



FONDATION
PARALYSIE
CÉRÉBRALE

LES CAHIERS DE LA RECHERCHE SUR LA PARALYSIE CÉRÉBRALE

N°23. NOVEMBRE 2018

LA RÉÉDUCATION INTENSIVE ET LUDIQUE CHEZ LE TOUT-PETIT GRAND THÈME DE RECHERCHE 2019 / 2022



Pr Olivier Baud
Professeur de pédiatrie
Président du Conseil
scientifique



Dr Alain Chatelin
Président

La Fondation Paralysie Cérébrale a choisi d'attribuer un financement exceptionnel au projet de recherche CAP' «Changements induits par la thérapie HABIT-ILE* chez les enfants avec paralysie cérébrale en Âge Préscolaire».

Après avoir soutenu pendant plus de 10 ans le progrès des connaissances dans la paralysie cérébrale et l'émergence de nouvelles équipes de recherche au travers de multiples projets (plus de 75), notre fondation a décidé de relever le défi de se lancer avec les chercheurs dans des projets encore plus ambitieux.

Elle s'engage pour cela à mobiliser des financements sans précédents pour des avancées déterminantes.

Le programme que nous vous proposons de soutenir avec nous pour quatre ans a été choisi parmi huit projets qui ont chacun donné lieu à une évaluation complète par six experts internationaux. Ce programme a été sélectionné à l'unanimité par le Conseil scientifique européen de la fondation pour sa rigueur et son ambition. Il rassemble autour de l'étude CAP', qui vous est décrite en ces pages, des équipes de recherche pluridisciplinaires dans cinq pays.

Sa portée est très forte pour la paralysie cérébrale. Peut-on, par un nouveau traitement de rééducation intensive et ludique, changer le pronostic d'un enfant au moment où son cerveau est le plus réceptif, c'est-à-dire entre un et quatre ans ?

Si les résultats attendus sont confirmés, nous serons en mesure de proposer une véritable transformation de l'organisation des thérapies de rééducation des très jeunes enfants présentant une paralysie cérébrale. Nous devons alors être prêts à diffuser ces nouvelles techniques le plus largement et le plus rapidement possible pour que le plus grand nombre d'enfants puisse en bénéficier.

C'est un enjeu colossal, qui peut changer la vie de milliers d'enfants. Pour cela, nous avons besoin plus que jamais du soutien de tous. C'est votre générosité qui porte ces espoirs.

Merci !

1,5 million d'€ sur quatre ans :
le budget le plus important
accordé en France
à un projet de recherche
sur la paralysie cérébrale

Un consortium
européen de
sept équipes
de recherche

*** HABIT-ILE**
Rééducation intensive et ludique
pour l'autonomie
(Hand and Arm Bimanual
Intensive Therapy
Including Lower Extremities)

www.fondationparalysiecerebrale.org

Fondation reconnue d'utilité publique par décret du 4 juillet 2006



EN QUOI LE PROJET CAP' EST-IL IMPORTANT ET NOVATEUR ?

Pr Sylvain Brochard, coordinateur. Médecine Physique et de Réadaptation. CHU Brest, France

Pourquoi cette étude est-elle importante ?

La paralysie cérébrale (ou PC) est par définition un trouble de la motricité qui impacte les activités de la vie courante : la marche, le déplacement, mais aussi saisir un objet ou simplement articuler ou déglutir. La rééducation motrice est donc incontournable dans sa prise en charge, avec de fortes attentes sur l'autonomie, la participation et la qualité de vie de la personne. Les chercheurs sont en permanence à la recherche de nouvelles thérapies motrices efficaces, validées, qui fassent vraiment la différence et pour le plus grand nombre.

Quel est le point de départ de cette étude ?

