalies de la segmentation vertébrale

Identification des gènes responsables de maladies génétiques: stratégie

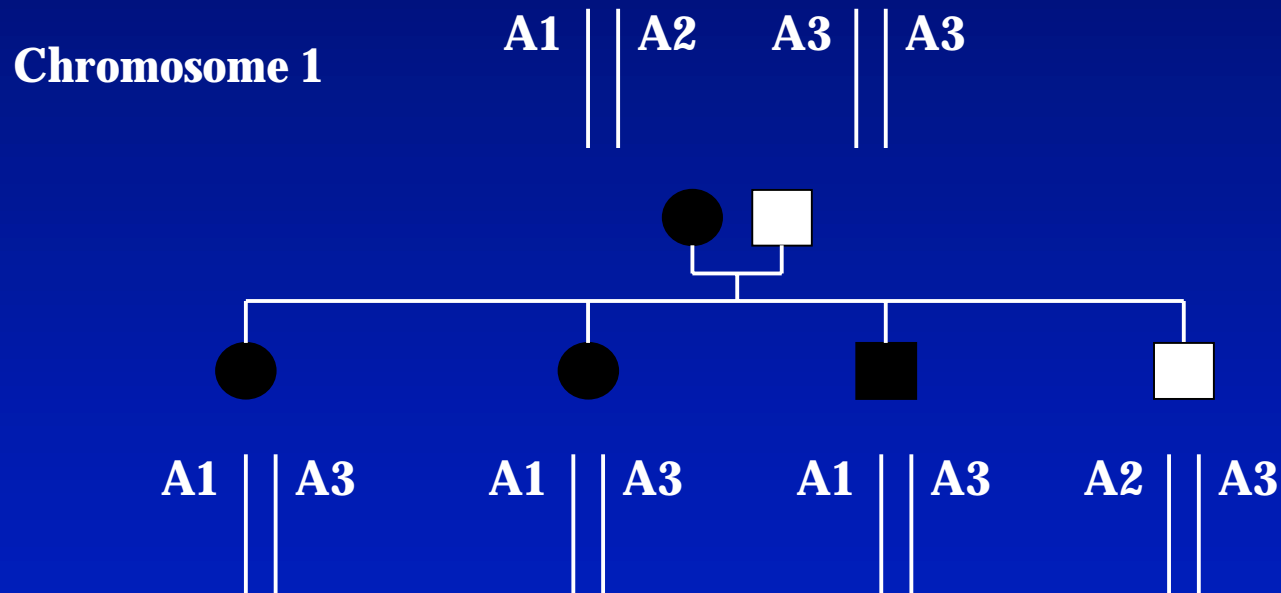
- **Localisation génétique**
 - À partir de familles comportant de nombreux individus atteints et sains
 - = Analyses de liaison génétique: génotypage puis analyses statistiques des résultats
- **Clonage positionnel (gènes candidats)**

Principes de l'analyse de liaison génétique (1)

