

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?

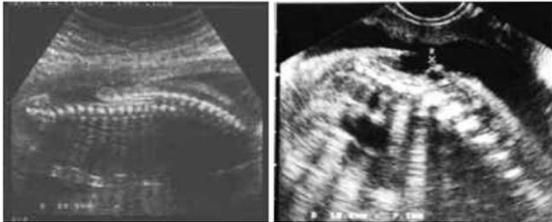
Diagnostic anténatal

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? ...

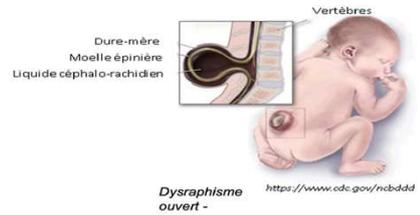
Échographie du 2ème trimestre



Définition du myéloméningocèle

Définition de dysraphisme

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



Diagnostic

Myéloméningocèle ou dysraphisme ouvert
Echographie foetale

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



Les conséquences

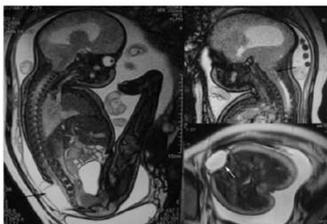
La forme la plus grave de non fermeture du tube neural :

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



Confirmation diagnostique

IRM foetale médullaire et cérébrale.



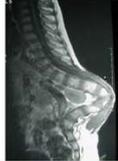
Les conséquences

- ▶ 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 myéломéningocèles
Preliminary results from the French study on prenatal repair for fetal myelomeningocele (the PRIUM study)

B. Fuzier^{1,2}, J. Dubreuil^{1,2}, P. Di Biase^{1,2}, A. Ripstein^{1,2}, C. Garel^{1,2}, L. Dubourd^{1,2}, V. Froyet^{1,2}, M. L. Mouton^{1,2}, B. Baud^{1,2}, J. M. Janssens^{1,2}

Open fetal surgery for myelomeningocele repair in France

L. Dubreuil^{1,2}, J. M. Janssens^{1,2}, P. Di Biase^{1,2}, A. Ripstein^{1,2}, C. Garel^{1,2}, L. Dubourd^{1,2}, V. Froyet^{1,2}, M. L. Mouton^{1,2}, B. Baud^{1,2}, J. M. Janssens^{1,2}

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



Chirurgie foetale in utero #PRIUM



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

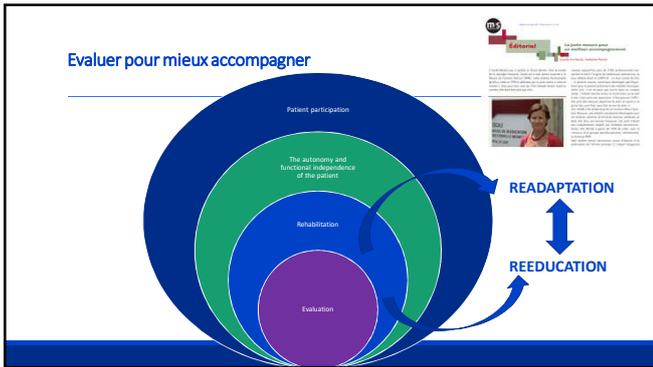
- ▶ Changement d'interlocuteur,
- ▶ Abord de la sexualité,
- ▶ Nouvelles explications.

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

RENTRÉE
6000 ENFANTS HANDICAPÉS
PRIVÉS D'ÉCOLE

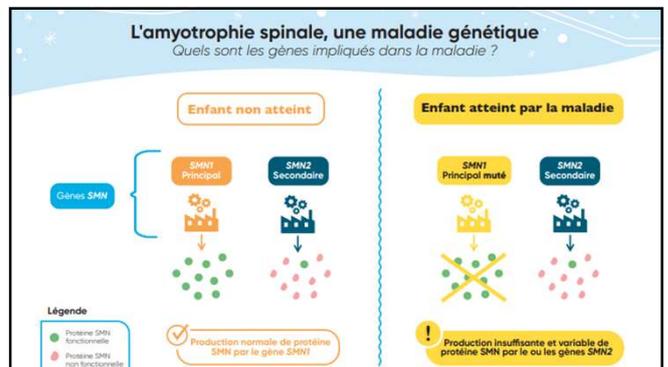
« PAS DE GLOBE !
PAS D'ÉCOLE ! »

« L'enfant n'est ni « inséré », ni « intégré », ni même « inclus » à l'école... il a simplement sa place pleine et entière ! »



Une révolution thérapeutique !

Exemple de l'amyotrophie spinale infantile





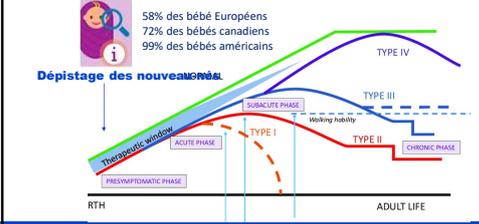
APRES 2017

APPROVED DISEASE-MODIFYING THERAPIES		
Therapy	Indication/Phase	Therapeutic Approach
Zolgensma	SMN2 copy number dependent	Gene therapy
Spinraza	SMN2 copy number dependent	Antisense oligonucleotide
Evrysdi	SMN2 copy number dependent	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



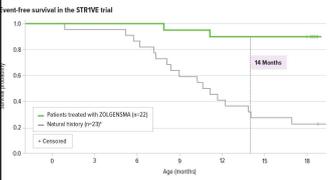
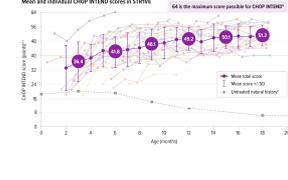
RTN

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}

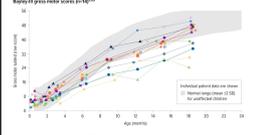

Vers des biothérapies ciblées pour toutes les maladies rares !

