



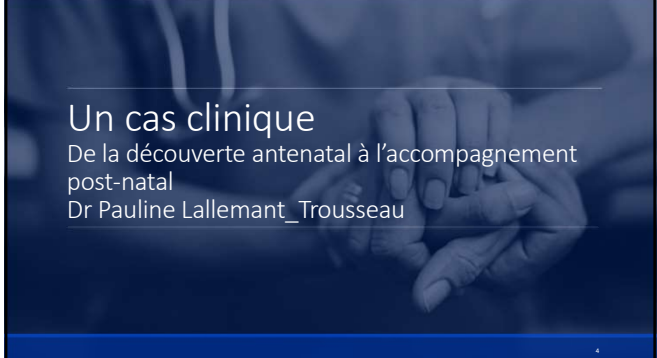
Impact des approches thérapeutiques innovantes sur la Réadaptation pédiatrique

PR CAROLE VUILLEROT
ENSEIGNEMENT DES/DIU MPR MODULE 1
4 DÉCEMBRE 2023


HCL
HOSPITAL CLINIC
DE LYON

SOFMER

Université Claude-Bernard




Un cas clinique
De la découverte antenatal à l'accompagnement post-natal
Dr Pauline Lallemand_Trousseau




Disclosures

- Investigateur principal études Novartis GT/ Roche / Sarepta
- expertise et consultant pour Roche / Biogen / Novartis GT/Ipsen
- invitations congrès : biogen / Novartis / Ipsen

Le couple



Plan



Cas clinique

La MPR pédiatrique : quelles spécificités ??

L'arrivée des Disease Modifying therapies pour révolutionner le pronostic des maladies neuromusculaires de l'enfance

Quelles nouvelles orientations de la réadaptation pédiatrique à l'ère des thérapies innovantes?

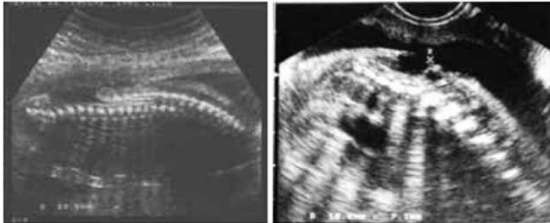
Diagnostic anténatal

Sophie (27 ans) et Charly (32 ans) en couple depuis 5 ans, attendent leur premier enfant :

- ▶ aucun antécédent particulier maternel ou paternel,
- ▶ suivi de grossesse standard,
- ▶ échographie de 2ème trimestre :

Est-ce un garçon ou une fille? ...

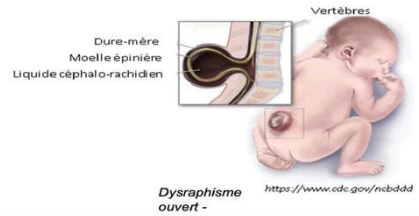
Échographie du 2ème trimestre



Définition du myéломéningocèle

Définition de dysraphisme

Toutes les anomalies de fermeture du raphé médian : de la peau au corps vertébral. Concerne : environ 1/4000 naissances.



Diagnostic

Myéломéningocèle ou dysraphisme ouvert
Echographie foetale

- ▶ Médullaire et cérébrale,
- ▶ Viscérale (reins),
- ▶ Squelettique (pied varus).



Les conséquences

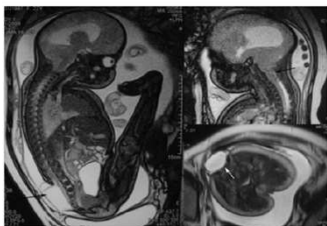
La forme la plus grave de non fermeture du tube neural :

- ▶ Myéломéningocèle
- ▶ Malformation cervico-occipitale de Chiari-Hydrocéphalie



Confirmation diagnostique

IRM foetale médullaire et cérébrale.