Nous savons depuis 2014 grâce à une première étude réalisée par le Pr Yannick Bleyenheuft à Bruxelles, que la rééducation intensive chez des enfants de plus de six ans hémiplegiques (méthode HABIT-ILE) est plus efficace que la rééducation classique. En 2017, une étude multi-centrique réalisée entre Bruxelles et Columbia a montré les changements majeurs induits par HABIT-ILE également chez les enfants présentant une PC bilatérale.

Parallèlement, la recherche expérimentale sur le développement et la plasticité cérébrale après lésions cérébrales incite à pratiquer des interventions précoces chez l'enfant, de moins de six ans sûrement, de moins de deux ans très probablement. C'est pourquoi, après la validation clinique chez les enfants de plus de six ans montrée par

l'équipe de l'UC Louvain, nous avons choisi de tester HABIT-ILE chez les enfants atteints de PC de un à quatre ans. Notre hypothèse est que la thérapie HABIT-ILE sera plus efficace sur leur développement moteur que la rééducation classique à cet âge-là. Nous espérons aussi des effets plus importants que chez les enfants de plus de six ans.

En quoi ce projet CAP' est-il original ?

Il s'agit d'un projet européen impliquant des centres de recherche français, belge, suisse, italien et espagnol pour certains points, et rassemblant des chercheurs de plusieurs disciplines : kinésithérapie, médecine physique et réadaptation, neuropédiatrie, imagerie médicale, biomécanique, etc.

Ce projet est également particulièrement original par le fait qu'il cherche à valider cliniquement, et à comprendre dans le détail, les effets de la thérapie et l'origine de ces effets. La compréhension des modifications fonctionnelles, cérébrales et du mouvement chez les enfants, combinée à l'identification des ingrédients clés de la thérapie avec les modèles expérimentaux, sont ainsi l'assurance d'une validation sérieuse et d'une thérapie maîtrisée chez les enfants de un à quatre ans.

C'est cette science nécessaire à toute thérapie, et encore plus chez les enfants jeunes, qui est soutenue à travers le projet CAP'. Si son efficacité est validée, cette étude sera le premier pas vers un changement radical des pratiques de rééducation motrice précoce en France, en Europe et probablement au-delà.

COMMENT VA S'ORGANISER L'ÉTUDE ?

Pr Mickaël Dinomais. Médecine Physique et de Réadaptation. CHRU-Les Capucins Angers, France

Où l'étude va-t-elle être menée ?

Il s'agit d'une étude européenne, et les enfants seront suivis sur quatre sites dans trois pays :

- en Belgique, à l'UC Louvain
- en France, sur deux sites à Brest (CHRU et Fondation Ildys) et à Angers (CHRU et les Capucins)
- en Italie, à Pise.

Tous sont des centres dans lesquels il existe une prise en charge des enfants atteints de paralysie cérébrale, et où la rééducation intensive selon la méthode HABIT-ILE est déjà pratiquée, ou fera l'objet d'une formation spécifique des thérapeutes.

Combien d'enfants sont-ils concernés ?

100 enfants âgés de un à quatre ans vont être inclus, tous atteints de PC. 50 seront touchés par une forme unilatérale, et 50 par une forme bilatérale. Dans chaque groupe, la moitié des enfants sera dans la tranche d'âge 1-2 ans, l'autre moitié dans la tranche 3-4 ans : cela doit nous permettre de déterminer la meilleure fenêtre d'opportunité de la mise en place de la rééducation intensive.

Comment cela va-t-il se dérouler ?

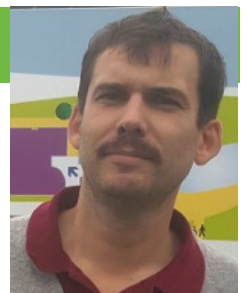
Les différentes catégories d'enfants vont être réparties par tirage au sort (étude randomisée) en deux groupes :

- un groupe «contrôle» qui suivra sa rééducation habituelle pendant deux semaines
- et un groupe «thérapie», qui suivra une rééducation HABIT-ILE pendant cette même période, soit 50 h sur deux semaines.

