



HAL
open science

Analyse prospective et biomécanique de la marche et des déformations osseuses chez les patients atteints de rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X

Aurore Bonnet-Lebrun

► To cite this version:

Aurore Bonnet-Lebrun. Analyse prospective et biomécanique de la marche et des déformations osseuses chez les patients atteints de rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X. Biomécanique [physics.med-ph]. HESAM Université, 2021. Français. NNT: 2021HESAE050. tel-03682676

HAL Id: tel-03682676

<https://pastel.hal.science/tel-03682676v1>

Submitted on 31 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DES MÉTIERS DE L'INGÉNIEUR
Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak – Campus de Paris

THÈSE

présentée par : **Aurore BONNET-LEBRUN**
soutenue le : **11 octobre 2021**

pour obtenir le grade de : **Docteur d'HESAM Université**
préparée à : **École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers**
Spécialité : **Biomécanique**

Analyse prospective et biomécanique de la marche et des déformations osseuses chez les patients atteints de rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X

THÈSE dirigée par :
Mme SKALLI Wafa

et co-encadrée par :
Mme LINGLART Agnès, M. WICART Philippe

Jury

M. Frédéric MARIN, Professeur des Universités, Université de Technologie de Compiègne
Mme Laurence CHEZE, Professeur des Universités, Université Claude Bernard Lyon 1
Mme Elke VIEWEHGER, Professeur des Universités, Universitäts-Kinderspital beider Basel
M. Ayman ASSI, Professeur associé, Université Saint-Joseph de Beyrouth
M. Louis-Nicolas VEILLEUX, Maître de conférences, Université McGill
Mme Agnès LINGLART, Professeur des Universités, Université Paris-Saclay
Mme Wafa SKALLI, Professeur des Universités, IBHGC, Arts et Métiers Paris
M. Philippe WICART, Professeur des Universités, Université Paris-Saclay

Président
Rapportrice
Rapportrice
Examinateur
Examinateur
Examinatrice
Examinatrice
Examinateur

Table des matières

Remerciements	3
Introduction générale	5
Partie 1. Rappels d'anatomie fonctionnelle et contexte clinique	7
I - Rappels d'anatomie pour les membres inférieurs	7
I - 1. Rappels de nomenclature	7
I - 2. Les os des membres inférieurs	8
I - 3. Les articulations des membres inférieurs	10
I - 4. Les muscles des membres inférieurs	12
II - Description de la marche humaine	16
II - 1. Définitions	16
II - 2. Marche normale et marche pathologique	17
II - 3. Etude de la marche	17
III - Le rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X	18
III - 1. Généralités	18
III - 2. Prise en charge thérapeutique	19
IV - Synthèse intermédiaire	21
Partie 2. Revue de littérature	22
I - Analyse du système squelettique	22
I - 1. Etude du squelette dans le XLH	22
I - 2. Etude tridimensionnelle des déformations des membres inférieurs	23
I - 3. Synthèse intermédiaire	27
II - Analyse de la marche	28
II - 1. Analyse de la marche chez les patients avec XLH	28
II - 2. Analyse quantifiée de la marche	28
II - 3. Synthèse intermédiaire	36
III - Analyse des anomalies musculaires	38
III - 1. Analyse musculaire dans le XLH	38
III - 2. Etude de la fonction musculaire	38
III - 3. Méthodes d'analyse des anomalies musculaires macroscopiques	39
III - 4. Synthèse intermédiaire	42
IV - Synthèse	43
Partie 3. Travail personnel	44
I - Collecte clinique	44
I - 1. Recrutement des patients	44

I - 1. Description de la population d'étude	44
I - 2. Déroulement des acquisitions	45
I - 3. Bilan de la collecte clinique	48
II - Analyse du système squelettique.....	49
II - 1. Etude initiale	49
II - 2. Etude de suivi.....	57
II - 3. Synthèse intermédiaire.....	65
III - Analyse de la marche	66
III - 1. Matériel et méthode	66
III - 2. Traitement spatio-temporel et cinématique	68
III - 3. Traitement dynamique.....	78
III - 4. Analyse du centre de masse.....	81
III - 5. Simplification du protocole d'étude	84
III - 6. Synthèse.....	87
IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte.....	89
IV - 1. Acquisitions.....	89
IV - 2. Etude de la géométrie des muscles.....	91
IV - 3. Caractérisation Tissulaire	97
IV - 4. Etude de la puissance musculaire.....	102
IV - 5. Synthèse	103
Synthèse Générale.....	105
Liste des tableaux	107
Liste des figures	108
Références	110
Publications et communications.....	124
I - Articles.....	124
II - Congrès.....	124

Remerciements

Je voudrais remercier ici toutes les personnes qui ont, de près ou de loin, contribué à la réalisation de ce projet de thèse.

Je ne pourrais pas entamer décemment ces remerciements sans mentionner les membres de l'équipe encadrante : Wafa Skalli, Agnès Linglart et Philippe Wicart. Merci à Wafa Skalli pour avoir dirigé cette thèse, votre expérience dans le domaine de la biomécanique a grandement influencé ce travail. Merci à Agnès Linglart et Philippe Wicart pour le regard clinique que vous avez porté sur ce travail et pour l'éclairage que vous m'avez apporté respectivement sur le rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X et sur le fonctionnement et les dysfonctionnements de l'appareil locomoteur.

J'aimerais aussi remercier l'ensemble des membres du jury pour avoir accepté d'évaluer le travail réalisé dans cette thèse. Merci aux professeures Laurence Chèze et Elke Viehweger d'avoir accepté le rôle de rapportrices, et merci à messieurs Ayman Assi, Frédéric Marin et Louis-Nicolas Veilleux d'avoir participé au jury de thèse en tant qu'examineurs.

Je tiens également à remercier les trois cliniciens qui ont contribué à ce travail au cours de leurs master et au-delà : Marine De Tienda, Virginie Nguyen Khac et Younes Ouchriff. Merci pour toute l'aide que vous m'avez apporté dans la réalisation des acquisitions de la marche et des radiographies.

Ayant mentionné les acquisitions de la marche et des radiographies, il est naturel de continuer ces remerciements en citant les patients ayant accepté de participer à l'étude et leur famille sans qui rien n'aurait été possible. Je remercie également chaleureusement l'équipe de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre qui a permis d'inclure ces patients. Merci aux docteurs Agnès Linglart et Anya Rothenbuhler pour le recrutement des patients et merci à Christelle Audrain et Jugurtha Berkenou pour leur aide précieuse concernant la planification des acquisitions.

Je remercie l'équipe du service radiologie du Kremlin-Bicêtre, en particulier Catherine Adamsbaum et Inès Mannes, pour avoir réalisé les acquisitions IRM nécessaires à l'étude des muscles faite dans cette thèse. J'en profite également pour remercier à nouveau les patients ayant participé à l'étude et leur famille, mais aussi les sujets asymptomatiques qui ont accepté de venir passer cet examen sur leur temps libre et leur famille. Je remercie aussi Marine De Tienda et Kim Nguyen Khac pour leur contribution au traitement des données IRM, très fastidieux.

Je tiens à remercier la société Kyowa Kirin pour avoir financé cette thèse. Au sein de cette entreprise, je remercie tout particulièrement Aurélie Hubert et Alessia Usardi pour avoir accompagné ce projet du début à la fin.

Il me reste encore à remercier l'équipe de l'hôpital Saint-Joseph à Beyrouth, en particulier Ayman Assi et Abir Massaad, pour leur aide précieuse au moment où je cherchais à me former sur les reconstructions osseuses dans une population pédiatrique, et plus généralement pour avoir partagé avec moi leur expertise sur l'analyse de la marche et l'étude du système musculosquelettique. Je tiens également à les remercier d'avoir partagé leurs données d'enfants asymptomatiques ce qui a permis d'enrichir le contenu de cette thèse.

Je ne saurais nommer ici tous les membres de l'institut à qui je suis redevable, ils sont bien trop nombreux. Je nommerais toutefois Marine Souq dont l'aide, en particulier en termes d'organisation et de tâches administratives, m'a été d'une grande utilité tout au long de ma thèse.

Remerciements

Je remercie aussi Agathe Nérot pour avoir su gérer les relations entre Kyowa Kirin et l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak. Je voudrais également remercier chaleureusement Saman Vafadar pour sa contribution aux acquisitions de données, évidemment, mais aussi pour toute l'aide qu'il a pu m'apporter de manière générale. Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement mes deux collègues de bureau, Cécile Heidsieck et Lucas Le Gallo, pour les milles et une discussions, parfois scientifiques parfois non, que nous avons pu partager et surtout pour avoir su faire de notre petit bureau un endroit où il est agréable d'être. A tous ceux que je n'ai pas cités, merci pour votre convivialité et l'aide que j'ai toujours trouvé auprès de vous quand j'en avais besoin.

Enfin, je terminerais en remerciant ma famille et mes amis pour leur soutien tout au long de ces trois années. Je tiens à remercier tout particulièrement ma sœur, Julien, et Romain pour leurs conseils toujours judicieux.

Introduction générale

Le rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X, communément abrégé par le sigle XLH, est la forme la plus fréquente des rachitismes génétiques avec une prévalence d'environ 1 pour 20 000 individus (*Lempicki et al. 2017*). Les conséquences biochimiques de cette maladie sont une production excessive du facteur de croissance FGF23 par les cellules osseuses entraînant à la fois une déficience en phosphate circulant et une incapacité à produire de la vitamine D active ; les conséquences cliniques sont un retard de croissance, une faiblesse musculaire et une minéralisation anormale des tissus dentaires et osseux entraînant l'apparition de déformations des membres inférieurs douloureuses et une diminution de la mobilité (*Glorieux et al. 1991, Lempicki et al. 2017*). La plupart de ces manifestations physiques sont évolutives et leur sens d'évolution naturel est une aggravation conduisant à une pathologie sévèrement handicapante. Ces déformations peuvent toutefois être minimisées lors de la croissance sous l'effet d'un traitement médicamenteux adapté. Jusqu'à peu, il n'existait qu'un seul traitement pour le XLH, dit « conventionnel », associant suppléments pluriquotidiens de phosphate et analogues actifs de vitamine D (*Carpenter et al. 2011, Linglart et al. 2014*). Fin 2018 la Haute Autorité de Santé (HAS) a autorisé l'utilisation d'un anticorps monoclonal antiFGF23, le burosumab, (*Rothenbuhler et al. 2020*) qui diminue l'activité du FGF3 dans les cas pédiatriques particulièrement sévères ou réfractaires au traitement conventionnel. L'apparition d'un nouveau traitement à évaluer, et le fait que l'efficacité des soins dépende de l'âge du début du traitement (*Makitie et al. 2003*) et de son adéquation (*Linglart et al. 2014*) soulignent l'importance pour les cliniciens de disposer d'outils de diagnostic et de suivi quantitatifs permettant au plus tôt de caractériser la maladie et son évolution.

A ce jour, l'évaluation clinique du XLH se base essentiellement sur la quantification de marqueurs biochimiques et une appréciation qualitative des symptômes physiques tels que les déformations osseuses (*Lambert et al. 2019*). En effet, les outils actuellement disponibles en clinique pour caractériser physiquement les conséquences du XLH sont soit inadaptés car conçus pour d'autres maladies, soit peu reproductibles. De ce fait, l'évaluation quantitative des déformations musculosquelettiques des membres inférieurs ou de la mobilité, deux symptômes pouvant pourtant avoir un impact fort sur la qualité de vie des patients (*Theodore-Oklotka et al. 2018, Lambert et al. 2019*), n'est pas réalisable. Par conséquent, l'efficacité du traitement concernant les déformations des membres inférieurs en deux ou trois dimensions n'est pas non plus quantifiable. Proposer aux cliniciens des outils de quantifications des principaux symptômes physiques du XLH devrait donc permettre de mieux suivre l'évolution de ces symptômes et ainsi optimiser la prise de décisions thérapeutiques.

Aujourd'hui, de nouvelles méthodes d'analyse permettent de quantifier précisément les déformations musculosquelettiques en 3D des membres inférieurs et les troubles de la locomotion associés. La construction de modèles musculosquelettiques personnalisés à partir de coupes IRM et de données stéréo-radiographiques permet d'un côté d'accéder à la composition et la géométrie des muscles des membres inférieurs (*Südhoff et al. 2009, Moal et al. 2015*), et de l'autre d'obtenir la géométrie 3D du squelette (*Rampal et al. 2013, Massaad et al. 2016, Rampal et al. 2018*). L'analyse quantifiée de la marche, en particulier quand elle est couplée à un modèle squelettique 3D (*Assi 2008*), permet, quant à elle, d'accéder à des paramètres locomoteurs quantitatifs. Ces méthodes ont déjà été utilisées avec succès dans le cas de l'infirmité motrice cérébrale (*Assi 2008*) et du pied bot (*Rampal et al. 2020*) chez les enfants. Elles pourraient être appliquées au XLH pour améliorer le suivi clinique des patients.

Introduction générale

Cette thèse a donc pour principal objectif de proposer et valider un nouveau protocole d'évaluation quantitative et fonctionnelle du XLH et de son évolution durant la croissance au niveau des membres inférieurs. Ce protocole sera utilisé pour suivre une cohorte de patients sur deux ans.

Dans ce manuscrit, nous commencerons par un bref rappel des concepts anatomiques nécessaires à la compréhension de ce travail de thèse et une présentation clinique du XLH. Une revue de littérature portant sur les aspects musculosquelettiques et fonctionnels des membres inférieurs suivra. Pour chacun des trois aspects – musculaire, squelettique et fonctionnel – nous commencerons par l'état de l'art dans le cadre du XLH puis nous décrirons différentes méthodes d'évaluation quantitative existantes. Nous aborderons ensuite le travail personnel en commençant par introduire les enjeux et la méthodologie générale d'acquisition des données pour la réalisation d'une collecte clinique d'envergure impliquant une population pédiatrique touchée par une maladie rare. Puis nous présenterons séparément les trois axes d'étude des membres inférieurs chez les patients avec XLH : une première partie portera sur l'analyse des déformations osseuses, une deuxième traitera l'aspect fonctionnel de la maladie à travers la marche et son lien avec les déformations osseuses, et une troisième présentera une étude préliminaire sur les symptômes musculaires. Enfin une synthèse générale conclura sur l'impact du XLH sur les membres inférieurs et la capacité du protocole proposé à quantifier cet effet.

Partie 1. Rappels d'anatomie fonctionnelle et contexte clinique

I - Rappels d'anatomie pour les membres inférieurs

L'objectif de cette partie est de donner un aperçu des éléments d'anatomie utiles pour comprendre le travail de thèse qui a été réalisé. Nous nous concentrerons donc ici sur les principales composantes osseuses et musculaires des membres inférieurs intervenants lors de la marche et les mouvements articulaires associés. Les informations présentées dans cette partie sont issues des ouvrages Dufour (2007), Kapandji (2007) et Kamina (2009).

I - 1. Rappels de nomenclature

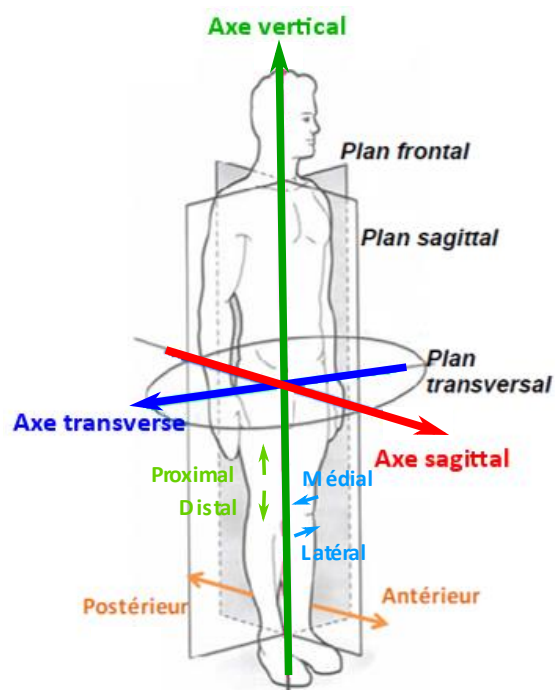


FIGURE 1 : PLANS ET DIRECTIONS ANATOMIQUES
Adaptée de Südhoff 2007

Les éléments qui suivent sont illustrés dans la figure ci-dessus (Figure 1).

Plans anatomiques

Les 3 plans anatomiques sont définis comme suit :

- Le plan **transversal** correspond au plan horizontal ;
- Le plan **sagittal** est vertical et contient la direction antéro-postérieure, il permet de définir la symétrie gauche-droite ;
- Le plan **frontal** est vertical, orthogonal au plan sagittal.

Directions anatomiques

Pour chaque segment du corps humain, on définira :

- L'extrémité **proximale** est l'insertion la plus proche du tronc. L'extrémité la plus éloignée du tronc est dite **distale**.
- Le côté **antérieur** du segment est situé à l'avant et le côté **postérieur** à l'arrière dans le référentiel du corps humain.
- La partie **médiale** est la plus proche du plan sagittal médian. La partie opposée est dite **latérale**.

I - Rappels d'anatomie pour les membres inférieurs

I - 2. Les os des membres inférieurs

Le pelvis

Description

Le pelvis, ou ceinture pelvienne, est un ensemble composé du sacrum et des deux ailes iliaques. La liaison avec le rachis est assurée par le sacrum au niveau du plateau sacré. La liaison avec les membres inférieurs se fait sur les ailes iliaques au niveau des acetabula. Il s'agit de deux cavités profondes orientées antérieurement et vers le bas dans lesquelles viennent s'insérer les têtes fémorales.

Croissance

La croissance du pelvis est surtout marquée par la jonction des trois os formant les ailes iliaques (ischion, ilion et pubis) et l'ossification des crêtes iliaques. Ce dernier point est utilisé pour estimer la maturité osseuse lors de la puberté via l'indice de Risser.

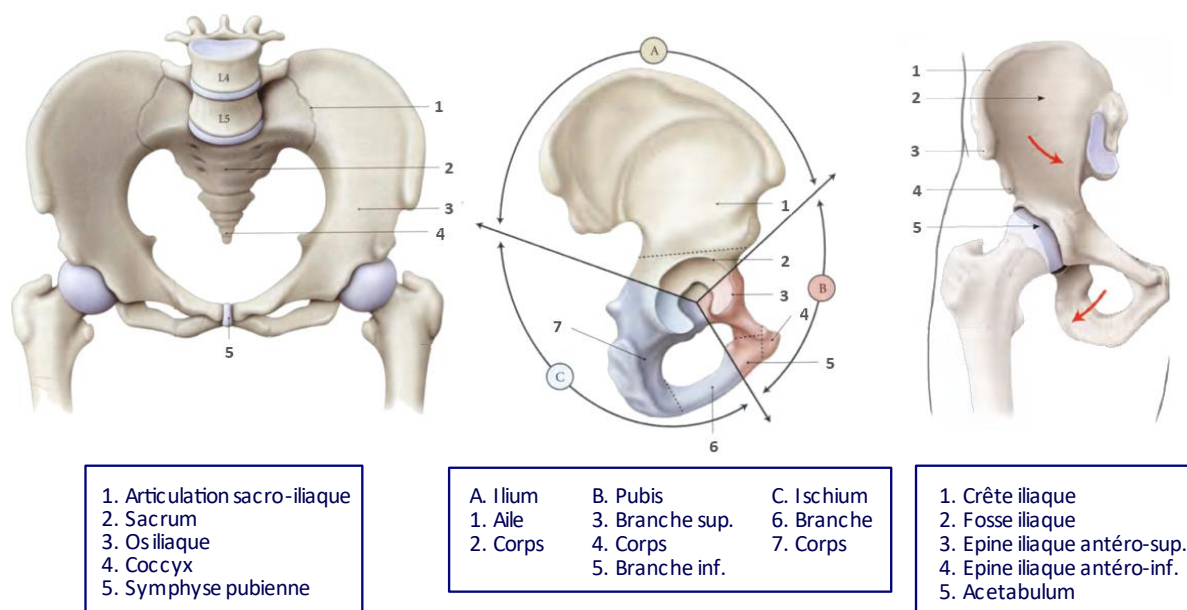


FIGURE 2 : STRUCTURE OSSEUSE DU PELVIS

Adaptée de Kamina 2009

Le fémur

Description

Le fémur fait partie du groupe des os longs. C'est le plus grand de cette catégorie dans le corps humain. Il est composé de trois parties : deux épiphyses et une diaphyse.

L'épiphysse proximale est constituée de la tête fémorale, du col du fémur et de la zone intertrochantérique. La tête fémorale est une zone cartilagineuse s'articulant avec le pelvis au niveau de la hanche. Elle a une forme aux 2/3 sphérique et est reliée à la diaphyse fémorale par le col du fémur. La jonction du col du fémur et de la diaphyse se fait au niveau de deux protubérances : le grand trochanter pour la partie supérieure du col et le petit trochanter pour la partie inférieure. La zone intertrochantérique est située entre ces deux protubérances.

La diaphyse fémorale est la partie longue de l'os, située entre le petit trochanter et la section supérieure des condyles. Elle est légèrement oblique, ce qui permet de rapprocher les genoux de la ligne de gravité du tronc, et elle présente une légère courbure postérieure.

I - Rappels d'anatomie pour les membres inférieurs

L'épiphyse distale est composée de deux condyles séparés par la fosse intercondyalaire. En moyenne le condyle latéral est plus court et large que le condyle médial.

Croissance

La croissance du fémur se fait au niveau des jonctions de la diaphyse avec les deux épiphyses de manière asymétrique : la zone inférieure compte pour 80% de la croissance de l'os.

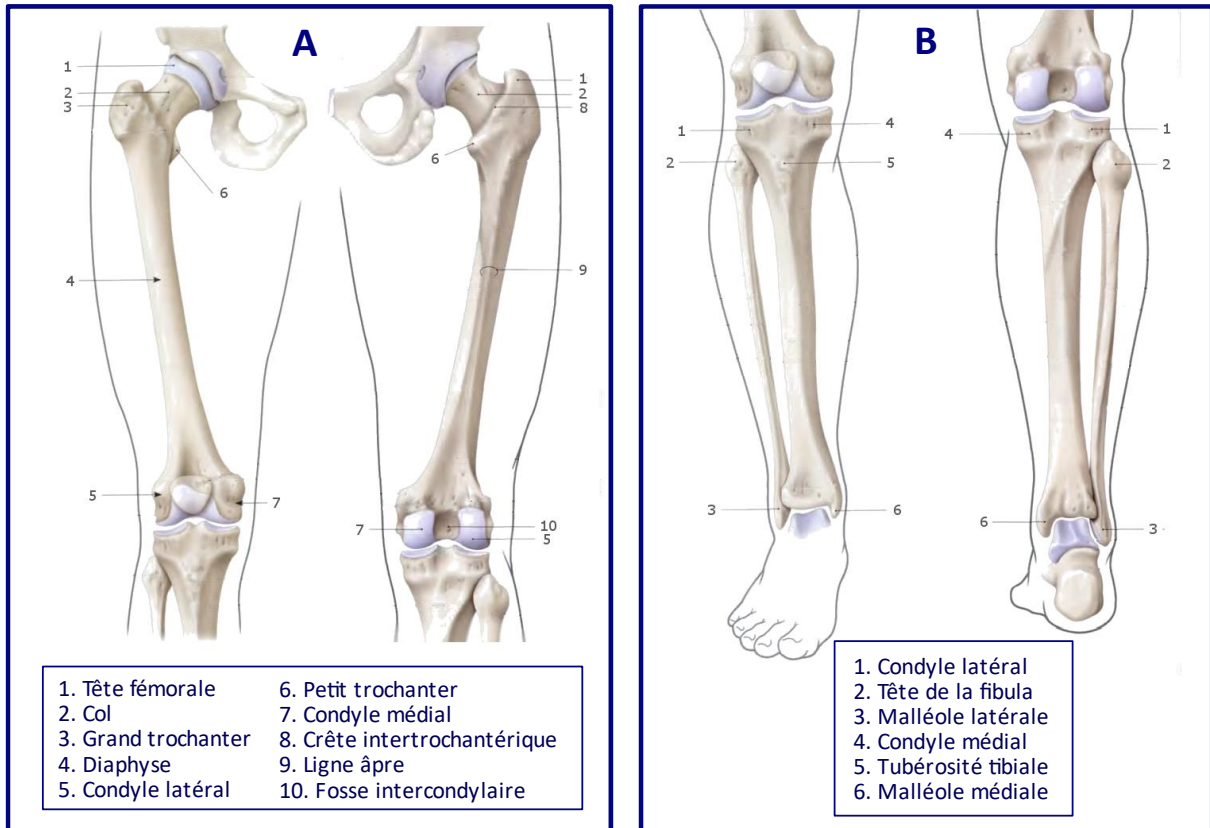


FIGURE 3 : STRUCTURES OSSEUSES DU FEMUR ET DU TIBIA

A : Fémur, vues antérieure et postérieure ; B : Tibia, vues antérieure et postérieure

Figure adaptée de Kamina 2009

Le tibia et la fibula

Description

Le squelette de la jambe est constitué de deux os longs, le tibia et la fibula, reliés par la membrane interosseuse.

Le tibia est l'os principal de la jambe, c'est lui qui supporte l'essentiel de la charge du corps humain. Il a une position antéro-médiale. Son épiphyse proximale est constituée de la tubérosité tibiale sur la face antérieure et de deux plateaux tibiaux séparés par les épines tibiales sur sa partie supérieure. L'épiphyse distale du tibia, nommée pilon, se termine par une protubérance médiale appelée malléole médiale ou malléole interne.

La fibula est un os grêle situé sur la face postéro-latérale de la jambe. Son extrémité supérieure, la tête de la fibula, s'articule uniquement avec le plateau externe du tibia. Son extrémité inférieure, appelée malléole externe ou malléole latérale, fait partie intégrante de l'articulation de la cheville. Cette malléole est plus basse que la malléole médiale.

I - Rappels d'anatomie pour les membres inférieurs

Croissance

Comme pour le fémur, la croissance s'effectue aux jonctions entre la diaphyse et les épiphyses. Cependant, c'est la zone supérieure qui compte pour 80% de la croissance du tibia.

Le pied

Description

Le pied a deux objectifs principaux : il doit pouvoir s'adapter aux reliefs du sol sur lequel il s'appuie et supporter la charge du corps humain – voire davantage lors de la marche ou de la course. L'architecture globale du pied est donc un assemblage complexe d'os et d'articulations optimisé pour remplir ces deux fonctions. Les deux segmentations du pied couramment utilisées permettent de bien mettre en avant le lien entre architecture du pied et fonctions du pied.

La division longitudinale définit :

- Un arrière-pied, comprenant le calcaneus et le talus, dont le rôle est d'absorber les charges verticales s'exerçant sur le pied ;
- Un médio-pied chargé de transmettre les charges de l'arrière-pied à l'avant-pied ;
- Un avant pied regroupant les phalanges devant répartir les charges horizontalement sur le sol.

La division sagittale distingue une arche latérale très basse et une arche médiale plus haute et plus souple. La déformation de ces deux arches permet au pied de s'adapter à son environnement.

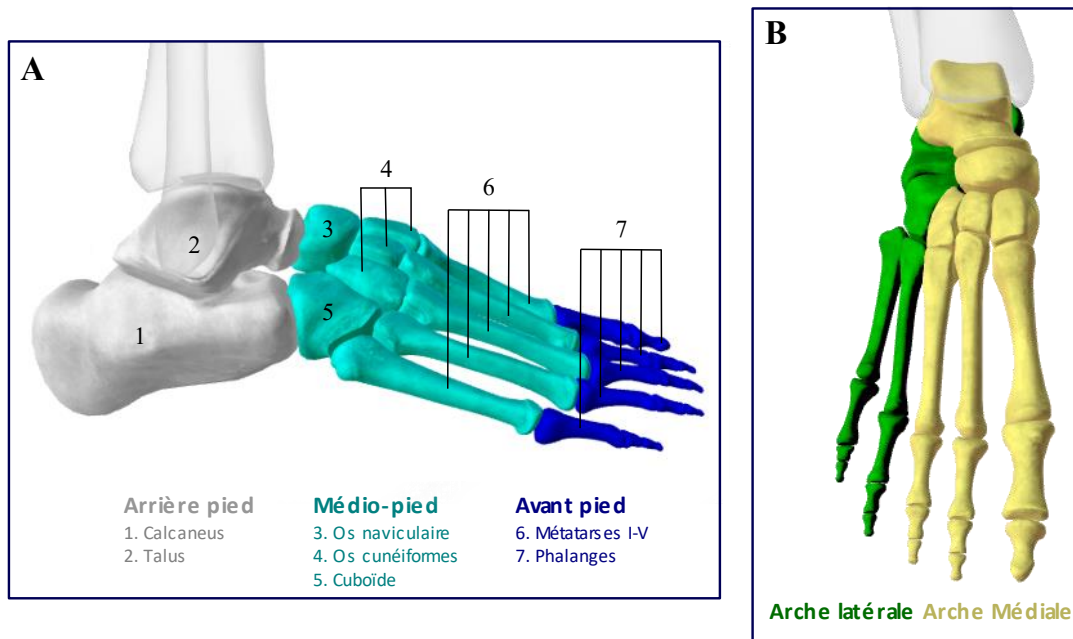


FIGURE 4 : STRUCTURE OSSEUSE DU PIED

*A. Division longitudinale ; B. Division sagittale
Images réalisées à partir de human.biodigital.com*

I - 3. Les articulations des membres inférieurs

Les principaux mouvements articulaires

La flexion-extension

Dans le plan sagittal, la flexion est, de manière générale, le mouvement qui tend à rapprocher deux segments osseux adjacents. A l'inverse, l'extension correspond à un mouvement augmentant la valeur de l'angle entre deux segments.

I - Rappels d'anatomie pour les membres inférieurs

Dans le cas des articulations sans butée, telles que la hanche ou l'épaule, nous parlerons de flexion pour un mouvement dans le sens antérieur et d'extension pour un mouvement dans le sens postérieur. Pour la cheville, on parlera de dorsiflexion quand les orteils se rapprochent du tibia, et de flexion plantaire quand les orteils s'éloignent du tibia.

L'abduction-adduction

Dans le plan frontal, un mouvement est dit en abduction quand il est dans le sens latéral, i.e. il tend à écarter le segment du plan sagittal médian. Symétriquement, un mouvement sera dit en adduction s'il rapproche le segment d'étude du plan sagittal médian.

La rotation axiale

Dans le plan transversal, sont définies pour les appendices la rotation axiale interne (ou médiale), quand le membre tourne vers le plan médian sagittal, et la rotation externe (ou latérale) dans le cas contraire. Pour les autres segments corporels tels que le tronc, les rotations seront définies à partir des adjectifs « gauche » et « droite ».

La hanche

La hanche est l'articulation proximale du membre inférieur. Elle est située entre l'acétabulum, une cavité circulaire du pelvis, et la tête fémorale. Afin de permettre la marche bipède, cette articulation doit à la fois pouvoir supporter de lourdes charges, être extrêmement stable, et assurer une grande mobilité.

Les deux premiers points sont notamment assurés par la profondeur de la cavité acétabulaire, les propriétés adhésives du liquide synovial dans la capsule acétabulaire, un assemblage de ligaments d'autant plus forts que le membre est en extension, et les muscles de la cuisse.

L'articulation de la hanche offre une grande mobilité dans les trois directions de l'espace, toutefois la principale mobilité demeure en flexion/extension (Figure 8).

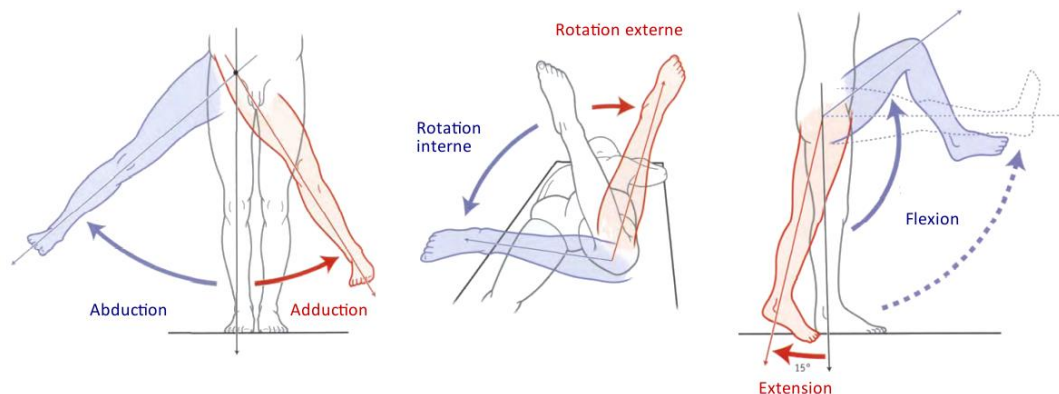


FIGURE 5 : MOUVEMENTS DE LA HANCHE

Adaptée de Kamina 2009

Le genou

L'articulation principale du genou est l'articulation fémoro-tibiale. Cette dernière, très sollicitée lors de la locomotion, se doit d'être extrêmement stable en extension complète tout en permettant une grande mobilité selon l'axe de flexion-extension. Elle doit également être en mesure de supporter de fortes charges.

Chez un sujet asymptotique, aucun mouvement d'abduction-adduction n'a lieu au niveau du genou et la rotation axiale n'est observable que lorsque le genou est en flexion (Figure 6).

I - Rappels d'anatomie pour les membres inférieurs

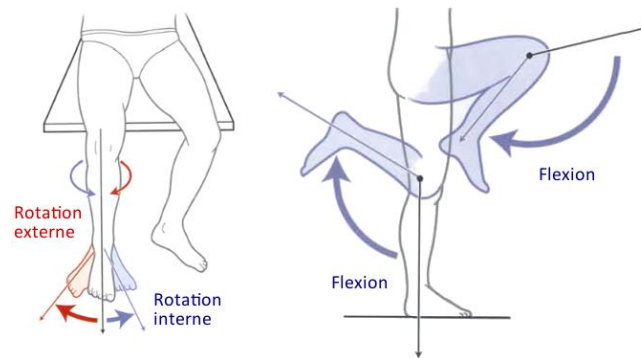


FIGURE 6 : MOUVEMENTS DU GENOU

Adaptée de Kamina 2009

La cheville

La cheville est l'articulation entre les deux os de la jambe et le talus. Tout comme les articulations de la hanche et du genou, elle doit à la fois supporter les importantes charges s'y appliquant, être stable et assurer la mobilité nécessaire à la locomotion.

L'articulation de la cheville, à proprement parler, n'est mobile que dans le plan sagittal en flexion plantaire et dorsiflexion (Figure 7).

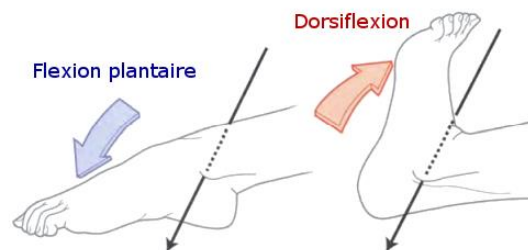


FIGURE 7 : MOUVEMENT DE LA CHEVILLE

Adaptée de Kamina 2009

I - 4. Les muscles des membres inférieurs

Généralités

Dès l'Antiquité, Claude Galien définissait les muscles comme les organes responsables des mouvements volontaires ; c'est effectivement le cas des muscles squelettiques tels que ceux des membres inférieurs que nous allons étudier dans cette thèse.

Pour caractériser un muscle, plusieurs paramètres sont généralement utilisés :

- Le rôle du muscle : fléchisseur, extenseur, abducteur...
- Les points ou zones d'insertion sur le squelette qui informent sur le bras de levier du muscle, et donc sur le type de mouvement auquel il participe : mouvements de grande amplitude si le bras de levier est important, stabilisation sinon.
- Des paramètres géométriques tels que la forme, l'architecture (le nombre de chefs musculaires et l'orientation des fibres), le volume, la longueur du corps musculaire, les sections maximales anatomique (horizontale) et physiologique (perpendiculaire aux fibres musculaires) qui sont en lien avec le rôle du muscle et la force qu'il peut fournir.
- La composition du muscle, soit la part de fibres musculaires de type I (contractions de faible puissance et de longue durée), de type II (contractions courtes de forte intensité) et de graisse infiltrée dans le muscle. Ce paramètre joue directement sur la puissance pouvant être délivrée par le muscle.

I - Rappels d'anatomie pour les membres inférieurs

Description anatomique et rôles des muscles des membres inférieurs

La liste des muscles ci-dessous nomme et indique le rôle des principaux muscles agissant sur les articulations de la hanche, du genou et de la cheville.

TABLEAU 1 : MUSCLES DE LA HANCHE ET LEURS FONCTIONS

Muscles fléchisseurs	
Iliaque	Flexion de la hanche
Psoas	Flexion de la hanche
Muscles fessiers	
Grand fessier	Extension et rotation latérale de la hanche
Moyen fessier	Flexion/extension, rotation et abduction de la hanche
Petit fessier	Flexion, rotation et abduction de la hanche
Tenseur du fascia lata (TFL)	Flexion, rotation médiale et abduction de la hanche Rotation latérale du genou
Muscles pelvi-trochantériens	
Piriforme	Rotation latérale et abduction de la hanche
Obturbateur interne	Rotation latérale de la hanche
Obturbateur externe	Rotation latérale de la hanche
Carré fémoral	Rotation latérale et adduction de la hanche

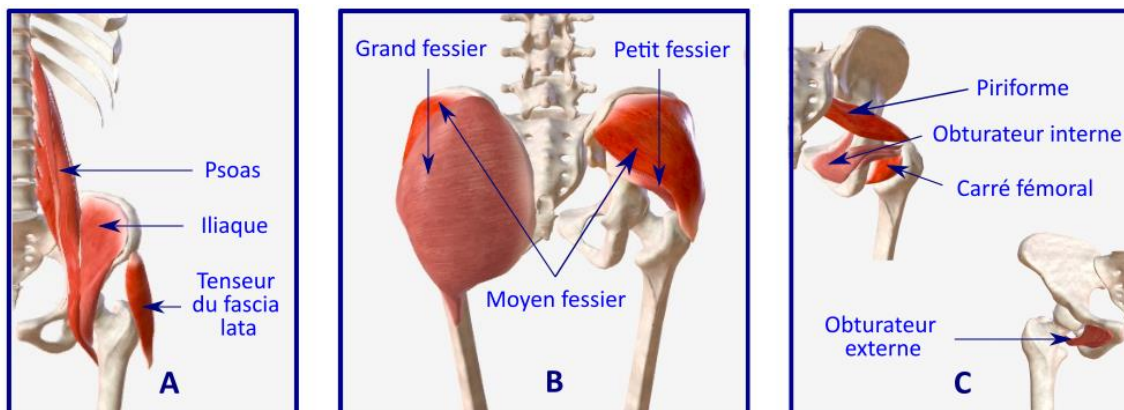


FIGURE 8 : MUSCLES DE LA HANCHE

*A. Fléchisseurs et fessiers vue antérieure ; B. Fessiers vue postérieure ; C. Muscles pelvi-trochantériens vue postérieure en haut et antérieure en bas.
Images réalisées à partir de human.biodigital.com*

TABEAU 2 : MUSCLES DE LA CUISSE ET LEURS FONCTIONS

Muscles antérieurs	
Sartorius	Flexion, rotation latérale et abduction de la hanche Flexion et rotation médiale du genou
Droit fémoral	Flexion et abduction de la hanche Extension du genou
Vaste latéral	Extension et rotation latérale du genou
Vaste intermédiaire	Extension du genou
Vaste médial	Extension et rotation médiale du genou
Muscles postérieurs	
Biceps fémoral	Extension de la hanche Flexion et rotation latérale du genou
Semi-tendineux	Flexion et rotation médiale du genou
Semi-membraneux	Flexion et rotation médiale du genou
Muscles adducteurs	
Pectiné	Flexion et adduction de la hanche
Gracile	Adduction de la hanche Flexion et rotation médiale du genou
Long adducteur	Adduction de la hanche
Court adducteur	Adduction de la hanche
Grand adducteur	Adduction de la hanche

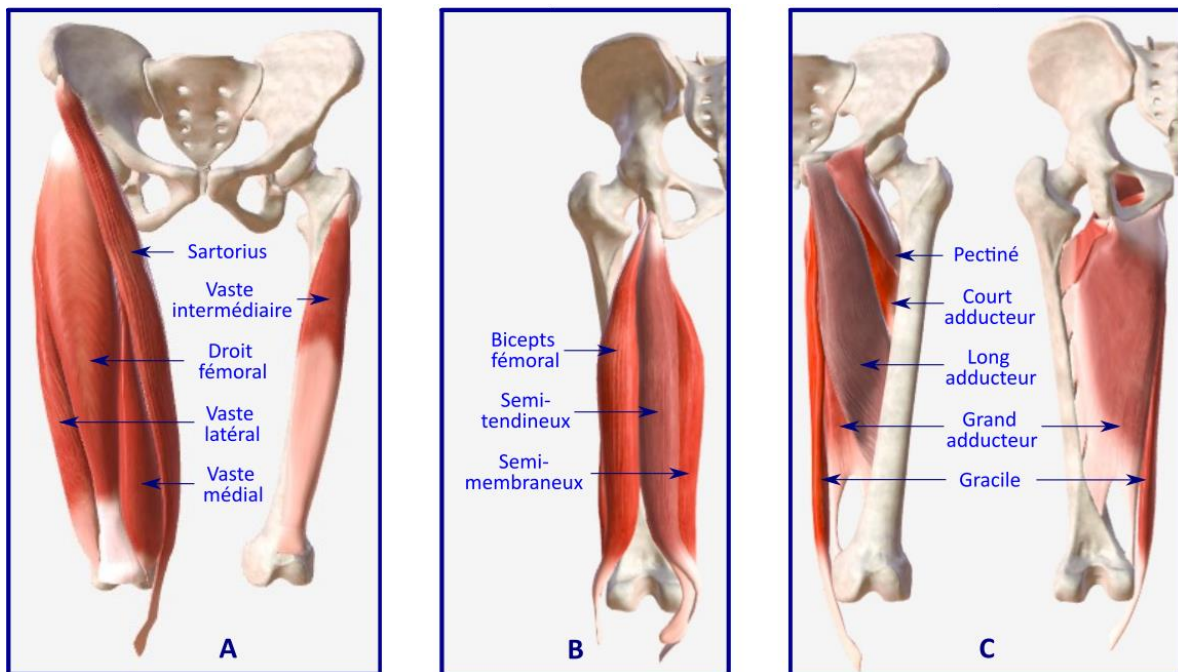


FIGURE 9 : MUSCLES DE LA CUISSE

A. Muscles du groupe antérieur ; B. muscles du groupe postérieur ; C. Adducteurs vue antérieure à gauche et postérieure à droite.