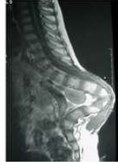
Les conséquences

- ▶ Risques vitaux néonataux
- ▶ **Atteinte médullaire** - le pronostic de déambulation dépend du niveau d'atteinte
- ▶ Troubles de la statique rachidienne,



Les conséquences

- ▶ Troubles des apprentissages
- ▶ Atteinte cérébelleuse
- ▶ Trouble de la motricité fine des membres supérieurs
- ▶ Troubles vésico-sphinctériens : risque d'insuffisance rénale



L'enfant



Quels sont les choix des parents (en France)?

Avis au près d'un centre de Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) :

- ▶ possibilité d'IMG,
- ▶ poursuite de la grossesse et accouchement dans un centre avec neurochirurgie pédiatrique,
- ▶ proposition d'une intervention neurochirurgicale anténatale.

Résultats préliminaires de l'étude PRIUM : programme de réparation in utero des myéloméningocèles
Preliminary results from the French study on prenatal repair for fetal myelomeningocele (the PRIUM study)

B. Fuzier¹, J. Dubreuil², P. Di Biase³, A. Ripstein⁴, C. Garel¹, L. Dubourd⁵, V. Froyet⁶, M. A. Mouton⁷, M. Borel⁸, J. M. Josselin⁹, M. ...

Open fetal surgery for myelomeningocele repair in France

L. Dubreuil¹, J. M. Borel², P. Di Biase³, A. Ripstein⁴, C. Garel¹, L. Dubourd⁵, V. Froyet⁶, M. A. Mouton⁷, M. Borel⁸, J. M. Josselin⁹, M. ...

Naissance

Mélo die née à 35 SA

- ▶ Taille de naissance = 2,540g
- ▶ Poids de naissance = 42 cm
- ▶ PC = 31 cm
- ▶ Cicatrice en regard du rachis lombaire propre et non bourgeonnante,
- ▶ Pieds talus bilatéraux réductibles,
- ▶ Contact normal pour le terme,
- ▶ Émission de meconium sans particularité,
- ▶ Émission d'urine régulière sans jet.

La chirurgie foetale



Grands principes de prise en charge orthopédique

Objectifs :

- ▶ Maintenir la souplesse articulaire des segments paralysés,
- ▶ Palier au déficit musculaire.

Comment ?

- ▶ Lutter contre les rétractions musculaires :
 - kinésithérapie,
 - attelles de posture nocturne +/- diurne,
 - plâtres de correction successifs,
 - chirurgie : libération des parties molles.
- ▶ Améliorer la fonction :
 - attelles courtes,
 - appareillage pelvi-pédieux,
 - fauteuil roulant manuel ou électrique.
- ▶ Prise en charge du rachis :
 - corset,
 - chirurgie.

Les sondages urinaires intermittents en pédiatrie : ETP



Prise en charge préventive

Si le couple désire d'autres enfants :

- ▶ Pour toutes les femmes :
 - ▶ prévention efficace par acide folique (0,4mg/jour) : 4 semaines en pré-conceptionnel et 8 semaines après conception.
- ▶ Si antécédents de dysraphisme ouvert dans la famille :
 - ▶ acide folique 5mg/ jour 4 semaines en pré-conceptionnel et 8 semaines après conception.

Recommandations HAS, Projet de grossesse, 2009.

Valentin M. et al., Annales d'endocrinologie, 2018.

Les lavements colorectaux à l'eau en pédiatrie : ETP

La MPR pédiatrique
Quelles spécificités ?

23

Prise en charge réadaptative

La vie de l'enfant ...

- ▶ Organiser la scolarité :
 - ▶ établissement adapté,
 - ▶ aides humaines (AVS, IDE, ...),
 - ▶ aides techniques,
- ▶ Permettre une activité physique adaptée,
- ▶ Prise en charge sociale :
 - ▶ dossier MDPH,
 - ▶ demande de 100%,
 - ▶ aides financières.