= identifier le chromosome porteur du gène muté

Génotypage (familles multiplex) à plusieurs locus

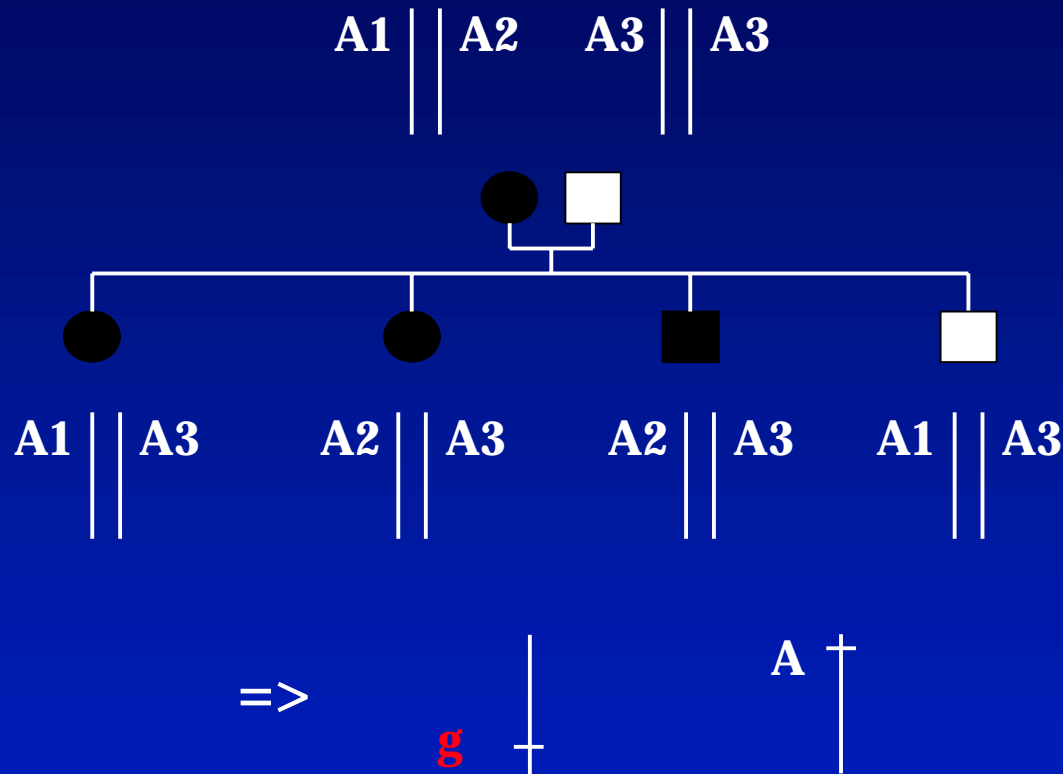
=> Marqueurs polymorphes (polymorphismes de répétition de l'ADN)



=>

A1 |
g |

Principes de l'analyse de liaison génétique (2)



Analyses statistiques des résultats du génotypage

=> Paramètres: hérédité, fréquence du gène muté, pénétrance de la maladie

=> Calcul du lod score: supérieur à 3 = liaison génétique



Scolioses idiopathiques : quel modèle d'analyse de liaison génétique?

- **Analyse de ségrégation (Axenovitch 1999) : 101 familles, 788 individus**
 - Scoliose $> 5^\circ$ pas d'évidence pour un modèle génétique
 - Scoliose $> 10^\circ$: contribution significative d'un gène majeur
 - autosomique dominant
 - pénétrance = 50% chez les femmes, 30% chez les garçons

Scolioses idiopathiques : analyses de liaison génétique (1)

C Wise et al., *Spine* 2000: 2 familles (8 et 7 individus atteints)

Chr	Famille 1			Famille 2		
	Max. NPL	P	Lod ($\theta = 0\%$)	Max. NPL	P	Lod ($\theta = 0\%$)
6p	1,42	0,020	1,245	0,478	0,223	-0,08
10q	1,60	0,019	1,555	2,02	0,033	1,01
18q	8,26	0,002	1,60	-0,732	0,984	-0,443

Scolioses idiopathiques : analyses de liaison génétique (2)

V Chan et al., *Am J Hum Genet* 2002: 7 familles originaires de Chine du Sud, province du Guangdong (25 individus atteints)

Chromosome	Lod score ($\theta = 0\%$)
19p13.3	3.63

Scolioses idiopathiques : analyses de liaison génétique (3)

L B Salehi et al., *Hum Genet* 2002: 1 famille italienne (11 individus atteints)

Chromosome	Lod score ($\theta = 0\%$)
17p11	3.20

PROJET: Localisation et identification des gènes responsables de la scoliose idiopathique