Images réalisées à partir de human.biodigital.com

I - Rappels d'anatomie pour les membres inférieurs

TABEAU 3 : MUSCLES DE LA JAMBE ET LEURS FONCTIONS

Muscles antérieurs	
Tibial antérieur	Flexion dorsale de la cheville
Long extenseur des orteils	Flexion dorsale de la cheville Eversion du pied Extension des orteils
Long extenseur de l'hallux	Flexion dorsale de la cheville Eversion du pied Extension de l'hallux
Muscles postérieurs	
Tibial postérieur	Inversion du pied
Long fléchisseur des orteils	Flexion plantaire de la cheville Inversion du pied Flexion des orteils
Long fléchisseur de l'hallux	Flexion plantaire de la cheville Inversion du pied Flexion de l'hallux
Gastrocnémien	Flexion plantaire de la cheville
Soléaire	Flexion/extension du genou
Poplité	Flexion plantaire de la cheville Rotation médiale du genou

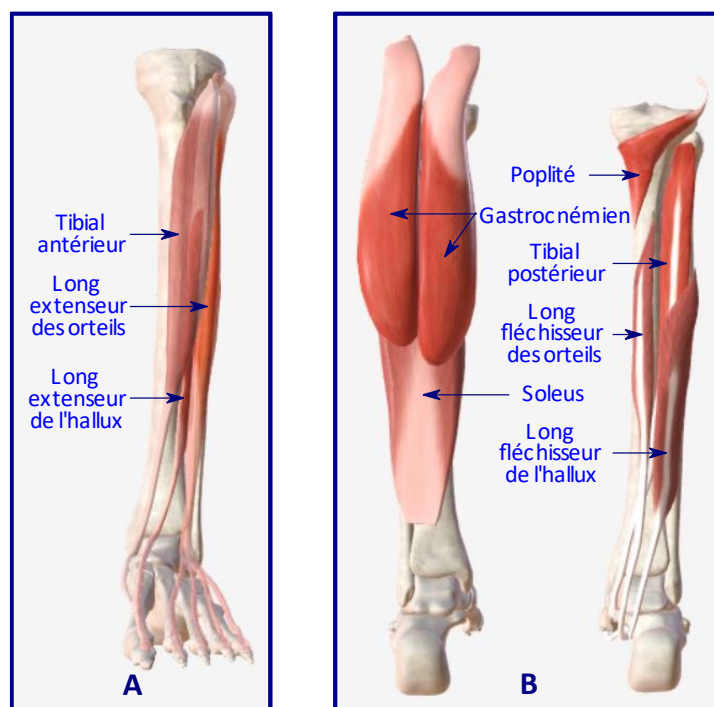


FIGURE 10 : MUSCLES DE LA JAMBE

*A. Muscles du groupe antérieur ; B. muscles du groupe postérieur.
Images réalisées à partir de human.biodigital.com*

II - Description de la marche humaine

II - 1. Définitions

La marche est un phénomène cyclique consistant en un ensemble de mouvements de rotation des différents segments corporels permettant la translation de l'ensemble du corps (*Bouisset & Matton 1995*). Elle est découpée en cycles de marche, communément définis entre deux contacts au sol consécutifs d'un même talon. Chaque cycle est lui-même décomposé en plusieurs phases représentées dans la Figure 11 :

- **La phase d'appui** (0 – 60% du cycle de marche)
Comprise entre le contact initial du membre ipsilatérale et la levée des orteils du même membre, elle est elle-même découpée en quatre sous-phases :
 - *La mise en charge* (0 – 10% du cycle de marche)
Prenant fin avec la levée des orteils du membre controlatéral, elle correspond au premier double-appui. Son rôle est de transférer le poids vers le membre en appui, d'absorber les chocs et de maintenir la vitesse et l'équilibre du marcheur.
 - *Le milieu d'appui* (10 – 30% du cycle de marche)
Se terminant quand le centre de gravité du corps est à la verticale du pied, elle assure la stabilité.
 - *La fin d'appui* (30 – 50% du cycle de marche)
Finissant avec le contact du talon controlatéral, elle vise à générer l'accélération.
 - *La phase pré-oscillante* (50 – 60% du cycle de marche)
Correspondant au deuxième double-appui, elle assure le transfert du poids vers le nouveau membre en appui et la propulsion du corps vers l'avant.
- **La phase oscillante** (60 – 100% du cycle de marche)
Allant de la levée des orteils au contact final, elle assure l'avancement du membre considéré. Elle est généralement découpée en trois sous-phases d'égales durées qui se différencient par leur activité musculaire respective.

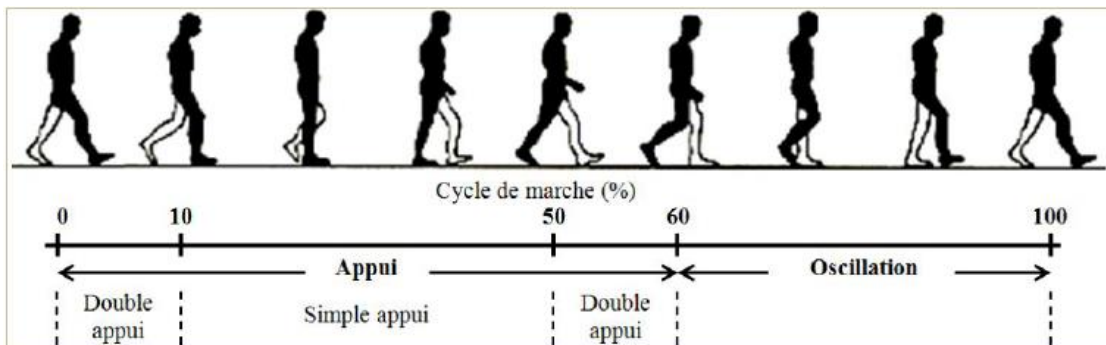


FIGURE 11 : REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU CYCLE DE MARCHÉ

Image issue de Viel 2000.

II - Description de la marche humaine

II - 2. Marche normale et marche pathologique

Marche normale

Une marche normale doit être en mesure d'assurer les quatre fonctions suivantes : la propulsion, l'équilibre, l'absorption des chocs et la conservation de l'énergie (*Perry 1992*). Elle dépend donc à la fois de la chaîne de contrôle, de l'état du système musculosquelettique et du métabolisme.

Marche pathologique

Une marche est dite pathologique dès que l'une des quatre fonctions citées précédemment est altérée. Les pathologies entraînant un dysfonctionnement du système locomoteur sont multiples, mais toutes se caractérisent par un ou plusieurs des éléments suivants (*Perry 1992*) :

- Des déformations du système musculosquelettique ;
- Des faiblesses musculaires ;
- Une altération du contrôle musculaire ;
- Des douleurs.

II - 3. Etude de la marche

La marche étant un phénomène complexe, plusieurs jeux de données complémentaires sont étudiés simultanément :

- Les données cliniques telles que la taille, le poids ou d'éventuelles déformations. Elles donnent un contexte aux données de marche à proprement parler.
- Les données spatio-temporelles qui donnent un aperçu global de la marche en fournissant de premières indications sur la stabilité du sujet, sa stratégie de contrôle ou encore l'économie énergétique de sa marche.
- Les données cinématiques qui complètent les données spatio-temporelles en permettant l'identification des articulations et des moments du cycle éventuellement altérés.
- Les données cinétiques qui informent sur les efforts nécessaires à la réalisation du mouvement.

III - Le rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X

III - 1. Généralités

Le XLH est une maladie dite rare avec une prévalence de 1/20 000 (*Lempicki et al. 2017*). Elle est due à une mutation du gène PHEX sur le chromosome X qui peut être héréditaire ou spontanée (*Glorieux et al. 1991*). La maladie correspondant à l'allèle dominant de ce gène, il en découle une asymétrie du ratio filles/garçons (Figure 12).



FIGURE 12 : TRANSMISSION HEREDITAIRE DU XLH.

En pleine couleur les personnes atteintes, en creux les personnes saines. Les carrés représentent les hommes, les ronds les femmes.

Biochimiquement, le XLH correspond à une surproduction du facteur de croissance FGF23 entraînant une déficience en phosphate et une incapacité à produire le dérivé actif de la vitamine D. Les symptômes physiques en découlant sont variés, ils touchent de nombreux organes – même s'ils affectent particulièrement les membres inférieurs – et peuvent se révéler extrêmement handicapants (*Theodore-Oklota et al. 2018, Lambert et al. 2019*). Parmi ces symptômes, on peut relever (*Glorieux et al. 1991, Lempicki et al. 2017*) :

- Une minéralisation anormale des tissus dentaires menant à de fréquents abcès (Figure 13) ;
- Une minéralisation anormale des tissus osseux entraînant l'apparition de déformations notamment au niveau des membres inférieurs (élargissement des métaphyses, courbures diaphysaires, torsions anormales...) (Figure 13) ;
- Un ralentissement de la croissance pouvant mener à une petite taille ;
- La présence de douleurs osseuses, musculaires ou articulaires ;
- Une faiblesse musculaire ;
- Une diminution de la mobilité.

D'autres manifestations cliniques peuvent également être présentes, comme des anomalies crâniofaciales (craniosténose, malformation de Chiari de type 1), des troubles ORL (perte auditive) ou des troubles rhumatologiques.

Il faut noter que la plupart de ces symptômes sont évolutifs ; ils peuvent donc être contrôlés lors de la croissance sous l'effet d'un traitement médicamenteux adapté. On notera également que ces symptômes concernent principalement le système musculosquelettique des membres inférieurs et sa fonction.

III - Le rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X

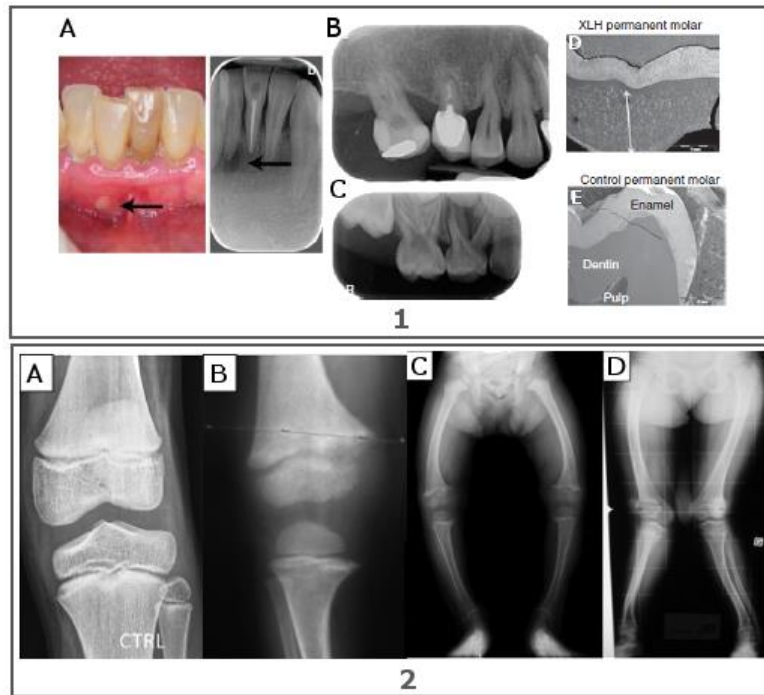


FIGURE 13 : EXEMPLES DE SYMPTÔMES DENTAIRES ET OSSEUX DU XLH

1. A-C : symptômes dentaires (infection, élargissement de la chambre pulpaire et perte osseuse) ; 1. D-E : minéralisation de la dent chez un patient XLH et image contrôle ;
2. A-B : manifestations du rachitisme au niveau articulaire en comparaison avec un patient contrôle ;
2. C-D : déformations osseuses en varus et valgus.
Images issues de Linglart et al. 2014 (1) et Lambert & Linglart 2018 (2)

III - 2. Prise en charge thérapeutique

Diagnostic et suivi

Pour les cas *de novo*, le diagnostic du XLH se fait par l'identification des symptômes précités. Pour les cas héréditaires il se fait plutôt à partir d'une analyse biochimique. Dans les deux cas, un séquençage du gène PHEX peut être réalisé pour confirmer le diagnostic (Rothenbuhler et al. 2020).

Actuellement le suivi du XLH se fait principalement via des marqueurs biochimiques (phosphorémie, parathormone, phosphatase alcaline...). En plus de ces marqueurs, les critères suivants sont pris en compte :

- Taille et vitesse de croissance du patient ;
- Santé buccale, notamment la fréquence des abcès dentaires ;
- Qualité osseuse à partir des scores radiologiques Rickets Severity Score (RSS) et Rickets Global Impression of Change (RGI-C) ;
- Déformation des membres inférieurs caractérisée par les distances inter-malléolaire et intercondyloire ;
- Parfois la fonction locomotrice est étudiée via le test de marche de 6 minutes (6MWT).

Les marqueurs biochimiques et les deux premiers critères donnent un aperçu global de la sévérité de la maladie mais n'informent pas sur l'état des membres inférieurs. Les autres critères, axés sur les membres inférieurs, donnent surtout une information qualitative. En effet, concernant la qualité osseuse, les scores radiologiques existants sont soit inadaptés car conçus pour le rachitisme non vitamino-résistant (RSS) (Thacher et al. 2000), soit dépendants de l'opérateur (RGI-C) (Whyte et al. 2018). Les distances intercondyloire et inter-malléolaire utilisées pour décrire les déformations

III - Le rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X

osseuses sont répétables mais non reproductibles (*Gizard et al. 2017, Gupta et al. 2020*) donc elles ne peuvent être utilisées que pour le suivi longitudinal par un même praticien. Enfin, le 6MWT nous renseigne sur l'endurance lors de la marche (*Saraff et al. 2015, Haffner et al. 2019, Lambert et al. 2019*). Il indique donc globalement si la marche est efficace mais il ne permet pas d'identifier les causes d'inefficacité : atrophie musculaire, infiltration graisseuse, *pattern* de marche modifié ou difficultés respiratoires.

Traitements

De 1975 à 2018, il n'existait qu'un seul traitement pour les patients avec XLH. Ce traitement, dit « conventionnel », consiste en une supplémentation orale pluriquotidienne en phosphore et analogues actifs de la vitamine D (*Lambert et al. 2019*) et permet de corriger les déformations des membres inférieurs dans environ 50% des cas, comme l'ont montré des études observationnelles et la mesure des déformations osseuses par l'évaluation de la distance intercondylole ou inter-malléolaire (*Carpenter et al. 2011, Linglart et al. 2014*). Malheureusement, ce traitement est grevé de complications multiples comme l'hyperparathyroïdie ou la néphrocalcinose.

Depuis fin 2018, la Haute Autorité de Santé (HAS) a autorisé l'utilisation, dans les cas pédiatriques particulièrement sévères ou réfractaires au traitement conventionnel, d'anticorps monoclonaux antiFGF23, appelé burosumab, inhibant l'activité de FGF23 (*Lambert et al. 2019*). En effet, le burosumab améliore la phosphatémie et corrige le rachitisme chez la majorité des enfants traités (l'évaluation du rachitisme réalisée est basée sur des critères radiologiques subjectifs).

Même si la majorité des indices cliniques quantitatifs utilisés pour le suivi du XLH sont des marqueurs biochimiques, l'objectif du traitement n'est pas de normaliser ces marqueurs mais bien d'améliorer la qualité de vie des patients (*Theodore-Oklota et al. 2018*) en agissant sur les conséquences physiques de la maladie, i.e. en redressant les membres inférieurs, en augmentant la force musculaire, en améliorant la vitesse de croissance etc. Bien que le lien entre marqueurs biochimiques et symptômes physiques soit avéré, nous ne connaissons pas la loi mathématique qui les relie. Quantifier l'évolution des symptômes sans recourir à ces intermédiaires pourrait donc permettre d'évaluer plus finement l'effet du traitement. Ainsi, il existe donc un décalage entre les éléments que l'équipe clinique souhaite réellement quantifier et ceux qu'elle peut quantifier.

IV - Synthèse intermédiaire

A l'issu de cette brève description du contexte clinique, nous avons vu que les symptômes physiques du XLH, en particulier ceux des membres inférieurs, ont un impact majeur sur la qualité de vie des patients. Ainsi le rôle du traitement médicamenteux, et de toute la prise en charge des patients, est de diminuer ces symptômes. Pour mener à bien cette mission, l'équipe clinique a besoin de marqueurs de suivi clairs et quantitatifs. Or, nous avons également vu dans cette partie que les outils cliniques actuellement disponibles ne suffisent pas pour caractériser de manière quantifiée les aspects musculosquelettiques et fonctionnels des membres inférieurs chez les patients XLH.

Il semble donc que la prise en charge des patients avec XLH puisse être améliorée en développant un protocole de mesures quantitatives et fonctionnelles des membres inférieurs utilisable en routine clinique. Pour atteindre cet objectif, un premier protocole permettant une caractérisation complète du système musculosquelettique des membres inférieurs et de la locomotion devra être développé et utilisé pour le suivi d'une population d'enfants XLH sur deux ans afin d'identifier les marqueurs quantitatifs descriptifs de la maladie et de son évolution. Une réflexion visant à simplifier ce protocole et le rendre applicable en routine clinique devra ensuite être menée.

La revue de littérature à suivre portera sur les aspects squelettiques, fonctionnels et musculaires des membres inférieurs. Pour chacun des trois volets nous commencerons par faire l'état des connaissances chez les patients atteints de XLH, puis nous présenterons les méthodes d'analyse quantitative existantes qui pourraient permettre d'enrichir ces connaissances et, à terme, d'améliorer la prise en charge des patients avec XLH.

Partie 2. Revue de littérature

I - Analyse du système squelettique

I - 1. Etude du squelette dans le XLH

La majorité des études portant sur les aspects squelettiques du XLH se sont focalisées sur la minéralisation osseuse et l'étude des plaques de croissance (*Oliveri et al. 1991, Cheung et al. 2013, Lempicki et al. 2017*). Ce choix peut être expliqué par deux raisons différentes. D'une part, le XLH ayant été longtemps assimilé au rachitisme nutritionnel qui se traduit notamment par une mauvaise minéralisation des épiphyses au cours de la croissance, il a hérité des outils et de la logique d'analyse de ce dernier (*Thacher et al. 2000, Lempicki et al. 2017, Whyte et al. 2018*). D'autre part, l'impact du XLH sur l'assimilation du phosphate et du calcium – deux éléments essentiels au développement des os – étant connu, la communauté scientifique a naturellement cherché à comprendre les conséquences de ce défaut d'assimilation sur la minéralisation osseuse (*Harrison et al. 1976, Oliveri et al. 1991, Karunaratne et al. 2013, Cheung et al. 2013*).

A l'opposé, bien que les déformations osseuses des membres inférieurs soient parmi les symptômes du XLH les plus cités et les plus handicapants (*Theodore-Oklota et al. 2018, Skrinar et al. 2019*), peu d'études se sont appliquées à les décrire. En effet, nous n'avons trouvé que deux études centrées sur la géométrie osseuse des membres inférieurs et du bassin chez les patients XLH (*Hardy et al. 1989, Adams 2011*). Les travaux de *Hardy et al. (1989)* sont les plus complets : ils décrivent la géométrie osseuse de 38 patients adultes en utilisant des paramètres définis spécialement pour prendre en compte les anomalies visibles dans la population d'étude. Si ce choix a l'avantage de prendre en compte les spécificités de cette maladie, il ne permet pas de comparer le XLH à des maladies mieux connues. De plus, la reproductibilité de ces paramètres n'ayant jamais été validée, ils demeurent des paramètres plus qualitatifs que quantitatifs. Ainsi ces deux études sont essentiellement descriptives. On notera également que ces études s'appuient sur des radiographies 2D en vue de face ; or il a été montré que pour des déformations tridimensionnelles complexes, telles que celles induites par le XLH, les biais de projections pouvaient influencer significativement les mesures de paramètres radiologiques (*Gheno et al. 2012, Chaibi et al. 2013*).

Nous avons vu précédemment que les outils cliniques actuellement utilisés – scores radiologiques et mesure des distances intercondyloire et inter-malléolaire – ne permettaient pas de caractériser les déformations osseuses des membres inférieurs de manière précise et reproductible. Nous avons vu ici que, malgré l'importance des déformations osseuses sur la qualité de vie des patients et leur tendance à évoluer au cours de la croissance, aucune étude ne semble s'être intéressée à les caractériser de manière quantitative. La suite de cette revue de littérature portera donc sur les outils permettant de quantifier de manière répétable et reproductible les déformations des membres inférieurs.

I - Analyse du système squelettique

I - 2. Etude tridimensionnelle des déformations des membres inférieurs

Paramètres radiologiques

Présentation des paramètres radiologiques

L'étude géométrique des membres inférieurs et du bassin repose sur la mesure de multiples paramètres radiologiques, en particulier des angles et des longueurs. L'analyse de ces paramètres permet à la fois de localiser et quantifier les déformations osseuses. Les paramètres radiologiques que nous présenterons ici ont été validés et largement diffusés dans la littérature, et leur reproductibilité est avérée (*Chaibi et al. 2013, Roskopf et al. 2014, Massaad et al. 2016*).

Les principaux paramètres descriptifs du bassin peuvent être classés en deux groupes : les paramètres pelviens, et les paramètres acétabulaires. Les paramètres pelviens regroupent la pente sacrée, la version pelvienne et l'incidence pelvienne. Interdépendants, ces paramètres font le lien entre la morphologie du bassin (incidence pelvienne) et l'alignement postural (pente sacrée et version pelvienne). Ces trois paramètres sont définis ainsi :

- La pente sacrée est l'angle entre l'horizontale et le plateau sacré ;
- La version pelvienne est l'angle entre la verticale et la droite reliant le milieu du plateau sacré au centre des deux acetabula ;
- L'incidence pelvienne est l'angle entre la droite reliant le milieu du plateau sacré au centre des deux acetabula et la perpendiculaire au plateau sacré.

Les paramètres acétabulaires caractérisent l'articulation de la hanche. Les principaux sont :

- La couverture acétabulaire qui correspond au pourcentage de la surface d'une sphère couverte par l'acetabulum ;
- L'inclinaison acétabulaire, prise entre la normale au plateau sacré et la normale au plan tangent aux bords de l'acetabulum ;
- L'antéversion acétabulaires, définie dans le plan parallèle au plateau sacré entre la tangente aux bords de l'acetabulum et l'axe antéro-postérieur.

Les paramètres radiologiques du fémur caractérisent à la fois localement les deux épiphyses et le fémur dans sa globalité. Parmi ces paramètres on relèvera :

- Le diamètre de la tête fémorale ;
- La longueur du col du fémur ;
- L'axe mécanique du fémur qui relie le centre de la tête fémorale au milieu de la trochlée
- L'axe diaphysaire du fémur qui correspond à la droite entre le milieu de la trochlée et la section située au tier inférieur de la diaphyse ;
- L'angle cervico-diaphysaire, pris entre l'axe diaphysaire et l'axe du col du fémur ;
- L'angle fémoral mécanique, défini entre l'axe mécanique du fémur et la tangente postérieure aux condyles ;
- Le HKS, angle entre les axes mécanique et anatomique du fémur ;
- La torsion fémorale, angle entre l'axe du col du fémur et la tangente postérieure aux condyles.

Concernant le tibia, les principaux paramètres visent à donner une image globale du complexe tibia-fibula. Il s'agit de :

- L'axe mécanique du tibia, reliant le milieu des plateaux tibiaux au centre du pilon ;
- L'angle tibial mécanique, défini entre l'axe mécanique du tibia et la tangente aux postérieure des plateaux tibiaux ;

I - Analyse du système squelettique

- La torsion tibiale, angle entre la tangente postérieure aux plateaux tibiaux et l'axe bimalléolaire.

Il existe par ailleurs des paramètres globaux des membres inférieurs :

- L'angle fémoro-tibial, pris entre l'axe mécanique fémoral et l'axe mécanique tibial ;
- Le ratio de longueur entre le fémur et le tibia.

Etude des paramètres radiologiques chez l'enfant

Au cours de la croissance, un certain nombre des paramètres précités évolue : le diamètre de la tête fémorale augmente (*Rampal et al. 2018*), la torsion fémorale passe de 40° à 15° de torsion interne (*Scorcelletti et al. 2020*) etc. C'est pourquoi il est important non seulement de disposer de valeurs de références pédiatriques mais aussi de faire attention à la distribution des âges lorsqu'on compare deux populations d'enfants entre elles.

Plusieurs études, rassemblées dans le Tableau 4, se sont appliquées à définir des valeurs de référence chez des enfants asymptomatiques. On pourra différencier les travaux dont le but est de décrire les paramètres radiologiques au cours de la croissance qui ont un nombre important de sujets et prennent en compte l'évolution des paramètres radiologiques avec l'âge en définissant des sous-groupes par tranche d'âge (*Szuper et al. 2015, Rampal et al. 2018*) d'une part ; et les travaux définissant ces paramètres dans une population asymptomatique pour la comparer à une population symptomatique qui ont des cohortes d'étude plus petites et favorisent un appariement par âge des deux populations (*Massaad et al. 2016, Bakouny et al. 2018*) d'autre part.

L'analyse tridimensionnelle du squelette présentant des avantages que nous développerons par la suite, nous avons extrait des études en 3D citées dans le Tableau 4 les tableaux de valeurs de référence des paramètres du bassin (Tableau 5) et des membres inférieurs (Tableau 6) pour une population pédiatrique entre 5 et 15 ans.

Lorsque plusieurs études ont défini des valeurs de référence pour un même paramètre, on remarquera qu'il existe une variabilité des résultats, même si les valeurs de paramètres restent cohérentes d'une étude à l'autre. On notera également que ces différences sont souvent plus marquées pour les populations jeunes (exemple : couverture acétabulaire). Plusieurs raisons peuvent justifier ces écarts : la taille réduite de certains groupes d'étude (ex. : N=11 pour les 8-9 ans dans l'étude de Gaumétou *et al.* (2014)) et l'effet de la croissance quand le découpage en sous-groupes est différent (ex. : incidence pelvienne, torsion fémorale).

Au vu de ces observations, il paraît nécessaire de disposer d'une population asymptomatique de référence appariée en âge à laquelle comparer notre population d'étude en complément des valeurs de la littérature. Cela nous permettra, en effet, de mieux prendre en compte l'influence de la croissance sur les paramètres radiologiques.

I - Analyse du système squelettique

TABLEAU 4 : ETUDES DEFINISSANT DES VALEURS DE REFERENCE POUR LES MEMBRES INFERIEURS ET LE BASSIN DANS UNE POPULATION PEDIATRIQUE

Etude	Imagerie	2D/3D	Objectif	Population		Sous-groupes		Zone d'étude	Paramètres
				N	Age	N	Age		
Salenius & Vankka (1975)	Radio	2D	Référence	1480	<17	Tranches d'un an		Membre inférieur	Angle fémoro-tibial
Kristiansen <i>et al.</i> (2001)	CT scan	2D	Référence	52	3-11	14 17 21	3-5 6-8 9-11	Tibia	Torsion tibiale
Sabharwal <i>et al.</i> (2008)	Radio	2D	Référence	354	1-18	Tranches d'un an		Membre inférieur	Angles mécaniques Angle fémoro-tibial
Mac-Thiong <i>et al.</i> (2011)	Radio	2D	Référence	646	3.5-17.5	167 479	3.5-10 10.5-17.5	Bassin	Paramètres pelviens
Rampal <i>et al.</i> (2013)	EOS	3D	Référence Validation	33	3-17	10 22	3-9 9-17	Bassin	Paramètres pelviens Couverture et antéversion acétabulaires
Gaumétou <i>et al.</i> (2014)	EOS	3D	Référence	114	6-30	17 11 48 16 22	6-7 8-9 10-12 13-15 16-30	Membre inférieur	Torsions
Szuper <i>et al.</i> (2015)	EOS	3D	Référence	508	4-16	71 58 66 82 108 123	4-6 7-8 9-10 11-12 13-14 15-16	Bassin Fémur	Paramètres pelviens Angle cervico-diaphysaire Diamètre de la tête fémorale Longueur du col du fémur Torsion fémorale
Massaad <i>et al.</i> (2016)	EOS	3D	Comparaison	22	6.5-19	-		Bassin Membre inférieur	Paramètres pelviens Paramètres acétabulaires NSA Torsions
Bakouny <i>et al.</i> (2018)	EOS	3D	Comparaison	41	17.8 (5.5)	-		Bassin Membre inférieur	Incidence et version pelviennes Paramètres acétabulaires Angle cervico-diaphysaire Angle fémoro-tibial Torsions
Rampal <i>et al.</i> (2018)	EOS	3D	Référence	129	6-15	18 21 56 34	6-7 8-9 10-12 13-15	Membre inférieur	Angles mécaniques Angle fémoro-tibial Angle cervico-diaphysaire Diamètre de la tête fémorale Longueur du col du fémur HKS

I - Analyse du système squelettique

TABEAU 5 : VALEURS DE REFERENCES POUR LES PARAMETRES DU BASSIN

Paramètre Moyenne (Ecart-type)	Age (ans)										
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Incidence pelvienne (°)	43 (8) ^a										
	39 (7) ^b		41 (8) ^b		42 (8) ^b		43 (10) ^b		47 (11) ^b		44 (11) ^b
	39 (8) ^c					48 (8) ^c					
Version pelvienne (°)	6 (5) ^a										
	9 (8) ^b		3 (7) ^b		3 (9) ^b		4 (7) ^b		7 (7) ^b		7 (7) ^b
	5 (7) ^c					7 (7) ^c					
Pente sacrée (°)	38 (5) ^a										
	30 (8) ^b		39 (7) ^b		36 (7) ^b		38 (9) ^b		41 (9) ^b		38 (9) ^b
	33 (9) ^c					41 (7) ^c					
Couverture acétabulaire (%)	42 (4) ^a										
	34 (5) ^c					40 (4) ^c					
Inclinaison acétabulaire (°)	72 (6) ^a										
Antéversion acétabulaire (°)	31 (4) ^a										

Les valeurs moyennes (écart-types) sont données pour chaque tranche d'âge

^a Massaad et al. 2016 (6-19 ans : N=22) ; ^b Szuper et al. 2015 (4-6 ans : N=71, 7-8 ans : N=58, 9-10 ans : N=66, 11-12 ans : N=82, 13-14 ans : N=108, 15-16 ans : N=123) ; ^c Rampal et al. 2013 (3-9 ans : N=10, 9-17 ans : N=22)

TABEAU 6 : VALEURS DE REFERENCES POUR LES PARAMETRES DES MEMBRES INFERIEURS

Paramètre Moyenne (Ecart-type)	Age (ans)										
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Diamètre de la tête fémorale (mm)	30 (2) ^a		34 (3) ^a		37 (3) ^a		42 (3) ^a				
Longueur du col (mm)	33 (5) ^a		40 (5) ^a		44 (5) ^a		52 (6) ^a				
Angle cervico-diaphysaire (°)	137 (8) ^a		131 (6) ^a		134 (5) ^a		132 (7) ^a				
	131 (5) ^b										
	130 (5) ^c		130 (5) ^c		131 (6) ^c		129 (5) ^c		129 (5) ^c		128 (4) ^c
HKS (°)	2 (1) ^a		3 (2) ^a		5 (1) ^a		5 (1) ^a				
Angle fémoral mécanique (°)	93 (2) ^a										
Torsion fémorale (°)	22 (10) ^d		19 (6) ^d		19 (9) ^d		15 (8) ^d				
	14 (7) ^b										
	23 (11) ^c		24 (10) ^c		22 (10) ^c		20 (11) ^c		20 (12) ^c		20 (12) ^c
Angle tibial mécanique (°)	89 (2) ^a		88 (2) ^a		89 (2) ^a		87 (2) ^a				
Torsion tibiale (°)	27 (7) ^d		26 (7) ^d		30 (6) ^d		33 (8) ^d				
	28 (6) ^b										
Angle fémoro-tibial (°)	178 (2) ^a		179 (2) ^a		174 (4) ^a		177 (5) ^a				

^a Rampal et al. 2018 (6-7 ans : N=18, 8-9 ans : N=21, 10-12 ans : N=56, 13-15 ans : N=34) ;

^b Massaad et al. 2016 (6-19 ans : N=22) ; ^c Szuper et al. 2015 (4-6 ans : N=71, 7-8 ans : N=58, 9-10 ans : N=66, 11-12 ans : N=82, 13-14 ans : N=108, 15-16 ans : N=123) ; ^d Gaumétou et al. 2014 (6-7 ans : N=17, 8-9 ans : N=11, 10-12 ans : N=48, 13-15 ans : N=16).

I - Analyse du système squelettique

La stéréoradiographie

Dans le Tableau 4 du paragraphe précédent nous avons pu voir qu'il existait essentiellement trois systèmes d'imagerie utilisés pour étudier les membres inférieurs et le bassin chez les enfants : la radiographie 2D, le CT scan, et le système EOS[®].

Ce dernier est basé sur le principe de la stéréoradiographie, i.e. la reconstruction de structures tridimensionnelles à partir d'une paire de radiographies. Fruit de la collaboration entre l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak (IBHGC), le Laboratoire de recherche en Imagerie et Orthopédie, l'hôpital Saint-Vincent de Paul et la société EOS Imaging, le système EOS[®] est composé d'un ensemble de deux couples source/détecteur permettant l'acquisition simultanée de deux radiographies orthogonales corps entier en position debout et à très faible dose d'irradiation (*Dubousset et al. 2005, Deschênes et al. 2010*).

En rendant possible la reconstruction de structures en 3 dimensions, ce système permet l'étude de paramètres tridimensionnels sans biais de projection (*Chaibi et al. 2013, Quijano et al. 2013*), ce qui est un avantage indéniable sur la radiographie 2D. Le système EOS a également démontré qu'il était aussi pertinent pour les mesures de torsions que le CT scan – considéré jusqu'à présent comme le *gold standard* – (*Roskopf et al. 2014, Meyrignac et al. 2015*). Par ailleurs, la possibilité de réaliser les acquisitions en position debout permet de coupler l'étude posturale à l'étude morphologique, et donc de caractériser plus précisément l'organisation squelettique d'un sujet (*Gheno et al. 2012, Rampal et al. 2018*). Enfin, le fait que ce système soit bien moins irradiant qu'une radiographie standard ou qu'un CT scan est un atout majeur dans des études portant sur une population pédiatrique (*Dubousset et al. 2005, Deschênes et al. 2010*).

Comme nous l'avons vu dans la section précédente, le système EOS[®] a permis de définir avec succès des valeurs de référence pour les paramètres radiologiques des membres inférieurs et du bassin au cours de la croissance. Il a également permis de quantifier les déformations, et donc d'améliorer le diagnostic et le suivi des patients, dans un certain nombre de pathologies pédiatriques telles que l'infirmité motrice cérébrale (*Massaad et al. 2016, Bailly et al. 2021*) ou la scoliose idiopathique de l'adolescent (*Courvoisier et al. 2013, Vergari et al. 2019*).

I - 3. Synthèse intermédiaire

Nous avons vu ici que l'étude du système squelettique chez les patients atteints de XLH est davantage centrée sur la minéralisation des tissus osseux que sur la description géométrique des os. Ainsi, malgré l'importance des déformations osseuses dans la vie des patients avec XLH, il n'y a pas actuellement de connaissance objective de ces déformations. Nous avons vu également qu'il existe des outils permettant la caractérisation quantifiée et tridimensionnelle des membres inférieurs, en particulier la stéréoradiographie, qui ont été validés et utilisés avec succès sur des populations pédiatriques. L'analyse tridimensionnelle des déformations des membres inférieurs chez les enfants avec XLH en utilisant la stéréoradiographie fera partie des travaux réalisés au cours de cette thèse.

II - Analyse de la marche

II - 1. Analyse de la marche chez les patients avec XLH

Les défauts de mobilité, et plus particulièrement la marche pathologique, font partie des symptômes fréquemment cités par les patients et les médecins (*Linglart et al. 2014, Theodore-Oklota et al. 2018, Rothenbuhler et al. 2020*). Pourtant, jusqu'à peu, les informations disponibles sur le sujet dans la littérature étaient essentiellement le fruit de constats visuels qualitatifs. Des études (*Insogna et al. 2018, Lambert et al. 2019*), cherchant généralement à démontrer l'efficacité du nouveau traitement, faisaient également état de résultats de tests de 6 minutes – un test mesurant la distance maximale que peut parcourir un sujet en 6 minutes et donc la capacité de mobilité. En 2020, *Mindler et al.* ont publié la première étude quantifiée de la marche chez des patients avec XLH. Portant sur une population de 12 enfants atteints de XLH, ce travail préliminaire a identifié plusieurs modifications du *pattern* de marche, notamment l'existence d'un ample balancement latéral du tronc, et confirme ainsi l'intérêt de caractériser quantitativement la marche sur une large cohorte de patients avec XLH.

II - 2. Analyse quantifiée de la marche

Principe général

L'analyse quantifiée de la marche repose sur l'étude des positions successives des segments corporels durant la marche. De nombreux systèmes permettant l'acquisition de ces positions existent : goniomètres, accéléromètres, systèmes ultrasonores, fluoroscopie, système optoélectroniques... Du fait de leurs nombreux avantages (insensibilité à l'environnement magnétique et sonore, absence de fils, coût, précision etc.), les systèmes optiques à marqueurs passifs sont les plus répandus et sont devenus la référence en termes d'analyse du mouvement.

Les systèmes optoélectroniques (Motion Analysis® (*Doriot & Chèze 2004*), VICON® (*Kadaba et al. 1989, Goujon et al. 2006*)) enregistrent le mouvement de marqueurs positionnés sur la peau des sujets : des caméras émettent des rayons infrarouges qui sont réfléchis par les marqueurs puis captés par ces mêmes caméras ; les informations combinées de deux caméras permettent alors de localiser les marqueurs dans l'espace. Chaque segment corporel est représenté par un repère construit à partir d'un ensemble comportant au moins trois marqueurs non colinéaires. L'analyse des mouvements relatifs entre les différents repères nous donne la cinématique de la marche.