... puis de l'adolescent

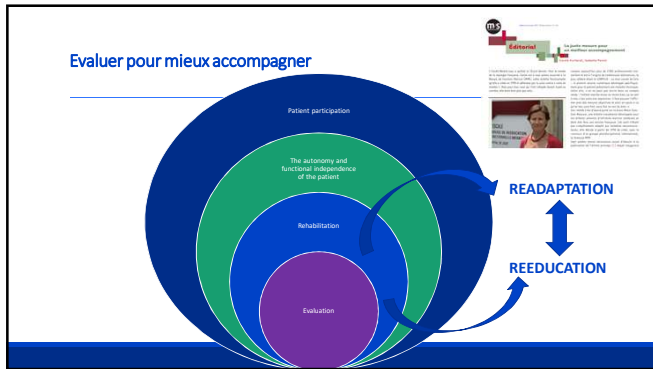
- ▶ Changement d'interlocuteur,
- ▶ Abord de la sexualité,
- ▶ Nouvelles explications.

Objectifs de l'accompagnement en MPR pédiatrique

Aider les familles à **construire un projet pour pouvoir déterminer des objectifs de PEC**

Permettre à l'enfant et à sa famille d'atteindre ses/leurs objectifs « réalistes » (en conformité avec l'évaluation médicale/paramédicale)

Permettre une participation sociale et une qualité de vie liée à la santé **aussi bonne que possible (âge adulte compris)**

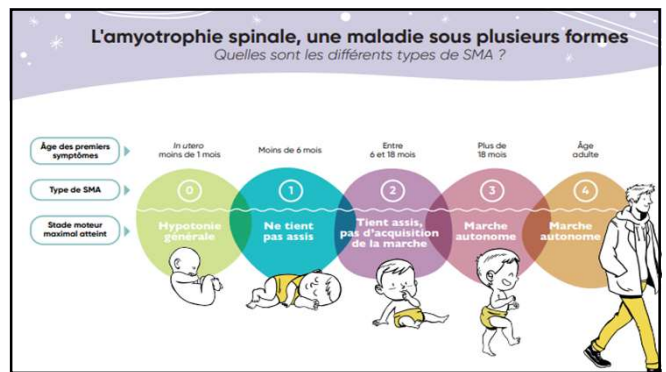


AVANT 2017

La maladie de Wernicke Hoffman forme la plus sévère d'amyotrophie spinale proximale
 Forme létale avant l'âge de 2 ans
 60% des diagnostics
 1/8000 à 10000 naissances

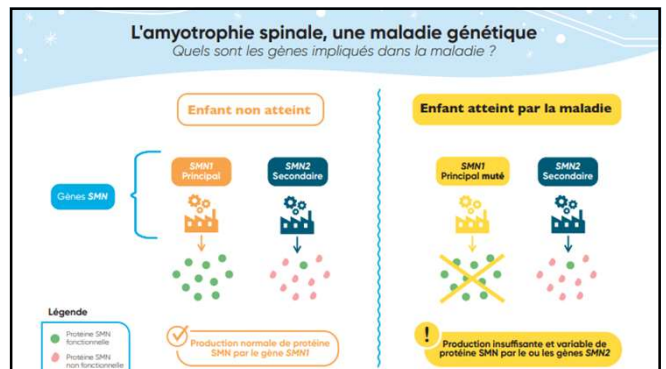
Faciliter le quotidien des enfants et de leur famille en tentant de compenser les sources de handicap

L'école



Une révolution thérapeutique !

