

Place de la MPR pédiatrique dans la prise en charge des Maladies Osseuses Constitutionnelles

Véronique FORIN

*Unité pédiatrique de Médecine Physique et de Réadaptation
Filière OSCAR*

veronique.forin@aphp.fr



Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders:

2015 Revision *Am J Med Genet Part A* 167A:2869–2892

42 groupes – 364 gènes

1. **FGFR3 chondrodysplasia group:** **Achondroplasia – Hypochondroplasia**

Incidence: 1/10 000 à 1/30 000



2. Type 2 collagen group

3. Type 11 collagen group

4. Sulphation disorders group

5. Perlecan group

6. Aggrecan group

7. Filamin group and related disorders **syndrome de Larsen** (prévalence Europe: 1/250 000 NN vivant-AD-FLNB)

...



10. Multiple epiphyseal dysplasia and pseudoachondroplasia group

11. Metaphyseal dysplasias

Kozlowski Type and Metatropic Dysplasia TRPV4

12. Spondylometaphyseal dysplasias (SMD)

13. Spondylo-epi-(meta)-physeal dysplasias (SE(M)D)

14. Severe spondylodysplastic dysplasias

...



Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders:

2015 Revision *Am J Med Genet Part A* 167A:2869–2892

42 groupes – 364 gènes

20. Dysplasias with multiple joint dislocations

...

23. Osteopetrosis and related disorders



...

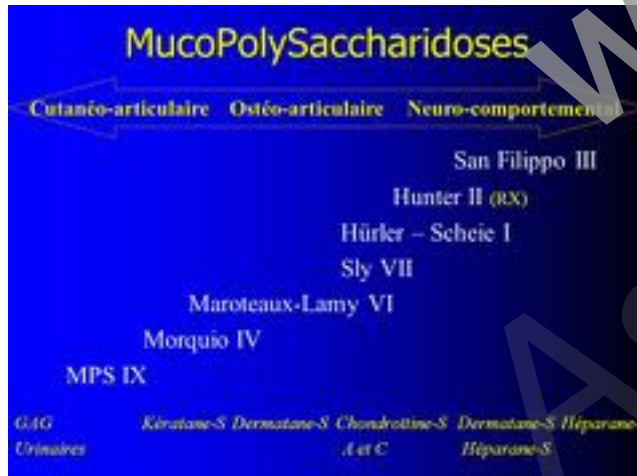
25. Osteogenesis imperfecta and decreased bone density group

...



27. Lysosomal Storage Diseases with Skeletal Involvement: MPS I, II, III, IV... (Hurler/Hurler Scheie/Scheie, Sanfilippo, Morquio...)

- Déficit enzymatique responsable de l'accumulation lysosomale dans tous les tissus de mucopolysaccharides spécifiques du type de déficit enzymatique – enzymothérapie pour certaines MPS
- Atteintes orthopédiques – régression psychomotrice – troubles cognitifs – atteintes osseuses douloureuses (BPs?)



Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders:
2015 Revision *Am J Med Genet Part A* 167A:2869–2892
 42 groupes – 364 gènes

...

29. Disorganized development of skeletal components group

**Fibro-dysplasie ossifiante
 Albright**

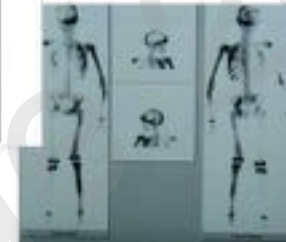
1/ 2 000 000-gène ACVR1-sporadique
 ossification hétéro topique progressive



NF1



Dysplasie Fibreuse /McCune



30. Overgrowth (tall stature) syndromes with skeletal involvement

Marfan (1/5000-AD-fibrilline 1-chr15 FBN1-chr3 TGFB2)



Sotos (croissance excessive, macrocéphalie, visage caractéristique, difficultés variables d'apprentissage – 75%gène NSD1)

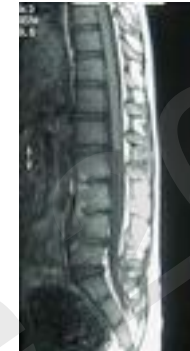
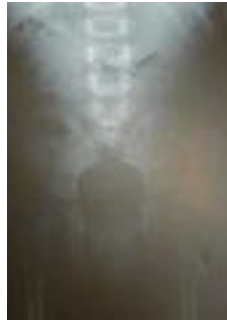


Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders:
2015 Revision *Am J Med Genet Part A* 167A:2869–2892
42 groupes – 364 gènes



...
35. Dysostoses with predominant vertebral with and without costal involvement

- **Triade de Currarino**: agénésie sacrée partielle/totale + MAR + “kyste présacré” (ménéngocèle ant./tératome-hamartome)



- **Klippel-Feil (1-9/100 000)**: fusion cervicale congénitale extensive et/ou une mobilité excessive du segment mobile non fusionné - risque

médullaire



- ...
38. Brachydactylies (with extraskeletal manifestations)
39. Limb hypoplasia–reduction defects group
40. Ectrodactyly with and without other manifestations
41. Polydactyly-Syndactyly-Triphalangism group
42. Defects in joint formation and synostoses

Ce qui veut dire en MPR pédiatrique! HUMILITE mais faire valoir sa SPECIFICITE!

- **Pathologies complexes multi-organes rares voire très exceptionnelles**

- suivi interdisciplinaire coordonné - MPR souvent oubliée, interpellée tardivement
- importance de la consultation génétique

- **En MPR pédiatrique**

- connaître les MOC les plus fréquentes, y penser, s'informer : rôle des CRMR ++
- collaborer avec les spécialistes concernés en terme de dc, évolution et traitement
- implications diagnostiques: scoliose, torticolis, troubles sphinctériens, fractures répétées, tr respiratoires...
- implications thérapeutiques
 - les conséquences (naturelles / iatrogènes) de la maladie
 - l'insertion des enfants en situation de handicap

- **MOC les plus fréquentes**

- Incidence ostéogénèse imparfaite: 1/10 000 à 20 000 naissances
- Incidence a/hypochondroplasie : 1/10 000 à 1/30 000 naissances

Ce qui veut dire en MPR!

Implications diagnostiques

- Anomalie de la marche
- raideurs articulaires
- Hyperlaxité
- Déformation os longs



- Scoliose/cyphose



Ce qui veut dire en MPR pédiatrique!

Implications diagnostiques

- Fractures récidivantes / Silverman
- Retard d'acquisition de la continence:
dépister le trouble- le prendre en charge



fécale

urinaire



Ce qui veut dire en MPR!

Implications thérapeutiques

Individu en croissance somatique et psychique

- **Orthopédique/neuro-orthopédique**
 - rachis / charnières
 - articulations périphériques: MK, appareillage posture/fonction ssi nécessaire
- **Neuro-sphinctérienne: atteinte rachis/moelle**
 - PEC neuro-urologique « dans les règles de l'art »
- **Respiratoire**
 - croissance thoracique / pulmonaire
 - troubles du sommeil
 - Désencombrement bronchique/alpha 300/VNI...
- **Troubles intellectuels/encéphalopathie**
 - bilan/PEC spécifiques
- **« Contrôler » les soins prodigués**
 - mobilisation art FOP, O, boiterie de moyen fessier des coxa vara



Leotard A. 2018 Diagnosis, follow-up and management of sleep disordered breathing in children with Osteogenesis Imperfecta Annals of Physical and Rehabilitation Medicine



Ce qui veut dire en MPR!

Implications thérapeutiques Réadaptation

Individu en croissance somatique et psychique

- **accessibilité/autonomie: petite taille, fatigabilité, déplacements (FRM/FRE/poussette...)**
FOP, OI, dysplasies poly-épiphysaires...
- **« polyhandicap »: installation - indolence (ortho, constipation...)** -
- **socialisation: garde - scolarisation - loisir APA ++**
- **Lien avec travailleur social: ALD30, MDPH (AVS, AEEH, PAI...)**
- **« contrôler » les dispositions mises en place: AVS, dispenses d'EPS, multiPEC...**



**Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders:
2015 Revision** *Am J Med Genet Part A* 167A:2869–2892
FGFR3 chondrodysplasia group: A - hypo chondroplasia