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.

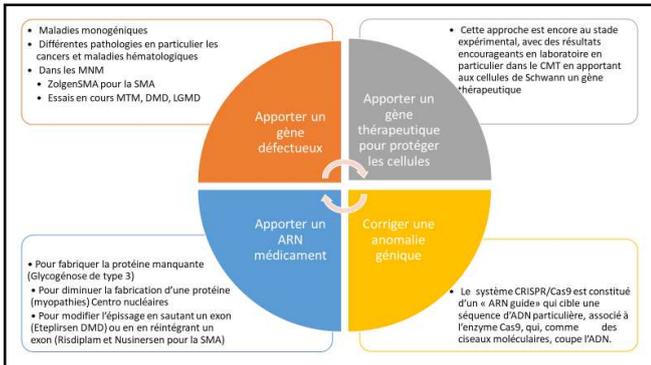
100% (10/10) des patients avec 3 copies évalués avaient des performances motrices similaires à celles d'enfants du même âge à l'âge de 24 mois.



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**.

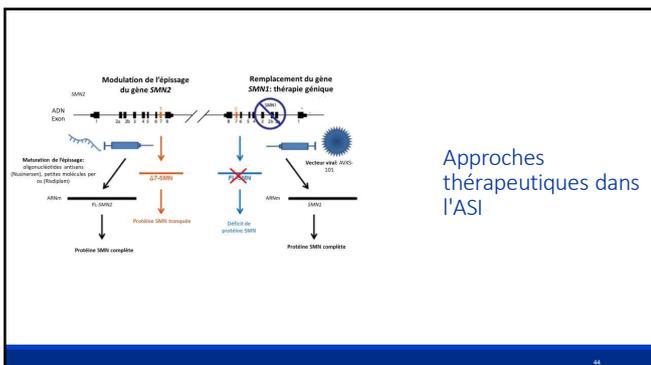
Les biothérapies offrent de nouvelles perspectives dans le domaine de la médecine personnalisée, où les traitements sont adaptés aux besoins individuels de chaque patient en fonction de leur profil génétique.



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 PRÉ
Atteinte bulbaire	+++ anémie, troubles de la déglutition, troubles de la phonation
Atteinte respiratoire	Syndrôme VNI au moins 12h/jour
Rachis	Cyphoscoliose, basale précoce et sévère, déformations du tronc Bonne tolérance du Corset Garthoff
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	V/- VNI nocturne occasionnel
Rachis	Scoliose très fréquente, lombaire avec bascule oblique Très mauvaise tolérance du corset Garthoff
Manches et membres	Subluxation progressive de hanche qui tend à Camellioner avec la verticalité Bulaxation des membres supérieurs et inférieurs interfèrent sur la fonction. population. a
Cognitif	Possibilité mais plus rares
Croissance pondérale	Régulière, croissance en taille ++, rarement gastrostomie



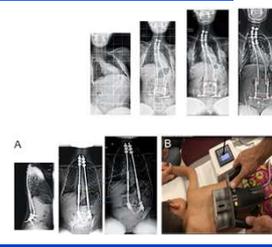
Relever les défis médicaux posés par les nouveaux phénotypes

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 Pédaler avec
Atteinte bulbaire	absente
Atteinte respiratoire	Absente
Rachis	Scoliose peu évolutive, moins précocité ou au moment de la perte de marche
Manches et membres	Possibilité subluxation de hanche (unilatérale) et rétractions. ++ à 3 copies
Cognitif	Parfait
Croissance pondérale	Régulière, tendance au surpoids

Encourager les innovations chirurgicales

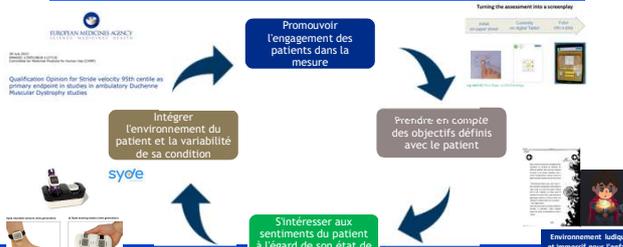
- ❑ Tiges ou guides de croissance nouvelle génération
- ❑ Travailler sur du nouveau matériel et de nouvelles techniques d'intervention précoce
- ❑ Intégrer la survie à long terme du patient dans la décision et l'indication de l'intervention chirurgicale
- ❑ chirurgie mini-invasive pour éviter une immobilisation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

Wilson W. Rodriguez, MD, Scott B. Kay, MD, and James J. McCarthy, MD, MChD, FRCR

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

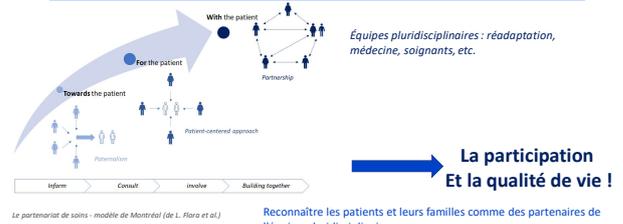
- ❑ Opérationnaliser les résultats de la recherche scientifique et les essais cliniques dans le domaine de la thérapie génique en résultats fonctionnels pour les patients et leurs familles
- ❑ La neuroréhabilitation peut devenir la pierre angulaire de l'optimisation des thérapies géniques

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) (ExerASI)

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.

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 number "61" is located at the bottom center of the slide.

HCL

SOFMER

Filenius

Merci pour votre attention !

Institut NeuroMyoGene

Université Claude Bernard

Lyon 1

61