Exemple de l'amyotrophie spinale infantile





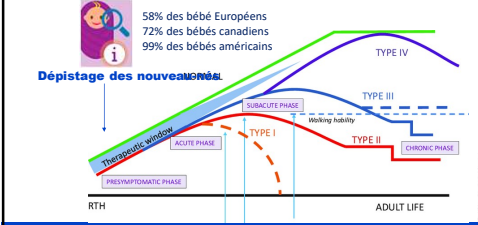
APRES 2017

APPROVED DISEASE-MODIFYING THERAPIES		
Therapy	Indication/Target	Therapeutic Approach
Zincpharm	Zinc deficiency	Enzyme replacement
Optivive	SMN2 copy number	Gene therapy
Evrysdi	SMN2 copy number	Small molecule

Une efficacité des traitements dépendants du moment de leur introduction

58% des bébé Européens
72% des bébés canadiens
99% des bébés américains

Dépistage des nouveau-nés

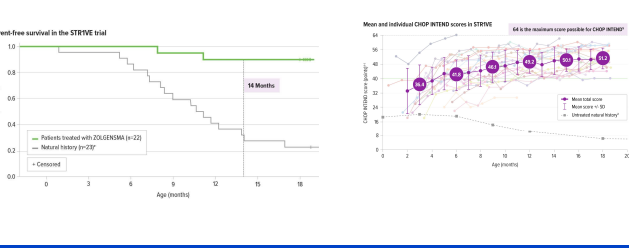


RTN ADULT LIFE

Prospective in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and trial in therapy


STRIVE: An open-label, single-arm clinical trial that demonstrated the efficacy of ZOLGENSMA¹

STRIVE was a Phase 3 trial of symptomatic patients with SMA Type 1 (N=22)^{1,2}



Event-free survival in the STRIVE trial

Mean and Individual CHOP-INTEND scores in STRIVE



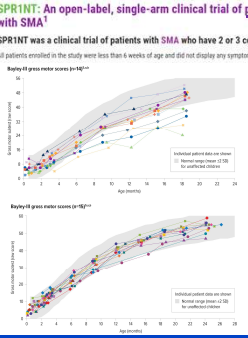
Vers des biothérapies ciblées pour toutes les maladies rares !

SPRINT: An open-label, single-arm clinical trial of presymptomatic patients with SMA¹

SPRINT was a clinical trial of patients with SMA who have 2 or 3 copies of SMN2 (N=30)^{1,2}

All patients enrolled in the study were less than 6 weeks of age and did not display any symptoms of SMA at the time of infusion¹

Dépistage des nouveau-nés



64% (9/14) des patients avec 2 copies de SMN2 évalués à la fin de l'étude avaient des performances motrices similaires à celles d'enfants du même âge.

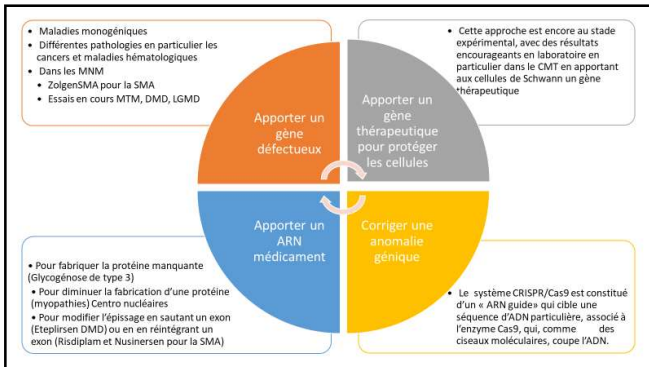
100% (10/10) des patients avec 3 copies évalués avaient des performances motrices similaires à celles d'enfants du même âge à l'âge de 24 mois.



Les biothérapies

Contrairement aux médicaments traditionnels, qui sont généralement synthétisés chimiquement, les biothérapies impliquent des **produits biologiques dérivés de sources naturelles ou fabriqués en utilisant des techniques biotechnologiques avancées**.