L'analyse quantifiée de la marche comporte également un volet dynamique. La cinétique de la marche s'obtient en associant aux données cinématiques les efforts au sol – mesurés généralement par de plateformes de force – et un modèle inertiel.

Traitement des données

Une fois la phase d'acquisition des trajectoires des marqueurs et des efforts au sol effectuée, plusieurs étapes de traitement sont nécessaires à l'obtention des paramètres spatio-temporels, cinématiques et cinétiques que nous décrirons par la suite.

La première étape consiste à identifier les événements du cycle de marche (contact talon et levée des orteils de chaque membre). La méthode la plus courante repose sur les plateformes de force (*Leardini et al. 2007, Schwartz et al. 2008, Samson et al. 2013*). Cette méthode implique d'avoir plusieurs plateformes pour enregistrer séparément les efforts au sol des deux membres sur une distance suffisante pour couvrir un cycle de marche entier. D'autres méthodes reposant

II - Analyse de la marche

uniquement sur la cinématique ont été proposées (*Connor et al. 2007, Zeni et al. 2008*). Nous opterons pour une combinaison de ces deux méthodes afin de maximiser à la fois la précision de la mesure et le nombre de cycles exploitables.

La cinématique est obtenue en définissant des repères pour chaque segment corporel, considéré chacun comme un solide indéformable, à partir des marqueurs externes. Les règles s'appliquant pour le choix des marqueurs et la définition des repères seront présentées dans *Sets de marqueurs et définition des repères*. Les rotations entre les segments sont déterminées en suivant la méthode des angles d'Euler en appliquant la convention pour l'analyse du mouvement clinique proposée par l'ISB (*Davis et al. 1991, Wu & Cavanagh 1995, Wu et al. 2002, Baker 2003*) : le mouvement est décomposé en rotations successives selon trois axes. Les deux premiers appartiennent aux segments proximal et distal ; le dernier, nommé axe flottant, est issu du produit vectoriel des deux autres.

La cinétique est ensuite obtenue en appliquant le principe de la dynamique inverse : les données cinématiques et les efforts au sol sont combinées à un modèle inertiel (méthodes d'obtentions détaillées dans le paragraphe *Modèle inertiel*) pour estimer les efforts aux articulations (*Siegler & Liu 1997*). En partant du centre de pression et en couplant à chaque fois le modèle inertiel et la cinématique du segment sous-jacent aux efforts connus à l'articulation précédente et exprimés au niveau de l'articulation d'étude (ex : pour la cheville nous couplons le modèle inertiel et la cinématique du pied aux efforts au sol exprimés à la cheville), nous pouvons remonter la chaîne dynamique de segment en segment et ainsi calculer les paramètres cinétiques pour l'ensemble du corps.

Pour tous les paramètres ayant une dimension temporelle, l'analyse se fait en comparant le sujet ou la population d'étude à un « corridor de référence » (*Stief et al. 2014, Mindler et al. 2020*). Ce dernier correspond à la moyenne des valeurs obtenues pour une population asymptomatique plus ou moins un écart-type.

Sets de marqueurs et définition des repères

Sets de marqueurs

Le choix du set de marqueurs est une étape importante en analyse quantifiée du mouvement. En effet, les marqueurs sont à la base de l'analyse donc le choix de leur position impacte directement la définition des repères des segments corporels ; et les incertitudes liées à leur placement se propagent à l'ensemble du traitement (*Della Croce et al. 2005, Ferrari et al. 2008, Kainz et al. 2017*). Pour optimiser la qualité des mesures, il est nécessaire de respecter un certain nombre de règles concernant les marqueurs :

- Ils doivent être suffisamment distants les uns des autres pour ne pas être confondus par le système et être visibles tout au long de la marche ;
- Ils doivent être situés de manière à limiter l'artefact des tissus mous ; i.e. de préférence sur des points où les mouvements de la peau par rapport aux os sont faibles ou sur des supports rigides nommés ancillaires ;
- Leur positionnement ne doit pas entraver la marche du sujet ;
- Leur placement doit être non invasif, simple et reproductible.

Définition des repères

Deux types de repères peuvent être définis : les repères techniques et les repères anatomiques.

Les repères techniques sont uniquement fonctionnels, leur intérêt est de faciliter les acquisitions. En effet, les marqueurs techniques peuvent par exemple être placés à des endroits plus visibles et moins gênants pour la marche que les marqueurs anatomiques ; et l'utilisation d'ancillaires

II - Analyse de la marche

permet notamment de réduire les artefacts de tissus mous (*Goujon et al. 2006, Südhoff 2007*). Une calibration est nécessaire pour les relier aux repères anatomiques, et ainsi permettre une interprétation clinique des mouvements étudiés.

Les repères anatomiques ont en effet un sens physiologique : leurs axes sont directement associés aux mouvements de flexion/extension, abduction/adduction et rotation interne/externe. Ces repères sont construits en suivant les recommandations de l'International Society of Biomechanics (ISB) (*Wu et al. 2002, Baker 2003*) et reposent sur l'identification de saillies osseuses – repérées directement par des marqueurs – et des centres articulaires.

Détermination des centres articulaires

Les centres articulaires n'étant pas accessibles par palpation, ils doivent être calculés à partir des positions des marqueurs externes *via* des équations de régression définies par des études antérieures (méthode statistique) (*Bell et al. 1990, Harrington et al. 2007*), déterminés par des mouvements fonctionnels (*Leardini et al. 1999, Sauret et al. 2016*) ou encore recalés à partir de reconstructions tridimensionnelles réalisées à partir d'images médicales telles que des radiographies biplanes (*Pillet et al. 2014*).

Le recalage est considéré comme le *gold standard* pour la détermination des centres articulaires et des axes anatomiques (*Sangeux et al. 2014, Kainz et al. 2015*). Avec cette technique on accède directement et de manière personnalisée aux centres articulaires du patient. La méthode des mouvements fonctionnels permet d'accéder au centre fonctionnel d'une articulation par l'acquisition d'une série de mouvements de grande amplitude ; il est donc nécessaire que la population d'étude soit apte à réaliser lesdits mouvements. De plus, cette technique augmente la durée des sessions d'acquisition. Enfin les équations de régression ont été déterminées sur des échantillons de population, il est donc primordial de vérifier la cohérence de la population d'étude et des équations choisies. Pour ces deux dernières méthodes, des erreurs de l'ordre du centimètre pour le placement du centre de la hanche ont été trouvées chez les adultes (1,1 cm pour une méthode fonctionnelle, 1,7 cm pour les régressions basées sur les données de Harrington (2007) dans l'étude de Pillet *et al.* (2014)). Malgré les erreurs induites sur le placement des centres articulaires, les équations de régressions sont fréquemment utilisées car elles sont extrêmement simples d'utilisation.

Chez l'enfant, il a été montré que les méthodes fonctionnelles sont moins précises que les méthodes statistiques (*Assi et al. 2016*) avec respectivement plus de 6 cm et environ 2 cm d'erreur sur l'emplacement du centre de hanche. On notera que pour les deux types de méthodes les erreurs de placement sont bien plus importantes que chez l'adulte, ce qui souligne l'intérêt d'utiliser le recalage à partir d'images médicales pour les populations pédiatriques quand il est disponible. Puisque nous réaliserons déjà un cliché EOS[®] pour l'étude des déformations osseuses des membres inférieurs, nous opterons pour le recalage des centres articulaires.

Sets et repères dans les populations pédiatriques


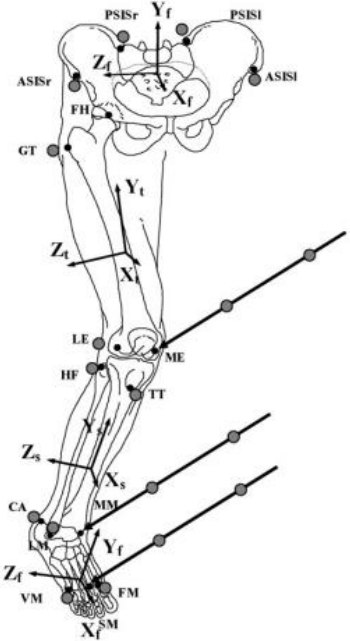
L'étude de la marche chez les populations pédiatriques fait apparaître d'autres contraintes. La petite taille des sujets en particulier nous invite à limiter le nombre de marqueurs et éviter l'utilisation d'ancillaires (*Leardini et al. 2007, Schwartz et al. 2008, Samson et al. 2013*). Le modèle Plug in Gait qui respecte ces critères semble donc tout indiqué pour l'étude de la marche en pédiatrie. Il est d'ailleurs le modèle le plus utilisé en clinique pour les enfants (*Schwartz et al. 2008, Stief et al. 2014, Passmore et al. 2018, Mindler et al. 2020*). Toutefois, à trop vouloir diminuer le nombre de marqueurs, ce modèle perd en précision d'analyse, notamment dans les

II - Analyse de la marche

plans frontal et transversal (ex : erreur d'amplitude de 35° en abduction/adduction au niveau du genou) (Ferrari *et al.* 2008, Kainz *et al.* 2017). Pour résoudre ce problème, Leardini *et al.* (2007) propose un set de marqueurs plus robuste (ex : amplitude en abduction/adduction du genou inférieure à 15°) qui n'est que peu utilisé dans la littérature.

Le tableau qui suit (Tableau 7) présente une synthèse des principaux sets de marqueurs utilisés pour l'étude de la marche chez les enfants. Dans tous les sets présentés, les centres articulaires ont été déterminés à partir d'équations de régression. On notera que pour les membres inférieurs deux sets sont principalement utilisés ; définir un set de marqueurs compatible avec ces deux sets permettra donc de comparer notre population symptomatique à la plupart des travaux existants.

TABLEAU 7 : PRESENTATION DES PRINCIPAUX SETS DE MARQUEURS UTILISES CHEZ LES ENFANTS

Etude	Set de marqueurs	Variante
Davis <i>et al.</i> (1991)	 <p style="text-align: center;">Vue antérieure Vue postérieure</p>	-
Schwartz <i>et al.</i> (2008)		Ajout du tronc (C7, clavicules)
Stief <i>et al.</i> (2014)		Ajout du tronc (C7, T10, sternum, incision jugulaire acromions.)
Mindler <i>et al.</i> (2020)		Plug in Gait membres supérieurs Variante Cleveland (ancillaires sur la cuisse et le tibia)
Leardini <i>et al.</i> (2007)		-
Samson <i>et al.</i> (2013)		Sans la tête de la fibula
Hamme <i>et al.</i> (2015)		Sans la tête de la fibula Ajout de l'hallux

*Images issues de la documentation Plug In Gait (Nexus 2.12) et de Leardini *et al.* 2007*

Aux marqueurs anatomiques des membres inférieurs définis dans les sets du Tableau 7, nous ajouterons des marqueurs techniques afin d'assurer une redondance des informations et éviter la perte de segment corporel au cours de l'acquisition. De plus, nous équiperons les patients sur le

II - Analyse de la marche

corps entier plutôt que sur les seuls membres inférieurs dans le but d'intégrer l'analyse du tronc (Stief *et al.*, 2014, Mindler *et al.* 2020) et afin d'améliorer le modèle inertiel.

Modèle inertiel

Pour pouvoir appliquer le principe de la dynamique inverse, et donc avoir accès aux moments et puissances articulaires, les paramètres inertiels sont essentiels. Ceux-ci incluent la masse du segment, son centre de masse et sa matrice d'inertie. Ces paramètres sont dépendants du volume et de la forme du segment mais aussi de sa densité en tout point. Plusieurs méthodes pour les calculer existent, les deux principales étant aujourd'hui les méthodes statistiques et géométriques.

Les méthodes statistiques sont les plus répandues en analyse du mouvement. Elles permettent l'estimation des paramètres inertiels à partir d'équations de régression déterminées par des études antérieures (Dempster 1955, Jensen 1989, De Leva 1996, Dumas *et al.* 2007). Les données d'entrées de ces équations sont généralement des données anthropométriques simple à mesurer telles que la taille ou le poids. L'avantage indéniable de ces méthodes est leur simplicité de mise en œuvre, c'est pourquoi on les retrouve notamment dans le modèle Plug in Gait (Plug-in-Gait Reference Guide). Leur principale limite tient au fait qu'elles ne devraient être utilisées que pour des travaux sur des sujets semblables à la population ayant servi à définir les équations de régression. Ainsi, par exemple, les équations issues des travaux de De Leva (1996) ne devraient être utilisées que sur de jeunes sportifs masculins.

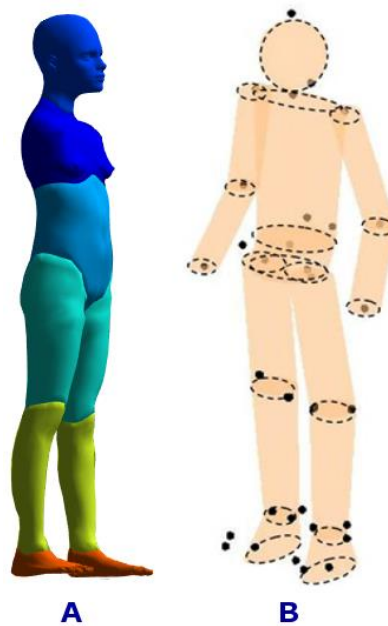


FIGURE 14 : METHODES GEOMETRIQUES POUR LA DETERMINATION DU MODELE INERTIEL

*A : Reconstruction de l'enveloppe corporelle à partir de radiographies biplanes ;
B : Modèle géométrique obtenue par photogrammétrie (image issue de Pillet *et al.* (2010)).*

Les méthodes géométriques, ou barycentremétrie, reposent sur la détermination des volumes des segments corporels (Figure 14). Ces volumes peuvent être obtenus par des mesures anthropométriques (Hatze 1980), des techniques de photogrammétrie (Pillet *et al.* 2010) ou encore par imagerie médicale (Cheng *et al.* 2000, Amabile 2016). Une densité homogène, basée sur la littérature (Dempster 1955, Amabile 2016), est ensuite associée à chaque segment. Comme le montre l'étude de Pillet *et al.* (2010), la méthode géométrique est certes plus compliquée à mettre en place que les méthodes statistiques mais le gain en précision est réel (comparées au *gold standard* les erreurs de positions du centre de pression – la projection au sol du centre de

II - Analyse de la marche

masse – sont de 13,9 mm avec le modèle de De Leva (1996) et de 9,4 mm avec la barycentrométrie) ; même quand le volontaire est comparable à la population ayant servi à définir les équations de régression. Le gain en précision des méthodes géométriques dépend évidemment du soin apporté à la détermination des volumes des segments corporels. Appliquer la barycentrométrie *via* la stéréoradiographie, qui permet une reconstruction fine de l'enveloppe corporelle (Nérot *et al.* 2015, Amabile *et al.* 2016, Langlais *et al.* 2021), a pour effet d'améliorer grandement la précision du modèle inertiel et, par conséquent, la précision des paramètres cinétiques calculés à partir de ce modèle. A nouveau, l'intérêt de coupler l'analyse du mouvement aux radiographies biplanes apparaît.

Paramètres d'étude

Données cliniques

Les données cliniques ont deux rôles dans l'analyse de la marche : elles donnent un contexte à l'analyse et permettent de normaliser les paramètres spatiaux. Parmi ces données on retrouve généralement la taille et le poids du sujet ainsi que des paramètres propres à le décrire tels que des déformations osseuses, une amputation. Pour le XLH ces données pourraient être des paramètres descriptifs des déformations osseuses (ex : torsions, *varus/valgus*...), le résultat du 6MWT ou encore des données biologiques (ex : phosphate au diagnostic).

Paramètres spatiotemporels

Les paramètres spatiotemporels donnent des informations globales sur la marche. Les trois principaux paramètres spatiotemporels sont : la vitesse de marche, la cadence et la longueur de pas (Schwartz *et al.* 2008, Mindler *et al.* 2020). La vitesse de marche d'un sujet est particulièrement importante car elle a une influence sur les paramètres cinématiques et cinétiques (Schwartz *et al.* 2008, Hamme *et al.* 2015).

D'autres paramètres spatiotemporels apparaissent régulièrement dans la littérature (Rota *et al.* 2011, Herrens *et al.* 2018, Beerse *et al.* 2019, Voss *et al.* 2020) tels que la largeur de pas, souvent reliée au risque de chute ; la variabilité de la marche, plutôt étudiée dans les populations infantiles ou les maladies neurodégénératives, les temps relatifs d'oscillation et d'appui au cours du cycle de marche ; les durées des appuis bipodal et monopodal ; ou encore le *walk ratio*, relié à la stratégie de contrôle de la marche du sujet – un ratio faible, correspondant à des pas plus fréquents et plus petits, reflète par exemple une volonté de contrôle et de stabilité accrue (Rota *et al.* 2011). Notre population d'étude ne souffrant pas d'une maladie neurodégénérative et n'étant pas connue pour chuter régulièrement, nous centrerons notre étude sur les derniers paramètres cités.

Afin de permettre la comparaison de sujets aux morphologies variées, ces paramètres sont normalisés en suivant la méthode décrite par Hof (1996) : à l'aide de la masse du sujet, de sa longueur de jambe et de la constante de gravitation les paramètres spatiotemporels sont rendus adimensionnels.

Paramètres cinématiques

Les paramètres cinématiques correspondent aux positions et angles des différents segments au cours de la marche. Par convention, ils seront nommés selon un segment quand on s'intéresse à ce segment par rapport à la salle, et seront dits articulaires pour des mouvements relatifs entre deux segments adjacents. Ces paramètres sont toujours normalisés par rapport au cycle de marche, i.e. les durées sont exprimées en pourcentage du cycle de marche et non en secondes. A

II - Analyse de la marche

titre d'illustration, la Figure 15 rassemble les courbes correspondant aux principaux angles étudiés lors de la marche.

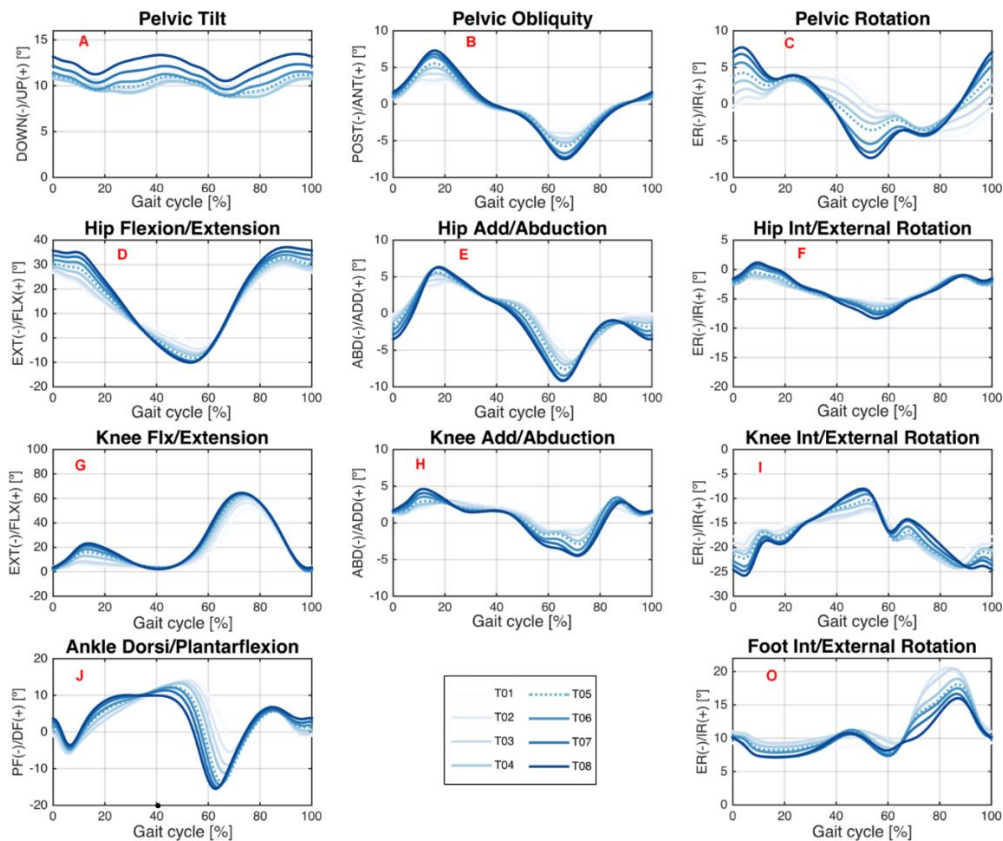


FIGURE 15 : PARAMETRES CINEMATQUES USUELS

*Courbes des rotations du bassin (pelvis), de la hanche (hip), du genou (knee), de la cheville (ankle) et du pied (foot) pour huit vitesses de marche différentes (T1 : marche lente ; T5 : marche naturelle ; T8 : marche rapide) .
Image adaptée de Fukuchi et al. 2018*

L'analyse directe des paramètres cinématiques comprend généralement l'étude des courbes dans leur ensemble mais aussi des paramètres ponctuels tels que des minima, des maxima, la valeur moyenne au cours du cycle ou sur la phase d'appui, ou encore des amplitudes (Leardini et al. 2007, Samson et al. 2013, Stief et al. 2014, Mindler et al. 2020). Cette analyse permet d'identifier les articulations dont le mouvement est altéré par une pathologie, mais aussi les portions du cycle de marche qui sont modifiées.

Plusieurs études ont cherché à résumer la cinématique de la marche par un indice unique (Schutte et al. 2000, Schwartz et al. 2008-2, Baker et al. 2009). La quantité d'informations issues d'une analyse de marche étant conséquente, l'objectif de ces études était de définir un paramètre simple permettant de trancher rapidement sur le caractère pathologique ou non d'une marche. Le plus connu est sans doute le Gillett Gait Index (GGI) qui combine seize paramètres spatio-temporels et cinématiques. Cet indice présente de nombreuses limitations. En effet, ayant été développé spécifiquement pour l'infirmité motrice cérébrale, il n'est pas forcément adapté à l'étude d'autres pathologies de la marche. De plus, il est sujet à une grande variabilité entre laboratoires (McMulkin & MacWilliams 2008, Tulchin et al. 2009). Un autre indice, le Gait Deviation Index (GDI) a été défini à l'aide de l'analyse en composantes principales. Plus robuste que le GGI et moins centré sur les défauts de marche typiques de l'infirmité motrice cérébrale, cet indice permet de dépasser les limitations du GGI précitées (Schwartz et al. 2008-2, Molloy et al.

II - Analyse de la marche

2010). Remplaçant petit à petit le GGI, il est aujourd'hui couramment utilisé dans les études cliniques (Malt et al. 2016, Mindler et al. 2020).

Paramètres cinétiques

On rassemble sous le nom de paramètres cinétiques les efforts au sol, les moments et les puissances articulaires. Les premiers sont assez peu étudiés dans le cadre de la marche. Les moments articulaires nous indiquent quel groupe musculaire est le principal responsable du mouvement quand les puissances articulaires nous informent sur le type de contraction des muscles : concentrique pour une puissance positive, excentrique pour une puissance négative, isométrique sinon (Neptune et al. 2004, Armand 2005). La Figure 16 présente les principaux paramètres cinétiques au cours de la marche.

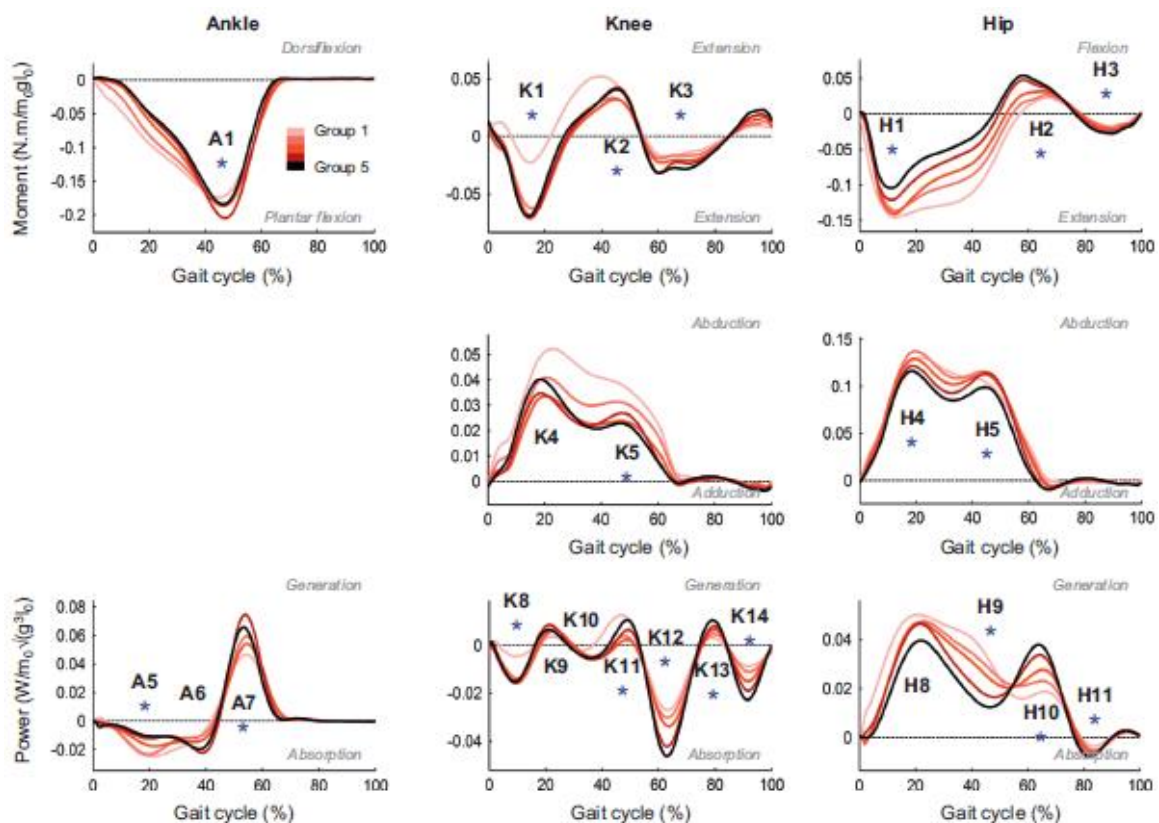


FIGURE 16 : MOMENTS ET PUISSANCES ARTICULAIRES

Courbes des moments et puissances articulaires pour la hanche (hip), le genou (knee) et la cheville (ankle) dans une population infantile ayant entre 1 et 5 ans répartie par classes d'âge. Les instants où une ou plusieurs courbes sont significativement différentes sont identifiés par des étoiles et une étiquette.

Image adaptée de Samson et al. 2013

Comme les paramètres cinématiques, les données cinétiques sont normalisées par rapport au cycle de marche. Elles sont également normalisées par la masse du sujet. Pour les efforts et les moments articulaires, l'analyse se fera comme pour les paramètres cinématiques (courbe, maxima, minima etc.). Pour les puissances, elle se concentrera sur les courbes.

Centre de masse

Les paramètres présentés précédemment donnent une description détaillée de la marche ; mais celle-ci peut également être tout simplement modélisée par un pendule inversé oscillant (Cavagna & Margaria 1966, Cavagna & Kaneko 1977), le corps humain étant alors réduit à son centre de masse. L'étude du centre de masse permet donc de décrire la marche de manière

II - Analyse de la marche

synthétique et nous renseigne sur l'efficacité énergétique (*Cavagna & Kaneko 1977, Bonnet et al. 2014*), la stabilité (*Hof et al., 2007*), la symétrie (*Minetti et al. 2011, Strutzenberger et al. 2019*) ou encore le degré de maturation (*Chong et al. 2009, Malloggi et al. 2019*) de la marche.

Il peut être calculé soit à partir des données des plateformes de force en associant le corps humain à un pendule inversé (*Cavagna & Kaneko 1977, Malloggi et al. 2019*) soit à partir des mouvements des segments combinés à un modèle inertiel (*Feng et al. 2014, Yang et al. 2014*). L'analyse du centre de masse porte généralement sur la trajectoire (*Yang et al. 2014, Malloggi et al. 2019*), la vitesse (*Chong et al. 2009*) et le travail (*Houdijk et al. 2009, Bonnet et al. 2014*).

On notera que plusieurs études se sont employées à faire le lien entre les données articulaires couramment étudiées en analyse quantifiée de la marche et le centre de masse (*Hayot et al. 2013, Yang et al. 2014*).

Apport de l'analyse quantifiée de la marche dans le suivi pédiatrique

Réservée initialement à l'étude des maladies ayant un impact conséquent sur la marche telles que la paralysie cérébrale (*Sutherland et al. 1981, Deluca et al. 1997*), l'analyse quantifiée de la marche a montré qu'elle pouvait tout à fait caractériser des maladies aux symptômes fonctionnels moins sévères (*Mindler et al. 2020, Rampal et al. 2020*) et son usage en routine clinique s'est démocratisé.

En donnant une vue d'ensemble des dysfonctionnements fonctionnels et en les quantifiant, cet examen permet d'améliorer notre compréhension de ces défauts et de leurs causes. Cette connaissance peut alors être utilisée pour améliorer le suivi des patients. On peut résumer les apports de l'analyse quantifiée de la marche pour le suivi clinique par les points suivants :

- Diagnostic et évaluation des risques liés aux anomalies de marches, qu'elles soient dues directement à des pathologies ou à des mécanismes de compensation (*Stief et al. 2014, Eriksson et al. 2015, Mindler et al. 2020*) ;
- Aide au choix du traitement et à la planification d'opérations chirurgicales (*De Luca et al. 1997, Dobson et al. 2007*) ;
- Suivi de l'évolution dans le cadre de maladies dégénératives (*Sutherland et al. 1981*) ;
- Evaluation de l'efficacité d'un traitement, d'un dispositif d'aide à la marche, d'un processus de rééducation ou encore d'une opération chirurgicale (*Gottschalk et al. 2010, Eriksson et al. 2015, Rampal et al. 2020*).

II - 3. Synthèse intermédiaire

Dans cette partie nous avons vu que chez les enfants avec XLH l'analyse quantifiée de la marche est un outil encore peu utilisé – une seule étude portant sur une cohorte d'une dizaine de patients a été publiée à ce jour – mais qu'elle semble déjà prometteuse. Nous avons vu également que cet examen, une fois intégré au suivi clinique, a permis d'améliorer le diagnostic et le suivi des patients dans un certain nombre de pathologies.

Par ailleurs, une description détaillée de l'analyse quantifiée de la marche nous a permis de souligner l'importance des étapes de définitions du set de marqueurs et des repères associés et de détermination du modèle inertiel sur les résultats d'analyse. En effet, ces deux éléments influant directement sur le format et la précision des données d'entrée, les choix réalisés à ces étapes se répercutent sur l'intégralité des résultats de l'analyse. Or, nous avons pu voir que ces choix résultent généralement d'un compromis entre d'une part la simplicité d'utilisation et la précision d'autre part ; le choix commun en pédiatrie étant de favoriser la facilité d'usage en favorisant des modèles tels que le Plug in Gait et les méthodes statistiques. Nous avons toutefois

II - Analyse de la marche

pu relever que la stéréoradiographie est un moyen d'améliorer la précision à la fois de la localisation des points anatomiques, et donc des repères en découlant, et du modèle inertiel en appliquant le principe de la barycentremétrie.

A l'issue de cette revue de littérature, nous concluons qu'il existe un intérêt à effectuer une analyse quantifiée de la marche sur une population d'enfants avec XLH. Deux sets de marqueurs ont retenu notre attention : le modèle Plug in Gait qui est du modèle le plus répandu, et le set de marqueurs de Leardini *et al.* (2007) qui permet une plus grande précision d'analyse. Le protocole que nous appliquerons utilisera un set de marqueurs hybride ce qui nous permettra de bénéficier des avantages des deux sets précités. Afin d'améliorer la précision des repères anatomiques et du modèle inertiel, nous recourrons, par ailleurs, aux techniques de recalage et de barycentremétrie à partir de radiographies biplanes. Celles-ci étant déjà programmées pour l'étude des déformations osseuses, le gain de précision sur le modèle inertiel et les repères anatomiques se fera sans irradiation supplémentaire pour les enfants participant à l'étude.

III - Analyse des anomalies musculaires

III - 1. Analyse musculaire dans le XLH

Même si la faiblesse musculaire fait partie des symptômes couramment cités par les patients XLH (*Skrinar et al. 2019*) et a été quantifiée par de nombreuses études (*Aono et al. 2011, Schubert & Deluca 2010, Veilleux et al. 2012*), la composition et la géométrie musculaire n'ont que peu été étudiées chez cette population ; cela s'explique probablement par le fait que le handicap lié à la fonction musculaire reste relativement faible (*Veilleux et al. 2012*). La majorité des études existantes s'est focalisée sur la cause biologique de la faiblesse musculaire (*Schubert & Deluca 2010, Pesta et al. 2016, Ceglia et al. 2012*) notamment à travers l'étude du modèle de souris rachitique.

Les aspects macroscopiques du système musculaire, à savoir la géométrie musculaire et les relations entre graisse et muscles, n'ont été étudiées à notre connaissance que par deux équipes. L'étude de *Brener et al. (2021)*, portant sur la composition corporelle des patients XLH, a montré que la masse musculaire globale était diminuée chez les enfants avec XLH par rapport à des enfants au développement normal d'âge et de sexe identique. Les travaux de *Veilleux et al.*, réalisés sur la base de coupes pQCT du mollet, ont mis en évidence une faible densité et un faible volume musculaire (*Veilleux et al. 2012*) et laissé supposer l'existence d'un lien entre déformations osseuses et défauts musculaires macroscopiques (*Veilleux et al. 2013*) chez les patients XLH qui doit encore être confirmé. Ainsi ces travaux de recherche suggèrent que la faiblesse musculaire chez les patients avec XLH pourrait être en lien avec la géométrie musculaire ou les relations entre graisse et muscles mais les choix de méthode – trop globale pour l'une, trop irradiante pour être généralisée pour l'autre – ne permettent pas de faire une étude approfondie des anomalies musculaires macroscopiques sur une large zone d'étude telle que les membres inférieurs.

Après une brève présentation des outils de quantification de la fonction musculaire, la suite de cette revue de littérature portera sur les méthodes d'analyse des anomalies musculaires macroscopiques pouvant être utilisées sans risque pour les patients afin de caractériser les membres inférieurs dans leur ensemble.

III - 2. Etude de la fonction musculaire

Il existe de nombreux outils pour caractériser la fonction musculaire (test de force de préhension, test de marche de 6 minutes, mécanographie musculaire, électromyographie...). Pour l'étude quantifiée des membres inférieurs, les deux principaux outils sont l'électromyographie et la mécanographie musculaire.

Electromyographie

L'électromyographie (*Felici & Del Vecchio 2020*) permet d'enregistrer l'activité électrique des muscles pris individuellement en plaçant minutieusement des électrodes sur la peau du sujet. S'il peut être très riche en informations, cet examen est néanmoins complexe à mettre en place, relativement long et ne permet pas l'étude des muscles profonds.

Mécanographie musculaire

La mécanographie musculaire consiste à mesurer les efforts au sol pendant la réalisation de mouvements standardisés tels que des sauts à pieds joints, des sauts monopodaux... Les paramètres usuellement considérés sont la hauteur du saut et les force et puissance maximales normalisées par le poids. Cet examen permet assez simplement de quantifier la force musculaire

III - Analyse des anomalies musculaires

globale des membres inférieurs de manière reproductible (*Fricke et al. 2006, Veilleux et al. 2010, Sumnik et al. 2013, Buehring et al. 2015*).

Puisque notre objectif consiste à quantifier la faiblesse musculaire évoquée par les patients afin de la mettre en relation avec les altérations macroscopiques des muscles des membres inférieurs, la mécanographie musculaire semble être l'outil le plus adapté à notre étude à la fois en termes d'informations obtenues et en termes de coût de mise en place.

III - 3. Méthodes d'analyse des anomalies musculaires macroscopiques

Le Tableau 8 présente une synthèse des méthodes d'analyse des muscles au niveau macroscopique.

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) permettant d'accéder à l'ensemble des paramètres musculaires nous intéressant pour les membres inférieurs sans irradiation, nous avons opté pour cette technique.

TABLEAU 8 : SYNTHÈSE DES MÉTHODES D'ANALYSE DES ANOMALIES MUSCULAIRES MACROSCOPIQUES

Méthode	Zone d'étude	Géométrie musculaire	Infiltration graisseuse	Irradiation	Gold standard
DXA ¹	Corps entier	Non	Non	Faible	Non
Echographie	Surface	Difficile	Oui	Non	Non
Tomodensitométrie	Corps entier	Oui	Oui	Forte	Oui
pQCT ²	Bras et jambes	Oui	Oui	Faible	Oui
IRM	Corps entier	Oui	Oui	Non	Oui

¹ Absorptiométrie à rayons X en double énergie, ² tomodensitométrie quantitative périphérique
Informations issues de Pillen & Van Alfen 2011, Erlandson 2016, Ferrero 2019

L'imagerie par résonance magnétique

L'IRM est une technique d'imagerie médicale reposant sur la résonance magnétique nucléaire : les tissus sont exposés à un fort champ magnétique constant que l'on vient perturber par de plus faibles champs magnétiques oscillants. En fonction de la réponse des tissus à ces perturbations on peut déterminer leur composition chimique et donc leur nature biologique.

Le protocole Dixon 2 points (*Dixon 1984*), reposant sur la différence des temps de relaxation des protons de la graisse et de l'eau, permet l'obtention de quatre images par coupe : FAT, WATER, IN et OUT. Les intensités des pixels sur les images FAT et WATER dépendent respectivement uniquement de la composition en graisse et en eau des tissus. Sur l'image IN apparaissent l'eau et la graisse, et l'image OUT correspond à l'eau moins la graisse. Les deux premières images permettent l'étude des anomalies graisseuses, la géométrie musculaire étant plutôt étudiée sur les images IN (*Südhoff et al. 2009, Massaad et al. 2019*).

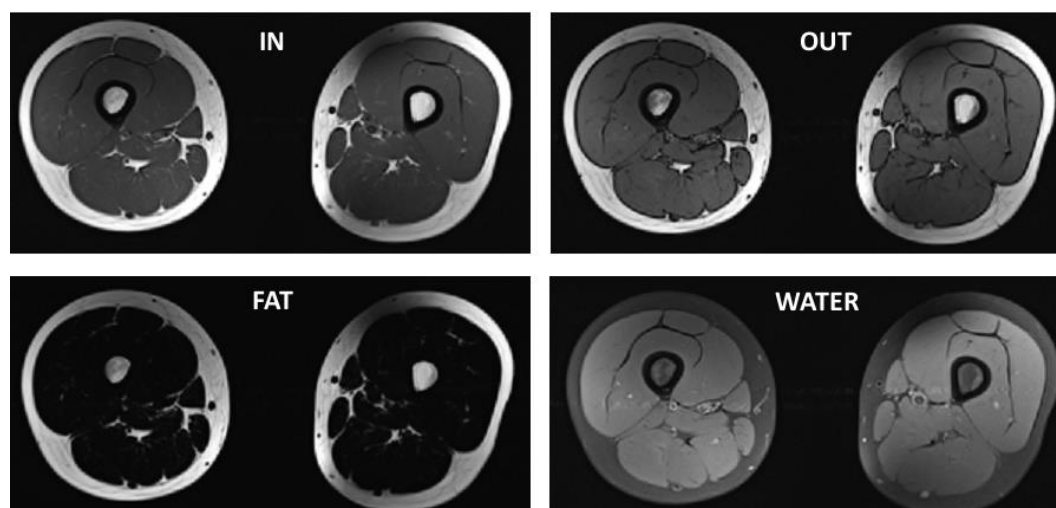


FIGURE 17 : ILLUSTRATION DES QUATRE SEQUENCES OBTENUES AVEC LE PROTOCOLE DIXON (DIXON 1984)

Etude de la géométrie musculaire

L'atrophie musculaire est une des causes pouvant expliquer une diminution de la force musculaire (*Williams et al. 2005, Lampe et al. 2006, Massaad et al. 2019*). Cette atrophie peut être quantifiée par l'étude en géométrie des muscles.