- Incidence: 1/10 000 à 1/30 000
- Gène responsable (1994)
 - Mutations hétérozygotes du gène **FGFR3** (chr 4p16.3) - Pénétrance complète – sévérité très variable – différents types de chondrodysplasies
 - Transmission AD - Mutation unique pour l'achondroplasie
 - Néo mutation > 85% des cas – dans l'allèle paternel – âge paternel
 - FGFR3 code pour un récepteur (R3) de facteur de croissance fibroblastique (FGF) qui s'exprime dans le cartilage de croissance (gain de fonction)
 - Ossification enchondrale perturbée: **plaque de croissance désorganisée**
 - **Diagnostic ante natal**: écho T3, biologie moléculaire

Histoire naturelle

A la naissance

- Membres courts (proximal), tronc long, thorax étroit: nanisme dysharmonieux
- Mains et doigts courts
- Taille globale conservée (47,5 cm)
- Macrocéphalie et bosses frontales (dystocie)
- Étage moyen de la face hypoplasique (défaut de croissance enchondrale de la base du crâne)



Histoire naturelle / PEC ORL pneumo

Dans la petite enfance

Troubles respiratoires/ORL

A RECHERCHER TÔT et SYSTEMATIQUEMENT

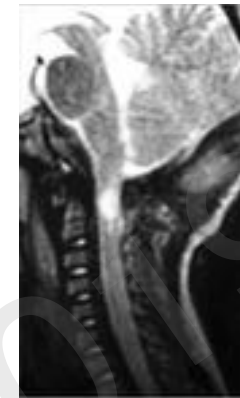
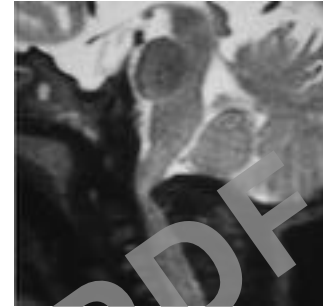


- Syndrome restrictif
- Troubles respiratoires du sommeil
 - apnées du sommeil multifactorielles
 - mort subite du tout petit
 - déficit neuro psychologique du grand enfant et de l'adulte
- Obstruction et étroitesse des VAS
 - otite séreuse - surdité

Histoire naturelle / PEC

Dans la petite enfance: hypotonie musculaire

- Sténose du trou occipital
 - IRM systématique à 6 mois - neurochirurgie



- Retard moteur
 - guidance motrice



- Cyphose thoraco lombaire en position assise



Prise en charge

Du petit nourrisson

Dépister la cyphose TL

Éviter les déformations vertébrales

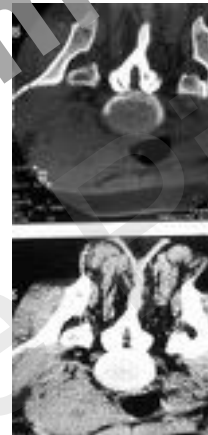
- Ne pas favoriser la station assise tant que le tonus musculaire n'est pas suffisant
- Kinésithérapie pour renforcement musculaire des muscles postérieurs du tronc
- Corset anti cyphose transitoire
- Chirurgie rare



Histoire naturelle

Grand enfant et adulte

- Varus et rotation interne des segments jambiers
- Genoux hyperlaxes
- Sténose du canal médullaire
- Lordose lombaire et flessum de hanche



Prise en charge

De l'enfant plus grand Varus et RI jambiers

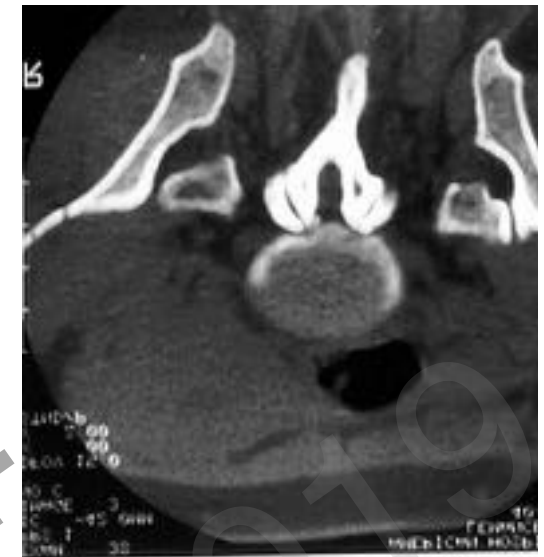


- Pas de traitement orthopédique
- Traitement chirurgical
 - après 7-8 ans
 - en concertation avec l'intéressé
 - Les 2 Mb en même temps
 - Risque de récurrence
- Buts:
 - Esthétique et fonctionnel
 - Prévention de la gonarthrose