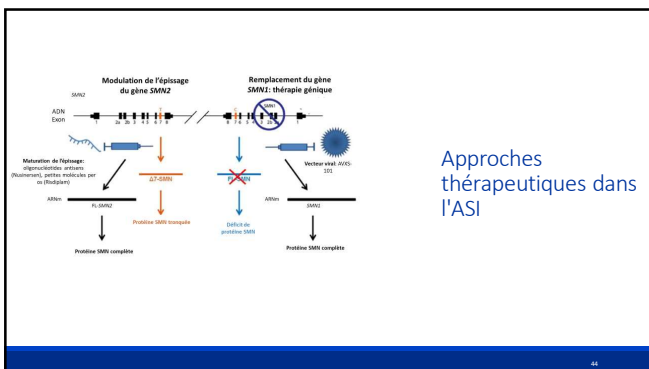
Les biothérapies offrent de nouvelles perspectives dans le domaine de la médecine personnalisée, où les traitements sont adaptés aux besoins individuels de chaque patient en fonction de leur profil génétique.



Relever les défis médicaux posés par les nouveaux phénotypes

Patients ASI non sitter

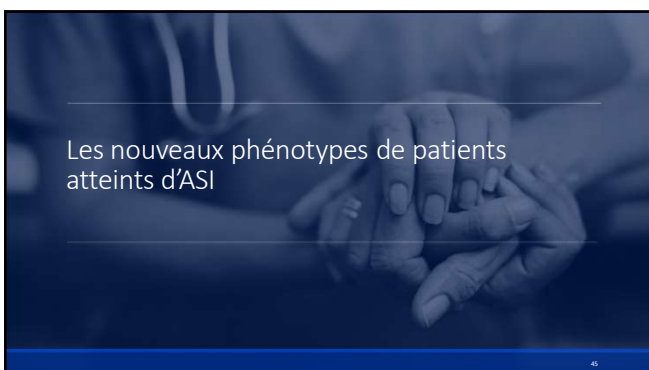
Tonus de l'axe	Hypotonie persistante malgré des progrès, tenue assise en trépidés Une tenue de tête procline asymétrique. +++
Mouvement	++ MS, peu de mouvement des MI, transferts difficile, pas d'appui sur les membres inférieurs, déplacement en PNE
Atteinte bulbaire	+++ anémie, troubles de la déglutition, troubles de la phonation
Atteinte respiratoire	Syndrôme VNI au moins 12h/jour
Rachis	Cyphoscoliose, bascule pelvicoce et axiale, déformations du tronc Bonne tolérance du Corset Gartholais
Manches et membres	luxations de hanche précoces, +/- rétraction des membres
Cognitif	TDAH, troubles des interactions sociales, retard de langage
Croissance pondérale	Lenté, petit poids +/- gastrostomie



Relever les défis médicaux posés par les nouveaux phénotypes

Patients ASI sitter

Tonus de l'axe	Une tenue assise stable, l'assise seul parfois Bonne tenue de tête
Mouvement	Mouvements des membres inférieurs, ramp, transfert, etc., se met debout, cadence de marche au stade
Atteinte bulbaire	Possibilité atteinte bulbaire secondaire pour les plus sévères (troubles de la déglutition)
Atteinte respiratoire	+/- VNI nocturne occasionnel
Rachis	Scoliose très fréquente, lombaires avec bascule oblique Très mauvaise tolérance du corset Gartholais
Manches et membres	Solubilisation progressive de hanche qui tend à Camilleron avec la verticalité Bulsaire des membres supérieurs et inférieurs interfèrent sur la fonction. population.aa
Cognitif	Possibilité mais plus rares
Croissance pondérale	Régulière, croissance en taille +++, rarement gastrostomie



Relever les défis médicaux posés par les nouveaux phénotypes

Patients ASI Walker

Tonus de l'axe	Une tenue assise stable, l'assise seul, se met debout seul +/- avec appui
Mouvement	Marche +/- court, +/- escalier, vélo léger, etc
Atteinte bulbaire	absente
Atteinte respiratoire	Absente
Rachis	Scoliose peu évolutive, moins précocité ou au moment de la perte de marche
Manches et membres	Possibilité solubilisation de hanche (unilatérale) et rétractions. +/+ à 3 copies
Cognitif	Parfait
Croissance pondérale	Régulière, tendance au surpoids

Opening a new horizon for children born with SMA

Une révolution dans les approches thérapeutiques des Maladies neuromusculaires telles que la maladie de Pompe, l'amyotrophie spinale et la dystrophie musculaire de Duchenne [Vita G 2019].