Recrutement des patients
Expertise clinique

Gestion des données cliniques
et radiologiques et collecte des prélèvements

1er temps

**Centre
des Massues**

B Biot
J-C Bernard

IEG

A Nelva
B Ravis (CIC)
C Carré (CIC)
E Robert
P Edery (UGM)

Génotypage

Analyses statistiques

2ème temps

CNG

C Bétard
M Lathrop

**Épidémiologie
INSERM U535**

P Jeannin
F Clerget

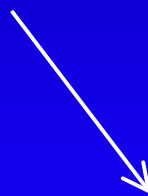
Localisation et identification des gènes responsables de la scoliose idiopathique: patients

59 familles multiplex (510 patients)



Prélèvements sanguins

Radiographie du rachis de face



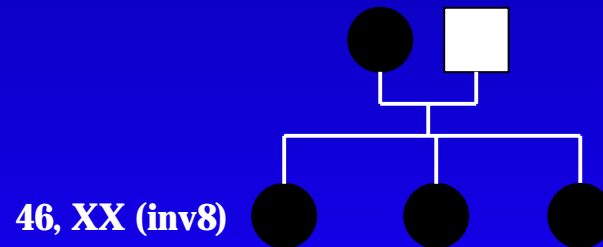
Caryotype

ADN

Lymphocytes congelés

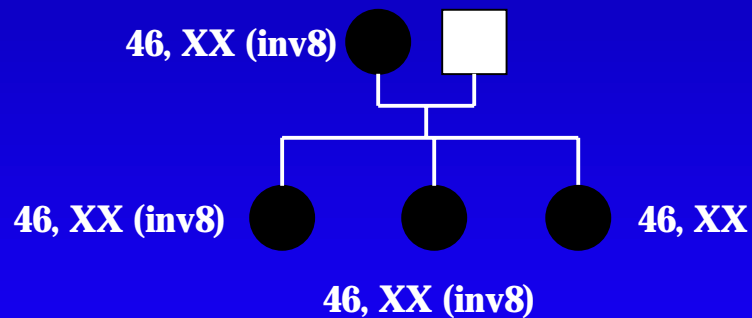
Localisation et identification des gènes responsables de la scoliose idiopathique: résultats des caryotypes (1)