Prise en charge

Grand adolescent - adulte
Sténose du canal médullaire

- Premiers signes: lombalgies et douleurs Mb inf
- Puis: paresthésies, faiblesse musculaire et troubles réflexes, claudication intermittente
- Traitement:
 - Médicaments anti inflammatoires
 - Kinésithérapie pour minimiser la lordose lombaire
 - Perte de poids
 - Laminectomie +/- arthrodèse lombaire chez moins d'1/3 des patients symptomatiques



Prise en charge

De l'enfant plus grand

Lordose lombaire - flessum des hanches

- Dépistage précoce et répété pendant toute la croissance
- Kinésithérapie
 - Assouplissement hanche et rachis
 - Renforcement musculaire des GF et abdominaux
- Chirurgie rare



Histoire naturelle

Grand enfant et adulte

– Petite taille progressivement évidente

- Taille finale femme: 120 cm
- Taille finale homme: 125 cm



– Surpoids progressif

- Poids final femme: 46 kg
- Poids final homme: 55 kg
- Csq sur la morbidité cardiovasculaire et articulaire



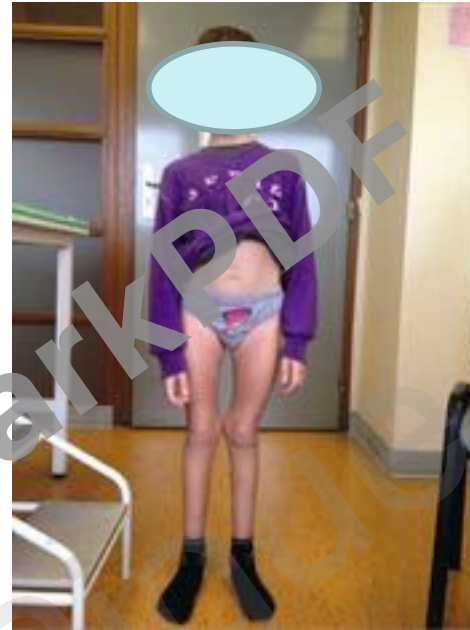
Prise en charge

Enfant – adolescent - adulte
Le surpoids

- Dépister le surpoids à tout âge
- Suivi diététique précoce et continu
- Préconiser **l'exercice physique: APA**
- Buts:
 - Esthétique et fonctionnel
 - Prévention des maladies cardiovasculaires

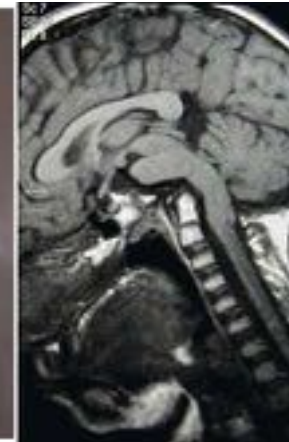
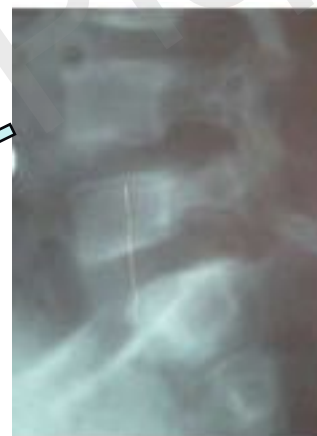
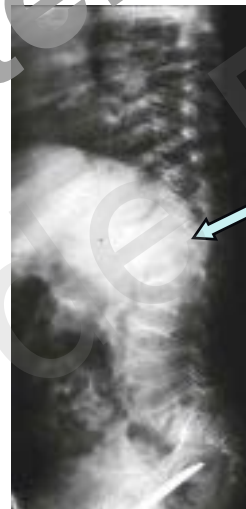
Ostéogénèse imparfaite = ostéoporose congénitale

1- faible masse osseuse: conséquences sur les os longs



Ostéogénèse imparfaite = ostéoporose congénitale

1- faible masse osseuse: conséquences sur rachis/respiration



Ostéogénèse imparfaite = ostéoporose congénitale

2- signes extra squelettiques



25. **Osteogenesis imperfecta** and decreased bone density group

Très grande hétérogénéité clinique de l'OI

Problèmes multiples, très variables d'un enfant à l'autre



**Prise en charge adaptée
à la carte
en équipe médicale et paramédicale
interdisciplinaire**

Marr C. - 2017 - Journal of Multidisciplinary Healthcare - Managing the patient with OI: a multidisciplinary approach