Un changement radical dans le pronostic, l'évolution clinique et les résultats de ces maladies, en d'autres termes, un changement dans leur histoire naturelle !

Neuromuscular diseases rehabilitation in the era of gene therapy
Antonio Tabacco

Neurological Sciences (2023) 41:1671–1672
https://doi.org/10.1007/s10048-023-00428-1
LETTER TO THE EDITOR

© 2023 Società Italiana di Neurologia. Tutti i diritti riservati. Questo articolo è distribuito in base ai termini di licenza di un contratto di abbonamento. L'uso non autorizzato di questo articolo è vietato. Per informazioni, visitate il sito web di Springer Nature.

Quelle(s) orientation(s) doit prendre la Réadaptation des enfants atteints de maladies neuromusculaires à l'ère des thérapies innovantes?

- INNOVATION
- TRANSLATIONNELLE
- TECHNOLOGIES
- TRANSDISCIPLINARITÉ

Neuromuscular diseases rehabilitation in the era of gene therapy
Antonio Tabacco

Neurological Sciences (2023) 41:1671–1672
https://doi.org/10.1007/s10048-023-00428-1
LETTER TO THE EDITOR

Quelles nouvelles orientations de la réadaptation pédiatrique à l'ère des thérapies innovantes?

50

Un programme de neuroréhabilitation aussi innovant que la thérapie génique !

- adopter le changement de paradigme en cours dans le domaine de la pharmacothérapie génique
- Passer d'une approche palliative et de soutien à une réadaptation neurologique fonctionnelle
- Permettre efficacement de nouvelles fonctions dans de nouveaux phénotypes et dans la nouvelle histoire des maladies
- S'adapter aux nouveaux phénotypes et avoir une approche proactive et dynamique pour répondre aux nouveaux défis des traitements

Les objectifs restent les mêmes
Améliorer l'activité et la participation des enfants atteints de maladies neuromusculaires et leur qualité de vie

Neuromuscular diseases rehabilitation in the era of gene therapy
Antonio Tabacco

Neurological Sciences (2023) 41:1671–1672
https://doi.org/10.1007/s10048-023-00428-1
LETTER TO THE EDITOR

Le programme de réadaptation fait partie intégrante de la prise en charge globale des personnes atteintes d'une maladie neuromusculaire.

51

Innover en matière d'attelles et d'orthèses

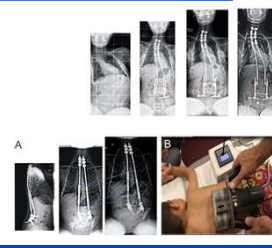
Corset en hypercorrection nocturne

Corset lombaire court de jour

Nouvelles techniques de prises de mesure

Encourager les innovations chirurgicales

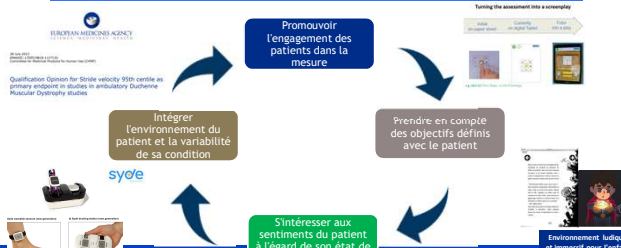
- ❑ Tiges ou guides de croissance nouvelle génération
- ❑ Travailler sur du nouveau matériel et de nouvelles techniques d'intervention précoce
- ❑ Intégrer la survie à long terme du patient dans la décision et l'indication de l'intervention chirurgicale
- ❑ chirurgie mini-invasive pour éviter une immobilisation prolongée et une perte de fonction
- ❑ Modulation de croissance pour les hanches