- Une inversion du chromosome 8



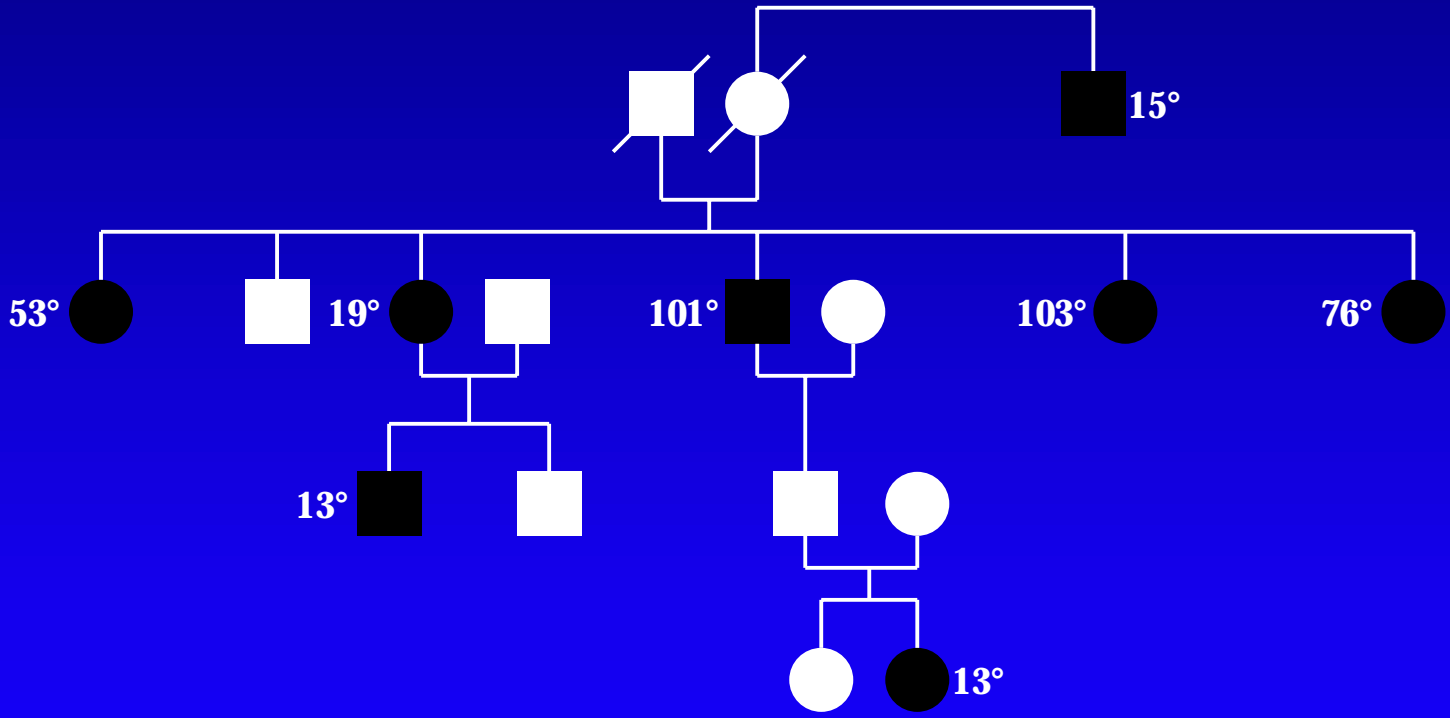
Localisation et identification des gènes responsables de la scoliose idiopathique: résultats des caryotypes (2)