Prise en charge: en équipe, à la carte, interdisciplinaire

- **Fragilité osseuse** par ostéoporose congénitale et ses conséquences sur les os longs, le rachis, le thorax, et la fonction respiratoire
 - **Douleur**
 - aiguë: immobiliser une fracture / familles équipées d'**antalgiques** palier 1, 2 et 3
 - chronique: BPs - lombalgie / lyse isthmique - pseudarthrose d'une crosse
 - **Problèmes extra osseux**
 - Anomalie de la marche, mal habileté motrice et fatigabilité liées à l'insuffisance musculaire et à l'hyperlaxité articulaire
 - *Palomo T – J Pediatr 2016 (taille muscle avant bras plus faible chez enfants/ado OI p/r témoins)*
 - *Pavone - J Orthop Case Rep. 2017 - Early Motor Delay: An Outstanding, Initial Sign of Osteogenesis Imperfecta Type 1*
 - *Garman CR - J Pediatr Orthop. 2017 Gait Deviations in Children With OI Type I*
 - Dentinogenèse imparfaite, déficit auditif, saignement excessif, trouble cardiaque de l'adulte...
 - *Yepes JF - Curr Osteoporos Rep. 2017 - Dental Manifestations of Pediatric Bone Disorders.*
- **notifier l'ensemble des atteintes possibles sur la 1ère demande d'ALD**

Le traitement de l'ostéoporose repose sur le trépied "Rééducation – Chirurgie – Bisphosphonates"



Rééducation « FAIRE BOUGER » pour toutes les formes d'OI

- Marche / Déambulation / Transfert
- Guidance motrice – renforcement musculaire – proprioception
- Entraînement à l'effort: consultation « Sport et Handicap » pour sport adapté régulier
- Activité physique régulière pendant toute la vie: socialisation, entretien muscle/os et cardio-respiratoire

Mueller B et al Orphanet J. of Rare Diseases 2018

Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta



Trépied: “Rééducation – Chirurgie – Bisphosphonates”



Rééducation « FAIRE BOUGER » pour toutes les formes d’OI Place de la « Whole Body Vibration »

- système de micro-vibrations générées par la plaque vibrante
 - de basses fréquences réglables entre 20 Hz et 60 Hz et de faible amplitude (0 à 15 mm)
 - fonctionnement basé le réflexe naturel ostéo-tendineux provoquant une rapide contraction involontaire et le relâchement du muscle à une vitesse bien supérieure à l'entraînement traditionnel.
 - l'énergie des oscillations est transmise au corps, l'effet dépend de la posture adoptée, et de la partie du corps en contact avec la plaque vibrante
- **Sà-Caputo DC WBV exercise improves functional parameters in patients with OI: a systematic review with a suitable approach 2017: 3 études retenues**
 - **A specialized rehabilitation approach improves mobility in children with osteogenesis imperfecta**
53 enfants OI – 6mois de WBV – à M12, augmentation significative de GMF, périmètre de marche, BMD
Hoyer-Kuhn H et al. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2014
 - **Augmentation de la force musculaire et de la mobilité**
Semler O et al. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2007 - Semler O et al. Clin. Rehabil. 2008
 - **Therapeutic impact of low amplitude high frequency whole body vibrations on the osteogenesis imperfecta mouse bone**
amélioration des propriétés mécaniques os, diminution de la résorption et augmentation de la formation osseuse
Vanleene M et al. Bone. 2013

Réadaptation pour toutes les formes d'OI

Travail inter disciplinaire à la carte

- **Assistante sociale** pour faire connaître aux familles leurs droits ALD 30, MDPH, AEEH...
- **Intégration**
 - **en crèche/assistante maternelle**: contact avec le pédiatre de crèche/ médecin de PMI
 - **scolaire**: contact médecin scolaire / projet d'accueil individualisé
 - déambulation, accessibilité, AVS (systématique?), PAI: CAT si fracture, installation par rapport à la petite taille, faiblesse des membres supérieur, fatigabilité, 1/3 temps supplémentaire...
 - mise en place **d'outil informatique** dans les formes sévères
- **Ergothérapeute**
 - Évaluation: autonomie, préopératoire du membre supérieur...
 - Adaptation: aménagement du **domicile** pour optimiser l'autonomie dans la vie quotidienne