Cette période peut paraître courte, mais 50 h de rééducation, avec un thérapeute dédié en individuel, est énorme par rapport à une rééducation classique.

L'évaluation de la rééducation sur les critères définis dans l'étude se fera au bout de trois mois. Pour motiver les enfants du groupe «contrôle», ceux-ci bénéficieront de la thérapie HABIT-ILE à la fin de l'étude lorsque cette évaluation aura été réalisée dans les deux groupes.

Grâce à cette étude, nous espérons non seulement prouver l'efficacité de la méthode intensive, mais également évaluer le coût médico-économique d'une telle prise en charge.



QU'EST-CE QUE LA MÉTHODE HABIT-ILE ?

Pr Yannick Bleyenheuft. Neurosciences. UC Louvain Bruxelles, Belgique



En quoi consiste la méthode de rééducation HABIT-ILE et en quoi est-elle innovante ?

HABIT-ILE, ou Hand and Arm Bimanual Intensive Therapy - Including Lower Extremities, est une méthode de rééducation intensive qui partage avec d'autres méthodes validées, comme la contrainte induite ou la rééducation intensive bimanuelle, les ingrédients suivants :

- un dosage important (plusieurs heures par jour pendant deux semaines, dans le cadre de mini-stages)
- un temps d'engagement moteur, c'est-à-dire l'enfant actif dans des tâches utiles, de plus de 80 %
- des objectifs thérapeutiques fonctionnels, fixés sur la base des demandes des enfants et de leurs parents
- des mouvements exclusivement volontaires (pas de guidance ni de facilitation du mouvement)
- une progressivité de la difficulté des tâches ou des mouvements pour induire des changements moteurs et neuroplastiques
- un contexte ludique, qui entretient la motivation des enfants.

Mais par rapport aux thérapies intensives précédentes, ciblées uniquement sur le membre supérieur, HABIT-ILE présente deux originalités majeures :

1. Elle stimule constamment, de manière concomitante, la coordination bimanuelle et les membres inférieurs et le tonus postural, induisant de ce fait des changements moteurs et fonctionnels importants au niveau tant des membres supérieurs que des membres inférieurs.
2. Etant donné son impact sur les membres supérieurs et inférieurs, elle peut être proposée aux enfants présentant une paralysie cérébrale bilatérale, ce qui constitue une première. Les changements observés chez ces enfants dépassent même ceux observés initialement chez les enfants présentant une atteinte unilatérale.

Quelle est son origine et est-elle beaucoup utilisée ?

J'ai développé HABIT-ILE en 2011 avec mon groupe de recherche à Bruxelles, sur la base de la méthode HABIT (limitée au membre supérieur) qui était utilisée à Columbia (NY). À l'heure actuelle, HABIT-ILE est utilisée dans un contexte expérimental dans mon laboratoire de recherche à Bruxelles, au Center for Cerebral Palsy Research de Columbia et dans une large étude multicentrique australienne dans laquelle je suis impliquée. Dans un contexte de prise en charge de routine, elle est proposée par la CP Alliance en Australie par des équipes bénéficiant d'un transfert de connaissances suite à leur passage en Belgique ; aux Pays-Bas, où les traitements intensifs font partie de la routine clinique et sont remboursés ; et à Brest, dans l'équipe du Pr Sylvain Brochard qui a déjà réalisé deux stages intensifs avec le support de mon équipe.

A quel type d'enfants s'est-elle appliquée jusqu'à présent, et quelle est la nouveauté de cette étude ?

HABIT-ILE s'est jusqu'à présent appliquée aux enfants de plus de six ans, avec des atteintes unilatérales ou bilatérales. Ce projet va nous permettre de mener pour la première fois une large étude randomisée contrôlée sur les effets d'HABIT-ILE chez les enfants d'âge pré-scolaire (un à quatre ans). À cet âge-là, bien que la plasticité corticale soit théoriquement maximale, aucune étude n'a tenté jusqu'à présent de stimuler les membres supérieurs et inférieurs de manière concomitante dans un processus intensif.