Proximal Femoral Screw Hemiphyseodesis in Children With Cerebral Palsy Improves the Radiographic Measures of Hip Subluxation

William W. Bellizzi, MD, MPH, Scott B. Kay, MD, MPH, and James J. McCarthy, MD, MPH, MD

Utiliser les technologies pour l'évaluation



Promouvoir l'engagement des patients dans la mesure

Intégrer l'environnement du patient et la variabilité de sa condition

Prendre en compte des objectifs définis avec le patient

S'intéresser aux sentiments du patient à l'égard de son état de santé.

Qualification Opinion for Single velocity 95th centile as primary endpoint in studies in ambulatory Duchenne Muscular Dystrophy studies

Environment ludique et immersif pour l'enfant

Translationalité dans la neuroréhabilitation

BENCH TO BEDSIDE

- ❑ Opérationnaliser les résultats de la recherche scientifique et les essais cliniques dans le domaine de la thérapie génique en résultats fonctionnels pour les patients et leurs familles
- ❑ La neuroréhabilitation peut devenir la pierre angulaire de l'optimisation des thérapies géniques

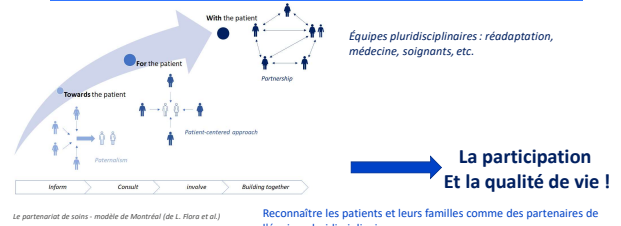
Long-term exercise-specific neuroprotection in spinal muscular atrophy-like mice

Pilot Study of an Innovative Physiotherapy in Patients With Infantile Spinal Muscular Atrophy (SMA) (ExerASIS)

Entraînement physique de 10 mois (station à haute intensité ou course à pied à faible intensité) a induit des bénéfices significatifs, en termes de résistance aux dommages musculaires, de métabolisme énergétique, de fatigue musculaire et de comportement moteur. Les deux types d'exercices ont augmenté de manière significative la survie des motoneurons, indépendamment de l'expression du SMN, et ont amélioré de manière significative les capacités d'excitabilité neuromusculaire.

This clinical trial aims to test a new physiotherapeutic approach tailored to type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy patients, based on physical training in swimming pool. This specific exercise should promote motor skills of trained patients, as we have observed in different mouse models. Patient's motor skills will be assessed using different scales including WMA and Hammersmith.

Transdisciplinarité



Équipes pluridisciplinaires : réadaptation, médecine, soignants, etc.

La participation Et la qualité de vie !

Reconnaître les patients et leurs familles comme des partenaires de l'équipe pluridisciplinaire

Le partenariat de soins - modèle de Montréal (de L. Fiora et al.)

Trabacca A, Russo I (2019) Réadaptation des enfants atteints de maladies rares : de la multidisciplinarité à l'approche transdisciplinaire. Eur J Phys Rehabil Med 55(1):136-137.



Améliorer l'autonomie et l'indépendance fonctionnelle des enfants grâce à la technologie

Conclusions

La spécificité des handicaps de l'enfance

Des défis actuels passionnants et de nombreux à venir ou la place de la MPR est à prendre

L'ASI : un modèle d'approche holistique



Mais peu de recul encore pour savoir que deviendront ces patients à l'âge adulte ...



The slide features a white background with a blue border. At the top left is the HCL logo. At the top center is the SOFMER logo. At the top right is the Filenius logo. In the center, the text "Merci pour votre attention !" is displayed above a horizontal blue line. At the bottom left is the Institut NeuroMyoGene logo. At the bottom center is the Université Claude Bernard logo. At the bottom right is the Lyon 1 logo. A small "61" is visible in the bottom right corner of the slide frame.