Pour des questions de facilité d'acquisition, la géométrie musculaire a d'abord été abordée par la notion de section musculaire (*Liu et al. 1993, Grimby et al. 1996, Morse et al. 2007, Veilleux et al. 2012*). En effet, une seule coupe, généralement placée à mi-cuisse ou à 66% de la longueur du tibia, est nécessaire au calcul de ce paramètre. Quand la section calculée est perpendiculaire à l'axe longitudinal du muscle, on parle de section musculaire anatomique.

A partir de cette unique section, des approximations du volume musculaire ont pu être proposées en la multipliant soit par la longueur du complexe musculo-tendineux (*Veilleux et al. 2012*) soit par la longueur du corps musculaire (*Morse et al. 2007, Tanaka et al. 2014*) ; la première étant calculée à partir d'une connaissance *a priori* des points d'insertions du muscle et de la longueur de l'os, la seconde étant mesurée expérimentalement.

Une autre façon d'obtenir le volume musculaire, plus coûteuse, consiste à effectuer une série de coupes et à segmenter le muscle sur chaque coupe où il apparaît (*Ryan et al. 2011, Lund et al. 2002*). Le volume est alors obtenu par addition des sections successives multipliées par l'espace entre deux coupes. La méthode DPSO (Déformation d'Objets Spécifiques Paramétriques), développée à l'IBHGC par *Jolivet et al. (2008)*, permet d'économiser une partie des contours manuels et donc de gagner du temps : les muscles sont segmentés sur un sous-ensemble des images, leurs contours sont ensuite approximatés par des ellipses puis une interpolation cubique permet d'estimer les contours manquants, enfin l'opérateur effectue un contrôle et corrige les contours si nécessaire. Le logiciel basé sur cette technique a été utilisé avec succès aussi bien sur l'adulte (*Moal et al. 2015, Ferrero 2019*) que sur l'enfant (*Massaad et al. 2019*). Les volumes ainsi obtenus représentent bien mieux la réalité que les estimations précitées. Ils permettent donc de mieux appréhender les variations de volumes induites par une pathologie.

Les résultats obtenus à partir des deux méthodes d'estimation du volume et de la méthode de calcul pouvant être très différents les uns des autres, il est important d'avoir en tête la méthode utilisée quand nous souhaitons comparer nos résultats à des travaux précédents.

III - Analyse des anomalies musculaires

En plus des sections et volumes musculaires, les longueurs des corps musculaires peuvent être étudiées (Ferrero 2019, Massaad et al. 2019). Elles sont généralement normalisées par l'une des grandeurs suivantes : taille du sujet, taille des membres inférieurs ou longueur du fémur.

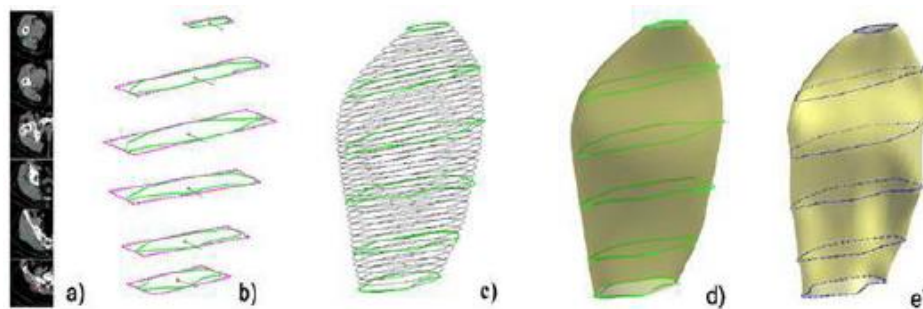


FIGURE 18 : ETAPES DE LA METHODE DPSO

Images IRM, b) dessin des ellipses, c) interpolation cubique, d) objet paramétrique, e) déformation non linéaire par la segmentation manuelle.

Image issue de Moal et al. 2015

Caractérisation tissulaire

La caractérisation tissulaire, ou étude des anomalies graisseuses, est complémentaire de l'analyse de la géométrie musculaire comme l'ont montré de nombreux travaux (Grimby et al. 1996, Manini et al. 2007, Johnson et al. 2009, Ryan et al. 2011, Addison et al. 2014). En effet, il a été démontré que les variations de volume musculaire ne suffisaient pas toujours à expliquer la diminution de mobilité ou de force musculaire constatée (Visser et al. 2005, Johnson et al. 2009, Addison et al. 2014). Par ailleurs, l'existence d'un lien entre des fonctions métaboliques, telles que la gestion de l'insuline, et certaines anomalies graisseuses a été proposée par plusieurs équipes (Goodpaster et al. 2000, Samara et al. 2012, Biltz et al. 2020). Le XLH étant une maladie métabolique, étudier les anomalies graisseuses semble donc pertinent.

L'étude des tissus graisseux des membres inférieurs se fait généralement sur une coupe au milieu de la cuisse (Grimby et al. 1996, Visser et al. 2005, Manini et al. 2007). A ce niveau, les auteurs distinguent trois catégories de graisse :

- La graisse sous-cutanée, située entre la peau et le fascia lata, est rarement considérée dans les analyses.
- La graisse intermusculaire ou IMAT, localisée entre le fascia et le fémur, et excluant ou non les inclusions graisseuses dans les muscles suivant les définitions (Addison et al. 2014, Orgiu et al. 2016, Chaudry et al. 2021). Elle peut aussi bien être étudiée sur les images IN que via les images FAT et WATER.
- La graisse intramusculaire ou infiltration graisseuse, correspondant aux inclusions graisseuses macroscopiques et microscopiques dans le muscle (Chaudry et al. 2021). Un muscle étant composé de fibres contractiles responsables de l'activité du muscle et de graisse intramusculaire inerte, mesurer l'infiltration graisseuse nous renseigne sur la portion du volume musculaire réellement utile au mouvement. Ainsi, à volumes égaux deux muscles avec des niveaux d'infiltration graisseuse différents auront une capacité musculaire différente. Pour étudier la graisse intramusculaire à partir de coupes IRM il est nécessaire d'accéder aux images FAT et WATER. L'utilisation de la méthode DPSO précédemment citée couplée au protocole Dixon, permet de quantifier l'infiltration graisseuse sur l'ensemble du volume musculaire plutôt que sur une seule coupe, et donc d'améliorer notre connaissance de ce paramètre (Moal et al. 2015, Ferrero 2019).

III - Analyse des anomalies musculaires

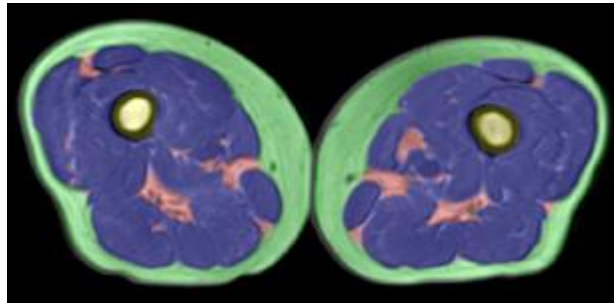


FIGURE 19 : DISTINCTION DES COUCHES GRAISSEUSES

En vert la graisse sous-cutanée, en rose l'IMAT, en bleu le muscle et la graisse intramusculaire, en jaune l'os.

Image issue de Yang et al. 2016.

III - 4. Synthèse intermédiaire

Dans cette partie nous avons vu que l'étude musculaire macroscopique chez les enfants avec XLH semble pouvoir être intéressante et qu'elle n'en est qu'à ses prémices, les études actuelles étant limitées par leur choix de méthode d'analyse. Nous avons également vu qu'en couplant le protocole Dixon 2 points à la méthode DPSO, il serait possible d'accéder aux paramètres géométriques et aux relations entre la graisse et les muscles pour la totalité des membres inférieurs avec un temps de traitement raisonnable et sans risque pour le patient. Avec nos partenaires cliniques et dans le cadre de notre thèse, nous appliquerons donc ce traitement à une cohorte d'enfants avec XLH afin de confirmer ou infirmer l'intérêt de l'analyse macroscopique des muscles chez ces patients.

IV - Synthèse

Il ressort de cette revue de littérature que les symptômes physiques du XLH touchant au système musculosquelettique et à la fonction des membres inférieurs restent assez méconnus malgré l'importance de ces symptômes dans le quotidien des patients. Les rares études existantes ont permis de souligner l'intérêt de mieux connaître les symptômes des membres inférieurs chez les patients avec XLH mais elles se sont généralement trouvées limitées par le nombre de patients qu'elles ont pu rassembler ou par la méthodologie choisie.

Cette revue de littérature a également permis de présenter des outils permettant de caractériser quantitativement la fonction et le système musculosquelettique des membres inférieurs : la stéréoradiographie permettra l'étude tridimensionnelle du squelette ; l'analyse quantifiée de la marche, comme son nom l'indique, donnera des informations quantitatives sur la marche ; et l'IRM nous permettra d'accéder à la fois à la géométrie des muscles et à leur relation avec la graisse. Pris séparément ces outils seront déjà riches en informations ; couplés, ils nous permettront également de comprendre les interactions entre ces trois éléments essentiels que sont les muscles, les os et la marche.

L'objectif de cette thèse est d'améliorer la prise en charge des patients avec XLH en proposant un protocole de mesures quantitatives et fonctionnelles des membres inférieurs utilisable en routine clinique. Pour remplir cet objectif nous utiliserons dans un premier temps la stéréoradiographie couplée à l'analyse du mouvement pour caractériser une large cohorte d'enfants avec XLH. Le coût de l'IRM n'étant pas négligeable, l'analyse des anomalies musculaires ne portera que sur une portion de notre cohorte d'étude. L'ensemble de ces données servira à identifier les marqueurs quantitatifs descriptifs du XLH. Dans un second temps, nous nous intéresserons à l'évolution de ces marqueurs en réalisant un suivi de notre population sur deux ans. Enfin, afin de permettre l'application des connaissances acquises au cours de cette thèse en routine clinique, une réflexion sur les options de simplification du protocole d'étude sera menée.

Partie 3. Travail personnel

I - Collecte clinique

Dans cette partie nous présenterons l'organisation générale des acquisitions nécessaires à la fois à l'analyse du système squelettique et à celle de la marche puisqu'elles ont été réalisées conjointement. La collecte des images IRM pour l'étude sur les anomalies musculaires étant organisée de manière distincte, nous la présenterons directement dans le chapitre concerné.

Cette collecte clinique a été réalisée dans le cadre du CPP 6001 par une équipe regroupant des membres de l'Institut de Biomécanique Humaine Georges Charpak (IBHGC), de l'Hôpital Necker-Enfants Malades, de l'Hôpital du Kremlin-Bicêtre et du Centre de Référence des Maladies du Métabolisme du Calcium et du Phosphate.

I - 1. Recrutement des patients

Le recrutement des patients a été effectué par le professeur Agnès Linglart et le docteur Anya Rothenbuhler lors de leurs consultations à l'hôpital Kremlin-Bicêtre. Les critères d'inclusion étaient : 1. être atteint de rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X, 2. être âgé de plus de 5 ans, 3. être en croissance. Ont été exclus de l'étude les enfants qui : 1. avaient fini leur croissance, 2. avaient subi une chirurgie des membres inférieurs, 3. étaient en incapacité de marcher sans assistance. Quand les patients et leurs tuteurs légaux étaient d'accord pour participer à l'étude, le centre de référence leur transmettait les formulaires de consentement (CPP 6001).

La collecte clinique s'est déroulée en deux temps, les patients revenant après un laps de temps de 12 à 24 mois après la première acquisition.

I - 1. Description de la population d'étude

Les caractéristiques de la population d'enfants avec XLH ayant participé à notre étude sont données à l'inclusion et au moment du suivi dans le tableau qui suit (Tableau 9).

TABLEAU 9 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS XLH

	Inclusion	Suivi	Référence
	Valeur (DS)	Valeur (DS)	Min-Max
Informations générales			
Date du suivi, mois	M0	M16,5 (4)	-
Nombre	43	30	-
Sexe	30F/13M	19F/11M	-
Age, années	10 (2,3)	11,3 (2,1)	-
Taille, Z-score	-0,53 (1,19)	-0,65 (1,2)	-
Vitesse de croissance, cm/an	6,6 (1,9)	4,9 (2,0)	-
IMC, Z-score	0,65 (0,95)	0,53 (0,93)	-
6MWT _{ajusté} ⁽²⁾ , Z-score	-2,41 (1,09)	-2,39 (0,98)	-
Mutation de PHEX	30 Oui/6 Non/7 ?	23 Oui/5 Non/2 ?	-
Biologie			
Phosphate ⁽¹⁾ mmol/L	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)	1,2-1,9
PAL ⁽²⁾ , UI/L	344 (136)	331 (158)	150-450
25 OH Vitamine D ⁽²⁾ , ng/mL	36 (16)	33 (12)	30-80
PTH ⁽²⁾ , ng/L	52 (26)	50 (22)	14-75
TRP ⁽²⁾ , %	88 (10)	90 (7)	80-100

I - Collecte clinique

(1) au diagnostic du patient, (2) au moment de l'acquisition,
DS déviation standard, PAL phosphatase alcaline, PTH parathormone, TRP réabsorption tubulaire du phosphate, 6MWT ajusté test de marche de 6 minutes ajusté en fonction de l'âge comme dans Saraff et al. 2015.

I - 2. Déroulement des acquisitions

Les acquisitions ont été effectuées dans les locaux de l'IBHGC par une équipe pluridisciplinaire composée *a minima* d'un clinicien et d'un ingénieur à l'aide d'un système de capture du mouvement Vicon[®], composé de treize caméras, associé à quatre plateformes de force AMTI (Figure 20). Après une phase de présentation du déroulement de l'examen et de recueil des consentements, la session d'acquisition se décompose en six étapes :

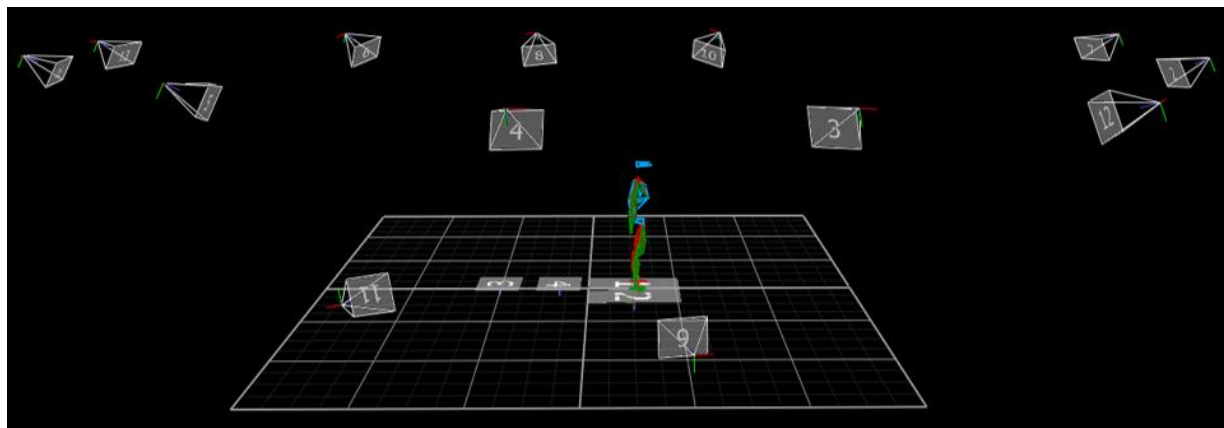


FIGURE 20 : ILLUSTRATION DE LA SALLE D'ACQUISITION

*Positions relatives des treize caméras et des quatre plateformes de force.
Cette image a été réalisée à partir du logiciel Nexus[®].*

Examen clinique

Cet examen comprend la mesure des distances intercondyloire et inter-malléolaire ainsi que de l'antéversion fémorale et de la torsion tibiale. Ces mesures viennent compléter les données cliniques fournies par l'hôpital (taille, poids, vitesse de croissance, score du 6MWT, biologie, données relatives au traitement...).

Placement des marqueurs

Il est réalisé par un opérateur formé à la palpation des saillies osseuses.

Le set de marqueurs utilisé (Tableau 10, Figure 21) a été défini de manière à assurer le suivi des segments corporels au cours de l'examen en étant compatible avec les deux principaux sets de marqueurs utilisés dans la littérature pour l'étude des enfants (*Davis et al. 1991, Leardini et al. 2007*) tout en minimisant le nombre de marqueurs. Ce set comprend au total cinquante marqueurs placés sur tout le corps. Les marqueurs du tronc et de la tête sont les mêmes que dans le modèle Plug in Gait corps entier ; nous avons simplement ajouté un marqueur sur la lombaire L4 pour garder la possibilité d'ajouter un segment « abdomen » ultérieurement. Pour les membres supérieurs deux marqueurs étaient placés aux articulations du coude et du poignet car ce placement était plus simple que le choix fait dans le Plug-in-Gait et suffisant pour notre utilisation. Les quatre marqueurs du bassin sont ceux communs aux deux sets de la littérature. Les marqueurs anatomiques de la cuisse et de la jambe sont ceux du set de Leardini *et al.* (2007) à l'exception du grand trochanter ôté suite à l'expression d'inconforts par certains sujets. Trois marqueurs techniques ont été ajoutés sur la cuisse pour améliorer le suivi des segments au cours de la marche ; sur la jambe un marqueur technique a également été ajouté. Enfin les marqueurs

I - Collecte clinique

du segment pied reprennent le set de Leardini *et al.* (2007), le marqueur du premier métatarse étant déplacé sur le deuxième afin d'être cohérent avec le modèle Plug in Gait.

TABLEAU 10 : NOM ET EMPLACEMENT DES MARQUEURS ANATOMIQUES UTILISES

Tête, tronc et membres supérieurs		Membres inférieurs	
TE	Tempe	EAS	Epine iliaque antérieure supérieure
OCC	Occipital	EPI	Epine iliaque postérieure supérieure
IJ	Incision jugulaire	LC	Condyle latéral
STER	Extrémité inférieure du sternum	MC	Condyle médial
C7	Vertèbre cervicale C7	TTU	Tubérosité tibiale
T10	Vertèbre thoracique T10	FT	Tête de la fibula
L4	Vertèbre lombaire L4	LM	Malléole latérale
A	Acromion	MM	Malléole médiale
RCO	Extrémité proximale du radius	MT2	Tête de la 2 ^{ème} métatarse, côté médial
UCO	Extrémité proximale de l'ulna	MT5	Tête de la 5 ^{ème} métatarse
R	Extrémité distale du radius	CAL	Calcaneus
U	Extrémité distale de l'ulna		

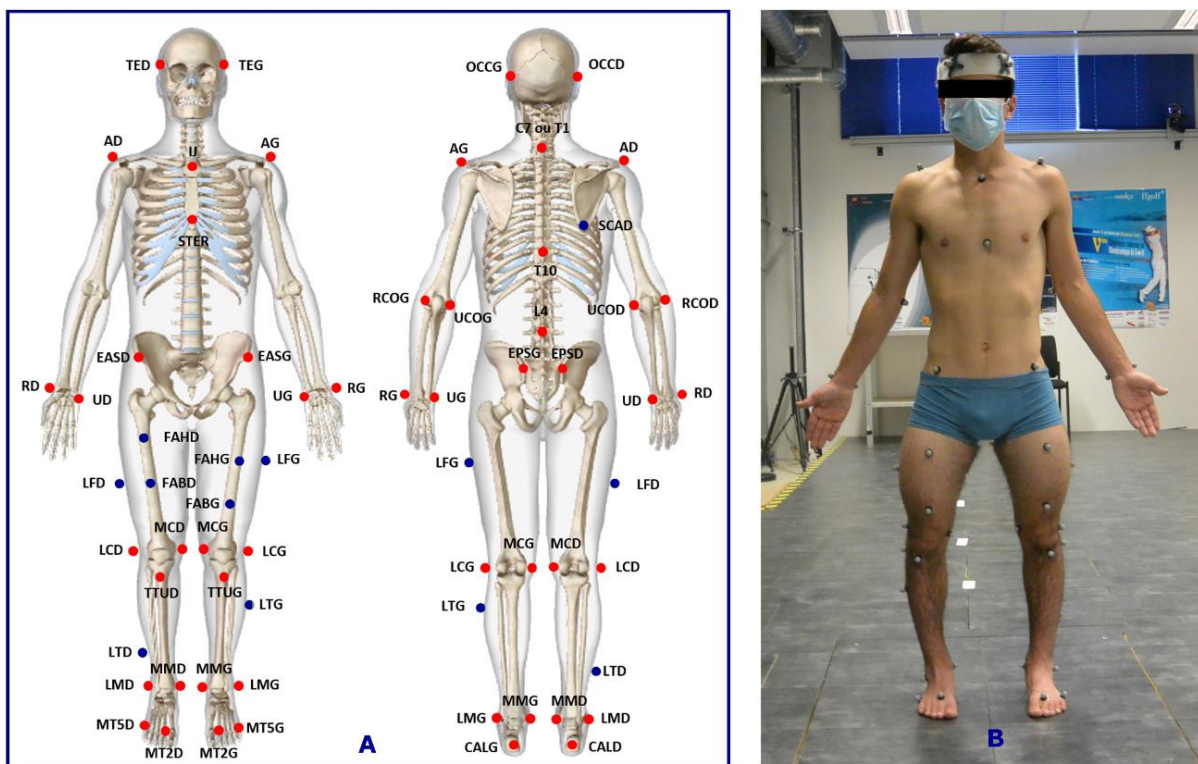


FIGURE 21: SET DE MARQUEURS ET POSITION STATIQUE

A : En rouge sont indiqués les marqueurs anatomiques, les marqueurs techniques sont en bleu.

Images réalisées à partir de human.biodigital.com

B : Illustration par l'un des sujets avec XLH de la position statique.

I - Collecte clinique

Acquisition statique

Elle est utilisée pour calibrer les repères et le modèle. Le patient est positionné sur les plateformes de force, les bras légèrement écartés (Figure 21).

Mécanographie

Des sauts à deux pieds (Figure 22) (Fricke *et al.* 2006, Veilleux *et al.* 2010, Sumnik *et al.* 2013, Buehring *et al.* 2015) sont effectués afin de quantifier la puissance musculaire des patients ; chaque saut est exécuté trois fois. Les efforts au sol et le mouvement des marqueurs sont enregistrés pour chaque essai. Cet examen a été ajouté au début de l'étude du système musculaire, il ne concerne donc qu'un sous-ensemble des patients.

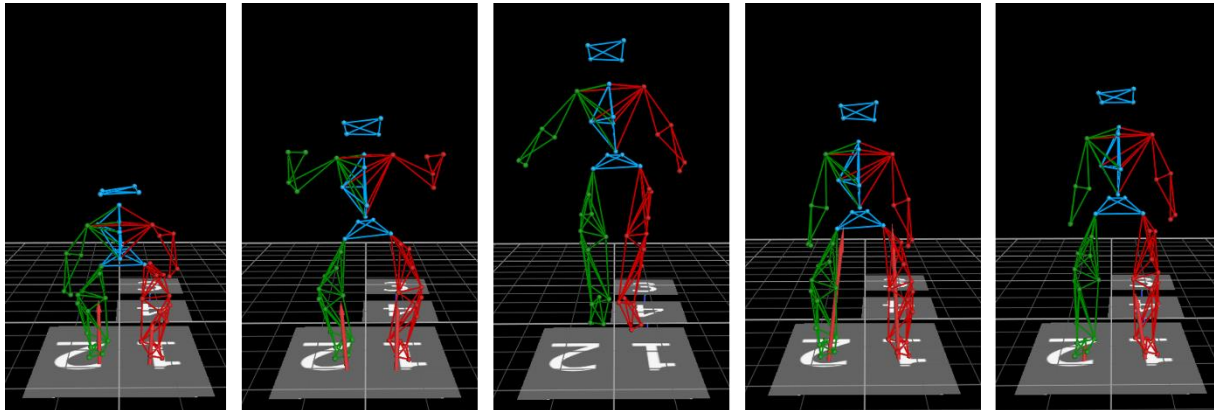


FIGURE 22 : ILLUSTRATION DU SAUT BIPODAL

Cette image a été réalisée à partir du logiciel Nexus®

Acquisition EOS®

Une paire de radiographies corps entier avec les marqueurs en place est prise *via* le système de radiographie à faible dose d'irradiation EOS®. Les patients sont placés selon la position standardisée définie par Chaibi *et al.* (2013) (Figure 23) : debout, l'hallux droit au niveau de la voûte plantaire gauche, mains sur les mandibules, la tête droite. Cette position évite la projection des bras sur le rachis thoracique et améliore la visibilité des genoux sur la vue de profil.

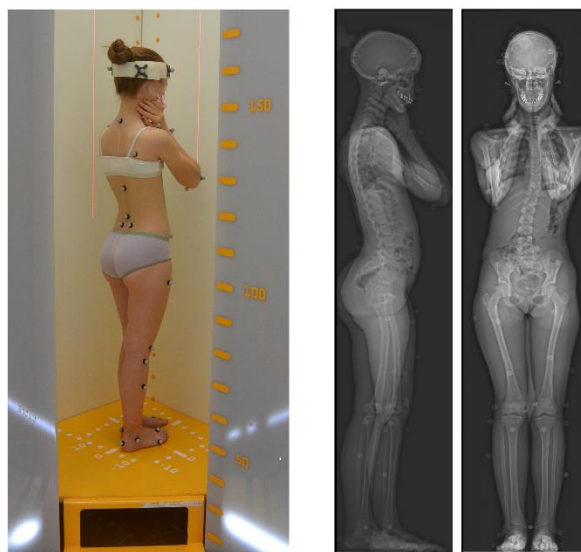


FIGURE 23 : PLACEMENT DES PATIENTS DANS LA CABINE EOS® ET RADIOGRAPHIES ASSOCIEES

I - Collecte clinique

Acquisition des essais de marche

Le patient se déplace en ligne droite à son allure naturelle, un marquage au sol donnant la direction de déplacement. L'acquisition s'arrête quand une dizaine de marches dites valides ont été enregistrées pour les deux pieds ; une marche étant considérée comme valide lorsqu'elle se déroule sans arrêt, en ligne droite et que les données cinétiques du pied ont pu être récupérées (Figure 24).

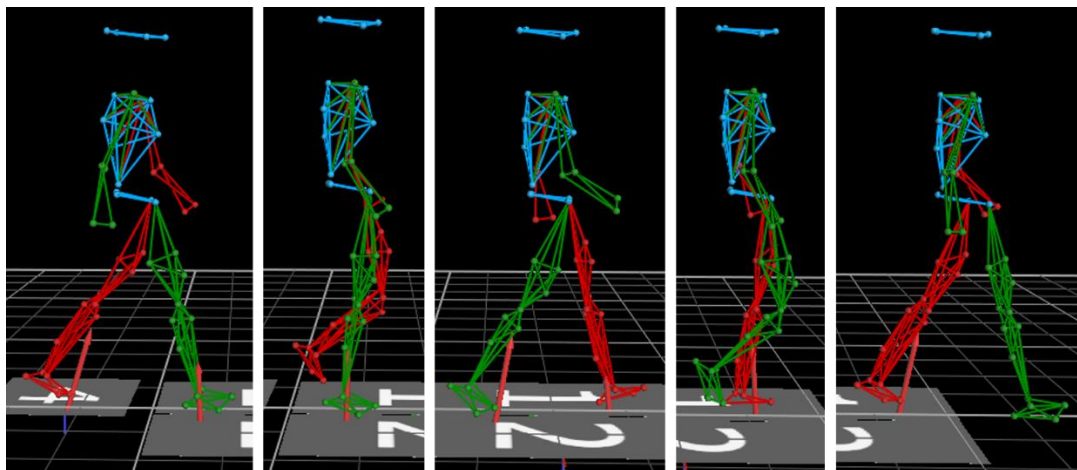


FIGURE 24 : ILLUSTRATION D'UN ESSAI DE MARCHÉ

Cette image a été réalisée à partir du logiciel Nexus®

Bilan des acquisitions

Les examens nécessaires aux analyses du système squelettique et de la marche ont été réalisés au cours d'une même session d'acquisition car couplés ils permettent une plus grande finesse d'analyse que réalisés séparément. Une séance d'acquisition prenait un peu moins de 1h.

I - 3. Bilan de la collecte clinique

Le XLH est une maladie rare évoluant au cours de la croissance. Dans cette phrase, on retrouve les deux principaux défis de la collecte clinique : 1. le nombre de patients pouvant être recrutés et 2. les enjeux éthiques et légaux liés au fait que les patients soient mineurs.

Le centre de référence accueillant des patients venant de la France entière, et même de l'étranger, nous avons pu être en contact avec un nombre relativement grand de patients. Les relations de confiance existant par ailleurs entre les praticiens du centre de référence et les patients ont également permis de faciliter le recrutement des patients pour cette étude. Tout cela a fait que notre cohorte d'étude, comprenant quarante-trois enfants, est comparable aux plus grandes cohortes d'enfants avec XLH de la littérature (*Lempicki et al. 2017*).

Concernant les enjeux liés à l'âge des patients, on peut citer : 1. la nécessité de recueillir les consentements de l'enfant et de ses deux parents, ce qui peut s'avérer compliqué dans les familles recomposées ; 2. l'obligation de réaliser des radiographies qui présentent un bénéfice direct pour l'enfant, i.e. les radiographies devaient s'inscrire dans le suivi médical du patient et non y être ajoutées ; 3. les contraintes d'agenda, plus importantes pour un enfant scolarisé et ses parents que pour un adulte lambda. A nouveau, travailler en partenariat avec le centre de référence a aidé à surmonter ces difficultés.

A l'issue de cette collecte, nous étions en possession de données radiographiques et fonctionnelles pour quarante-trois enfants atteints de XLH, et de données de suivi pour trente d'entre eux. Les sections à venir porteront sur l'analyse de ces données.

II - Analyse du système squelettique

Dans cette partie nous nous intéresserons à l'étude quantifiée des déformations osseuses des enfants avec XLH et à leur évolution. Pour cela, nous calculerons dans un premier temps les paramètres génériques des membres inférieurs et du pelvis définis, validés, et usuellement utilisés par les médecins en clinique et en recherche par les utilisateurs du système EOS[®] (*Chaibi et al. 2013, Quijano et al. 20013, Rampal et al. 2013, Massaad et al. 2016*) afin d'identifier les grandeurs modifiées par le XLH. Puis, dans un deuxième temps, nous nous intéresserons à l'évolution de ces grandeurs après une période de croissance sous traitement allant de 12 à 24 mois.

II - 1. Etude initiale

Les résultats de l'étude initiale ont donné lieu à une publication dans l'OTSR. Depuis l'écriture de cet article, six enfants supplémentaires ont participé à l'étude et les reconstructions des bassins du groupe contrôle ont été réalisées, les paragraphes qui suivent prennent en compte ces nouvelles données. Celles-ci n'ont pas influé sur les conclusions générales de l'étude.

Matériel & méthode

Patients

Les radiographies biplanes de 43 enfants atteints de XLH, 30 filles et 13 garçons âgés de 5 à 14,5 ans, ont été acquises lors de cette étude. Tous ces enfants étaient sous traitement médical et aucun n'avait subi de chirurgie des membres inférieurs. Les caractéristiques détaillées de cette population ont été données dans *I - 1. Description de la population d'étude* (Tableau 9). L'étude a été approuvée par le comité d'éthique (CPP06001) et le consentement de chaque patient et de ses parents a été recueilli lors de la visite initiale.

Les clichés EOS[®] de 42 enfants asymptomatiques, 21 filles et 21 garçons, appariés en âge ont été récupérés rétrospectivement afin de définir les valeurs de référence pour les paramètres géométriques des membres inférieurs et du bassin.

Radiographies & reconstructions

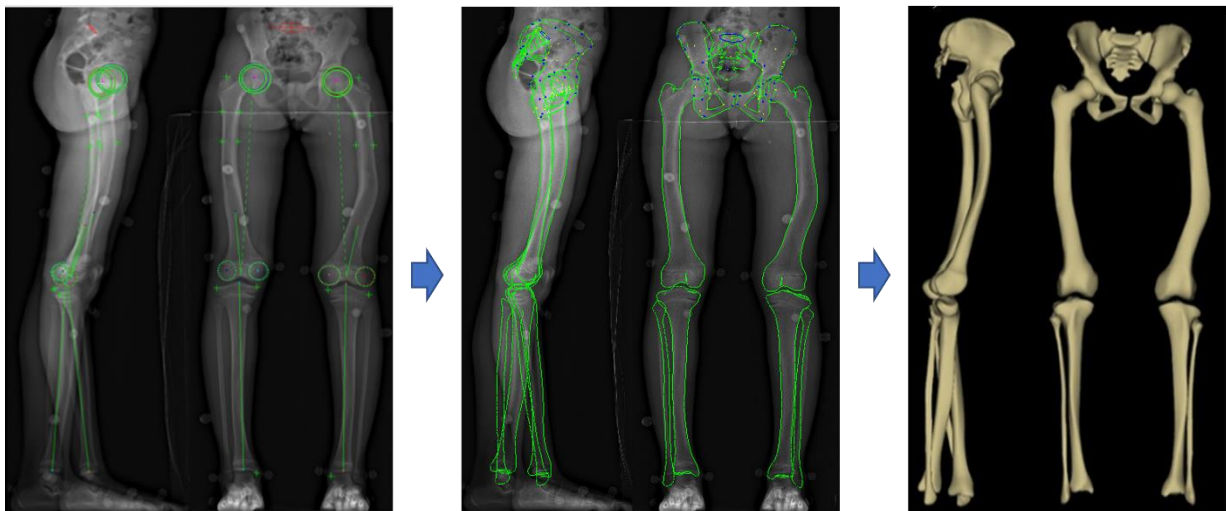


FIGURE 25 : ÉTAPES DE RECONSTRUCTION DU SQUELETTE

De gauche à droite : Identification de points d'intérêt ; rétroprojection d'un modèle pré-personnalisé et ajustement manuel ; modèle tridimensionnel obtenu.

II - Analyse du système squelettique

Les radiographies corps entier ont été acquises avec le système d'imagerie EOS[®]. Les patients étaient placés selon la position standardisée définie par Chaibi *et al.* (2013). Les reconstructions 3D des membres inférieurs et du bassin ont ensuite été réalisées en suivant la méthode améliorée de Chaibi *et al.* (2013) (Quijano *et al.* 2013) : des points d'intérêt sont sélectionnés par l'opérateur, permettant de construire un premier modèle qui est rétroprojeté sur les radiographies face/profil, puis ajusté jusqu'à concordance entre les contours rétroprojetés du modèle et les contours image (Figure 25).

Paramètres radiologiques

A partir des reconstructions 3D, plusieurs paramètres sont automatiquement calculés (Tableau 11, Figure 26). Pour le bassin, il s'agit des paramètres pelviens : pente sacrée, incidence pelvienne et version pelvienne (Mac-Thiong *et al.* 2011) ; et des paramètres acétabulaires : antéversion, couverture et inclinaison (Massaad *et al.* 2016).

Pour les membres inférieurs, ce sont : le diamètre de la tête fémorale, la longueur du col du fémur, l'angle cervico-diaphysaire, l'angle fémoral mécanique, l'angle tibial mécanique, l'angle fémoro-tibial, l'angle entre les axes mécanique et diaphysaire du fémur (HKS), les torsions fémorale et tibiale, et le rapport de longueurs entre le fémur et le tibia (Gaumétou *et al.* 2014, Rampal *et al.* 2018).

La reproductibilité de ces paramètres a été quantifiée précédemment pour des populations saines et pathologiques chez l'enfant aussi bien que chez l'adulte (Chaibi *et al.* 2013, Assi *et al.* 2013, Rampal *et al.* 2013).

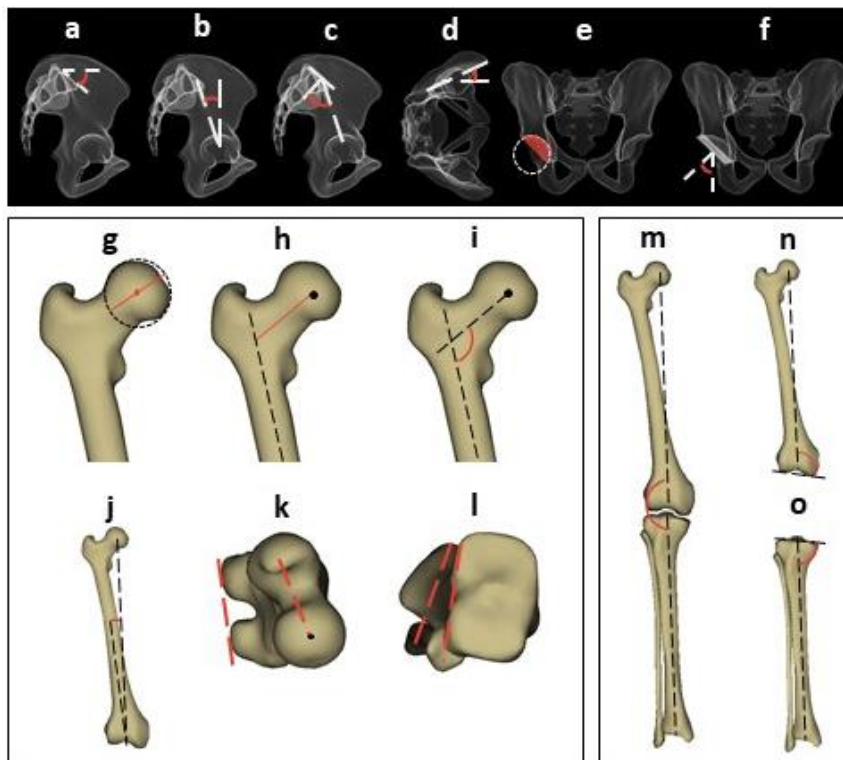


FIGURE 26 : PARAMETRES DU BASSIN ET DES MEMBRES INFÉRIEURS

a) pente sacrée, b) incidence pelvienne, c) version pelvienne, d) antéversion acétabulaire, e) couverture acétabulaire, f) inclinaison acétabulaire, g) diamètre de la tête fémorale, h) longueur du col du fémur, i) angle cervico-diaphysaire, j) HKS, k) torsion fémorale, l) torsion tibiale, m) angle fémoro-tibial, n) angle fémoral mécanique, o) angle tibial mécanique.

II - Analyse du système squelettique

TABLEAU 11 : PARAMETRES RADIOLOGIQUES DU BASSIN ET DES MEMBRES INFERIEURS

Bassin				
Type	Nom	Composant 1	Composant 2	Commentaire
Angle	Pente sacrée	Tangente au plateau sacré	Horizontale	S_pelvis*
	Incidence pelvienne	Verticale	Droite sacro-acétabulaire**	S_pelvis*
	Version pelvienne	Normale au plateau sacré	Droite sacro-acétabulaire**	S_pelvis*
	Antéversion acétabulaire	Axe frontal du pelvis projeté sur le plateau sacré	Tangente aux bords de l'acétabulum	Plan parallèle au plateau sacré.
	Inclinaison acétabulaire	Normale au plateau sacré	Normale au plan tangent aux bords de l'acétabulum.	
Ratio	Couverture acétabulaire	Surface de l'acétabulum	Sphère modélisant l'acétabulum.	
Membres inférieurs				
Type	Nom	Composant 1	Composant 2	Commentaire
Angle	Angle cervico-diaphysaire	Axe de la diaphyse supérieure	Axe cervical du fémur	F_genou***
	Angle fémoral mécanique	Axe mécanique du fémur	Tangente aux extrémités distales des condyles	F_genou*** Angle médial
	Angle tibial mécanique	Axe mécanique du tibia	Tangente au plateau tibiale	F_genou*** Angle médial
	Angle fémoro-tibial	Axe mécanique du fémur	Axe mécanique du tibia	F_genou*** Angle latéral
	HKS	Axe de la diaphyse distale	Axe mécanique du fémur	
	Torsion fémorale	Axe cervical	Tangente postérieure aux condyles	Plan transversal du fémur.
	Torsion tibiale	Tangente postérieure aux plateaux tibiaux	Axe bimalléolaire	Plan transversal du tibia.
Ratio	Fémur/Tibia	Longueur du fémur entre le centre de la tête fémorale et la trochlée	Longueur du tibia entre les épines tibiales et le pilon	
Longueur	Diamètre de la tête fémorale	Sphère modélisant la tête fémorale.		
	Longueur du col	Définie entre le centre de la tête fémorale et l'intersection des axes diaphysaire et cervical.		