L'aspect ludique des exercices est essentiel pour entretenir la motivation des enfants.

COMMENT VONT SE DÉROULER LES ÉVALUATIONS DE L'ÉTUDE ?

Dr Christopher Newman. Neuroréhabilitation pédiatrique. CHUV Lausanne, Suisse



L'évaluation principale de l'efficacité de la thérapie HABIT-ILE repose sur deux types de mesures :

- celle de la performance bimanuelle, chez les 50 enfants atteints de PC unilatérale. Chez les enfants âgés de 18 mois à quatre ans, nous utiliserons le test AHA (Assisting Hand Assessment) et chez les tout-petits (de 12 à 18 mois) le test mini-AHA. Ces tests explorent le fonctionnement de la main atteinte lors de jeux nécessitant l'utilisation de deux mains ;
- celle de la motricité générale chez les 50 enfants atteints de PC bilatérale. Nous utiliserons pour cela le test GMFM (Gross Motor Function Measure) qui explore cinq dimensions des fonctions motrices.

Ces mesures seront réalisées au début de l'étude, au terme des 15 jours de thérapie (HABIT-ILE ou habituelle, selon le cas) et après trois mois.

Par ailleurs, nous allons effectuer différents tests de la fonction motrice et des fonctions cognitives.

Et enfin, nous allons évaluer les changements bio-mécaniques, c'est-à-dire ceux qui vont nous renseigner sur les effets de la rééducation intensive sur la configuration et la qualité du mouvement.

Comment ces dernières mesures vont-elles être réalisées ?

Nous allons étudier des paramètres spatio-temporels, la cinématique et l'activation musculaire dans des tâches fonctionnelles (la marche, la préhension...), pour les extrémités inférieures et supérieures.

Pour cela, nous allons utiliser un système de capture de mouvement optoélectronique couplé à un électromyogramme. En clair, les enfants seront équipés de marqueurs optiques ainsi que de petites électrodes, sur les membres dont nous souhaitons étudier le mouvement. Nous recueillerons des données 3D qui nous permettront d'analyser finement la qualité de leurs mouvements.

Vous allez également évaluer l'activité générale des enfants. Pouvez-vous nous expliquer en quoi consiste cette méthode et son intérêt ?

Notre groupe à Lausanne a montré que des capteurs d'accélération portables permettaient de mesurer avec précision les paramètres spatio-temporels de la marche chez les enfants avec paralysie cérébrale, ainsi que les fonctions des membres supérieurs, ceci sur des journées complètes et dans leur environnement habituel.

Nous pourrions donc mesurer, dans l'étude, l'activité physique de l'enfant durant plusieurs jours successifs - état de repos et d'activité, intensité, posture, périodes de déplacement - en posant un capteur sur chaque poignet (comme une montre). À partir de ces mesures, nous pourrions calculer le pourcentage du temps total dépensé en mouvement, c'est-à-dire en rampant, en marchant et en courant. Plusieurs autres paramètres tels que le nombre d'élévations des bras ou les mouvements des poignets seront également recueillis pour les deux bras.



Séance d'évaluation des fonctions cognitives



Enfant équipé de capteurs pour l'analyse de la marche en 3D

À QUOI SERVENT LES IRM PRATIQUÉES SUR LES ENFANTS ?

Pr Andrea Guzzetta. Neuropsychiatrie infantile. Stella Maris Scientific Institute, Université de Pise, Italie

Pourquoi va-t-on pratiquer des IRM sur les enfants participant à l'étude ?

L'objectif principal de la méthode HABIT-ILE est d'améliorer les fonctions motrices, et ainsi l'activité, la participation et la qualité de vie de la personne.