Le traitement de l'ostéoporose est interdisciplinaire

Trépied "Rééducation – Chirurgie - Bisphosphonates"

- **Chirurgie pour pallier la fragilité osseuse:**

- « armer » les os longs
- corriger l'axe des os longs
- prendre en charge le rachis

Indication d'**arthrodèse** « **précoce** » précédée d'une traction halo quand

- Aggravation de la fonction respiratoire
- Perte de la taille assise en cours de croissance
- Progression de la déformation

Janus GJ Eur Spine J 2000

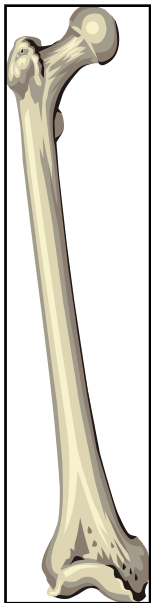


- **Stratégie médico chirurgicale bisphosphonate / chirurgie**

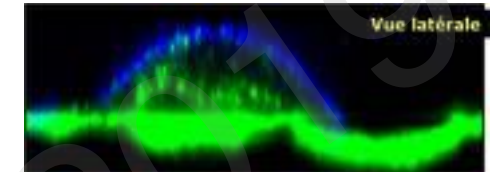
- Qui commence?

L'action des amino-bisphosphonates dépend de la liaison au minéral osseux et des effets sur les ostéoclastes

Liaison au minéral osseux



Concentration sur les sites de résorption osseuse



Libération et transit intracellulaire pendant la résorption OC

Apoptose OC et perte de la fonction résorbative



INDICATIONS DU TRAITEMENT par bisphosphonates (BPs)

Formes cliniques sévères uniquement: consensus international



- Plus de 3 fractures, vertèbre y compris, pour des traumatismes bénins dans les deux années précédentes
- Ou déformation d'un os long nécessitant une correction chirurgicale
- Atteinte de la morphologie vertébrale avec ou sans trouble statique rachidien

(Pas d'indication sur la BMD)

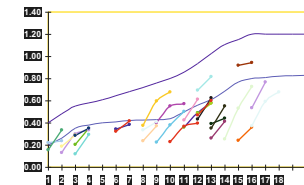


RESULTATS DU TRAITEMENT par bisphosphonates chez l'enfant OI

Résultats identiques pour tous les BPs IV (pamidronate / zolédronate)

- Glorieux FH 1998 N Engl J Med
- Rauch F 2005 Annals of medicine
- Glorieux FH 2008 Poster Su-P067 ECTS
- Palomo T 2015 JBMR
- Biggin A 2017 Curr Osteoporos Rep. Long-Term Bisphosphonate Therapy in OI

- Augmentation de densité minérale osseuse vertébrale lombaire
- Diminution de l'incidence des fractures – ré expansion des tassements vertébraux pdt période de croissance
At baseline, 35% of vertebra were affected by compression fractures, whereas only 6% of vertebra appeared compressed at the last evaluation (p < 0.001)
- Diminution des marqueurs osseux de résorption
- Disparition des douleurs chroniques
- Augmentation des performances physiques et de la force musculaire
- Amélioration de la vitesse de croissance et de la qualité de vie patients/familles
- **Les effets des BPs sont amplifiés par le processus de la croissance**
Moira S 2008 Rev Endocr Metab Desord