* S_pelvis : plan sagittal du pelvis ; ** Relie le centre du plateau sacré au point centrale entre les deux acétabulums ; *** F_genou : plan frontal du genou ; Les définitions sont issues de Mac-Thion et al. 2011, Massaad et al. 2016 et Gaumétou et al. 2014

Analyse statistique

Les paramètres du bassin et des membres inférieurs de l'ensemble des patients avec XLH et des enfants asymptomatiques ont été comparés sous Matlab à l'aide des tests de Student ou de Wilcoxon-Mann-Whitney, selon si leur distribution suivait une loi normale ou non, le seuil significatif étant fixé à $p=0,05$. La normalité des distributions a été établie par le test de Lilliefors.

Pour affiner l'analyse, la répartition des patients avec XLH dans le corridor de référence a été calculé pour chaque paramètre. Une valeur dite normale est située dans la moyenne du groupe contrôle à un écart-type près. Elle est dite subnormale haute (basse) entre +1 et +2 (respectivement -2 et -1) écart-types, et anormale haute (basse) au-delà (en deçà).

Certains des paramètres étudiés pouvant être fortement impactés par la croissance, et donc par l'âge des patients, ont été ajustés pour mieux visualiser un éventuel effet de la maladie. Pour cela la relation entre l'âge et le paramètre a été évaluée sur la population contrôle et les valeurs de la population d'enfants malade ont été corrigées en conséquence.

II - Analyse du système squelettique

Par ailleurs, des corrélations linéaires entre les différents paramètres ont été recherchées *via* la méthode de Pearson.

Enfin les membres inférieurs des patients avec XLH ont été répartis en trois sous-groupes - *genu varum*, *genu valgum* et axé - en se basant sur les valeurs de l'angle fémoro-tibial, paramètre permettant de caractériser la déformation des membres inférieurs dans leur globalité. La valeur moyenne du groupe contrôle a servi de référence (*Salenius & Vankka 1975, Rampal et al. 2018*) ; les patients étaient classés *genu varum* quand leur angle fémoro-tibial était supérieur à la moyenne du groupe contrôle à 1 écart-type près et *genu valgum* quand il était inférieur. Les paramètres des sous-groupes de patients avec XLH et du groupe contrôle ont été comparés avec les tests ANOVA ou de Kruskal-Wallis, selon leur distribution.

Résultats

Pour introduire les résultats radiographiques, nous pouvons commencer par un constat qualitatif illustré dans la Figure 27 : les enfants avec XLH exposent un panel de déformations très large et nombre d'entre eux présentent une forte courbure diaphysaire fémorale, aussi bien en *varus/valgus* qu'en *flessum*.



FIGURE 27 : DIVERSITE DES DEFORMATIONS OSSEUSES CHEZ LES ENFANTS AVEC XLH

A travers cet échantillon de notre population d'étude, on peut voir que les patients avec XLH peuvent aussi bien avoir un varus marqué (à gauche), qu'une absence de déformation (au milieu) ou qu'un valgus conséquent (à droite).

Nous avons identifié deux paramètres, le diamètre de la tête fémorale et la longueur du col du fémur, dépendants de l'âge des patients. Ces paramètres ont été ajustés pour que seul l'effet de la maladie soit observé.

Le tableau qui suit (Tableau 12) indique, pour le bassin et les membres inférieurs, s'il existe une différence significative entre les valeurs du groupe contrôle et celles des enfants avec XLH. Quand l'indication de la répartition des patients avec XLH par rapport au corridor de référence apportait un complément d'information, elle a également été indiquée.

On peut noter que globalement les paramètres pelviens étudiés n'ont pas vraiment été touchés, seule la pente sacrée étant légèrement plus importante dans notre population d'étude. De même, pour les paramètres acétabulaires, si des différences significatives apparaissent pour la couverture acétabulaire et l'inclinaison, la répartition détaillée de ces paramètres nous montre que cette différence reste assez faible.

En revanche, l'étude des membres inférieurs nous montre qu'ils sont très impactés par le XLH. Des différences significatives apparaissent pour les paramètres torsion tibiale, angle tibial mécanique, angle cervico-diaphysaire et ratio de longueur entre le fémur et le tibia avec plus de 40% des patients qui ont des valeurs de paramètres anormalement ou subnormalement basses. A

II - Analyse du système squelettique

l'opposé le HKS est considéré comme significativement différent avec 48% des patients présentant des valeurs anormalement hautes. Même si aucune différence significative n'apparaît entre la cohorte d'enfants XLH et le groupe contrôle, les répartitions des angles fémoral mécanique et fémoro-tibial ont été données pour faire apparaître le poids conséquent des valeurs extrêmes dans ces deux paramètres (respectivement 33% et 15% de valeurs anormalement basses et 28% et 30% de valeurs anormalement hautes).

TABEAU 12 : COMPARAISON DES PARAMETRES RADIOLOGIQUES POUR LES POPULATIONS XLH ET CONTROLE

	P-value	Anormal bas	Subnormal bas	Normal	Subnormal haut	Anormal haut
Paramètres pelviens						
Pente Sacrée	0,047	2%	5%	60%	23%	9%
Incidence	>0,05	-	-	-	-	-
Version	>0,05	-	-	-	-	-
Paramètres acétabulaires						
Antéversion	>0,05	-	-	-	-	-
Inclinaison	0,001	0%	2%	78%	17%	2%
Couverture	0,039	5%	20%	64%	10%	1%
Paramètres des membres inférieurs						
Torsion fémorale	>0,05	-	-	-	-	-
Torsion tibiale	<0,001	24%	26%	47%	1%	2%
Angle fémoral mécanique	>0,05	33%	8%	20%	12%	28%
Angle tibial mécanique	<0,001	20%	23%	43%	12%	2%
Angle fémoro-tibial	>0,05	15%	14%	34%	7%	30%
Angle cervico-diaphysaire	<0,001	34%	33%	31%	2%	0%
HKS	<0,001	7%	10%	24%	10%	48%
Diamètre de la tête fémorale*	>0,05	-	-	-	-	-
Longueur du col du fémur*	>0,05	-	-	-	-	-
Ratio fémur/tibia	<0,001	76%	17%	7%	0%	0%

* paramètres ajustés en fonction de l'âge

Les différences significatives entre les deux populations sont systématiquement données. Quand elle permet d'améliorer la compréhension de la p-value, la répartition des enfants avec XLH par rapport au corridor de référence est donnée.

Les sous-groupes *genu varum* (n=32), *genu valgum* (n=25) et axés (n=29) sont significativement différents pour les angles fémoro-tibial, fémoral mécanique et HKS.

Afin de mieux visualiser ces informations, la Figure 28 et la Figure 29 présentent pour les paramètres les plus pertinents du bassin et des membres inférieurs les valeurs prises par les enfants de la population XLH en fonction de leur âge ainsi que le corridor de référence calculé à partir de notre groupe contrôle.

II - Analyse du système squelettique

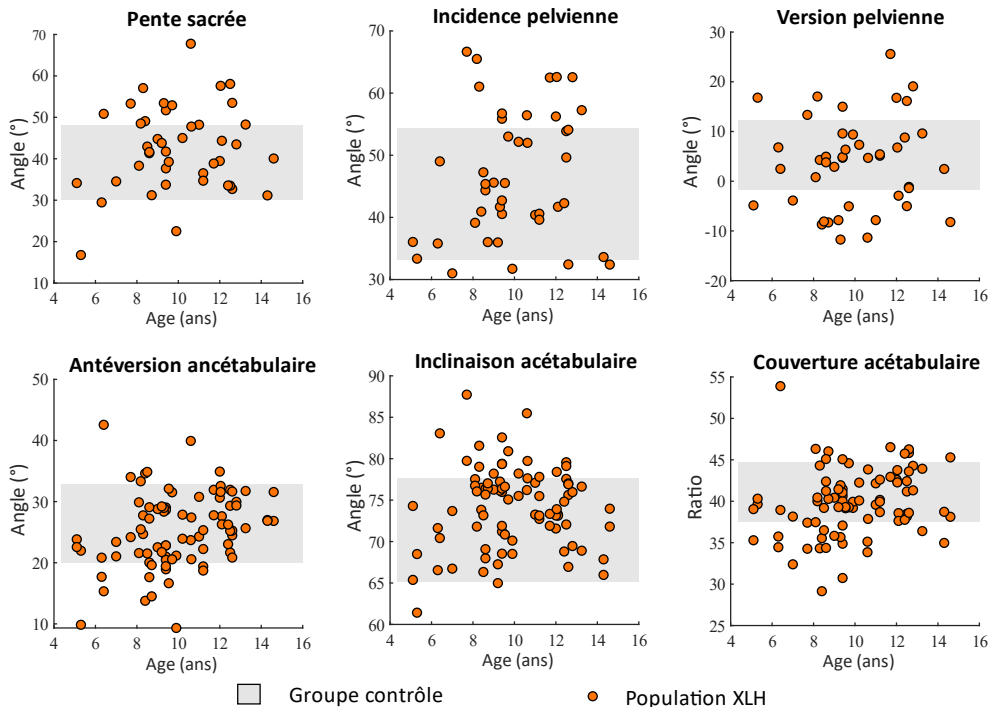


FIGURE 28 : VALEURS DES PARAMETRES DU BASSIN DES POPULATIONS XLH ET CONTROLE
Le groupe contrôle est représenté par son corridor à plus ou moins un écart-type

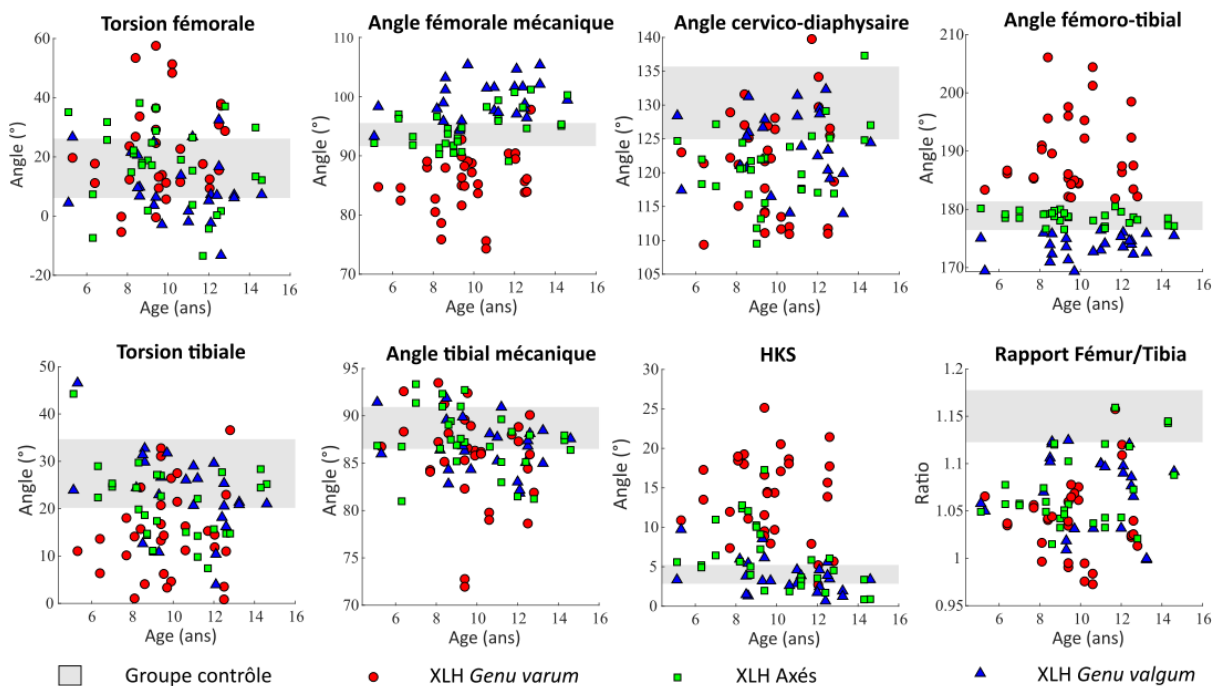


FIGURE 29 : VALEURS DES PARAMETRES DES MEMBRES INFERIEURS DES POPULATIONS XLH ET CONTROLE
Le groupe contrôle est représenté par son corridor à plus ou moins un écart-type

Enfin nous observons que les coefficients de corrélation liant l'angle fémoral mécanique au HKS et l'angle fémoral mécanique à l'angle fémoro-tibial sont plus grands chez les patients avec XLH (respectivement $r^2=0.71$ versus $r^2=0.26$ et $r^2=0.77$ versus $r^2=0.18$) comme illustré dans la Figure 30.

II - Analyse du système squelettique

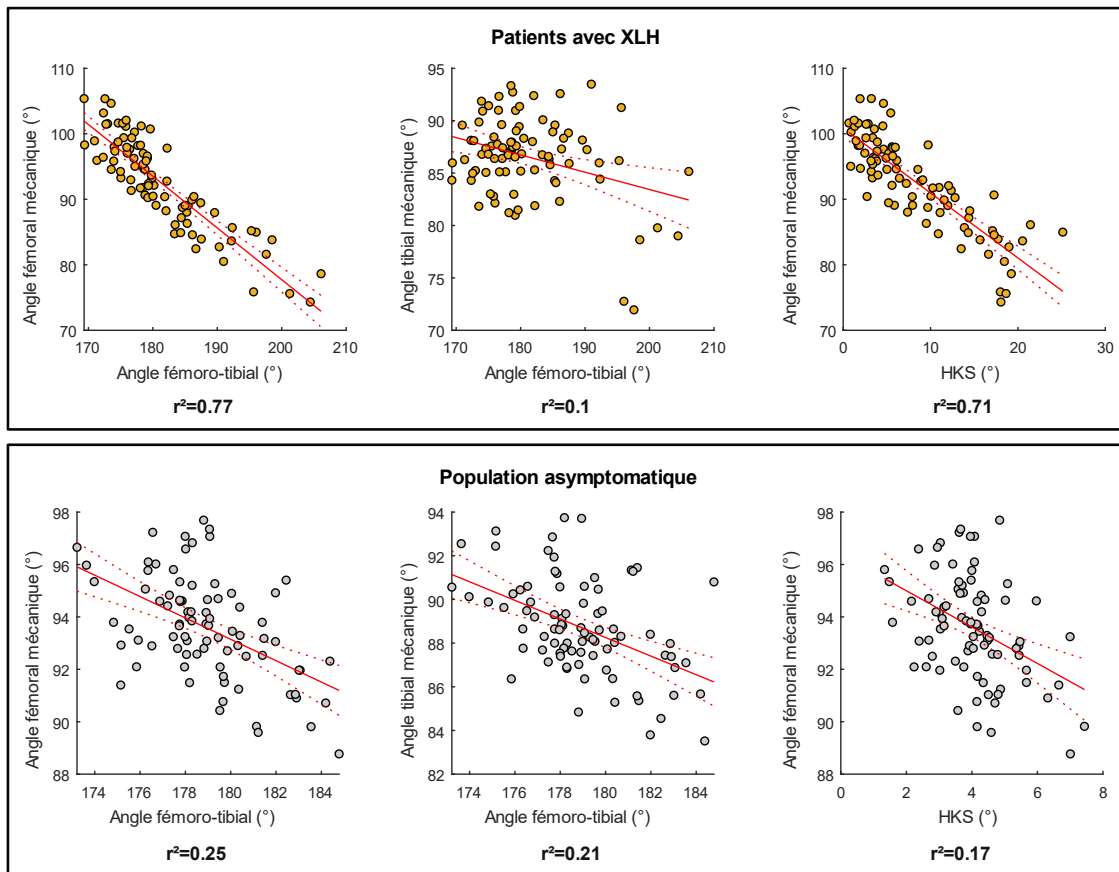


FIGURE 30 : CORRELATIONS ENTRE DES PARAMETRES RADIOLOGIQUES CHEZ DES SUJETS XLH ET ASYMPTOTIQUES

Pour chaque couple de paramètre la droite de régression linéaire, son intervalle de confiance ainsi que le coefficient de corrélation au carré sont donnés. Ce dernier indique dans quelle mesure les points de l'échantillon suivent la droite de régression.

Discussion

L'objectif de ces travaux était de localiser et caractériser quantitativement les déformations osseuses des membres inférieurs et du bassin chez les enfants atteints de XLH en utilisant des paramètres radiologiques déjà validés et utilisés en clinique afin d'identifier les grandeurs d'étude pertinentes pour le diagnostic et le suivi.

Tous les paramètres présentés ici ont été calculés à partir de reconstructions 3D afin de nous affranchir des biais de projection existant en radiographie 2D, notamment pour les déformations tridimensionnelles complexes comme celles induites par le XLH (Gheno et al. 2012, Chaibi et al. 2013). Par ailleurs, l'utilisation de radiographies en charge nous a permis d'étudier, en plus des paramètres morphologiques, des paramètres positionnels tels que la version pelvienne (Gheno et al. 2012, Quijano et al. 2013, Rampal et al. 2018).

Notre population d'étude, composée de 43 enfants avec XLH sous traitement médical, est représentative de la population globale des enfants atteints de XLH qui, sitôt diagnostiqués, sont mis sous traitement (Haffner et al. 2019). Cette cohorte, d'une taille comparable aux plus grands groupes d'étude pour cette maladie (Lempicki et al. 2017), présente des caractéristiques cliniques et biologiques concordantes avec ce qui est attendu dans cette pathologie (Tableau 9, section I-1. Description de la population d'étude) (Haffner et al. 2019), notamment la répartition en 1/3 de garçons et 2/3 de filles.

II - Analyse du système squelettique

Les résultats mettent en évidence la grande diversité de déformations tridimensionnelles des enfants atteints de XLH. Cette diversité explique la difficulté à décrire la maladie de manière générale et souligne l'intérêt de caractériser chaque patient individuellement.

Néanmoins, nous pouvons noter que de nombreux paramètres des membres inférieurs, déjà étudiés chez les enfants dans d'autres situations pathologiques (*Mac-Thiong et al. 2011, Gaumétou et al. 2014, Massaad et al. 2016, Rampal et al. 2018*), sont modifiés en cas de XLH. Ainsi, les paramètres dépendant de la diaphyse fémorale tels que le HKS, l'angle cervico-diaphysaire et le ratio fémur/tibia sont significativement différents entre l'ensemble des patients avec XLH et le groupe contrôle avec une forte proportion de la population XLH ayant des valeurs plus élevées pour le premier et plus faibles pour les deux derniers paramètres cités. A l'inverse, les paramètres locaux de la hanche (diamètre de la tête fémorale et longueur du col) ne semblent pas impactés. Ces résultats sont cohérents avec les études qualitatives existantes (*Gizard et al. 2017, Thacher et al. 2014*). On notera également que les paramètres tibiaux torsion et angle mécanique semblent diminués en moyenne chez les patients avec XLH.

L'étude des sous-groupes *genu varum*, *genu valgum* et axés ainsi que l'étude de corrélation soulignent le rôle prépondérant du fémur sur la déformation fémoro-tibiale dans le plan frontal et sur sa variabilité.

Au niveau du bassin, les anomalies concernent la pente sacrée, l'inclinaison acétabulaire et la couverture acétabulaire. Elles ont globalement plus discrètes ; leur caractérisation semble donc moins prioritaire.

Ainsi, d'après nos résultats, les marqueurs les plus pertinents pour analyser à un temps donné la déformation des membres inférieurs chez les enfants avec XLH sont l'angle fémoral mécanique, le HKS, l'angle cervico-diaphysaires et l'angle fémoro-tibial car ils renseignent à la fois sur la gravité de la déformation et sur son type. D'autres paramètres tels que le ratio de longueur entre le fémur et le tibia et les paramètres tibiaux peuvent apporter des informations complémentaires utiles sur la gravité globale des déformations osseuses.

Puisque l'angle fémoral mécanique semble corrélé avec l'angle fémoro-tibial et le HKS, nous pourrions nous contenter du calcul des seuls paramètres radiologiques angle fémoral mécanique, angle cervico-diaphysaire, angle tibial mécanique et ratio fémur/tibia pour caractériser les principales déformations des membres inférieurs ; ces paramètres étant à la fois très reproductibles (*Chaibi et al. 2013, Rampal et al. 2018*) et couvrant l'ensemble des membres inférieurs. Ce nombre limité de paramètres pourrait venir compléter l'examen clinico-radiologique actuel pour mieux appréhender les déformations des enfants atteints de XLH.

Nous avons conscience que les cas les plus sévères de la maladie échappent à cette étude car ils ont généralement déjà été opérés, cependant à défaut de donner les valeurs de déformation les plus extrêmes atteignables dans cette maladie, cette étude permet déjà de localiser et d'identifier les types de déformations répandues chez les enfants atteints de XLH.

La caractérisation des déformations osseuses est déjà intéressante seule mais elle ne renseigne pas sur l'impact de ces déformations sur la fonction la locomotrice chez les patients atteints de XLH. Ce critère étant important pour les patients et donc pour le praticien, nous chercherons à répondre à cette question dans le prochain chapitre en étudiant le lien probable entre les déformations osseuses et les défauts de marche.

II - Analyse du système squelettique

Synthèse

A l'issue de cette étude, une quantification des déformations 3D des membres inférieurs et du pelvis chez les enfants atteints de rachitisme hypophosphatémique lié à l'X a pu être réalisée pour la première fois sans biais de projection. Nous avons pu relever la grande diversité des déformations, ce qui tend à démontrer l'intérêt d'étudier le modèle 3D de chaque patient individuellement. Nous avons également pu noter le rôle prépondérant de la diaphyse fémorale dans ces déformations et leur variabilité, même si elle ne suffit pas à caractériser entièrement les anomalies squelettiques.

Ce travail a permis d'identifier un certain nombre de paramètres radiologiques impactés par le XLH qui pourraient s'avérer pertinents pour le diagnostic et le suivi. Une étude de suivi de ces paramètres sur plusieurs années permettrait de confirmer leur utilité pour évaluer l'évolution des déformations osseuses lors de la croissance sous l'effet d'un traitement. La section qui suit présente les résultats d'une telle étude sur une période courant de un à deux ans.

II - 2. Etude de suivi

Matériel & méthode

Données d'étude

Trente enfants sous traitement médical, 19 filles et 11 garçons, ont réalisé leur examen de suivi à ce jour. Les caractéristiques détaillées de cette population ont été données dans *I - 1. Description de la population d'étude* (Tableau 9). Le groupe contrôle servant à définir les valeurs de références des paramètres radiologiques est le même que pour l'étude initiale.

Les paramètres radiologiques analysés en suivi sont les mêmes que ceux de l'étude initiale, à l'exception du diamètre de la tête fémorale et de la longueur du col du fémur qui ont été écartés.

Traitement et analyse

Dans un premier temps, nous avons comparé les populations XLH à l'inclusion et au moment du suivi entre elles, comme il est d'usage dans les études de suivi (*Larsseon et al. 2005, Rothenbuhler et al. 2017*), à l'aide des tests statistiques précédemment cités. Pour plus de détails, la répartition des patients par rapport au corridor de référence a ensuite été calculée pour l'inclusion et le suivi.

Nous avons ensuite analysé l'évolution de chaque paramètre : la valeur absolue de la différence entre la moyenne du groupe contrôle et les patients XLH à l'inclusion et au moment du suivi a été calculée ; puis l'écart entre les valeurs à ces deux instants a été quantifié. Quand la différence entre les valeurs à l'inclusion et au moment du suivi était supérieure à l'incertitude de mesure (*Chaibi et al. 2013, Assi et al. 2013, Rampal et al. 2013*), nous avons considéré qu'un paramètre s'améliorait (respectivement se détériorait) quand il se rapprochait (respectivement s'éloignait) de la valeur moyenne du groupe contrôle, i.e. quand la valeur de l'écart entre l'inclusion et le suivi était négative (respectivement positive). Autrement le paramètre était considéré comme stable.

Enfin, nous nous sommes également intéressés à l'évolution des patients pris individuellement, nous présenterons ici les cas de deux patients dont l'évolution est représentative de notre population.

II - Analyse du système squelettique

Résultats

Etude de cohorte

Comparaison des populations avec XLH à l'inclusion et au moment du suivi

Globalement, aucune différence significative n'est apparue entre l'inclusion et le suivi pour la population XLH (Tableau 13).

TABLEAU 13 : MOYENNE DES PATIENTS AVEC XLH ET REPARTITION PAR RAPPORT AU GROUPE CONTROLE A L'INCLUSION ET AU SUIVI

				Répartition				
		Moy.	(DS)	A-	S-	N	S+	A+
Bassin								
Pente sacrée	Inclusion	42	(10)	0%	7%	53%	27%	13%
	Suivi	43	(9)	0%	10%	57%	27%	7%
Incidence pelvienne	Inclusion	47	(10)	0%	7%	57%	30%	7%
	Suivi	46	(10)	0%	17%	57%	23%	3%
Version pelvienne	Inclusion	4	(9)	7%	23%	50%	17%	3%
	Suivi	3	(10)	13%	23%	47%	10%	7%
Antéversion acétabulaire	Inclusion	25	(6)	2%	7%	85%	5%	2%
	Suivi	25	(6)	3%	17%	68%	10%	2%
Inclinaison acétabulaire	Inclusion	74	(5)	0%	2%	75%	20%	3%
	Suivi	75	(5)	0%	3%	70%	23%	3%
Couverture acétabulaire	Inclusion	40	(4)	5%	23%	65%	7%	0%
	Suivi	41	(4)	8%	7%	70%	13%	2%
Membres inférieurs								
Torsion fémorale	Inclusion	17	(15)	7%	20%	52%	12%	10%
	Suivi	15	(12)	5%	22%	57%	10%	7%
Torsion tibiale	Inclusion	19	(9)	27%	23%	47%	2%	2%
	Suivi	17	(10)	33%	37%	23%	7%	0%
Angle fémoral mécanique	Inclusion	93	(7)	33%	12%	17%	10%	28%
	Suivi	93	(6)	28%	13%	18%	13%	27%
Angle tibial mécanique	Inclusion	87	(4)	27%	22%	37%	12%	3%
	Suivi	87	(3)	20%	23%	50%	5%	2%
Angle fémoro tibial	Inclusion	181	(8)	12%	17%	32%	8%	32%
	Suivi	181	(6)	7%	15%	33%	17%	28%
Angle cervico-diaphysaire	Inclusion	122	(7)	35%	30%	33%	2%	0%
	Suivi	123	(6)	27%	33%	40%	0%	0%
HKS	Inclusion	8	(6)	5%	12%	22%	10%	52%
	Suivi	8	(6)	12%	8%	25%	5%	50%
Fémur/tibia	Inclusion	1,06	(0,04)	78%	17%	5%	0%	0%
	Suivi	1,06	(0,04)	82%	12%	7%	0%	0%

DS : déviation standard ; A⁻ : anormalement bas ; S⁻ : subnormalement bas ; N : normaux ; S⁺ : subnormalement hauts ; A⁺ : anormalement hauts

En comparant les deux populations XLH, à l'inclusion et au moment du suivi, à la population asymptomatique (Tableau 13), on constate que pour les paramètres du bassin la répartition n'évolue pas avec le temps. Concernant les membres inférieurs, la torsion tibiale s'écarte du corridor de référence avec 20% de patients supplémentaires ayant une torsion anormalement ou

II - Analyse du système squelettique

subnormalement basse au moment du suivi. A l'inverse pour l'angle cervico-diaphysaire la part des patients présentant un *coxa vara* diminue (inclusion : A⁻=35%, S⁻=30%, N=33% ; suivi : A⁻=27%, S⁻=33%, N=40%).

On notera également que, pour l'angle fémoro-tibial, la part des enfants ayant un *varus* ou un *valgus* important diminue avec le temps mais que la portion de légers *varus* augmente (inclusion : 44% de valeurs extrêmes et 8% de *varus* modérés ; suivi : 35% de valeurs extrêmes et 17% de *varus* modérés). Cette évolution est à mettre en lien avec la modification de la répartition des patients pour l'angle tibial mécanique et l'absence de changement de répartition des patients pour l'angle fémoral mécanique.

La Figure 31 illustre pour quatre paramètres les situations à l'inclusion et au moment du suivi. On retrouve sur cette image la modification de la répartition des patients par rapport au corridor de référence et le recouplement des populations XLH aux deux instants traités.

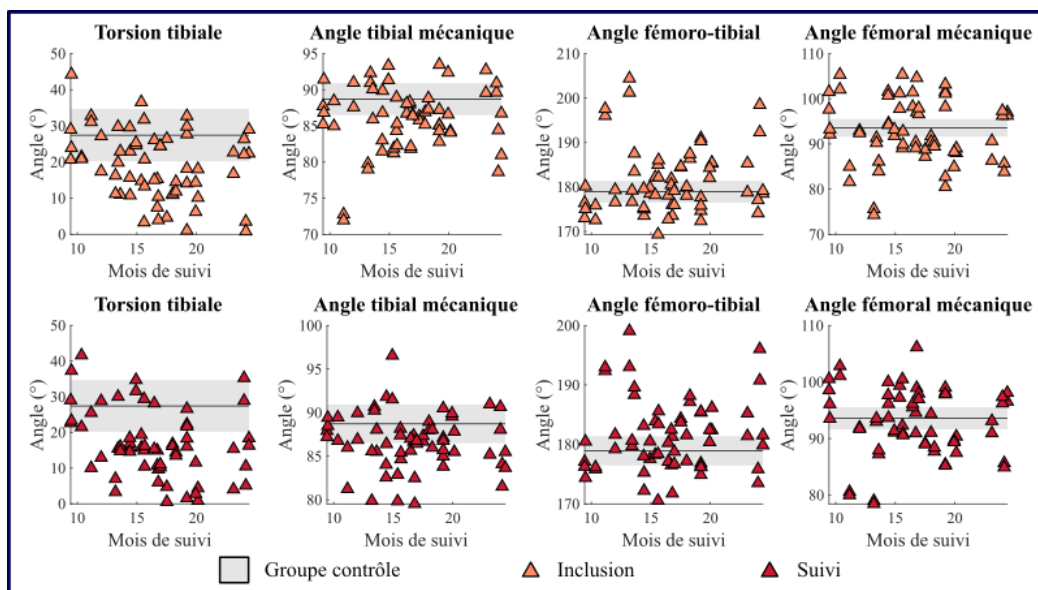


FIGURE 31 : VALEURS POUR QUATRE PARAMETRES A L'INCLUSION ET AU SUIVI

*La valeurs « mois de suivi » correspond au nombre de mois écoulés entre l'inclusion et le suivi.
Le groupe contrôle est représenté par son corridor à plus ou moins un écart-type.*

Evolution des patients avec XLH entre l'inclusion et le suivi

Quand on s'intéresse à l'évolution des paramètres du bassin pour chaque patient entre l'inclusion et le suivi, on constate que plus de 90% des patients ont des valeurs stables pour les paramètres acétabulaires (Tableau 14). Les paramètres pelviens semblent plus difficiles à commenter, aucune tendance d'évolution claire n'apparaissant.

Concernant les membres inférieurs (Tableau 14), on remarque que les torsions évoluent dans des sens opposés avec 43% des patients ayant une torsion fémorale qui s'améliore et une torsion tibiale qui se détériore chez 42% des patients. On constate que les angles fémoral et tibial mécaniques et l'angle cervico-diaphysaire s'améliorent pour respectivement 53%, 38% et 42%. Quant au HKS et à l'angle fémoro-tibial, ils se détériorent dans plus de 35% des cas et s'améliorent dans plus de 40% des cas.

TABLEAU 14 : MOYENNES ET REPARTITION DES ECARTS ENTRE L'INCLUSION ET LE SUIVI

	Moyenne (DS)		Répartition		
	Détérioré	Amélioré	Détérioré	Stable	Amélioré
Bassin					
Pente sacrée	5,8 (2,2)	-7,0 (3,7)	20%	50%	30%
Incidence pelvienne	4,8 (1,8)	-6,5 (3,5)	27%	40%	33%
Version pelvienne	6,4 (4,0)	-4,8 (1,9)	30%	43%	27%
Antéversion acétabulaire	8,2 (2,0)	-	8%	92%	0%
Inclinaison acétabulaire	8,6 (0,0)	-7,1 (1,3)	2%	93%	5%
Couverture acétabulaire	8,4 (1,9)	-8,1 (0,1)	3%	93%	3%
Membres inférieurs					
Torsion fémorale	7,1 (3,4)	-8,6 (5,5)	28%	28%	43%
Torsion tibiale	9,4 (4,6)	-6,4 (3,1)	42%	37%	22%
Angle fémoral mécanique	1,7 (0,9)	-2,7 (1,6)	27%	20%	53%
Angle tibial mécanique	2,6 (1,1)	-3,4 (2,8)	15%	47%	38%
Angle fémoro-tibial	1,4 (1,0)	-3,0 (2,0)	45%	13%	42%
Angle cervico-diaphysaire	3,6 (2,3)	-4,8 (2,9)	28%	30%	42%
HKS	1,4 (0,7)	-2,2 (1,5)	35%	20%	45%
Fémur/tibia	0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	15%	52%	33%

DS : déviation standard ; les groupes « détériorés », « stables » et « améliorés » sont ceux définis dans la partie méthode.

La Figure 32 donne le détail des variations entre l'inclusion et le suivi. Elle permet de voir que, pour la plupart des paramètres des membres inférieurs, les valeurs en amélioration des paramètres sont plus élevées que les valeurs en dégradation (ex. de valeurs extrêmes : 8° vs. 5° pour l'angle fémoro-tibial, 13° vs. 5° pour l'angle tibial mécanique).

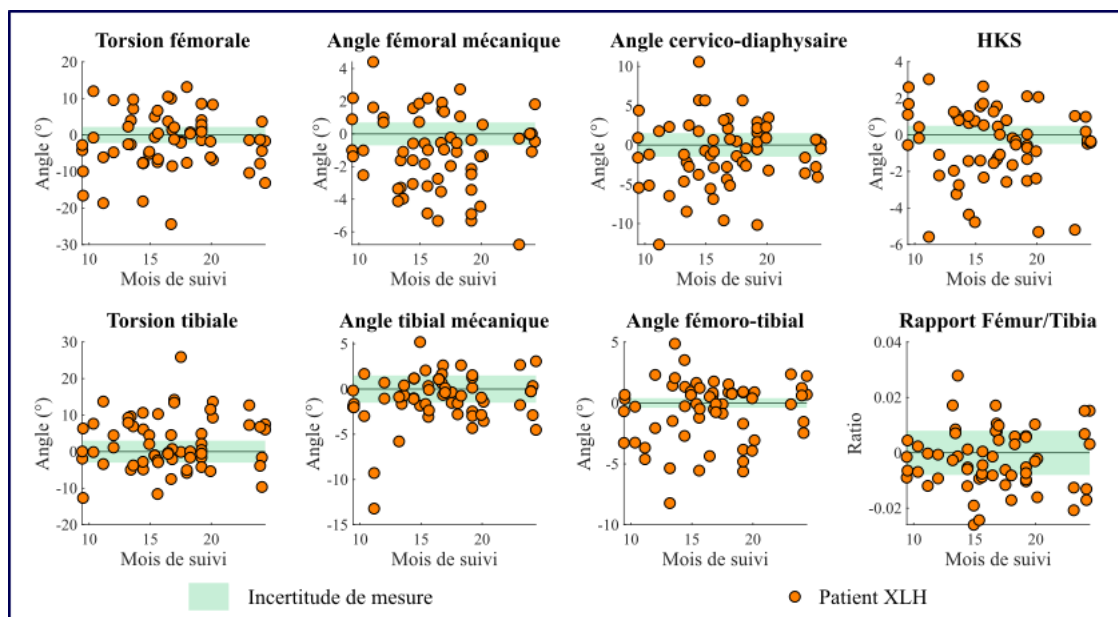


FIGURE 32 : ECARTS ENTRE L'INCLUSION ET LE SUIVI POUR LES PARAMETRES DES MEMBRES INFERIEURS

Les incertitudes affichées sont issues de (Chaibi et al. 2013, Assi et al. 2013, Rampal et al. 2013), elles sont représentées par un corridor de largeur 2 écart-types.

II - Analyse du système squelettique

Synthèse

La Figure 33 fait apparaître sur le même graphe les valeurs des paramètres des membres inférieurs au moment du suivi et leur sens d'évolution. En synthétisant les résultats précédemment cités, cette figure permet de voir que pour nombre des patients présentant une amélioration de l'angle fémoral mécanique, l'écart par rapport au corridor de référence demeure conséquent : 75% des patients ayant vu leur angle fémoral mécanique se normaliser ont encore des valeurs anormalement hautes ou basses. Pour l'angle tibial mécanique en revanche 60% des patients dont les valeurs se sont normalisées sont maintenant dans le corridor de référence.

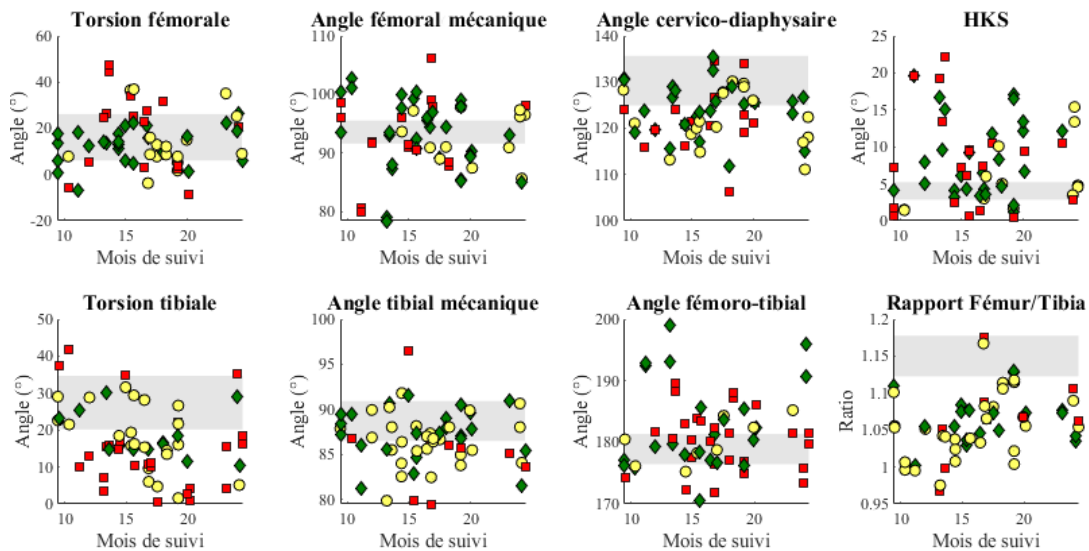


FIGURE 33 : SYNTHÈSE DE L'ÉVOLUTION DES PARAMÈTRES RADIOLOGIQUES DES MEMBRES INFÉRIEURS

Valeurs des paramètres radiologiques des membres inférieurs au moment du suivi classés en fonction de leur évolution pour les patients atteints de XLH : les paramètres qui se sont améliorés sont représentés par des losanges verts, les ronds jaunes correspondent aux paramètres stables et les carrés rouges indiquent les paramètres qui se sont détériorés. Pour comparaison, le corridor de référence est également indiqué.

Etude de cas

Patient n°1

La Figure 34 présente les paires de radiographies du patient à l'inclusion et au moment du suivi ainsi que l'évolution des paramètres des membres inférieurs pendant ce laps de temps. La diminution de l'angle fémoro-tibial est assez facilement visible sur les deux paires de radiographies. Quand on regarde les paramètres radiologiques, on retrouve cette forte diminution. On peut également voir que pour le membre droit cette diminution est essentiellement due à une augmentation de l'angle fémoral mécanique, tandis que pour le membre gauche les deux angles mécaniques participent à la modification de l'angle fémoro-tibial. A gauche, on remarquera que le ratio de longueur a diminué. On relèvera également la forte diminution de la torsion fémorale.