- Une inversion du chromosome 8

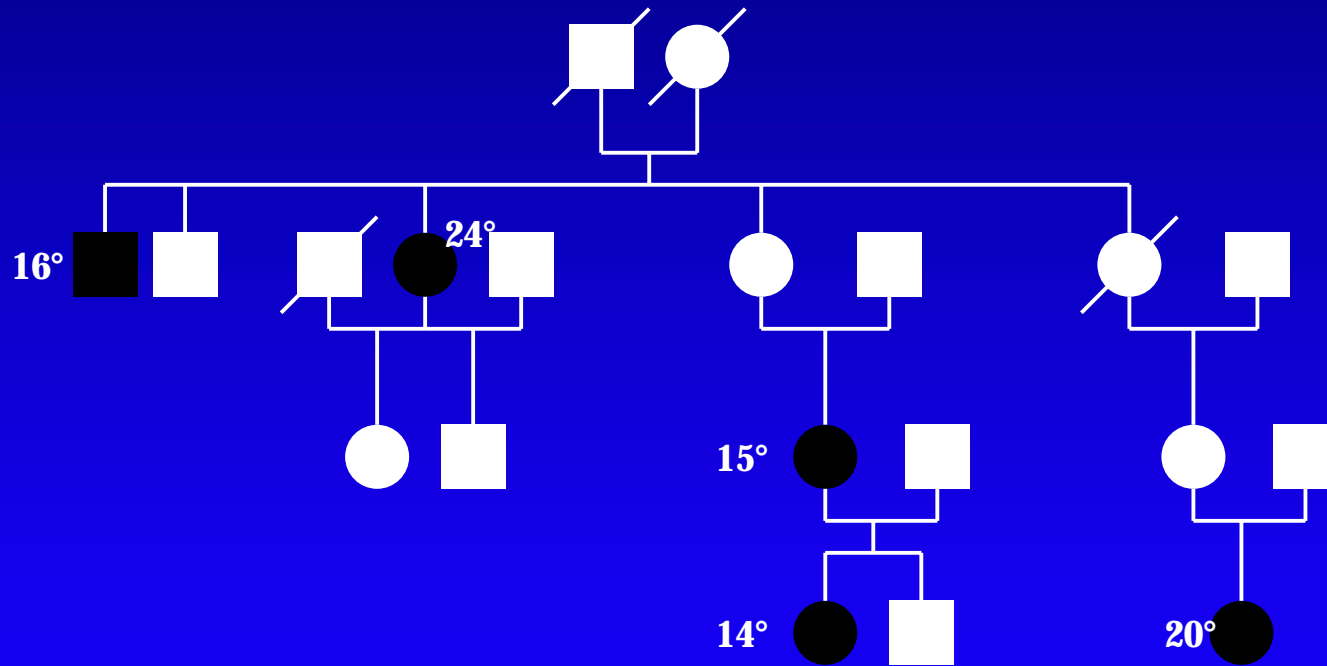


=> **Non responsable de la scoliose**

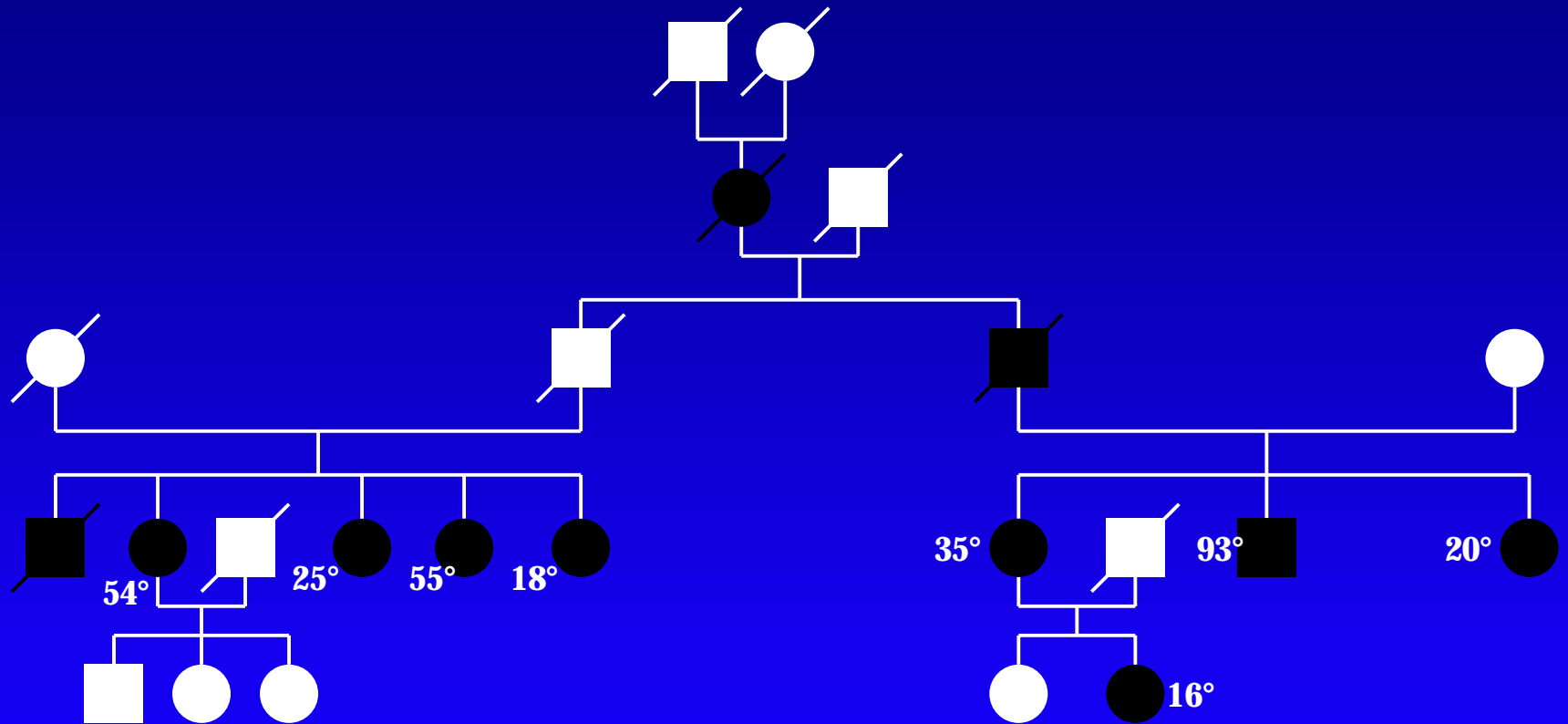
Famille 1



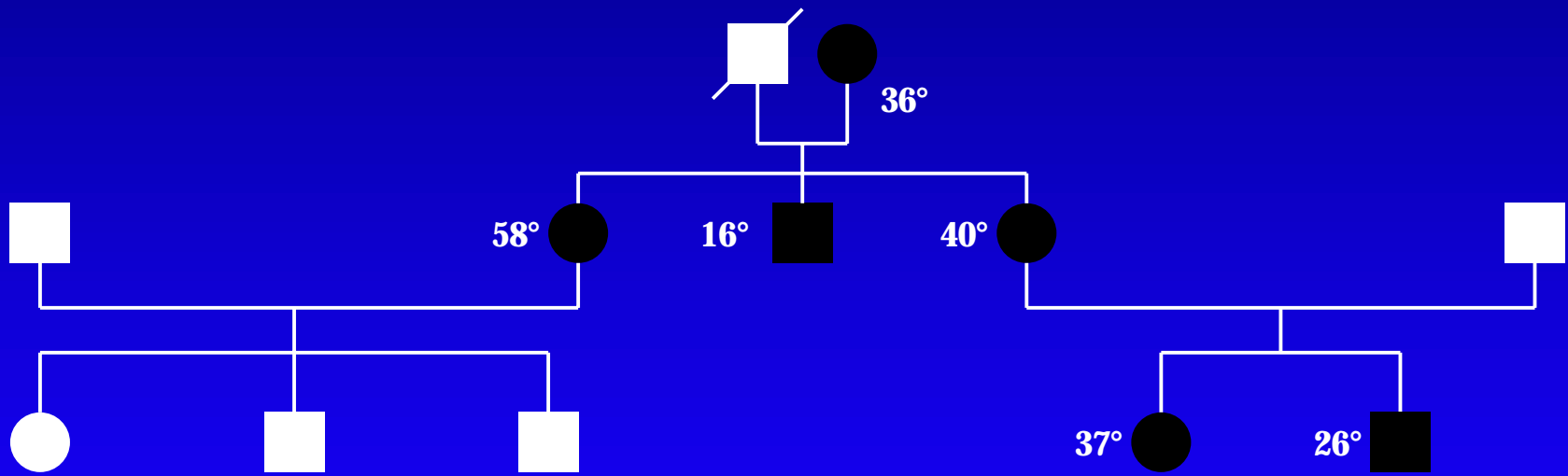
Famille 2



Famille 3



Famille 4



Localisation et identification des gènes responsables de la scoliose idiopathique: prévisions

- **Analyses de liaison génétique: 2004**
 - **Génotypage**
 - **400 marqueurs polymorphes fluorescents couvrant l'ensemble du génome, répartis tous les 10 cM**
 - **Analyses de liaison génétique**
 - **Paramétriques**
- **Études de gènes candidats: 2004-2005**

Scolioses idiopathiques : conclusions

- **Identification des gènes impliqués dans les SI => mécanismes mis en jeu**
- **Stratégies de dépistage et de prévention des SI**

Hospices Civils de Lyon

Fondation pour la Recherche Médicale

Région Rhône-Alpes (Emergence)

INSERM - Ministère de la Recherche