Ces effets sont produits par des changements spécifiques de la structure et de la fonction cérébrales, eux-mêmes induits par cette thérapie. Connaître ces modifications du cerveau est très important pour comprendre les mécanismes sous-jacents, interpréter les différents niveaux de réponse et identifier les sous-groupes de patients présentant des besoins thérapeutiques homogènes.

Cela nous permettra d'affiner les différents aspects de la thérapie en fonction des besoins individuels de l'enfant.

Comment cela va-t-il se passer ?

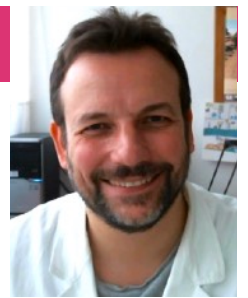
Le protocole de collecte des données des IRM obéira aux pratiques cliniques établies et sera donc sûr, faisable et efficace. L'enfant devra être endormi pour nous assurer

qu'il reste totalement immobile et permettre ainsi le recueil de données de grande qualité. Le temps du scanner ne dépassera pas 45 minutes.

Tout le protocole de l'IRM sera expliqué en détail aux parents au moment du recueil de leur consentement pour l'étude, et à nouveau avant le scanner. D'après notre expérience, nous pouvons espérer collecter les données de neuro-imagerie de 90 à 95 % des participants.

Que doivent montrer ces IRM ?

Nous espérons être capable de détecter le moindre changement structurel en lien avec cette thérapie, grâce à l'utilisation des méthodes d'imagerie cérébrale les plus avancées, qui capturent à la fois les changements dans l'activité fonctionnelle du cerveau et les changements de structure qui y sont liés sur le plan de la connectivité et des volumes cérébraux.



À QUOI SERT L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE MENÉE EN LABORATOIRE ?

Pr Stéphane Sizonenko. Développement et croissance. Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

Parallèlement à cette étude chez les très jeunes enfants, une étude expérimentale va également être menée. En quoi consiste-t-elle ?

Nous allons conduire en laboratoire une étude comparable à celle menée chez les enfants, qui nous permettra d'investiguer en détail les changements neuroplastiques cérébraux induits par la rééducation. Concrètement, de jeunes rats avec une paralysie cérébrale suivront à différents moments de leur développement cérébral une thérapie de type HABIT-ILE, sous forme d'un enrichissement sensori-moteur ainsi que des périodes d'entraînement de la motricité. Suite à cette rééducation, nous analyserons par différentes techniques d'imagerie la structure et la fonction cérébrales, ainsi que la fonction biologique.

Que va-t-elle apporter ?