II - Analyse du système squelettique

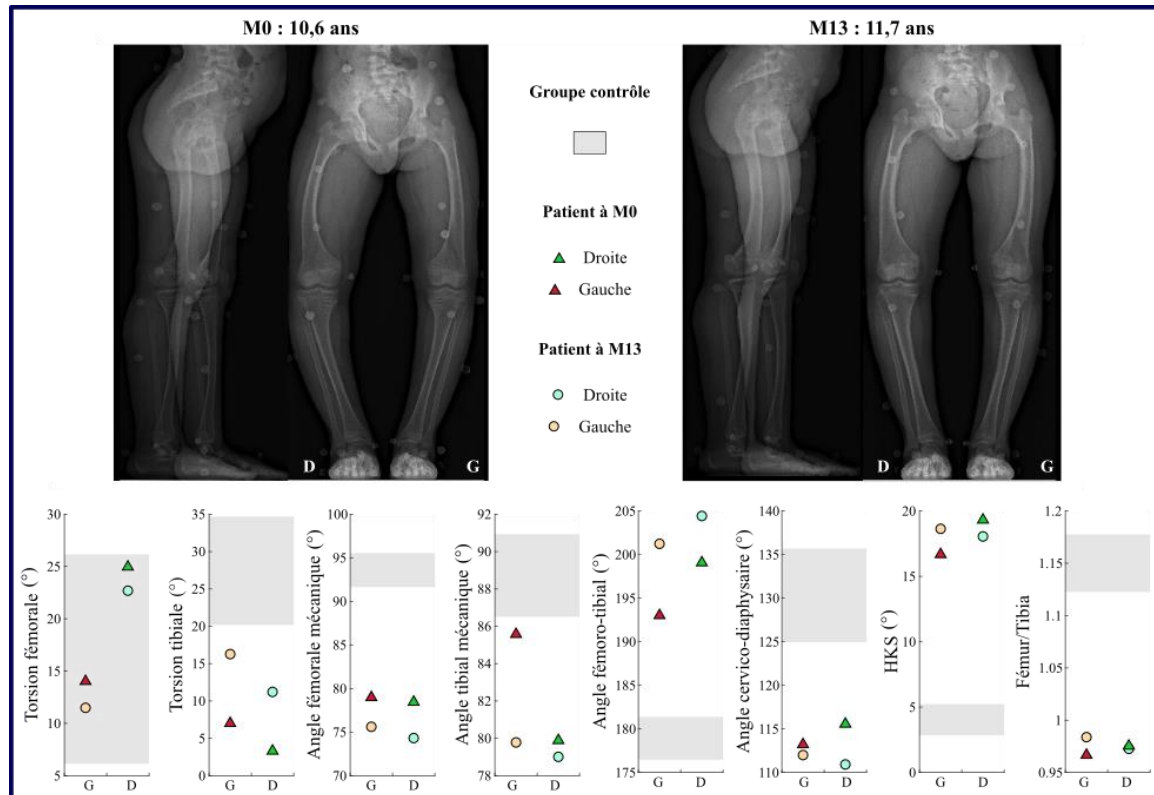


FIGURE 34 : ILLUSTRATION DU SUIVI POUR LE PATIENT N°1

Radiographies et valeurs des paramètres radiologiques des membres inférieurs à l'inclusion et au moment du suivi pour le patient n°1. Le corridor de normalité est également indiqué.

Patient n°2

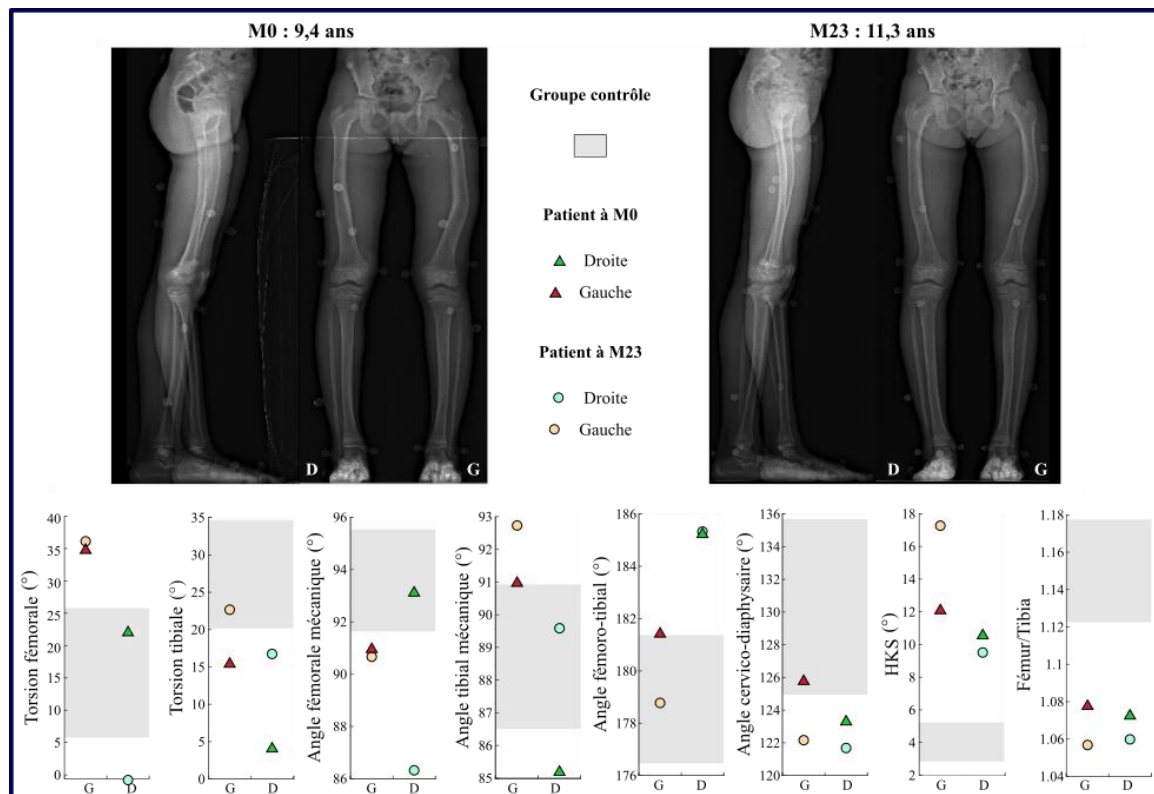


FIGURE 35 : ILLUSTRATION DU SUIVI POUR LE PATIENT N°2

Radiographies et valeurs des paramètres radiologiques des membres inférieurs à l'inclusion et au moment du suivi pour le patient n°2. Le corridor de normalité est également indiqué.

II - Analyse du système squelettique

Sur la Figure 35, on peut voir que ce patient présentait une forte courbure diaphysaire à gauche qui s'est résorbée au cours des deux années écoulées entre l'inclusion et le suivi. Du point de vue des paramètres radiologiques, cette évolution est visible au niveau du HKS. L'angle fémoro-tibial est détérioré à gauche du fait de l'angle tibial mécanique qui en se normalisant ne compense plus l'angle fémoral mécanique trop faible ; il demeure constant à droite du fait de l'évolution en opposition des deux angles mécaniques. Chez ce patient, les angles cervico-diaphysaires et le ratio de longueurs se sont également normalisés. A nouveau on observe une diminution de la torsion tibiale.

Discussion

Etude de cohorte

L'absence de différence significative entre les populations XLH à l'inclusion et au moment du suivi était un résultat attendu. En effet, contrairement à la plupart des études de suivi en deux points, les situations « initiale » et « suivi » ne sont pas liées à un changement dans le traitement du patient : il n'y a pas eu de modification systématique du traitement médicamenteux, ni d'opération chirurgicale, ni de changement métabolique tel que le début de la puberté. Ainsi, l'hétérogénéité interne de notre population d'étude – en termes d'âge, de sévérité de la maladie ou encore d'années écoulées depuis le début du traitement – masque en partie les différences entre les deux situations. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés au détail de la répartition des patients par rapport au groupe contrôle à l'inclusion et au suivi ainsi qu'à l'évolution des paramètres radiologiques pour chaque patient.

Au vu des résultats de l'étude initiale, nous pouvions nous attendre à voir les paramètres radiologiques des membres inférieurs évoluer, en particulier ceux qui dépendent de la diaphyse fémorale. Les résultats de cette étude de suivi montrent que l'ensemble des paramètres des membres inférieurs, aussi bien au niveau du fémur que du tibia, évoluent entre l'inclusion et le suivi.

Pour les angles tibial mécanique et cervico-diaphysaire, l'amélioration des paramètres au cours du temps se traduit par une diminution nette de la part des valeurs extrêmes et une forte augmentation du nombre de valeurs dans le corridor de référence. En se référant aux résultats de l'étude initiale, on constate que, pour ces deux paramètres, l'écart au corridor de référence restait relativement faible : presque tous les patients étaient à moins de trois écart-types de la moyenne du groupe contrôle.

A l'inverse, pour l'angle fémoral mécanique, l'angle fémoro-tibial et le HKS, dont les valeurs pouvaient être distantes de la moyenne du groupe contrôle de respectivement sept, vingt et seize écart-types, l'évolution des paramètres ne se traduit pas par une modification de la répartition des patients atteints de XLH par rapport au corridor de référence ; et ce malgré des évolutions d'angle pouvant aller jusqu'à 6°. Pour l'angle fémoral mécanique, détérioré chez seulement un quart des patients et amélioré pour plus de la moitié des sujets, on peut en déduire que les améliorations concernent en priorité les patients ayant de fortes déformations fémorales. Ce phénomène se voit d'ailleurs assez facilement sur la Figure 33. Pour l'angle fémoro-tibial et le HKS dont les valeurs s'améliorent et se détériorent pour un nombre comparable de patients, on peut supposer que la composition de notre cohorte est telle que les modifications chez les différents patients se compensent.

On notera au passage sur la Figure 32 que le nombre de mois écoulés entre l'inclusion et le suivi ne semble pas exercer une influence claire sur l'évolution des paramètres ; l'effet du temps doit

II - Analyse du système squelettique

donc être comparable aux effets de la sévérité initiale, de l'âge du patient ou encore de l'adaptation du traitement.

Si on se penche sur les paramètres globaux que sont l'angle fémoro-tibial et le ratio de longueur, on constate que pour le premier l'évolution est assez variable avec toutefois une diminution des valeurs extrêmes entre l'inclusion et le suivi, tandis que le second reste relativement stable. Le fait que ces deux paramètres s'améliorent moins vite que les paramètres du seul tibia ou du seul fémur peut s'expliquer par l'évolution conjointe de plusieurs éléments dont les effets s'atténuent entre eux voire se compensent tout à fait. Ainsi, ces deux paramètres qui sont tout à fait pertinents pour définir la sévérité de la pathologie, comme nous l'avons vu dans l'étude initiale, ne permettent pas d'appréhender tous les aspects de l'évolution du XLH dans une étude de suivi.

Concernant le bassin, l'étude initiale avait conclu que les paramètres radiologiques étaient faiblement impactés par le XLH, nous nous attendions donc à ce que leur évolution sur un à deux ans soit discrète. Les résultats de cette étude de suivi abondent dans ce sens.

Ainsi, après un à deux ans de croissance sous traitement, on observe essentiellement une normalisation des angles mécaniques et de l'angle cervico-diaphysaire. Or ces trois angles ont un impact direct sur l'application des contraintes mécaniques au niveau des articulations et donc sur la locomotion des patients et les risques de dégradation prématurée des surfaces articulaires. Comprendre quel mécanisme explique cette normalisation prioritaire d'angles qui jouent directement sur les capacités de locomotion des patients pourrait s'avérer extrêmement intéressant pour le traitement des patients avec XLH.

Etude de cas

Les deux profils de patients présentés ont permis d'illustrer plusieurs types d'évolution des paramètres radiologiques. Le premier patient illustre bien les deux possibilités pour que l'angle fémoro-tibial s'améliore, à savoir une amélioration conjointe des deux angles mécaniques ou l'amélioration d'un seul de ces deux angles. A l'inverse, le deuxième patient illustre les deux phénomènes pouvant expliquer une stagnation ou une détérioration de l'angle fémoro-tibial que sont l'évolution en opposition des deux angles mécaniques et la disparition d'une compensation. Ils illustrent également les différentes possibilités d'évolution du ratio de longueurs : une augmentation due au redressement de la diaphyse fémorale (patient n°2, jambe gauche), une augmentation ou une diminution liée à une différence de vitesse dans le redressement du fémur et du tibia (respectivement patient n°2 jambe droite et patient n°1 jambe gauche), ou encore une stagnation.

Synthèse

En conclusion, cette étude de suivi a permis de confirmer les résultats de l'étude initiale concernant les paramètres radiologiques du bassin : à nouveau l'étude de ces paramètres semble non prioritaire. De plus, comme l'étude initiale soulignait la diversité des profils, ce travail met en avant la variabilité des évolutions des patients sous traitement au cours de la croissance.

Nous avons conclu la première étude, en revanche, en soulignant le rôle prépondérant de la diaphyse fémorale dans les déformations osseuses des membres inférieurs et nous pouvions donc nous attendre à voir les paramètres radiologiques du fémur être davantage modifiés au cours du temps que les paramètres du tibia. L'étude de suivi que nous avons menée semble contredire cette hypothèse puisque nous trouvons que, indépendamment de l'os concerné, l'ensemble des paramètres évoluent ; les angles mécaniques et l'angle cervico-diaphysaire s'améliorant plus vite que les autres paramètres.

II - 3. Synthèse intermédiaire

A l'issue de cette étude, nous pouvons conclure sur l'intérêt d'une caractérisation exhaustive des paramètres radiologiques tridimensionnels des membres inférieurs chez les enfants avec XLH pour à la fois décrire clairement les déformations induites par le XLH et leur évolution sous les effets combinés du traitement et de la croissance.

Ce travail en deux temps nous a permis de localiser et identifier les déformations osseuses induites par le XLH puis d'observer leur évolution au cours de la croissance sous l'effet du traitement. Nous avons pu notamment constater que les principales déformations concernent la diaphyse fémorale et que leur caractérisation permet à la fois de définir la sévérité de la maladie et le type de profil du patient. Nous avons vu également que le fémur et le tibia évoluent dans la même mesure, ce qui est cohérent avec le niveau d'action du traitement qui agit sur les quantités de calcium et de phosphate disponibles et non directement sur les os. Enfin, nous avons pu remarquer que les premiers paramètres radiologiques qui se normalisent sont des angles mécaniques.

Ce dernier point souligne l'intérêt de coupler une étude fonctionnelle des membres inférieurs à cette étude de la structure anatomique du squelette. En effet, les angles mécaniques ont un impact direct sur les contraintes appliquées aux articulations ; or il a été observé dans d'autres pathologies que des stratégies de marche alternatives peuvent être adoptées par les patients pour soulager les articulations (*Stief et al. 2014*). D'autres études ayant également montré l'existence d'un lien entre déformations osseuses et marche pathologique (*Carriero et al. 2009, Svehlik et al. 2012*), l'intérêt de coupler ces deux volets apparaît à nouveau. Ainsi, nous traiterons dans la partie à venir les aspects fonctionnels des membres inférieurs chez les patients atteints de XLH.

III - Analyse de la marche

Dans cette partie nous chercherons à décrire quantitativement la marche des patients avec XLH. Dans un premier temps, nous calculerons les paramètres spatio-temporels, cinématiques et cinétiques couramment étudiés dans l'analyse de la marche. Dans le même temps, nous rechercherons l'existence de corrélations entre les altérations de la marche observées et les paramètres radiologiques étudiés au chapitre précédent. Puis, nous présenterons les travaux que nous avons mené afin de le protocole d'analyse du mouvement, trop contraignant aujourd'hui pour être appliqué au suivi des patients avec XLH en routine clinique.

III - 1. Matériel et méthode

Patients

La marche de 43 enfants atteints de XLH, 30 filles et 13 garçons âgés de 5 à 14,5 ans, a été analysée. Tous ces enfants étaient sous traitement médical et aucun n'avait subi de chirurgie des membres inférieurs. Les caractéristiques détaillées de cette population ont été données dans *I - 1. Description de la population d'étude* (Tableau 9).

Les données d'analyse du mouvement de 14 enfants asymptomatiques, 8 filles et 6 garçons, appariés en âge (moyenne : 9,5 ans ; amplitude : [7-12] ans) nous ont été fournies par l'équipe partenaire de l'hôpital St Joseph de Beyrouth dirigée par Ayman Assi afin de servir de référence.

Protocole de mesure

Cinquante marqueurs ont été placés sur les enfants avec XLH et trente-et-un sur les enfants asymptomatiques par des opérateurs qualifiés partenaires de l'étude. Le set de marqueurs utilisé avec les enfants XLH a été décrit en détail dans *I - 2. Déroulement des acquisitions*, celui utilisé avec les enfants asymptomatiques correspond à un modèle Plug in Gait corps entier sans les bras auquel a été ajouté sur la cuisse trois marqueurs techniques : un antérieur, un postérieur et un latéral.

Une fois les marqueurs placés, une acquisition statique et une radiographie biplane en charge ont été réalisées. Cette dernière était utilisée pour le recalage des os et de l'enveloppe corporelle (Figure 36). Le recalage des os permet de limiter l'impact des erreurs faites lors du placement des marqueurs sur les résultats (*Pillet et al. 2014, Sangeux et al. 2014, Kainz et al. 2015, Assi et al. 2016*). Le recalage de l'enveloppe corporelle était utilisé pour obtenir un modèle inertiel géométrique personnalisé par barycentremétrie (*Nérot et al. 2015, Amabile 2016*).

Enfin l'enfant effectuait plusieurs essais de marche en ligne droite à son allure naturelle. Les acquisitions étaient réalisées avec un système de capture du mouvement Vicon composé de treize caméras et quatre plateformes de force AMTI. La session s'arrêtait quand une dizaine de marches dites valides avaient été enregistrées pour les deux pieds ; une marche étant considérée comme valide lorsqu'elle se déroule sans arrêt, en ligne droite, et que les efforts au sol ont pu être récupérés.

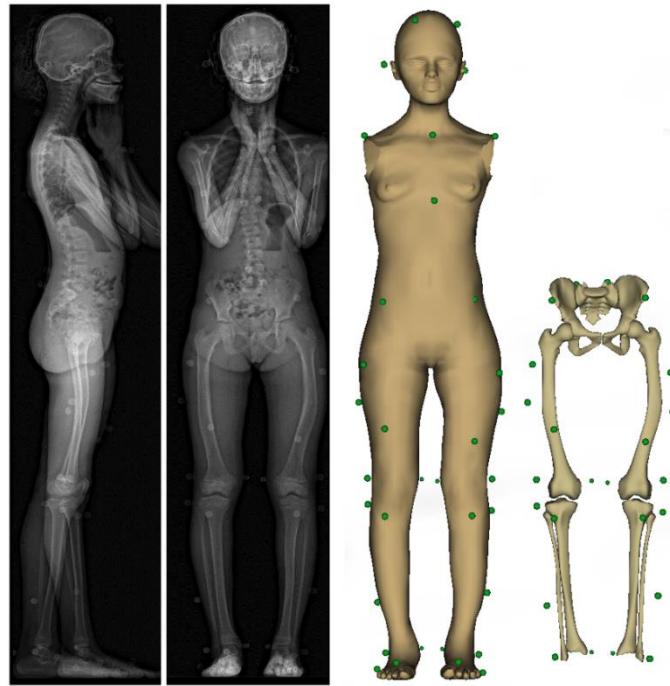


FIGURE 36 : RECALAGE DE L'ENVELOPPE ET DES OS A PARTIR DE RADIOGRAPHIES EOS®

Traitement des données

Une première étape de labellisation des marqueurs a été réalisée avec le logiciel Nexus® (Vicon Nexus 2.9.0 ou version ultérieure). Les marqueurs externes, les segments osseux et l'enveloppe corporelle ont ensuite été reconstruits à partir des radiographies biplanes. La méthode de reconstruction des segments osseux a déjà été présentée dans *II - Analyse du système squelettique*. La reconstruction de l'enveloppe corporelle se fait par une méthode similaire (Nérot et al. 2015) : des points d'intérêt tels que les centres articulaires ainsi que des points de l'enveloppe leur étant associés sont sélectionnés par l'opérateur, permettant de construire un premier modèle qui est rétroprojeté sur les radiographies face/profil, puis ajusté jusqu'à concordance entre les contours rétroprojetés du modèle et les contours image.

Le post-traitement des données a été exécuté sous Matlab en utilisant une *toolbox* développée à l'IBHGC. Lors de cette étape, le recalage entre les segments osseux et les marqueurs externes a été effectué : les marqueurs et les segments osseux étant reconstruits sur la même paire de radiographies, il a été possible de calculer la matrice de passage reliant les repères osseux aux repères basés sur les marqueurs. Le modèle inertiel géométrique personnalisé a essentiellement été déterminé par barycentremétrie à partir des radiographies biplanes (Nérot et al. 2015, Amabile 2016, Langlais et al. 2021) : une fois l'enveloppe externe reconstruite, elle a été décomposée en segments corporels, eux-mêmes ont été associés aux repères basés sur les marqueurs comme pour le recalage des segments osseux. Pour les bras, qui ne peuvent pas être reconstruits sur ces radiographies, de simples cylindres ont été utilisés (Pillet et al. 2010). Une densité homogène, basée sur la littérature (Dempster 1955, Amabile 2016), a ensuite été associée à chaque segment. Enfin, les paramètres spatiotemporels standard, la cinématique et la cinétique de la cheville, du genou et de la hanche ainsi que la cinématique du tronc, du bassin et du pied ont été calculés.

L'identification des événements du cycle de marche a été réalisée à partir des données des plateformes de force quand elles étaient disponibles. Pour les événements de la jambe controlatérale ou l'appui talon de fin du cycle de la jambe ipsilatérale, il arrivait que le pied ne soit pas en contact avec une plateforme de force ; ces événements étaient alors calculés à partir

III - Analyse de la marche

des données cinématiques *via* la méthode de Zeni *et al.* (2008). Le calcul de la cinématique s'est fait, classiquement, en suivant la méthode des angles d'Euler et la convention pour l'analyse du mouvement clinique proposée par l'ISB (Davis *et al.* 1991, Wu *et al.* 2002) et la cinétique a été obtenue par dynamique inverse en utilisant le modèle inertiel personnalisé précité.

Les paramètres spatiotemporels ont été normalisés par la longueur du membre inférieur comme proposé par Hof (1996). Pour les paramètres cinétiques et cinématiques, l'amplitude et la valeur moyenne pendant la phase d'appui ont été calculées, ainsi que l'indice multiparamétrique GDI.

Analyse statistique

Pour les paramètres spatiotemporels, les amplitudes et les valeurs moyennes, les populations d'enfants avec XLH et asymptomatiques ont été comparés sous Matlab à l'aide des tests de Student ou de Wilcoxon-Mann-Whitney, selon si leur distribution suivait une loi normale ou non, le seuil significatif étant fixé à $p=0.05$. La normalité des distributions a été établie par le test de Lilliefors.

Pour tous les paramètres ayant une dimension temporelle, la population d'étude a été comparée à un « corridor de référence » (Stief *et al.* 2014, Mindler *et al.* 2020). Ce dernier correspondait à la moyenne des valeurs obtenues pour la population d'enfants asymptomatiques plus ou moins un écart-type. Les valeurs étaient dites subnormales quand elles étaient situées entre 1 et 2 écarts-types, et anormales au-delà. Pour affiner l'analyse, la méthode SPM (Statistical Parametric Mapping) a été utilisée pour déterminer les instants du cycle de marche pour lesquels les deux populations étaient significativement différentes (Pataky *et al.* 2013, Pataky *et al.* 2016).

Enfin, en nous basant sur les données radiologiques présentées dans *II - Analyse du système squelettique*, les patients ont été classés en trois sous-groupes : paramètre radiologique au-dessus, au-dessous et dans le corridor de référence. Selon la normalité de leur distribution, les paramètres ponctuels des trois sous-groupes ont alors été comparés à la population asymptomatique avec le test ANOVA ou de Kruskal-Wallis. L'étude des courbes s'est faite comme pour la population XLH dans son ensemble, la méthode SPM intégrant la possibilité de comparaison multiples. Une recherche de corrélations linéaires par la méthode de Pearson entre les paramètres radiologiques et les paramètres cinématiques et cinétiques ponctuels (minima, valeurs moyennes...), ainsi qu'entre les paramètres radiologiques et le GDI a été effectuée.

III - 2. Traitement spatio-temporel et cinématique

Pour deux des patients XLH les données d'acquisition étaient trop bruitées pour être traitées, ces patients ont donc été exclus de l'analyse.

Paramètres spatiotemporels

Détails sur les paramètres étudiés

Les paramètres spatiotemporels étudiés sont : la vitesse de marche, la cadence, la longueur de pas (distance entre deux impacts au sol d'un même talon), le *walk ratio* (ratio entre la longueur de pas et la cadence), le ratio entre les temps d'appui et d'oscillation et le ratio entre le temps de simple appui et celui de double appui.

Les quatre premiers paramètres cités ont été normalisé par la taille des membres inférieurs. Cette approche est classique dans l'étude des trois premiers (Hof 1996) ; pour le *walk ratio* en revanche l'usage est plutôt de normaliser par la taille du sujet, plus simple à obtenir. Cependant, les résultats de l'analyse du squelette chez les patients avec XLH nous laissant supposer que la

III - Analyse de la marche

relation entre la taille du sujet et celle des membres inférieurs est modifiée dans cette pathologie, nous avons opté pour une normalisation par la taille des membres inférieurs.

Résultats

On peut voir dans le Tableau 15 que la vitesse et la cadence sont significativement plus faibles chez les patients atteints de XLH, avec respectivement 24% et 33% de valeurs subnormalement basses. En revanche, la longueur de pas reste analogue pour les deux populations. Cela se traduit par un *walk ratio* significativement plus important pour le groupe des enfants avec XLH.

La répartition du temps de cycle entre les différentes phases temporelles reste inchangée.

Aucun des groupements de patients en fonction des paramètres radiologiques étudiés n'a permis d'identifier un lien entre les déformations osseuses et les données spatiotemporelles chez les enfants atteints de XLH.

TABLEAU 15 : VALEURS ET REPARTITION DES PARAMETRES SPATIOTEMPORELS POUR LES PATIENTS AVEC XLH

Paramètre	XLH		TD		p-value	Répartition				
	Moy.	(DS)	Moy.	(DS)		A ⁻	S ⁻	N	S ⁺	A ⁺
Vitesse*	0,42	(0,06)	0,45	(0,05)	0,023	11%	24%	55%	7%	3%
Cadence*	0,54	(0,04)	0,57	(0,04)	<0,001	11%	33%	49%	7%	0%
Longueur de pas*	0,79	(0,08)	0,78	(0,05)	>0,05	8%	13%	53%	19%	7%
Walk ratio*	4,2	(0,4)	4	(0,3)	<0,001	3%	7%	65%	17%	8%
Ratio appui/oscillation	1,47	(0,08)	1,51	(0,07)	>0,05	11%	18%	60%	6%	5%
Ratio simple/double appui	2,17	(0,03)	2,09	(0,03)	>0,05	6%	10%	64%	9%	11%

* paramètres normalisés par la longueur des membres inférieurs (adimensionnés)

DS : déviation standard ; A⁻ : anormalement bas ; S⁻ : subnormalement bas ; N : normaux ; S⁺ : subnormalement hauts ; A⁺ : anormalement hauts

Paramètres cinématiques

Détail des paramètres étudiés

Les trois rotations étaient étudiées pour les articulations du genou et de la hanche et pour les segments du bassin et du tronc ; seul le mouvement de flexion était considéré au niveau de la cheville et le pied n'était analysé que dans le plan transversal.

Les amplitudes de mouvement ont été calculées pour les trois articulations dans le plan sagittal et pour les segments bassin et tronc dans les plans frontal et transversal. Pour les autres mouvements, les valeurs moyennes sur la phase d'appui ont été calculées (*Schwartz et al. 2008, Mindler et al. 2020*).

Le calcul et l'analyse du GDI ont été réalisés comme dans *Mindler et al. (2020)* : un GDI de moins de 70 identifiait une marche très pathologique, un GDI entre 70 et 80 était associé à une marche légèrement pathologique et un GDI de plus de 80 représentait une marche normale.

Résultats

Comparés aux enfants asymptomatiques (Tableau 16, Figure 37), les patients avec XLH ont une rotation interne moyenne plus importante pour le pied et le genou, avec des valeurs plus élevées de 9° et 7° respectivement, et une rotation externe moyenne augmentée pour la hanche (-5°). L'amplitude de mouvement du pelvis dans le plan frontal est également diminuée de 3° en moyenne. Un pic de flexion lors de la phase oscillante est également visible au niveau de la hanche et se répercute par une augmentation de 4° de l'amplitude de flexion de l'articulation. Enfin, on notera que pour la cheville la flexion plantaire maximale est augmentée pendant la

III - Analyse de la marche

phase d'appui et les deux pics de flexion – plantaire et dorsale – sont diminués pendant la phase oscillante.

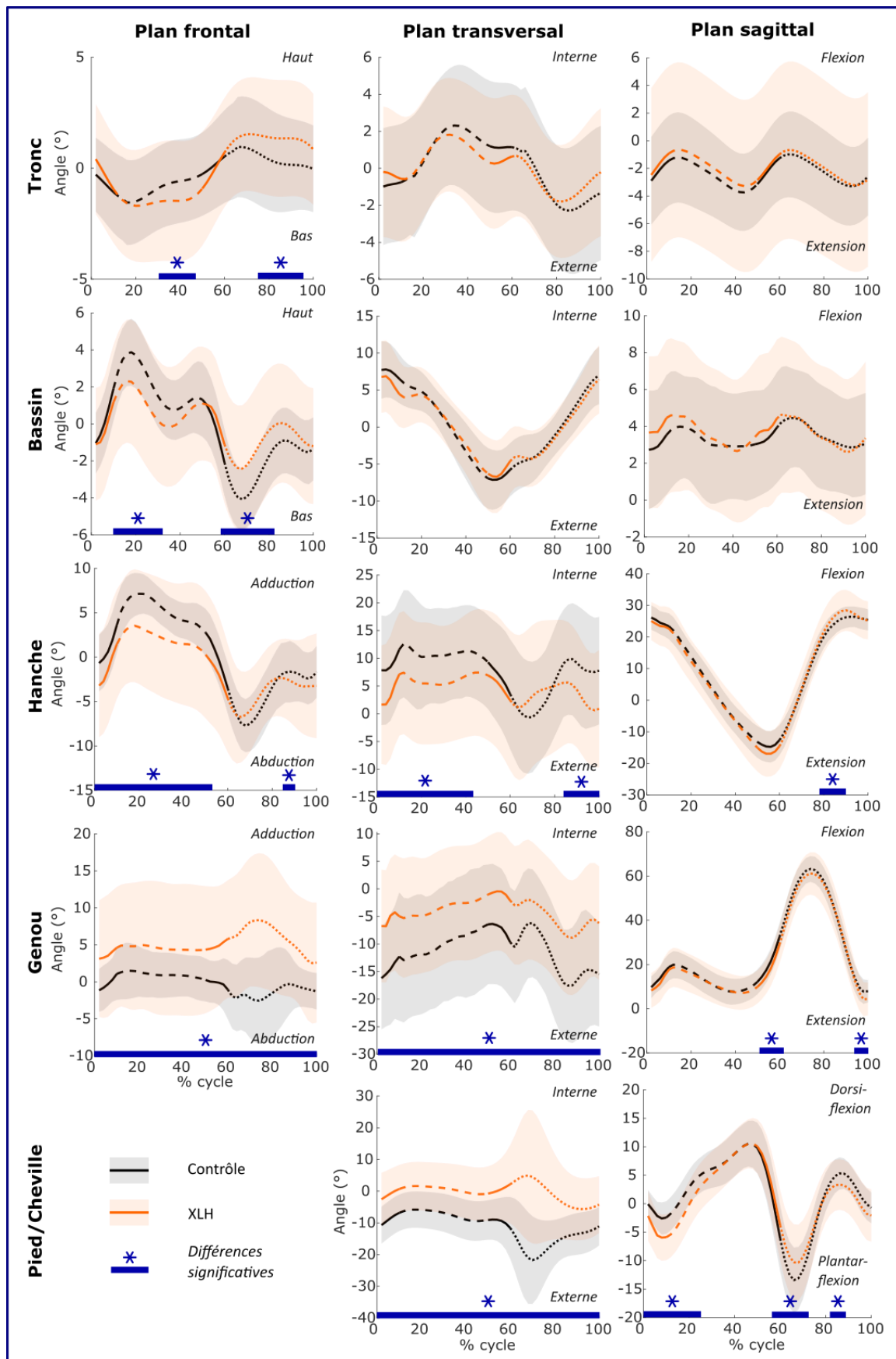


FIGURE 37 : COURBES DES ROTATIONS POUR LES POPULATIONS XLH ET ASYMPTOMATIQUE

III - Analyse de la marche

Les doubles appuis sont représentés par des traits pleins, le simple appui par des tirés, et la phase oscillante par des pointillés. Le corridor à plus ou moins un écart-type est en transparence.

III - Analyse de la marche

TABEAU 16 : VALEURS ET REPARTITION DES PARAMETRES CINEMATQUES POUR LES PATIENTS AVEC XLH

	XLH		TD		p-value	Répartition				
	Moy.	(DS)	Moy.	(DS)		A ⁻	S ⁻	N	S ⁺	A ⁺
GDI	82	(15)	100	-		27 %	22 %	51 %	-	-
Pied										
Rotation moyenne	1	(7)	-8	(6)	<0,001	0 %	0 %	34 %	37 %	29 %
Cheville										
Amplitude de dorsi/plantarflexion	23	(5)	25	(4)	0,048	7 %	27 %	54 %	9 %	3 %
Genou										
Abduction moyenne	6	(9)	1	(2)	0,008	4 %	17 %	33 %	11 %	35 %
Rotation Moyenne	-3	(1)	-10	(10)	0,001	0 %	4 %	56 %	30 %	10 %
Amplitude de flexion/extension	59	(5)	58	(4)	>0,05	5 %	7 %	64 %	18 %	6 %
Hanche										
Abduction moyenne	0	(7)	4	(2)	0,014	37 %	9 %	41 %	8 %	5 %
Rotation Moyenne	5	(11)	10	(9)	0,013	10 %	27 %	56 %	4 %	3 %
Amplitude de flexion/extension	47	(6)	43	(7)	0,003	1 %	9 %	50 %	23 %	17 %
Bassin										
Amplitude du balancement frontal	6	(2)	9	(2)	<0,001	26 %	43 %	29 %	0 %	2 %
Amplitude de rotation	17	(7)	17	(5)	>0,05	5 %	30 %	43 %	9 %	13 %
Flexion moyenne	3	(4)	3	(3)	>0,05	2 %	22 %	48 %	21 %	7 %
Tronc										
Amplitude du balancement frontal	6	(3)	4	(2)	0,017	0 %	8 %	62 %	12 %	18 %
Amplitude de rotation	8	(2)	9	(3)	>0,05	0 %	15 %	77 %	6 %	2 %
Flexion moyenne	-3	(4)	-2	(3)	>0,05	13 %	18 %	49 %	15 %	5 %

TD : population contrôle ; DS : déviation standard ; A⁻ : anormalement bas ; S⁻ : subnormalement bas ; N : normaux ; S⁺ : subnormalement hauts ; A⁺ : anormalement hauts

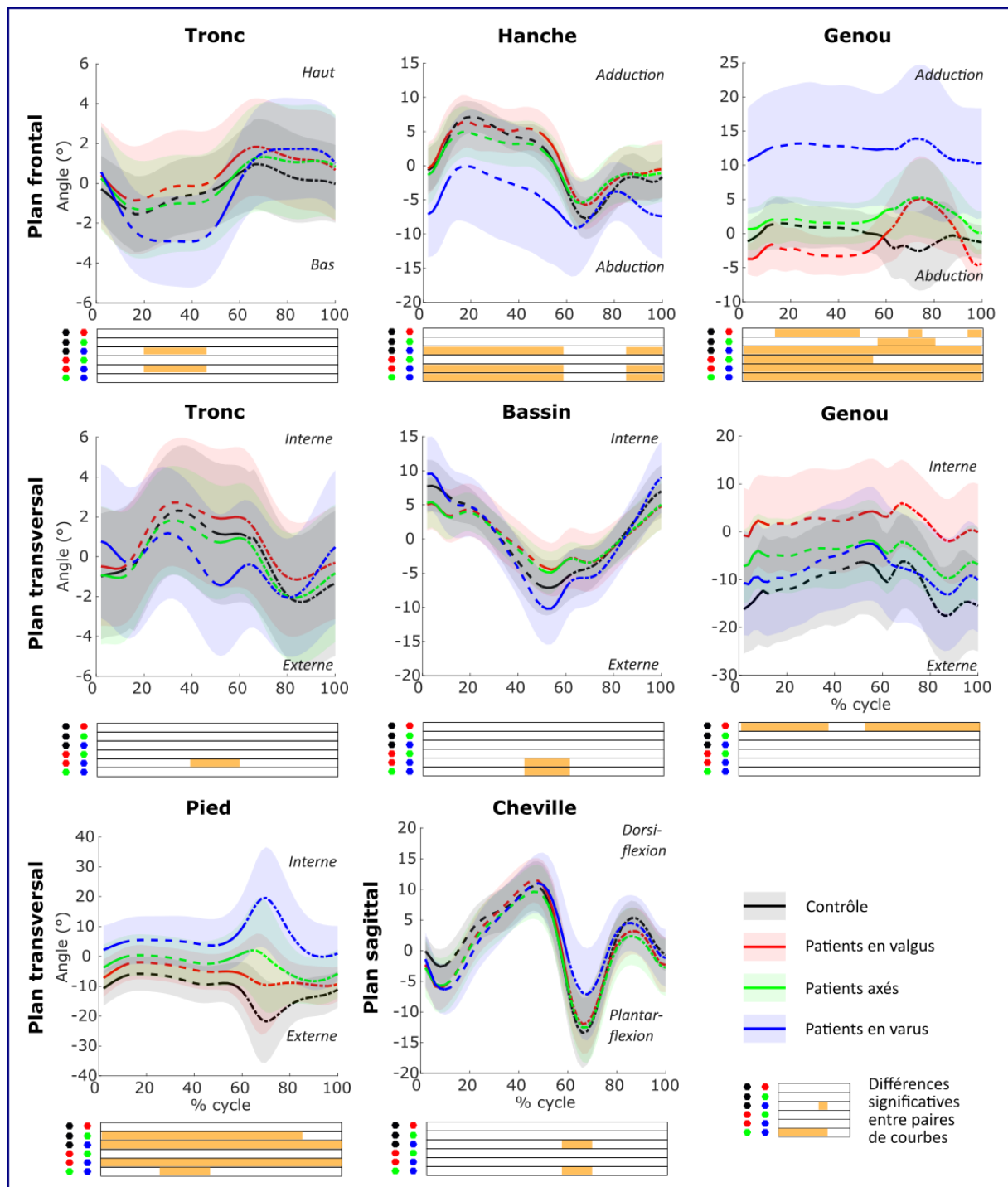


FIGURE 38 : COURBES DES ROTATIONS POUR LES TROIS SOUS-GROUPES DE LA POPULATION XLH CLASSES SELON L'ANGLE FEMORO-TIBIAL ET LA POPULATION ASYMPTOMATIQUE

Seules sont représentées les courbes pour lesquelles au moins un des sous-groupes était significativement différent des autres. Les doubles appuis sont représentés par des traits pleins, le simple appui par des tirés, et la phase oscillante par des pointillés. Le corridor à plus ou moins un écart-type est en transparence. Les populations sont représentées par leur code couleur dans la représentation des périodes au cours desquelles les paires de courbes sont significativement différentes.