Augmentation du volume d'os spongieux de 46%

Rauch F. 2002 J. Clin. Invest - Rauch F 2005 J Bone Miner R



← S1 - Cure 0
cyphose T6-L3: 55°

traitement par BPs IV

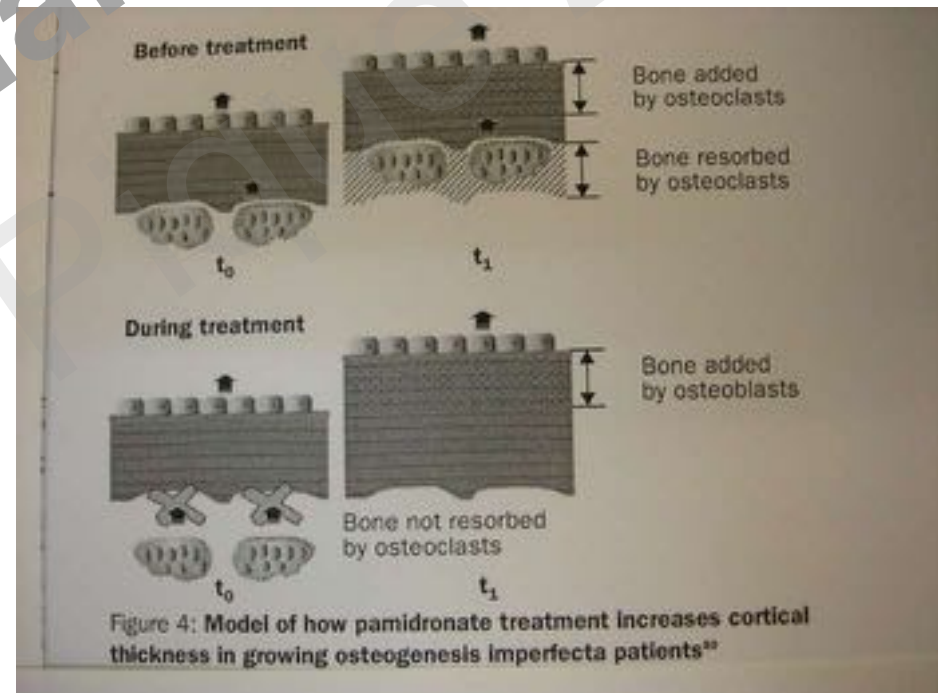
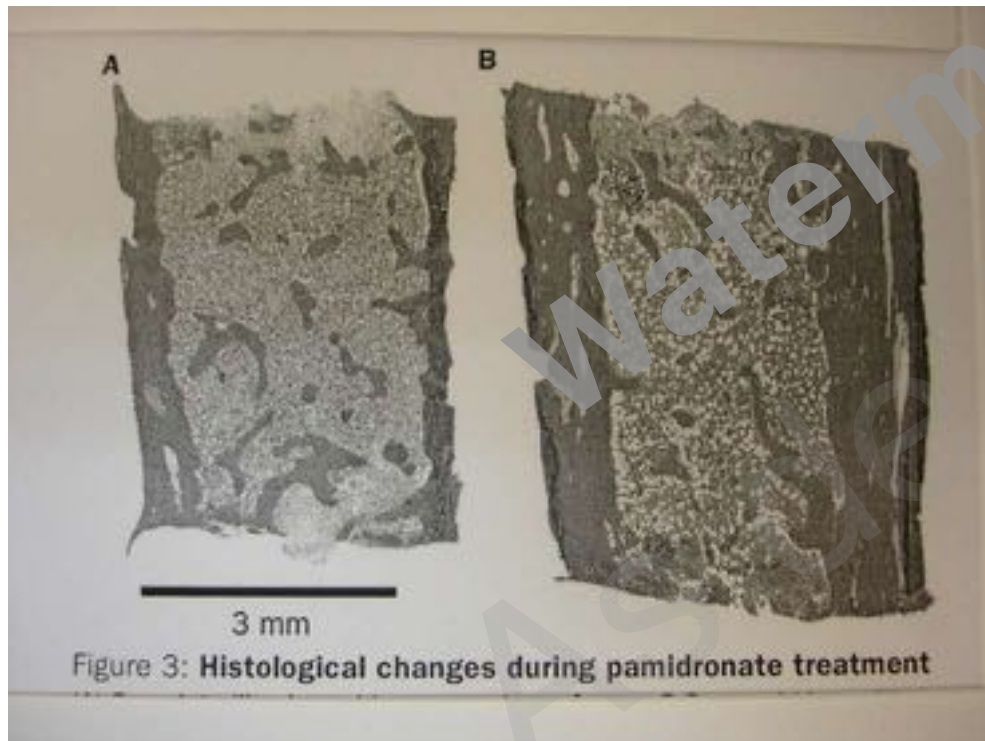


S2 - Cure 7 ⇒
cyphose T6-L3: 43°

Augmentation de l'épaisseur des corticales de 88 %

Rauch F 2002 J Clin. Invest - Rauch F 2005 J Bone Miner R

Diminution du taux de fracture des os longs



Limites du traitement médicamenteux BPs

- Fractures « obligatoires » par persistance des déformations osseuses des os longs
 - «**timing médico chirurgical**»
- Évolution des déformations osseuses sous traitement médical
- Ostéosynthèses inadaptées
- La fin de croissance
 - *Moira S 2008 Rev Endocr Metab Desord*
- Absence d'effet protecteur sur la jonction CO
 - Cheung MS JBMR 2010*



Quand arrêter le traitement par BPs?