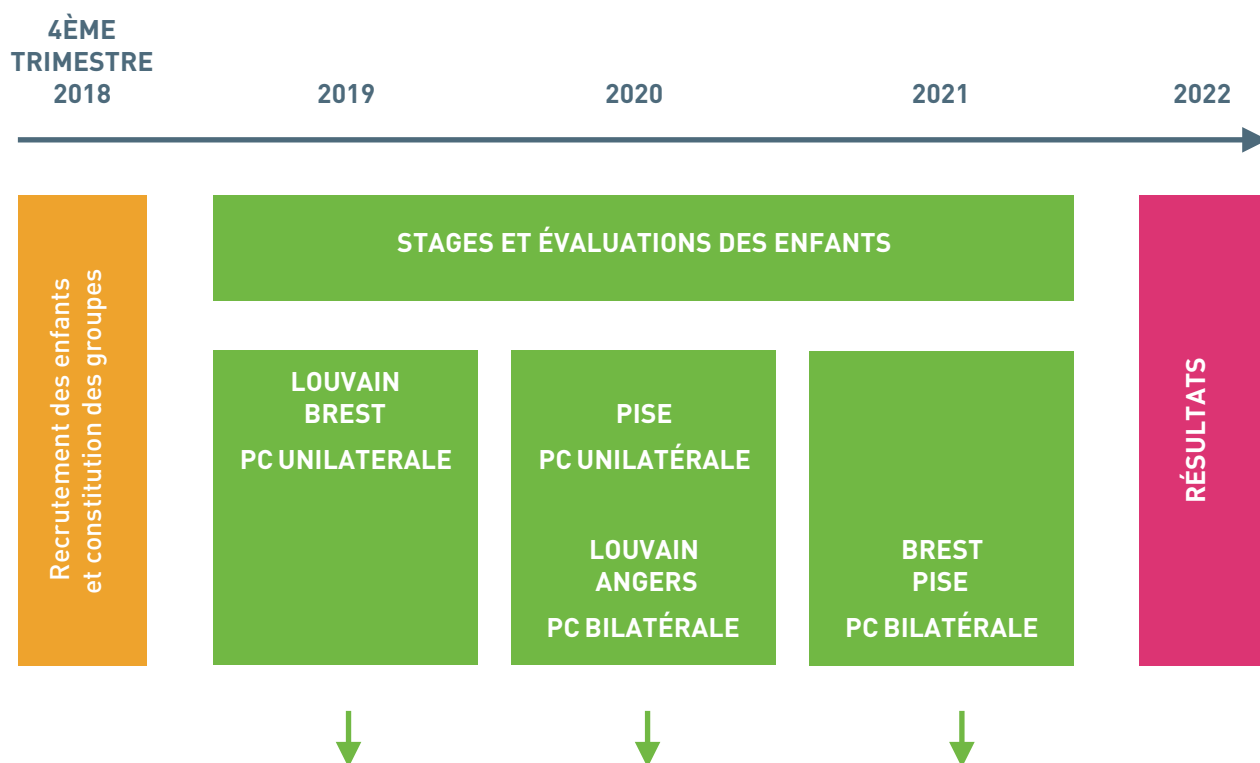
L'étude translationnelle proposée permettra d'évaluer en premier lieu l'efficacité du traitement en fonction de la précocité de son application par rapport au développement cérébral, ainsi que la capacité du cerveau à se remodeler au travers du traitement. En effet, une intervention précoce a l'avantage théorique de mieux remodeler le cerveau pour une meilleure fonctionnalité ensuite. La répétition du traitement sera elle aussi évaluée pour savoir si elle renforce la réhabilitation par rapport à une seule séance de traitement. À côté de l'aspect

fonctionnel, nous pourrions étudier de manière précise comment le cerveau se réorganise par des approches d'imagerie qui pourront être corrélées avec la neuropathologie du tissu cérébral. Les paramètres biologiques induits par la rééducation seront aussi étudiés, permettant de mieux comprendre comment la réorganisation cérébrale se fait et peut-être d'ouvrir la voie à des traitements qui s'ajouteront à la réhabilitation HABIT-ILE et renforceront ses effets.

Comment ses résultats seront-ils intégrés à ceux de l'étude chez l'enfant ?

Lors de la mise en place du projet, il était très important que les données obtenues par cette partie expérimentale soient facilement comparables à celles de la partie clinique. Pour cette raison, les méthodes d'analyse du cerveau sont les mêmes que celle de l'étude chez les enfants : imagerie par IRM, imagerie fonctionnelle, étude des mouvements, etc. Ces méthodes translationnelles vont regarder la même chose chez les enfants et chez les rats, avec l'avantage chez ces derniers de pouvoir aller plus loin avec des analyses neuropathologiques et des événements biologiques qui favorisent la réorganisation cérébrale. De plus, nous testerons deux âges différents d'intervention, ainsi que la répétition de celle-ci, ce qui permettra dans le futur d'appliquer un programme d'intervention le plus adapté et le plus efficace possible chez l'enfant.

CALENDRIER DU PROJET CAP'



ORGANISATION DE CHAQUE SESSION DE L'ÉTUDE