L'étude croisée des paramètres radiologiques et de la cinématique de la marche a fait ressortir les influences de l'angle fémoro-tibial, de l'angle fémoral mécanique et de la torsion fémorale. Comme nous avons vu précédemment (I - II - Analyse du système squelettique) que les angles fémoral mécanique et fémoro-tibial sont fortement corrélés chez les patients avec XLH, comme

III - Analyse de la marche

l'influence de ces deux angles sur la marche était comparable et comme l'angle fémoro-tibial est d'un usage plus commun, nous ne développerons l'analyse que pour ce dernier. Concernant le classement en fonction de l'angle fémoro-tibial, le sous-groupe *varus* se distinguait à la fois de la population contrôle et des deux autres sous-groupes de patients atteints de XLH (Figure 38). En effet, il était significativement différent en valeur moyenne d'abduction au niveau de la hanche et du genou, ainsi qu'en rotation moyenne au niveau du pied. Les amplitudes de mouvement dans le plan frontal pour le tronc et dans le plan transversal pour le pelvis étaient également significativement plus élevées pour ce même sous-groupe. Le sous-groupe *varus* se différençait également significativement au niveau de la cheville avec une valeur maximale en flexion plantaire diminuée. Par ailleurs, des corrélations (Figure 39) entre les valeurs de l'angle fémoro-tibial et les abductions moyennes au niveau du genou et de la hanche (respectivement $R^2=0,86$ et $R^2=0,64$) ont été trouvées. De même l'angle fémoro-tibial et le balancement latéral du tronc étaient corrélés ($R^2=0,51$). Classés selon leur torsion fémorale, les patients avec XLH présentaient des différences significatives pour les rotations moyennes de la hanche, du genou et du pied (Figure 40).

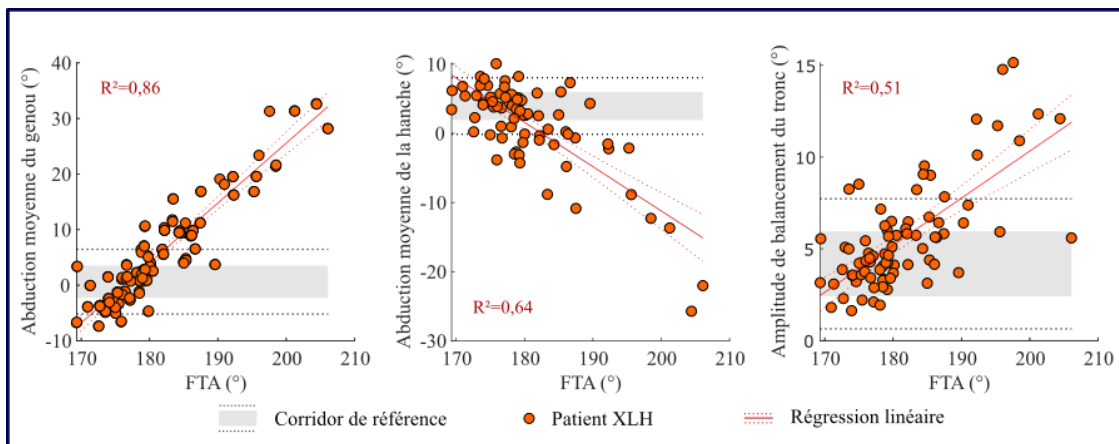


FIGURE 39 : CORRELATIONS ENTRE L'ANGLE FEMORO-TIBIAL ET LES PARAMETRES CINEMATQUES

Le groupe contrôle est représenté par son corridor à plus ou moins un écart-type en transparence et à plus ou moins deux écart-types en pointillés.

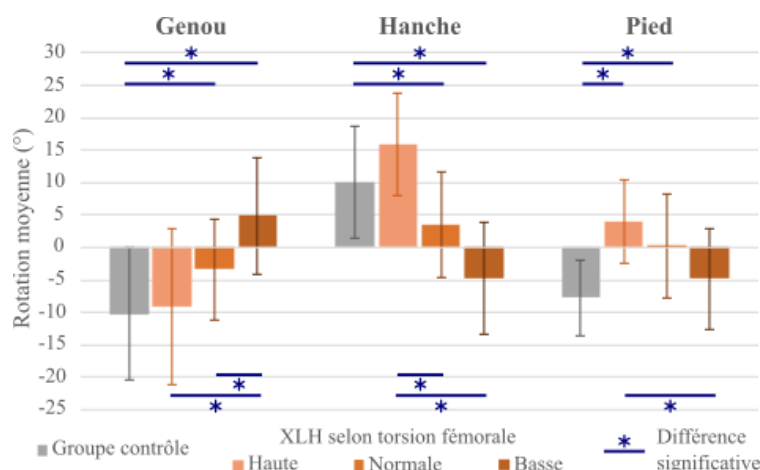


FIGURE 40 : ROTATIONS MOYENNES SIGNIFICATIVEMENT DIFFERENTES ENTRE LES SOUS-GROUPES DE LA POPULATION XLH CLASSES SELON LEUR TORSION FEMORALE ET LA POPULATION ASYMPTOMATIQUE

Enfin, on observe que la qualité de la marche est globalement diminuée pour les patients atteints de XLH avec 27% des membres inférieurs de ces patients ayant un GDI inférieur à 70, et 22% ayant un score entre 70 et 80. Classés en fonctions de l'angle fémoro-tibial, plus de 76% des membres inférieurs dits *valgus* ou axés ont un GDI supérieur à 80, tandis que les membres

III - Analyse de la marche

inférieurs dits *varus* ont un GDI inférieur à 70 dans 50% des cas et un GDI entre 70 et 80 dans 38% des cas. On notera, par ailleurs, l'existence d'une corrélation modérée ($R^2=0,31$) entre les valeurs du GDI et de l'angle fémoro-tibial dans le sous-groupe *varus* (Figure 41).

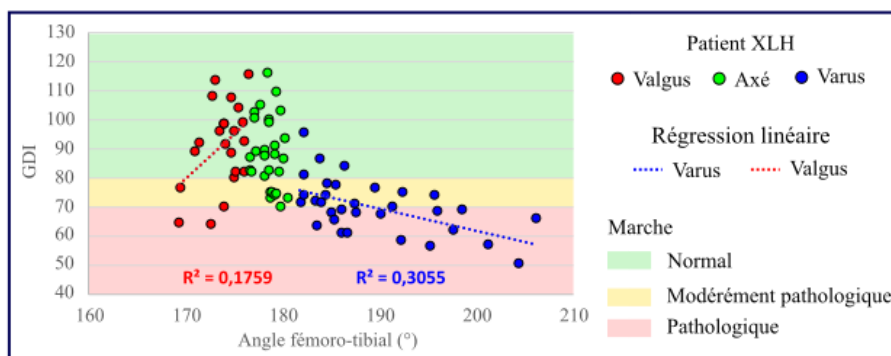


FIGURE 41 : CORRELATIONS ENTRE LE GDI ET L'ANGLE FEMORO-TIBIAL

Discussion

L'étude des paramètres spatiotemporels chez les enfants avec XLH nous montre que le découpage temporel du cycle de marche n'est pas modifié dans cette pathologie. En revanche, on peut voir que les enfants atteints de XLH ont une vitesse de marche normalisée généralement diminuée par rapport aux enfants asymptomatiques. Deux paramètres influent sur la vitesse de marche : la cadence et la longueur de pas. Dans le cas du XLH, on remarque que la cadence est diminuée tandis que la longueur de pas est légèrement augmentée ; ce qui se traduit par un *walk ratio* augmenté. Les études portant sur le *walk ratio* s'intéressaient surtout au contrôle de la marche : un *walk ratio* faible était associé à une nécessité de contrôle accrue afin de, notamment, maintenir une bonne stabilité (Rota et al. 2011). Il apparaît donc que le contrôle de la marche n'est pas affecté par le XLH. Cependant, il demeure le fait qu'à longueur de pas égale, chaque pas prend plus de temps à être effectué. Ce phénomène pourrait être lié à un manque de capacité de propulsion, et donc à une faiblesse musculaire. Ces résultats sont cohérents avec le fait que le XLH n'est pas une pathologie neuromotrice mais une maladie du métabolisme du phosphate et du calcium, deux éléments nécessaires au bon développement et au bon fonctionnement du système musculosquelettique (Ceglia et al. 2012, Girgis et al. 2013).

L'analyse des paramètres cinématiques nous indique que la marche des patients avec XLH est globalement pathologique : près de 50% des patients ont un GDI inférieur à 80 et des différences entre les courbes de la population avec XLH et de la population de référence ont été identifiées pour toutes les articulations et tous les segments étudiés.

Pour commencer, on relèvera les modifications du *pattern* de la cheville : une augmentation de la flexion plantaire en début d'appui, une diminution de la flexion plantaire en début de phase oscillante et une diminution de la dorsiflexion en milieu de phase oscillante. Dans l'ouvrage de Perry (1992), la diminution du pic de dorsiflexion lors de la phase oscillante et l'augmentation de la flexion plantaire au début de la phase d'appui sont associés à une faiblesse musculaire. Cette interprétation est cohérente avec les déclarations des patients dans les études cliniques (Theodore-Oklota et al. 2018, Skrinar et al. 2019) et les résultats de Veilleux et al. (2012). De plus, la flexion plantaire en début d'appui est due à deux phénomènes : d'une part elle est causée par le déroulement du pied sur le sol qui a pour objectif de ralentir l'avancement du tibia afin d'améliorer le contrôle de la marche et d'augmenter la capacité d'absorption des chocs ; d'autre part elle est due à la position plus ou moins avancée et donc plus ou moins inclinée du tibia. La valeur de flexion plantaire plus importante au moment du contact chez les patients avec XLH

III - Analyse de la marche

semble indiquer que le pic de flexion plantaire augmenté chez ces sujets est en partie lié à la position du tibia. Néanmoins, la pente également plus marquée dans cette population suggère une vitesse de chute du pied plus importante et donc une diminution du contrôle de la vitesse de déplacement du tibia et de la capacité d'absorption des chocs. La diminution du pic de dorsiflexion, de son côté, tend à rapprocher les orteils du sol. Si aucun mécanisme de compensation n'est utilisé, cela se traduit par une interruption anticipée du déplacement du membre oscillant et donc par une diminution de la longueur de pas. Comme nous avons vu que cette longueur de pas était conservée chez les patients avec XLH, nous pouvons en conclure qu'un mécanisme de compensation est mis en place. Parmi les options proposées par Perry (1992), l'augmentation de la flexion de la hanche en milieu de phase oscillante afin de soulever le pied a été observée dans notre population d'enfants avec XLH.

Un autre phénomène observé dans l'ensemble de notre population avec XLH est la diminution de l'amplitude de mouvement dans le plan frontal du bassin. Dans la marche dite normale, ce mouvement a pour objectif de décaler la partie supérieure du corps, et donc le centre de masse, au-dessus de la jambe d'appui. L'intérêt d'un tel mouvement est d'aligner les efforts au sol avec le centre de masse pour diminuer les efforts latéraux (Perry 1992). Une autre façon de réaliser cet alignement est d'avoir un appui au sol plus médial, en plaçant par exemple le pied en rotation interne (Perry 1992). C'est la stratégie que semble avoir adoptée notre population d'enfants atteints de XLH. Il est probable que le placement particulier du pied, et donc le mouvement du bassin dans le plan frontal, soit lié aux déformations en torsion observées dans cette pathologie.

L'hypothèse proposée est cohérente avec le fait qu'un lien entre la torsion fémorale et les rotations moyennes du pied, du genou et de la hanche a été identifié. D'autant que, si pour la hanche les trois sous-groupes de patients XLH se répartissaient des deux côtés de la population de référence, pour le pied et le genou l'échelonnement des groupes ne se faisait que du côté de la rotation interne augmentée.

Par ailleurs, l'étude croisée des paramètres radiologiques et de la cinématique a permis de faire ressortir l'impact de l'angle fémoro-tibial sur la marche, en particulier quand la déformation osseuse était en *varus* : plus de 85% des membres inférieurs en *varus* avaient un GDI de moins de 80. On supposera que les patients en *valgus* ont une marche moins pathologique que les patients en *varus* car leurs déformations osseuses sont, généralement, moins sévères. Cette supposition est en accord avec la recherche de liens entre la déformation fémoro-tibiale et le GDI : dans le sous-groupe *varus*, une corrélation modérée entre la sévérité de la déformation et le degré d'altération de la marche a été trouvée.

L'impact de l'angle fémoro-tibial sur les abductions moyennes du genou et de la hanche est le plus simple à comprendre : la modification morphologique des patients dans le plan frontal se traduit par un décalage systématique des courbes d'abduction au niveau du genou. Pour la hanche, un décalage en abduction est nécessaire dans le cas des patients en *varus* afin d'éviter que les pieds ne se croisent au cours de la marche. Ces deux paramètres sont reliés à l'angle fémoro-tibial par une corrélation forte, ce qui montre bien que le lien entre ce paramètre radiologique et ces éléments de cinématique est direct.

L'angle fémoro-tibial semble également impacter d'autres éléments de la marche, à commencer par le balancement du tronc dans le plan frontal. Ce mouvement est considéré comme un mécanisme de compensation volontaire permettant à la fois de soulager les abducteurs de la hanche, en cas de faiblesse musculaire, et de rendre les efforts au niveau du genou plus latéraux (Perry 1992, Stief et al. 2014). Dans le cas des patients en *varus*, le genou est placé plus

III - Analyse de la marche

latéralement que chez un sujet axé : le centre de masse et le centre de pression sont donc tous deux du côté médial du genou. Par conséquent le moment d'adduction au niveau du genou est plus important chez ces patients. En recourant au balancement du tronc dans le plan frontal, ces enfants décalent latéralement leur centre de masse, ce qui permet de l'aligner avec le genou, ou du moins de le rapprocher de l'axe du genou, et donc de diminuer le moment d'adduction pour cette articulation. A nouveau l'étude de corrélation semble montrer un lien direct entre la sévérité de la déformation osseuse et l'intensité du phénomène de compensation.

On observe également chez les patients en *varus* une diminution du pic de flexion plantaire au début de la phase oscillante et une augmentation de l'amplitude de rotation au niveau du bassin. Ces deux phénomènes ont été associés à des faiblesses musculaires, notamment au niveau des muscles de la jambe (*Perry 1992*). Le premier étant considéré comme une conséquence directe de la faiblesse musculaire et le second permettant de maintenir une longueur de pas normale en dépit de cette faiblesse.

Une seule étude (*Mindler et al. 2020*), à notre connaissance, s'était déjà penchée sur l'analyse quantitative de la marche chez des patients avec XLH. Portant sur douze sujets, cette étude préliminaire avait permis de mettre en avant le côté pathologique de la marche des patients avec XLH ainsi que l'existence d'un lien entre déformations osseuses et marche pathologique. Elle soulignait également l'intérêt d'inclure cet examen dans le suivi des patients. Le travail que nous avons réalisé, aboutit aux mêmes conclusions générales. Nous nous accordons également sur la majorité des constats concernant l'analyse détaillée des articulations et segments : diminution de l'amplitude de mouvement du bassin dans le plan frontal, rotation interne du pied et du genou, adduction du genou liée à l'angle fémoro-tibial, abduction de la hanche et balancement du tronc dans le plan frontal augmentés pour le sous-groupe des patients en *varus*. Néanmoins, nos résultats ne convergent pas systématiquement. En effet, concernant le genou dans le plan sagittal nous n'avons trouvé aucune différence notable sur la flexion/extension du genou contrairement à *Mindler et al. (2020)*, et nous avons identifié un pic de flexion en milieu de phase oscillante pour la hanche. Il existe également certains points, tels que la flexion de la cheville et la rotation de la hanche, pour lesquels nous nous accordons sur l'existence d'altérations chez les patients avec XLH mais pour lesquels les différences relevées dans les deux études ne coïncident pas nécessairement. Enfin, dans notre étude les paramètres transversaux de la hanche, du genou et du pied semblaient davantage liés à la torsion fémorale qu'à l'angle fémoro-tibial.

En conclusion, ce travail a permis de confirmer sur une plus large population d'étude les conclusions de *Mindler et al. (2020)*, à savoir que le XLH peut entraîner l'apparition d'une marche pathologique et qu'il existe un lien entre les déformations osseuses et l'altération de la marche. Nous avons d'ailleurs pu identifier que l'angle fémoro-tibial, l'angle fémoral mécanique et la torsion fémorale étaient les principaux paramètres radiologiques jouant sur la qualité de la marche. En recoupant nos résultats avec la littérature, nous avons également pu remarquer que nombre des modifications du *pattern* de marche induites par le XLH pourraient être expliquées par la présence de faiblesses musculaires. En revanche, aucun signe d'altération du contrôle musculaire n'a été décelé. D'après la littérature (*Perry 1992, Whittle 1996*), seuls quatre phénomènes peuvent être à l'origine d'une marche pathologiques : des déformations du système musculosquelettique, une faiblesse musculaire, une altération du contrôle de la marche et la douleur. A l'issue de ce travail, il semblerait que les enfants atteints de XLH soient concernés par les deux premiers phénomènes cités.

III - Analyse de la marche

Par ailleurs, comme nous l'avons vu dans cette discussion, plusieurs des altérations observées chez les patients avec XLH ont été identifiées par de précédents travaux comme étant des mécanismes de compensation permettant d'optimiser la dynamique de la marche. Il semblerait donc que, dans la stratégie de contrôle de la marche, normaliser la cinétique soit plus important que de normaliser la cinématique. La section à venir portera donc sur les aspects dynamiques de la marche chez les enfants atteints de XLH.

III - 3. Traitement dynamique

Détail des paramètres étudiés

Avec la méthode définie dans III - 1. *Matériel et méthode* les moments de flexion et les puissances articulaires ont été calculées pour la cheville, le genou et la hanche. Les moments d'abductions n'ont été étudiés qu'au niveau du genou et de la hanche (Schwartz et al. 2008, Mindler et al. 2020).

Résultats

Quatre patients supplémentaires ont dû être exclus du traitement dynamique, le suivi des membres supérieurs ou de la tête – nécessaire à l'élaboration du modèle inertiel – n'ayant pas pu être réalisé lors de l'acquisition.

Comparés aux enfants asymptotiques, les patients avec XLH présentaient un moment d'extension moyen significativement augmenté (+0,26 N.m.kg⁻¹), et un moment moyen d'abduction de la hanche significativement diminué (-0,05 N.m.kg⁻¹) (Figure 42). On notera également la différence de vitesse d'évolution du moment en flexion plantaire. Seule la puissance articulaire au niveau du genou se distinguait avec un pic d'absorption en fin d'appui chez les patients XLH bien plus important que chez les enfants asymptotiques (Figure 43).

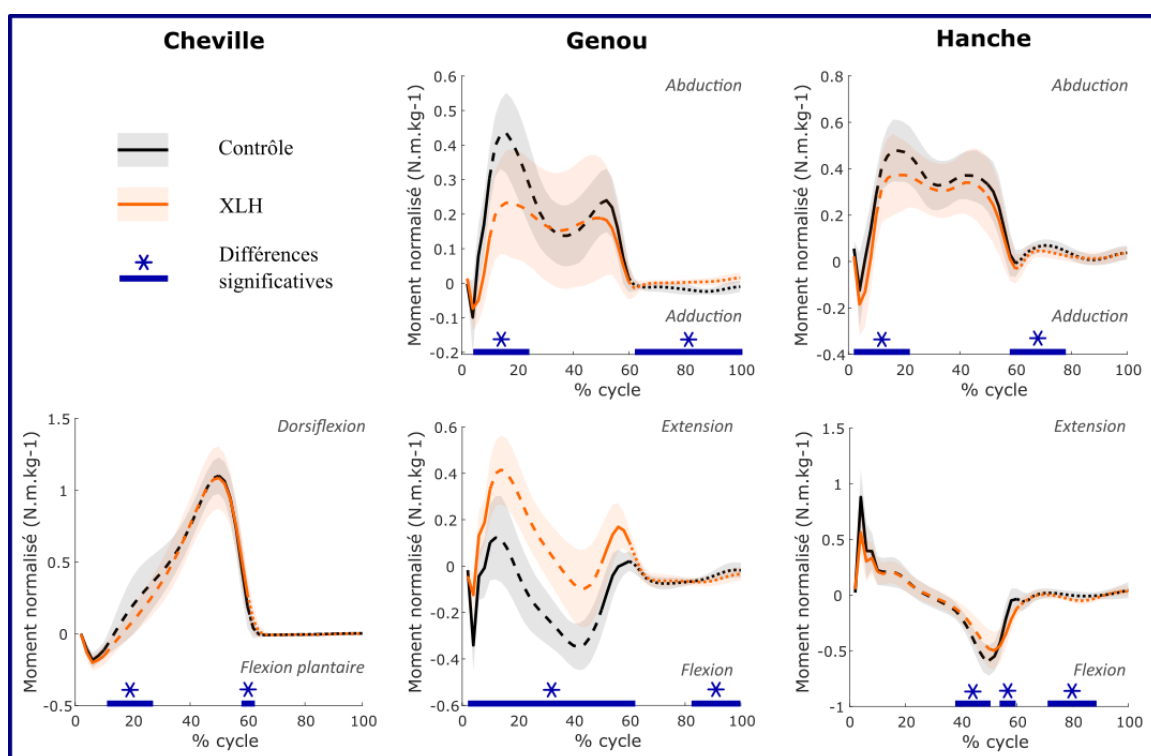


FIGURE 42 : COURBES DES MOMENTS POUR LES POPULATIONS XLH ET ASYMPTOTIQUE

Les doubles appuis sont représentés par des traits pleins, le simple appui par des tirets, et la phase oscillante par des pointillés. Le corridor à plus ou moins un écart-type est en transparence.

III - Analyse de la marche

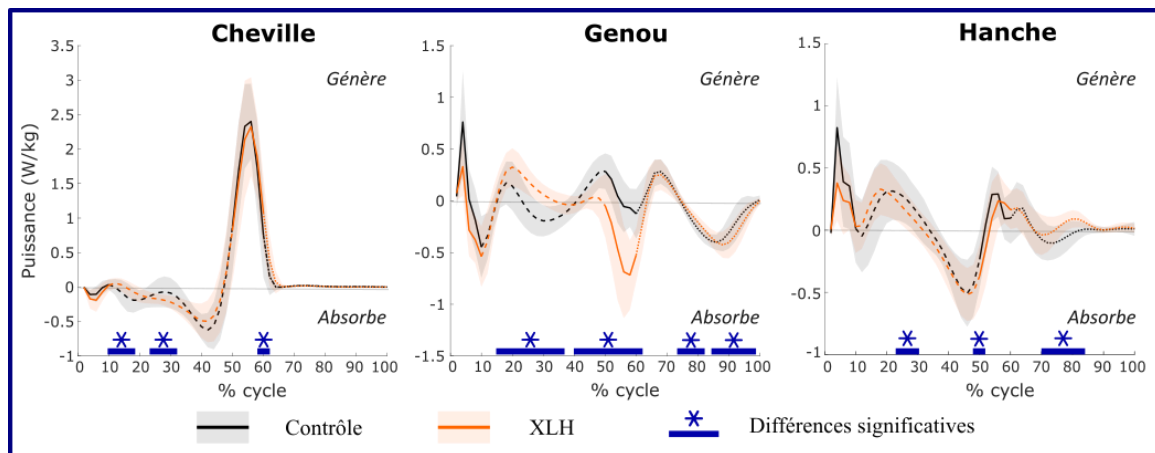


FIGURE 43 : COURBES DES PUISSANCES POUR LES POPULATIONS XLH ET ASYMPTOMATIQUE

Les doubles appuis sont représentés par des traits pleins, le simple appui par des tirés, et la phase oscillante par des pointillés. Le corridor à plus ou moins un écart-type est en transparence.

L'étude des sous-groupes de patients XLH en fonction des paramètres radiologiques n'a fait ressortir que l'angle fémoro-tibial et l'angle fémoral mécanique. Comme pour la cinématique, nous ne développerons que l'influence de l'angle fémoro-tibial. Des différences significatives entre les sous-groupes étaient visibles pour le moment moyen du genou en abduction, le pic de flexion de la hanche et pour les pics de puissance au niveau de la cheville et du genou (Figure 44). Le moment moyen en abduction du genou était d'ailleurs corrélé à l'angle fémoro-tibial ($R^2=0,64$).

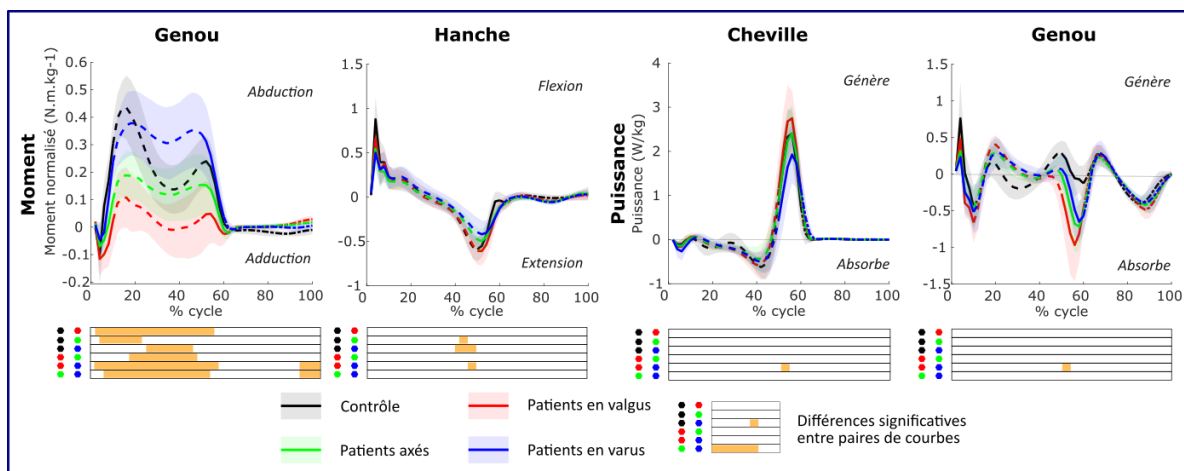


FIGURE 44 : COURBES DES MOMENTS ET DES PUISSANCES POUR LES TROIS SOUS-GROUPES DE LA POPULATION XLH CLASSES SELON L'ANGLE FEMORO-TIBIAL ET LA POPULATION ASYMPTOMATIQUE

Seules sont représentées les courbes pour lesquelles au moins un des sous-groupes était significativement différent des autres. Les doubles appuis sont représentés par des traits pleins, le simple appui par des tirés, et la phase oscillante par des pointillés. Le corridor à plus ou moins un écart-type est en transparence. Les populations sont représentées par leur code couleur dans la représentation des différences significatives.

Discussion

Quand on compare la cinétique des patients avec XLH et celle de la population de référence, on constate qu'elles diffèrent au niveau des trois articulations des membres inférieurs que sont la cheville, le genou et la hanche ; le genou se distinguant tout particulièrement.

III - Analyse de la marche

Dans le plan sagittal, l'évolution du moment de flexion plantaire au niveau de la cheville et le moment d'extension du genou augmenté pourraient être expliqués par le pic de flexion plantaire en début d'appui observé en cinématique. D'autant que, si comme nous le supposons dans l'étude de la cinématique ce pic reflète une chute plus rapide du pied sur le sol, alors le décalage du centre de pression vers l'avant du pied se fait plus tôt dans le cycle de marche et la composante antéro-postérieure des efforts aux sols est alors augmentée. En l'absence de modification de la dynamique au niveau du genou, cette modification des efforts au sol devrait entraîner une flexion du genou qui créerait un déséquilibre du sujet. Le moment d'extension accru viendrait donc contrebalancer ce phénomène.

On trouve également un pic de puissance en absorption au niveau du genou à la fin de la phase d'appui. Ce pic a déjà été observé par Schwartz *et al.* (2008) dans le cadre de la marche rapide. La vitesse de notre population d'enfants avec XLH étant en moyenne plus faible que pour la population de référence, la présence de ce pic d'absorption ne peut que nous interpeler.

Comme pour la cinématique, la déformation en *varus/valgus* semble jouer sur la dynamique de la marche. Le lien entre l'angle fémoro-tibial et le moment d'abduction au niveau du genou s'explique aisément par le décalage médio-latéral du genou par rapport à l'axe reliant le centre de pression – situé sous le pied – au centre de masse : une déformation en *varus* tend à écarter latéralement le genou de cet axe, les efforts externes au niveau de l'articulation sont donc plus médiaux que chez un patient axé et le moment d'abduction nécessaire pour compenser ces efforts est donc plus important. Une déformation en *valgus* crée l'effet inverse. Le fait que la corrélation entre l'angle fémoro-tibial et l'abduction du genou soit moins forte en dynamique qu'en cinématique pourrait être expliqué par l'effet du balancement du tronc dans le plan frontal qui, en latéralisant également la position du centre de masse, diminue le moment d'abduction du genou (Perry 1992, Stief *et al.* 2014). Concernant le moment de flexion de la hanche, le fait que nous trouvions un pic de plus faible amplitude en fin d'appui chez les patients en *varus* est cohérent avec l'observation réalisée en cinématique d'une amplitude de rotation du bassin augmentée chez ces mêmes patients.

Des différences sur la puissance sont également visibles en fin d'appui au niveau de la cheville et du genou entre les sous-groupes de patients atteints de XLH. Ces différences sont semblables à celles que Schwartz *et al.* (2008) imputent à la vitesse de marche dans leur étude de 2008 : les patients avec une déformation en *valgus* ayant une combinaison de pics de puissance correspondant à une marche plus rapide que la combinaison de pics présentée par les patients en *varus*. Or, l'analyse des paramètres spatiotemporels ne nous a pas permis d'identifier de différences de vitesse entre les sous-groupes de patients avec XLH. Cependant, on peut raisonnablement considérer qu'une marche plus lente nécessite une énergie de propulsion plus faible, ce qui nous amène alors à supposer que les patients en *varus* ont une capacité de propulsion inférieure à celle des patients en *valgus*.

Dans leur étude de la marche chez les patients atteints de XLH, Mindler *et al.* (2020) avaient trouvé que seule la dynamique du genou était altérée avec un moment d'extension diminué, un moment d'abduction dépendant de l'angle fémoro-tibial et une puissance diminuée. Dans notre étude, nous avons également trouvé que la dynamique du genou était très altérée et que le moment d'abduction de cette articulation était lié à l'angle fémoro-tibial. En revanche, sur les autres points nos résultats divergent.

En conclusion, l'analyse de la cinétique des patients avec XLH vient compléter l'étude des paramètres spatiotemporels et cinématiques. Il apparaît que la majorité des altérations

III - Analyse de la marche

dynamiques touchant les patients atteints de XLH sont concentrées au niveau du genou, comme l'avaient déjà remarqué Mindler *et al.* (2020). A l'instar de la cinématique, la cinétique du genou dans le plan frontal semble fortement impactée par la déformation fémoro-tibiale. Néanmoins la corrélation avec le paramètre radiologique est moins marquée pour la cinétique que pour la cinématique, ce qui conforte l'idée que les patients avec XLH recourent à des mécanismes de compensation afin de diminuer la charge mécanique au niveau des articulations. Certains de ces mécanismes pouvant s'avérer néfastes – le balancement latéral du tronc ayant été associé à de l'ostéo-arthrite précoce chez des sujets axés par exemple – (Sharma *et al.* 2000, Stief *et al.* 2014) et l'ensemble des cliniciens confrontés au XLH s'accordant à dire que l'apparition des déformations osseuses dans cette pathologie concorde avec le début de la marche (Haffner *et al.* 2019, Rothenbuhler *et al.* 2020), il paraît pertinent d'inclure l'étude quantifiée de la fonction locomotrice dans le suivi des patients avec XLH.

Jusqu'à présent nous avons expliqué les altérations de la cinématique et de la cinétique chez les patients avec XLH en les associant à des modifications, volontaires ou involontaires, de la force musculaire convoquée, du placement du centre de masse, ou encore de placement du centre de pression. L'étude de ces paramètres, pouvant paraître relativement abstrait, relèvent de la modélisation de la marche. Dans la section à venir, nous nous intéresserons au centre de masse. Ce paramètre, très commenté, permet d'avoir une vue d'ensemble de la marche que les deux autres paramètres cités ne reflètent pas.

III - 4. Analyse du centre de masse

Détail des paramètres étudiés

Le déplacement et la vitesse du centre de masse ont été étudiés. Pour pouvoir comparer nos patients entre eux, ces grandeurs ont été normalisées comme les paramètres spatiotemporels (Hof 1996). Le déplacement global du corps a été retranché pour ne prendre en compte que le mouvement du centre de masse au cours d'un pas (Tesio *et al.* 2019), cela revient en quelque sorte à placer rétrospectivement le sujet sur un tapis de marche.

Résultats

L'évolution du déplacement du centre de masse et de sa vitesse au cours d'un cycle de marche est illustré dans la Figure 45.

Le déplacement du centre de masse est principalement modifié selon l'axe médio-latéral avec 47% des patients atteints de XLH ayant une amplitude de déplacement médio-latéral subnormalement ou anormalement élevée (Tableau 17). La vitesse normalisée du centre de masse est modifiée chez les patients avec XLH selon les axes antéro-postérieur et médio-latéral, avec des amplitudes respectivement réduite (moins 0,003) et augmentée (plus 0,003) de manière significative.

L'étude croisée des paramètres radiologiques et du centre de masse n'a fait ressortir que l'influence de l'angle fémoro-tibial sur le déplacement du centre de masse selon l'axe médio-latéral, le sous-groupe *varus* ayant une amplitude de mouvement significativement plus élevée que le sous-groupe *valgus* (augmentation de 0,004 ; $p=0,013$).

III - Analyse de la marche

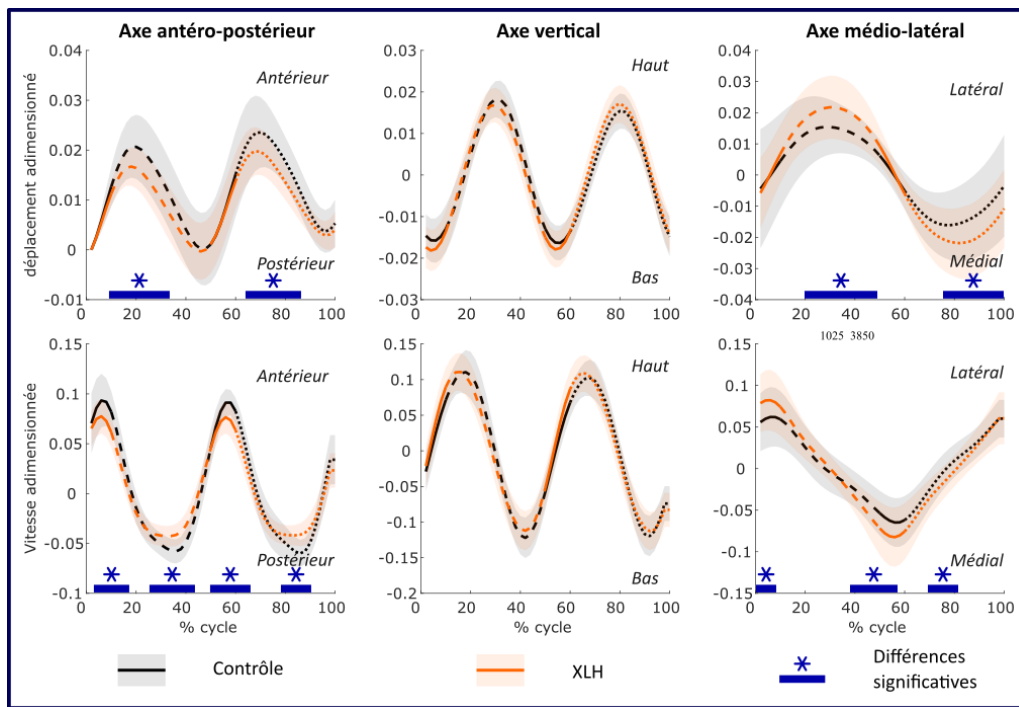


FIGURE 45 : DEPLACEMENT ET VITESSE DU CENTRE DE MASSE CHEZ LES ENFANTS AVEC XLH ET ASYMPTOMATIQUES

Les doubles appuis sont représentés par des traits pleins, le simple appui par des tirés, et la phase oscillante par des pointillés. Le corridor à plus ou moins un écart-type est en transparence.

TABEAU 17 : VALEURS ET REPARTITIONS POUR LE DEPLACEMENT ET VITESSE DU CENTRE DE MASSE CHEZ LES ENFANTS AVEC XLH ET ASYMPTOMATIQUES

	XLH		TD		p-value	Répartition				
	Moy.	(DS)	Moy.	(DS)		A ⁻	S ⁻	N	S ⁺	A ⁺
Déplacement * 10³										
Antéro-postérieur	27	(4)	29	(5)	0,127	1%	18%	74%	7%	0%
Vertical	43	(9)	40	(9)	0,068	0%	11%	63%	18%	8%
Médio-latéral	62	(15)	48	(13)	<0,001	0%	3%	50%	25%	22%
Vitesse * 10²										
Antéro-postérieure	15	(2)	18	(3)	<0,001	10%	42%	47%	1%	0%
Verticale	26	(5)	25	(5)	0,879	0%	11%	72%	14%	3%
Médio-latérale	18	(6)	15	(3)	0,001	3%	22%	26%	14%	35%

Les valeurs de déplacement et de vitesse données ont été normalisées par la taille du sujet, et pour faciliter la lecture elles ont été multipliées par des facteurs 10.

DS : déviation standard ; A⁻ : anormalement bas ; S⁻ : subnormalement bas ; N : normaux ; S⁺ : subnormalement hauts ; A⁺ : anormalement hauts

Discussion

Il ressort de cette analyse que le mouvement du centre de masse chez les patients avec XLH n'est modifié que dans le plan transverse : ni la vitesse ni le déplacement du centre de masse selon l'axe vertical ne sont modifiés. Or, le déplacement du centre de masse selon l'axe vertical est considéré comme la principale variable jouant sur l'énergie nécessaire à la marche pour une vitesse de marche donnée (Tesio et al. 2019). On peut donc en déduire que le XLH ne joue pas notablement sur l'efficacité énergétique des patients. Cette conclusion semble cohérente avec l'analyse de la puissance articulaire menée préalablement. On relèvera, par ailleurs, que le

III - Analyse de la marche

déplacement vertical du centre de masse est considéré comme dépendant principalement de la flexion/extension du genou et de la hanche ainsi que de la dorsiflexion de la cheville lors de la phase d'appui (*Hayot et al. 2013, Lin et al. 2014, Varma & Sujatha 2017*). Ces éléments n'étant que peu voire pas modifiés par le XLH, l'analyse du centre de masse paraît cohérente avec l'étude de la cinématique précédemment effectuée.

A l'opposé, le déplacement et la vitesse du centre de masse selon l'axe médio-latéral sont tous deux significativement augmentés dans la population d'enfants avec XLH. Dans leurs travaux, *Lin et al. (2014)* ont montré que l'adduction de la hanche et le balancement du bassin et du tronc dans le plan frontal étaient les trois principaux contributeurs au déplacement médio-latéral du centre de masse. Ils ont également montré que l'action du bassin, limitant le déplacement médio-latéral du centre de masse, était opposée à celle du tronc et de la hanche. Dans notre population d'enfants avec XLH, nous avons vu que l'amplitude du balancement du bassin était réduite chez tous les sujets et que les patients en *varus* présentaient simultanément une adduction de la hanche diminuée et une amplitude de balancement du tronc augmentée. Ainsi, chez ces enfants, il semblerait que l'augmentation du déplacement médio-latéral du centre de masse soit due essentiellement au mouvement restreint du bassin. Il semblerait également que le mouvement de balancement du tronc chez les sujets en *varus* ait pour objectif de compenser la diminution de l'adduction de la hanche. On remarquera que l'amplitude de déplacement augmentée du centre de masse est obtenue grâce à un pic de vitesse en début d'appui. Celui-ci est peut-être en lien avec les altérations des moments articulaires au niveau de la hanche et du genou dans le plan frontal. Une étude plus poussée de la puissance et du travail pourrait permettre de vérifier cette hypothèse.

Dans la littérature, le déplacement médio-latéral du centre de masse est associé aux notions de stabilité, et de maturation de la marche (*Hof et al. 2007, Malloggi et al. 2019*) : une amplitude de déplacement importante étant associée à un risque de chute élevé ou à une marche pas complètement mature. Dans le XLH, les chutes ne sont évoquées que par un faible nombre de patients (*Theodore-Oklota et al. 2018*) ; nous pouvons en déduire que ce déplacement est compensé avec succès par les enfants atteints de XLH. Par ailleurs, cette étude portant sur des enfants, nous ne pouvons pas exclure le fait que l'augmentation du déplacement médio-latéral du centre de masse soit lié à la maturation de la marche ; une étude sur des adultes permettrait de vérifier si le XLH est bien la cause de cette altération.