1- Envisager les effets d'un traitement discontinu

- Aucune information publiée à ce sujet
- Par expérience, chez les enfants suivis pendant un à 3 ans après l'arrêt des bisphosphonates
 - BMD stable ou en progression
 - Reprise des douleurs chroniques
 - Reprise des fractures en période pré pubertaire
 - Réapparition d'un « manque de dynamisme »
- Fracture à la jonction os traité / os non traité



2- Traitement continu pendant toute la croissance?

Cochrane zol 2016 K. Dwan, C. A. Phillipi, R. D. Steiner, and D. Basel, "Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta," Cochrane Database Syst. Rev - 2016

Notion de dose minimale efficace à ajuster aux périodes de grand remodelage osseux

Expérience de Trousseau

Étude prospective à dose moindre zolédronate pour un essai de non infériorité

approuvée par le CRMR des Maladies du Métabolisme Phosphocalcique

HDJ – perfusion IV de 30 à 45 mn

- Acide zolédronique pour
 - les nouveaux patients OI > 1an
 - Pas de pamidronate depuis plus de 3 ans
- Indications identiques: formes sévères
- Doses identiques à celles de l'étude Novartis en fonction de l'âge
 - Moins de 3 ans: 0,025 mg/kg
 - Plus de 3 ans: 0,05 mg/kg
- Modalités de suivi, d'injection et de complémentation Ca/VitD identiques
- **Fréquence des injections**
 - Tous les six mois
 - **Puis en fonction de la calciurie/créatinurie (suivi dynamique de la résorption osseuse)**

Résultats

- Juin 2008 à Janvier 2015 – 35/216 patients OI
- 16filles/19 garçons OI - âge moyen=5,4 ans [1-14,2]
- Type IV: 57,1% (n=20) - Type III: 25,7% (n=9) - Type I: 17,2% (n=6)
- Nb d'injections: n=2 (2 enfants) - n=3 (32 enfants)
- Dose (mg /kg / an):
 - Moins de 3 ans: 0,0625
 - Plus de 3 ans: 0,095
- Espacement des injections
 - les 2 premières injections: 258 j (SD=219) - 35 patients
 - injections 2 et 3: 319 j (SD=318) - 32 patients
- The average **BMD increases** by 43.47% (SD=28.74%)
- After the second zoledronic acid infusion, the **monthly ratio decreased significantly to 0.056 fracture per child** (n=32) ($p<0.0005$)
- Coût moindre Zol/Pam: *Saraff V. Arch Dis Child. 2018 Efficacy and treatment costs of zoledronate versus pamidronate in paediatric osteoporosis.*

Passage du grand adolescent en milieu médico chirurgical adulte

- **Age idéal?**
 - Croissance terminée
 - Individuation de l'adolescent
 - Chirurgie orthopédique terminée
 - Préoccupations socio professionnelles et scolaires « adultes »
- **Baisse de la compliance aux soins**
 - rôle particulier des parents
 - modification du mode de vie
 - prise de conscience de la pathologie et de la situation de handicap
- **L'adolescent devient l'interlocuteur des soignants**
 - contrat
 - responsabilisation - demande de conseil génétique

Passage du grand adolescent en milieu médico chirurgical adulte

Importance d'une consultation de passage « ado-adulte »

- préparation à cette consultation
- coordination des soins
- consultation(s) clinique(s) de transition
- intérêt porté par l'équipe adulte pour la prise en charge dans sa totalité

Binks JA. 2007 Arch Phys Med Rehabil

CONCLUSION: MPR / MOC / enfants



- Rareté des MOC - maladies multi-organes
- MOC peuvent engendrer une situation de handicap très délétère pour un individu « en construction »
- MOC doivent être connues des MPR pédiatres; CRMR +++
- Collaboration médecin/chirurgien/para-médicaux/associations