Enfin, selon l'axe antéro-postérieur, on retrouve une vitesse diminuée de manière significative et un déplacement réduit non significativement. Ces résultats sont cohérents avec la diminution de la cadence trouvée dans l'étude spatiotemporelle.

En conclusion, cette première étape de modélisation de la marche nous a permis de constater que ni la vitesse ni le déplacement du centre de masse selon l'axe vertical ne sont altérés chez les enfants atteints de XLH, ce qui tend à indiquer que le coût énergétique de la marche est similaire chez ces enfants et chez des enfants asymptomatiques. Nous avons également pu remarquer que, à nouveau, la marche des enfants atteints de XLH est essentiellement modifiée dans le plan frontal avec un déplacement médio-latéral du centre de masse perturbé. Cependant, ce déplacement ayant été associé à la maturation de la marche par de précédentes études et notre population d'étude étant une population pédiatrique, des travaux complémentaires devront confirmer nos résultats.

Nous avons vu dans cette partie qu'au-delà des informations factuelles sur la cinématique et la cinétique l'analyse de la marche peut, quand elle est couplée à une modélisation personnalisée,

III - Analyse de la marche

renseigner sur les mécanismes internes expliquant la cinématique et la cinétique observées. Seuls quelques mécanismes ont été présentés ici, d'autres pourraient être développés dans une étude plus approfondie. Ainsi, cette partie présente un aperçu de la richesse de l'analyse de la marche. Cet outil, très puissant, est encore essentiellement confiné dans les laboratoires ; dans la partie à venir nous explorerons l'intérêt d'une solution visant à rendre l'analyse de la marche accessible au plus grand nombre.

III - 5. Simplification du protocole d'étude

L'analyse quantifiée de la marche se fait aujourd'hui essentiellement en utilisant un système optoélectronique couplé à des plateformes de force. A l'aide de ce système de nombreuses études ont pu démontrer l'intérêt clinique de l'analyse de la marche (*De Luca et al. 1997, Dobson et al. 2007, Stief et al. 2014, Mindler et al. 2020*), pourtant son utilisation en routine clinique ne s'est pas généralisée autant qu'on aurait pu le souhaiter. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce constat (*Simon 2004*) : le coût de l'examen, la complexité de mise en œuvre avec notamment la nécessité d'un environnement dédié et contrôlé, et le temps nécessaire pour réaliser une acquisition. L'intérêt de dépasser ces limites en proposant un système d'analyse de la marche qui conserve une précision de mesure comparable aux systèmes optoélectroniques tout en étant plus adaptable, meilleur marché, et plus simple d'utilisation apparaît ici clairement.

La simplification du protocole d'analyse de la marche était le sujet de la thèse de Saman Vafadar, dirigée par Wafa Skalli et Laurent Gajny. Son mémoire de thèse « Contribution à la capture du mouvement humain par stéréovision et machine learning pour l'analyse de la marche » (*Vafadar 2020*) détaille l'ensemble de la démarche de simplification menée. Dans le cadre de ma thèse, j'ai contribué à l'évaluation de cette méthode que nous présenterons brièvement ici.

Protocole proposé

Après une étude approfondie de l'état de l'art (*Vafadar 2020*), le choix de l'alternative aux systèmes optoélectronique s'est porté sur une association de plusieurs caméras RGB et de l'intelligence artificielle. Pour pouvoir recourir à l'intelligence artificielle, il est nécessaire de disposer d'une base de données. Plus les données de référence seront précises et représentatives des situations pouvant être rencontrées, plus le modèle en découlant sera précis. Par conséquent, les données de la base d'entraînement du modèle ont été acquises simultanément avec le système sans marqueurs et le système Vicon® associé à des radiographies EOS® afin d'assurer une précision optimale des paramètres d'entrée du modèle. De plus, nous avons fait en sorte que cette base de données rassemble des sujets de pathologies et d'âge variés.

Systeme d'acquisition

Le système d'acquisition (Figure 46) était composé de deux paires de caméras. Chaque paire était fixée sur une barre horizontale posée sur un trépied. L'une des paires était placée dans l'axe de la marche du sujet, l'autre perpendiculairement. Une étape de calibration permettant d'associer les caméras au volume d'acquisition est nécessaire, celle-ci prend en moyenne 5 minutes. La synchronisation temporelle des caméras était assurée par un jeu de LED clignotantes. Cette configuration permettait une mise en place facile et rapide du système.

III - Analyse de la marche

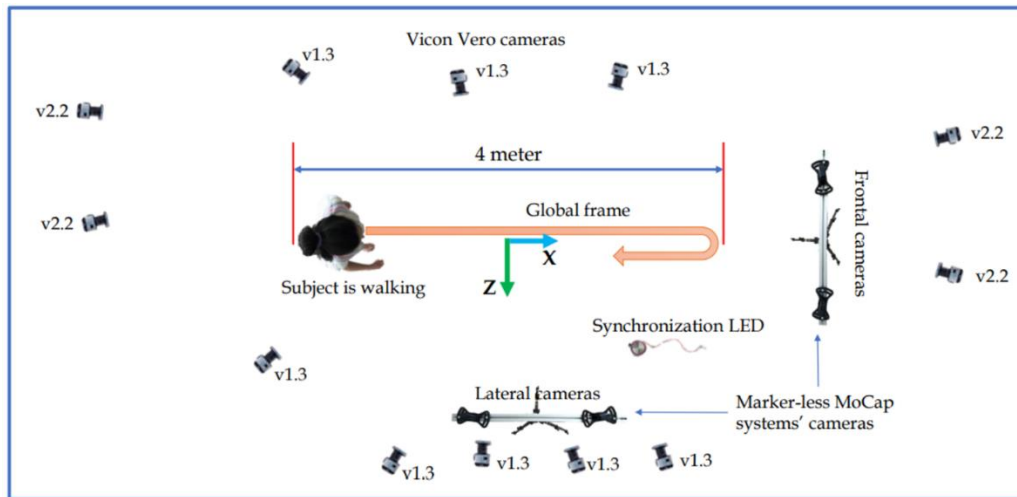


FIGURE 46 : COMBINAISON DES SYSTEMES D'ACQUISITION VICON ET SANS MARQUEUR

Image réalisée par Saman Vafadar.

Acquisition de la base de données

Avec l'accord des sujets et de leurs parents, vingt des patients avec XLH ont été inclus dans la base de données du système sans marqueurs lors de leur premier passage ou lors de leur acquisition de suivi.

Les acquisitions des vidéos avec les deux paires de caméras et avec le système Vicon® (Figure 47) se faisant simultanément, pour les patients le protocole d'essais ne différait pas de celui décrit dans *I - Collecte clinique*.

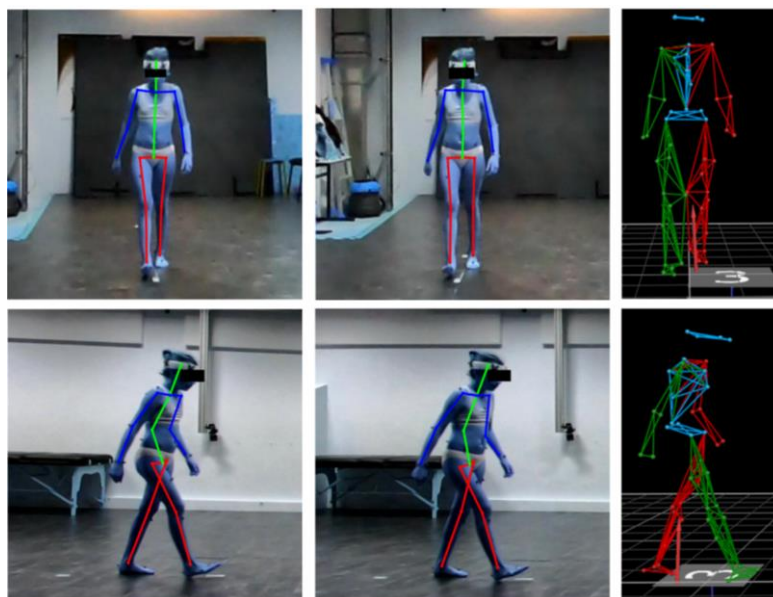


FIGURE 47 : VISUELS OBTENUS AVEC LES DEUX PAIRES DE CAMERAS ET LE SYSTEME VICON®

Image réalisée à partir des données de Saman Vafadar et de Nexus®.

Principe d'obtention des paramètres

Les positions dans l'espace de seize centres articulaires et segments sont déterminées à partir des quatre images acquises simultanément. Pour la base de données d'entraînement du modèle, l'identification de ces points est effectuée en faisant coïncider les images des caméras avec les données Vicon® et les reconstructions EOS®; pour les autres données, le modèle précédemment créé est automatiquement adapté au sujet. Les paramètres spatiotemporels et cinématiques sont ensuite calculés à partir des positions relatives de ces seize éléments.

III - Analyse de la marche

Principaux résultats

Paramètres accessibles

Dans son design actuel, le système permet d'accéder à l'ensemble des paramètres spatiotemporels. En cinématique, la flexion est accessible pour le tronc, le bassin, la hanche et le genou ; les paramètres frontaux sont disponibles pour le bassin et la hanche ; et seule la rotation du bassin peut être calculée. Aucun paramètre cinétique n'a été étudié à ce stade.

Précision du système

Les erreurs de détection des événements du cycle de marche et de localisation de la cheville étant très faibles, les paramètres spatiotemporels ont pu être calculés avec précision (*Vafadar 2020*). Pour ces paramètres, le système d'analyse du mouvement sans marqueurs était comparable au système Vicon®.

Concernant la cinématique, l'ensemble des paramètres qui ont pu être calculés présentaient une erreur inférieure à 5° par rapport au système de référence (*Vafadar 2020*). *McGinley et al. (2009)* indiquant que pour l'analyse de la marche une erreur peut être considérée comme raisonnable quand elle est plus petite que 5°, nous pouvons en déduire que les paramètres cinématiques considérés sont accessibles avec le système d'analyse du mouvement sans marqueur.

La répétabilité du système sans marqueurs était similaire à celle du système Vicon® (*Vafadar2020*).

Test en conditions réelles

Nous avons réalisé un essai d'acquisition de la marche avec le système sans marqueurs en environnement clinique (Figure 48). Cette session préliminaire, effectuée à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, a servi à tester la simplicité d'utilisation et l'adaptabilité du système d'acquisition.

La séance, incluant la mise en place du matériel et le rangement, a duré un peu plus de 30 minutes dont 5 à 10 minutes d'acquisition de données. Avec le système Vicon®, il faut plutôt compter 45 minutes d'acquisition et 30 minutes de mise en place et rangement. Le traitement a été également plus rapide avec le système sans marqueur, ce qui est une conséquence logique du choix d'une méthode de traitement automatisée. Pour plus de détails, se référer à *Vafadar (2020)*.

Concernant les locaux, deux contraintes ont été identifiées : la salle d'acquisition doit être suffisamment grande, aussi bien en longueur qu'en largeur, pour assurer une distance de marche correcte et un recul suffisant des caméras, et elle doit pouvoir fermer car les patients sont en sous-vêtements. La plupart des salles de réunion de l'hôpital remplissaient ces deux critères.

Ainsi à l'issue de cette session, nous avons pu voir que le système d'acquisition sans marqueurs pouvait être installé facilement et rapidement dans les locaux de l'hôpital, les exigences sur la salle n'étant que peu contraignantes. Nous avons également observé que le gain de temps, aussi bien pour les patients que pour les opérateurs, était important.

III - Analyse de la marche

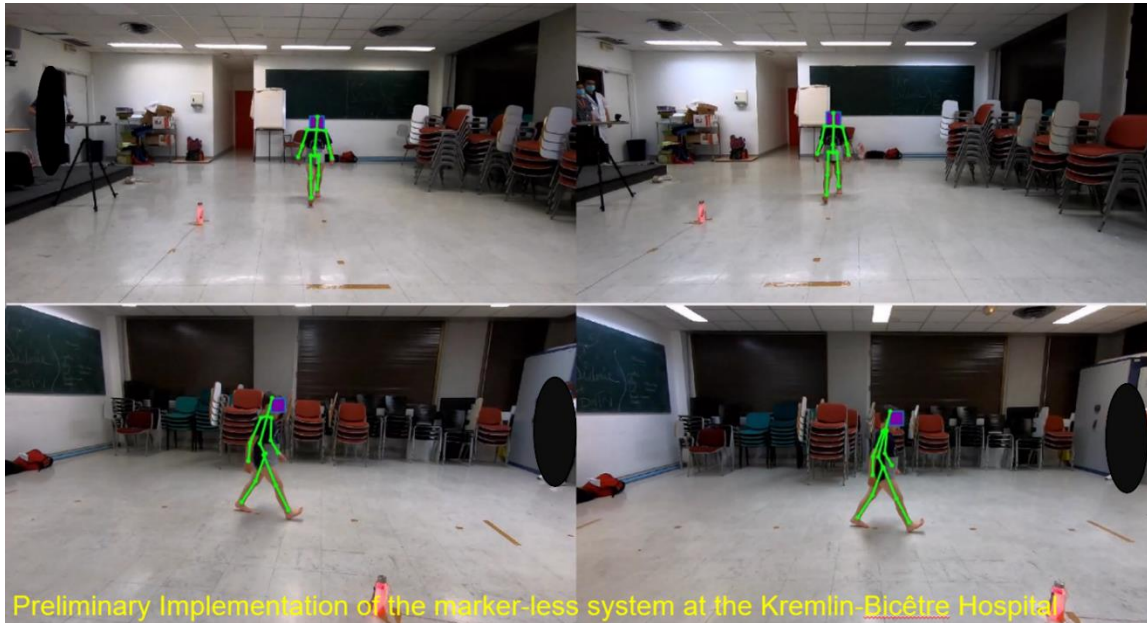


FIGURE 48 : ACQUISITION REALISEE A L'HOPITAL DU KREMLIN BICETRE AVEC LE SYSTEME SANS MARQUEUR

Image réalisée à partir des données de Saman Vafadar

Conclusion

En conclusion, à l'issue de la thèse de Saman Vafadar, un système d'acquisition du mouvement sans marqueur était disponible à l'IBHGC. Ce système, au coût drastiquement moins élevé que le système Vicon®, avait démontré qu'il était capable de calculer les paramètres spatiotemporels et une partie des paramètres cinématiques avec une précision similaire au système de référence. Sa fiabilité avait également été confirmée et la réalisation d'une acquisition en hôpital avait permis de confirmer son caractère adaptable et sa facilité de mise en place.

Dans ce contexte, nous avons contribué à la constitution de la base de données d'apprentissage en intégrant des patients XLH, et à l'évaluation de ce système. Les premiers résultats obtenus sont très encourageants ; toutefois plusieurs points doivent encore être améliorés avant de pouvoir envisager un déploiement en routine clinique. En particulier, certains paramètres cinématiques actuellement indisponibles, tels que la flexion de la cheville, seraient intéressants à considérer. De plus, la taille de la base d'entraînement, bien que largement supérieure à celles des bases de données accessibles au public, reste relativement faible (44 sujets). Une base de données plus large et plus variées pourrait permettre d'affiner le modèle, voire de simplifier encore plus le protocole d'acquisition. Des travaux sur ces sujets sont en cours.

III - 6. Synthèse

A l'issue de cette étude, nous pouvons conclure sur l'intérêt de l'analyse quantifiée de la marche chez les enfants avec XLH que ce soit en termes de cinématique ou de dynamique. Nous avons pu préciser les observations des cliniciens en quantifiant les altérations du *pattern* de marche et en ayant une vue d'ensemble de la marche des sujets. Il ressort de cette étude que la marche des enfants avec XLH est principalement altérée dans le plan frontal, même si des altérations notables apparaissent dans les deux autres plans. Nous avons également observé que les déformations osseuses ont un impact sur la marche de ces enfants, en particulier la déformation en *varus*.

En recoupant nos résultats avec la littérature, il apparaît que nombre des modifications du *pattern* de marche induites par le XLH pourraient être expliquées par la présence de faiblesses

III - Analyse de la marche

musculaires. Ainsi il semblerait que les altérations de la marche induites par le XLH soient plutôt liées à des déformations du système musculosquelettique et à des faiblesses musculaires qu'à une altération du contrôle neuromoteur. La comparaison à la littérature suggère également que les enfants avec XLH font appel à des mécanismes de compensation pour limiter l'effet des déformations osseuses sur la dynamique de la marche.

Ces résultats pouvant s'avérer utiles pour le suivi des patients et l'analyse quantifiée de la marche étant aujourd'hui réservée à quelques institutions ayant les moyens d'investir dans le matériel et le personnel nécessaires à cet examen, une réflexion a été menée pour rendre l'analyse de la marche accessible en clinique. Les premiers résultats obtenus sont prometteurs, et des travaux sont en cours pour améliorer encore la pertinence et la précision du système sans marqueurs proposé tout en simplifiant encore davantage le processus d'acquisition.

Dans cette partie nous avons également vu qu'une partie des altérations de la marche observées peuvent être expliquées par des faiblesse musculaires. Par la suite, nous chercherons à savoir si cette faiblesse musculaire, documentée dans la littérature, peut être en lien avec des altération de la composition et de la géométrie musculaire.

IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte

Dans cette partie nous nous intéresserons à l'étude quantifiée des anomalies musculaires macroscopiques chez une cohorte réduite d'enfants avec XLH. Notre hypothèse de travail est que la faiblesse musculaire évoquée par les patients pourrait s'expliquer par une atrophie musculaire ou des anomalies de la composition des tissus. Nos travaux sur le système squelettique ayant montré que les membres inférieurs dans leur ensemble sont touchés par des déformations osseuses mais que les déformations principales sont au niveau de la cuisse, nous avons fait l'hypothèse qu'il pouvait en être de même pour les anomalies musculaires. Nous chercherons donc à caractériser dans un premier temps la géométrie des principaux muscles de la jambe et de la cuisse. Puis dans un second temps, nous nous pencherons sur la composition de ces mêmes muscles.

Ces travaux ont été réalisés en partenariat étroit avec deux cliniciennes ayant réalisé leur master recherche en parallèle de cette thèse : le docteur Marine De Tienda et le docteur Virginie Nguyen Khac. Le docteur De Tienda s'est focalisée sur l'étude de la géométrie musculaire. Le docteur Nguyen Khac s'est intéressée à la caractérisation tissulaire des muscles des membres inférieurs.

IV - 1. Acquisitions

Patients

Onze patients XLH (6 filles/5 garçons) âgés de 6 à 17 ans ont effectué l'examen IRM à l'hôpital du Kremlin Bicêtre. Aucun n'avait subi de chirurgie des membres inférieurs et tous étaient sous traitement médical. Les patients recrutés étaient tous à même de marcher sans dispositif d'aide.

Un groupe contrôle composé de 22 enfants (8 filles et 14 garçons) âgés de 5 à 15 ans a pu être constitué. La constitution de ce groupe contrôle a été validé par le comité d'éthique (2020-A01386-33) et le consentement des patients ainsi que de leurs parents a été recueilli. Un examen préalable aux acquisitions IRM, effectuées à l'hôpital du Kremlin Bicêtre, a confirmé l'absence de pathologie des membres inférieurs chez ces enfants.

Pour l'étude de la géométrie musculaire nous avons pu bénéficier des images IRM de 15 enfants asymptomatiques supplémentaires (8 filles/7 garçons) âgés de 8,5 à 14 ans grâce au partenariat avec l'équipe d'Ayman Assi (Hôpital Saint-Joseph, Liban) afin d'étoffer notre groupe contrôle.

Le Tableau 18 donne les caractéristiques des populations avec XLH et contrôle.

TABLEAU 18 : CARACTERISTIQUES DES POPULATIONS AVEC XLH ET ASYMPTOMATIQUE

Paramètre	XLH	Groupes contrôles	
		Géométrie	Caractérisation tissulaire
Nombre	11	37	22
Sexe	6 F/5 M	16 F/ 21 M	8 F/14 M
Age, années	10,3 (3,1)	10,6 (2,4)	10,8 (2,9)
Taille, cm	127 (15)	144 (14)	144 (16)
Taille, z-score	-2,24 (0,98)	0,40 (0,83)	0,30 (0,83)
Longueur du fémur ¹ , cm	27,5 (4,0)	36,3 (4,1)	36,2 (4,9)
Poids, kg	31 (10)	39 (13)	37 (14)
IMC	19,2 (2,5)	18,6 (3,9)	17,3 (3,0)

Valeur (écart-type) ; ¹ Longueur mesurée entre le centre de la tête fémorale et la trochlée.

IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte

Acquisitions IRM

Au CHU du Kremlin-Bicêtre

Le protocole utilisé repose à la fois sur le protocole de Dixon (1984), afin de permettre l'étude de l'infiltration graisseuse, et sur les protocoles d'analyse des membres inférieurs par l'IRM développés à l'IBHGC (*Jolivet et al. 2008, Südhoff et al. 2009*) et à l'Hôpital Saint-Joseph au Liban (*Massaad et al. 2019*), afin de permettre la reconstruction 3D des muscles à partir d'un nombre minimal de coupes.

Les acquisitions IRM couvrent une zone allant du sommet de la crête iliaque aux pieds, ce qui nous permet de traiter les muscles de la jambe et de la cuisse. Le patient était allongé sur le dos, les articulations de la cheville, du genou et de la hanche étant en position neutre et relaxée. L'examen a été effectué sur un système Siemens 3T en suivant le protocole Dixon 2 points (réglages : angle de bascule de 150°, TR/TE=836/20 ms, pixel = 0,9766 mm * 0,9766 mm). Des coupes de 5 mm espacées de 10 mm ont été enregistrées. En moyenne l'examen prend 30 minutes.

A l'hôpital Saint-Joseph, Liban

Le protocole utilisé (*Massaad et al. 2019*) permet également l'étude géométrique des muscles de la jambe et de la cuisse. La position des patients était la même qu'au CHU du Kremlin Bicêtre. L'examen a été effectué sur un système General Electric 3T (réglages : angle de bascule de 70°, TR/TE=220/10 ms, pixel = 0,7422 mm*0,7422 mm). Des coupes de 1 mm espacées de 5 mm ont été enregistrées. En moyenne l'examen prend 30 minutes.

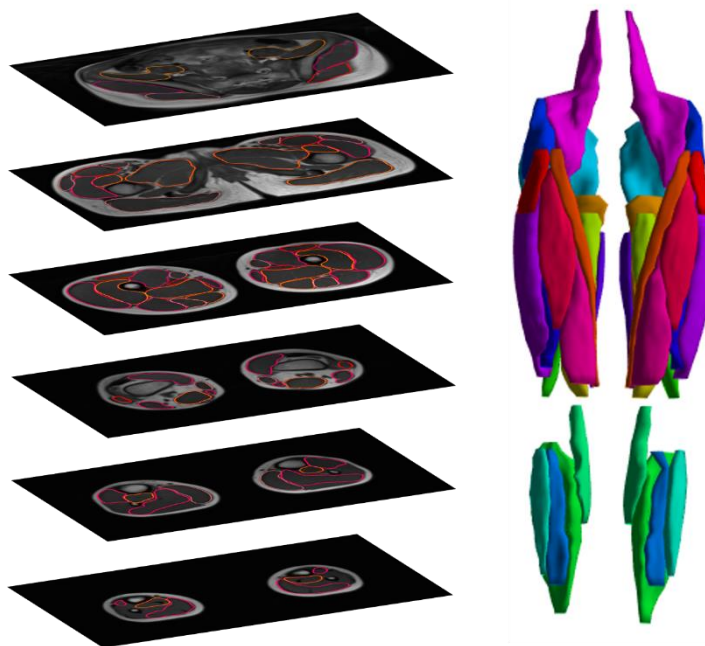


FIGURE 49 : EXEMPLE DE RECONSTRUCTION MUSCULAIRE A PARTIR D'ACQUISITIONS IRM

Mécanographie

En parallèle de l'étude sur l'analyse de la marche 33 des enfants avec XLH ont réalisé des tests de sauts afin de déterminer leur puissance musculaire en suivant le protocole défini par Fricke *et al.* (2006) : l'enfant avait pour consigne de sauter le plus haut possible à pieds joints en utilisant librement ses bras. Chaque enfant a réalisé trois sauts, et seul le plus haut a été conservé pour l'analyse. Pour les enfants de la sous-cohorte IRM, les résultats mécanographiques ont été confrontés aux résultats sur la géométrie musculaire et les anomalies graisseuses.

IV - 2. Etude de la géométrie des muscles

Méthode

Séquences utilisées

Pour cette étude, nous avons utilisé les images T1, aussi appelées séquences anatomiques, qui permettent de bien différencier les structures anatomiques ; les muscles et tendons notamment ne présentent pas le même niveau de gris.

Muscles reconstruits

Quinze muscles et groupements musculaires ont été étudiés (Tableau 19). Cette sélection est un compromis entre précision et faisabilité des reconstructions.

TABLEAU 19 : LISTE DES MUSCLES ETUDIÉS

Hanche	Cuisse			Jambe
	Loge antérieure	Loge postérieure	Adducteurs	
Grand fessier	Droit fémoral	Biceps fémoral	Gracilis	Gastrocnémien
Petit & moyen fessiers	Sartorius	Semimembraneux	Adducteurs	Soleus
TFL	Vaste intermédiaire	Semitendineux		
	Vaste latéral			
	Vaste médial			

Paramètres d'étude

Longueur musculaire

C'est la longueur du corps musculaire, par conséquent les extrémités tendineuses ne sont pas prises en compte. Cette longueur a été normalisée par la taille du sujet afin de pouvoir comparer des enfants à différents stades de croissance. Une normalisation par la taille du fémur a également été effectuée.

Volume musculaire

C'est le volume du corps musculaire. Nous l'avons normalisé par le produit de la taille et du poids pour pouvoir comparer nos valeurs à celles de (*Massaad et al. 2019*). Pour les muscles de la cuisse, la part de chaque muscle par rapport au volume total des muscles de la cuisse a également été calculée.

Surface maximale horizontale

Il s'agit de la surface maximale occupée par un muscle sur une coupe IRM horizontale. Pour garder la cohérence avec les systèmes de normalisation précédemment cités, la section a été normalisée par le poids du sujet.

Analyse statistique

Pour chacun des paramètres étudiés, les populations des patients avec XLH et des enfants asymptomatiques ont été comparés sous Matlab à l'aide des tests de Student ou de Wilcoxon-Mann-Whitney, selon si leur distribution suivait une loi normale ou non, le seuil significatif étant fixé à $p=0,05$. La normalité des distributions a été établie par le test de Lilliefors.

Afin d'avoir un ordre de grandeur plus parlant, les différences entre les deux populations ont également été exprimées en pourcentage de la valeur du groupe contrôle.

Résultats

Pour des questions d'artefacts liés à des mouvements des patients, sur les vingt-deux jambes d'enfants avec XLH trois n'ont pas pu être traitées. Les fessiers de quatre des enfants du groupe contrôle n'ont pas été intégrés à l'étude car les acquisitions ne remontaient pas assez haut sur le bassin. Enfin, le temps nous ayant manqué, les jambes des vingt-deux enfants asymptomatiques inclus au Kremlin-Bicêtre ne sont pas incluses dans les résultats ci-dessous.

Le Tableau 20 donne, pour les deux types de normalisation, les longueurs des corps musculaires pour les populations XLH et contrôle et les différences significatives entre les deux groupes. Pour l'ensemble des muscles étudiés une différence significative entre les longueurs des muscles normalisées par la taille des deux populations apparaissait : les longueurs étaient systématiquement plus petites pour les patients atteints de XLH (Figure 50). Exprimées en pourcentage de la longueur du corps musculaire, ces différences couraient de moins de 10% pour les grand, petit et moyen fessiers et les muscles de la jambe à 20% et plus pour le biceps fémoral et le semimembraneux. Quand elles étaient rapportées à la taille du fémur (Figure 51), seules les longueurs de six muscles étaient significativement différentes entre les deux populations. Ces longueurs étaient alors plus grandes chez les enfants avec XLH pour trois d'entre eux : les fessiers et le groupe des adducteurs (différences respectives de +10%, +8%, et +4%). Elles étaient plus petites pour le semimembraneux, le biceps fémoral et le vaste médial (différences respectives de -9%, -7%, et -4%).

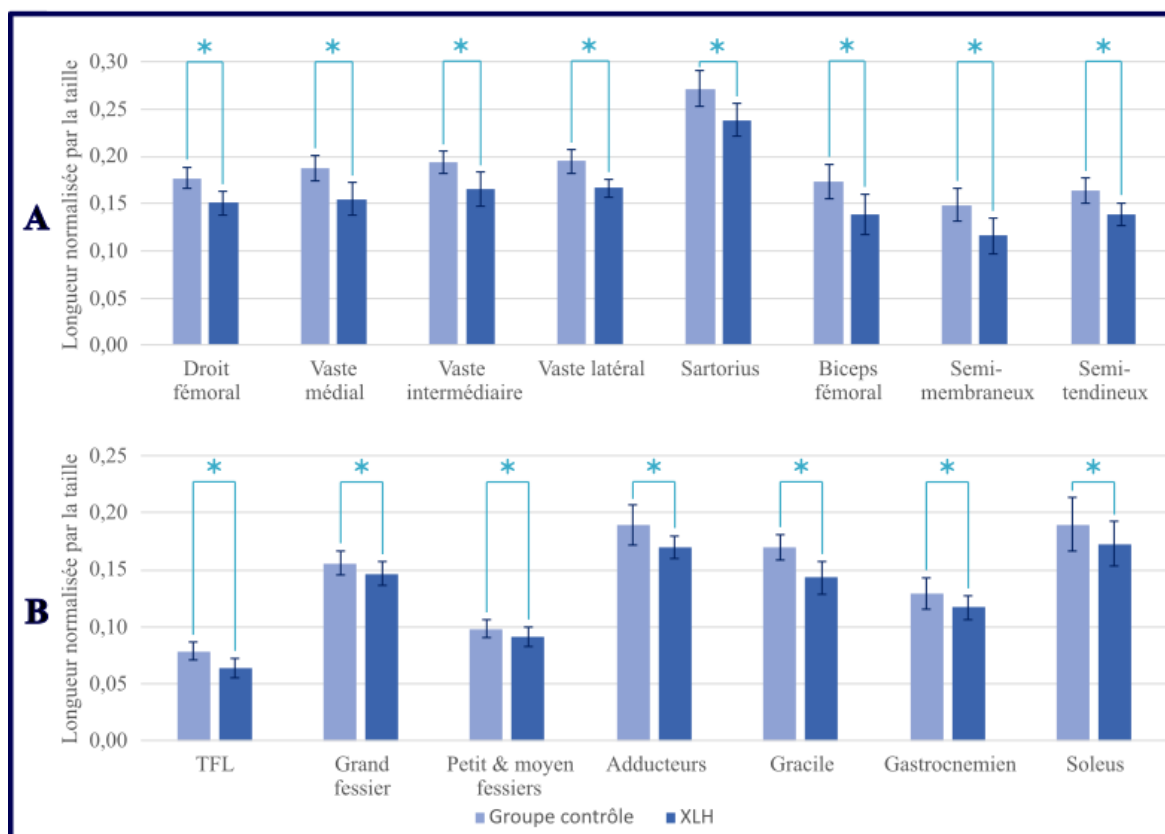


FIGURE 50 : LONGUEURS DES MUSCLES NORMALISEES PAR LA TAILLE DU SUJET

A. Muscles de la cuisse ; B. Fessiers, adducteurs et muscles de la jambe.

** indique la présence d'une différence significative entre les deux populations*

IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte

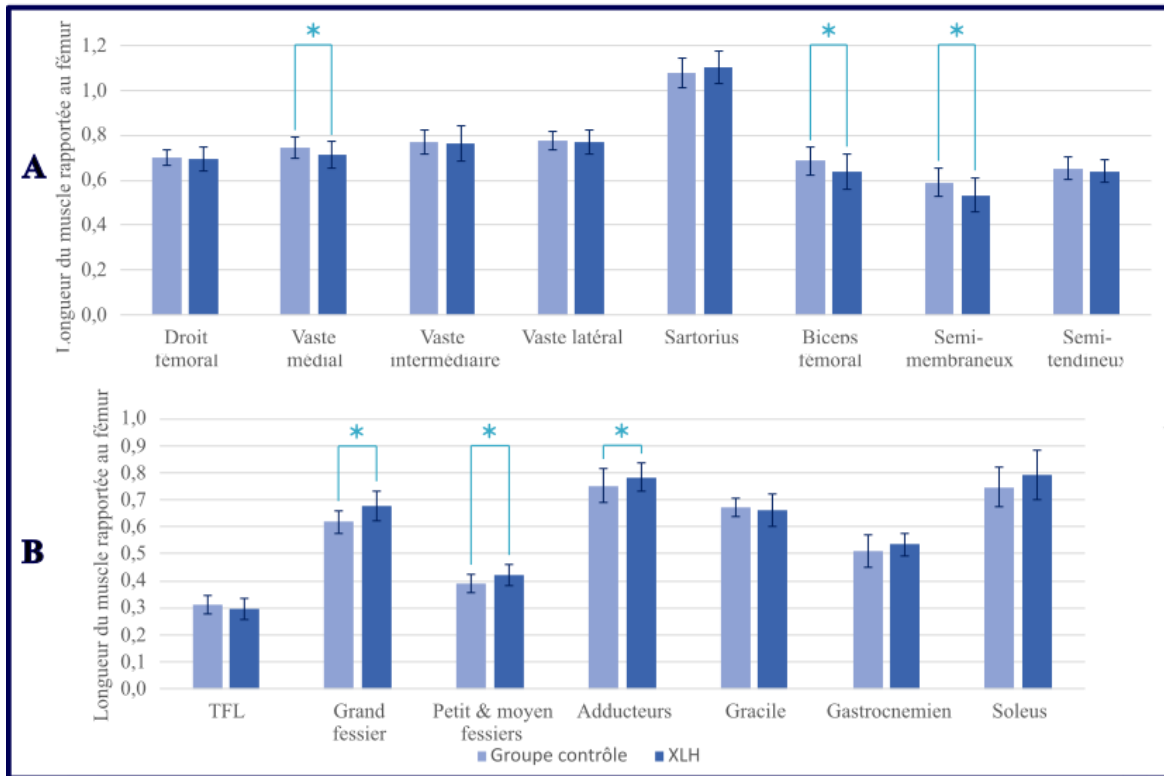


FIGURE 51 : LONGUEURS DES MUSCLES RAPPORTEES A LA TAILLE DU FEMUR

A. Muscles de la cuisse ; B. Fessiers, adducteurs et muscles de la jambe.

** indique la présence d'une différence significative entre les deux populations*

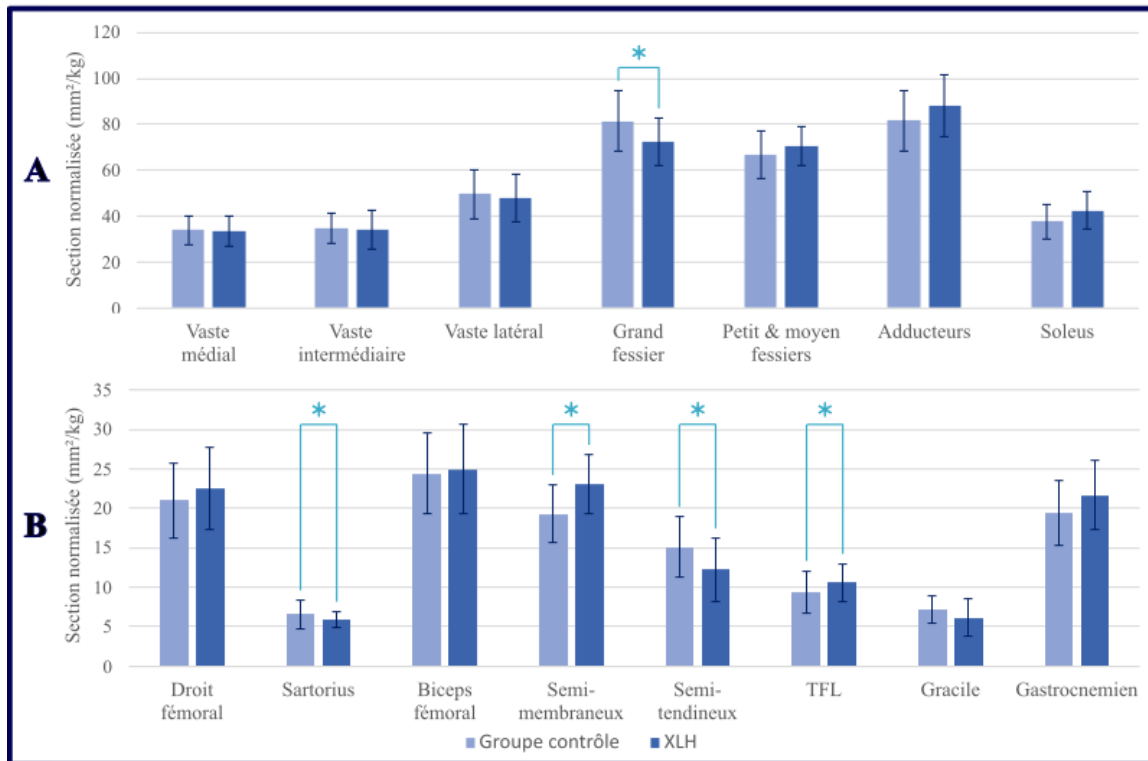


FIGURE 52 : SECTIONS MUSCULAIRES NORMALISEES PAR LE POIDS DU SUJET

A. Muscles larges ; B. Muscles fins

** indique la présence d'une différence significative entre les deux populations*

IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte

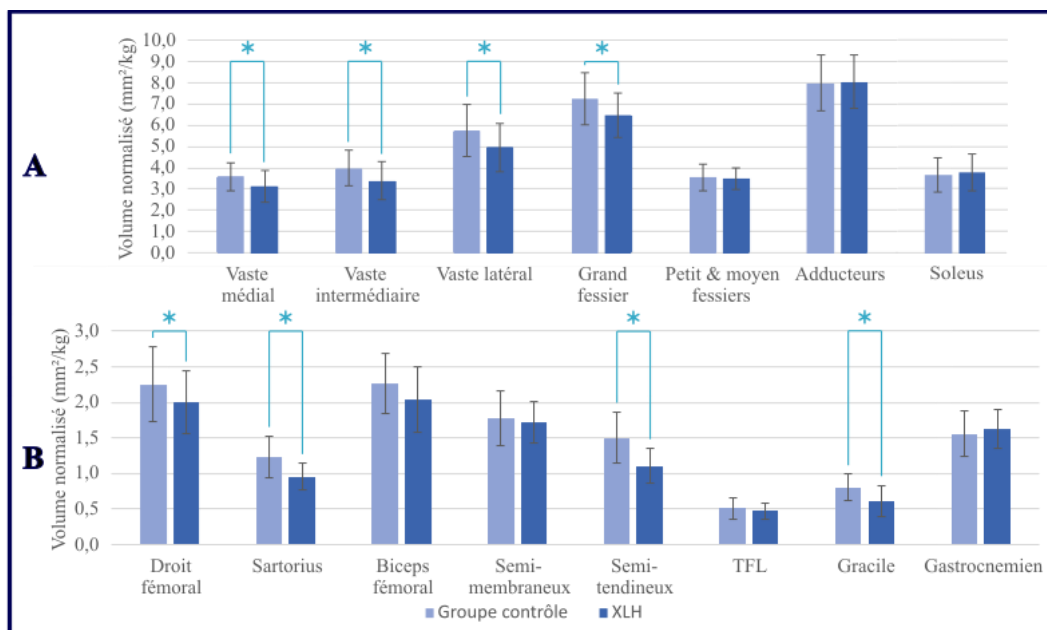


FIGURE 53 : VOLUMES MUSCULAIRES NORMALISES PAR LA TAILLE ET LE POIDS DU SUJET

A. Muscles larges ; B. Muscles fins

** indique la présence d'une différence significative entre les deux populations*

Les sections normalisées présentaient des différences significatives pour cinq des muscles étudiés (Figure 52). Les volumes normalisés étaient significativement plus petits chez les patients avec XLH pour le grand fessier (-11%), les muscles de la loge antérieure de la cuisse (entre -11% et -22%), le semitendineux (-26%), et le gracile (-25%) (Tableau 20, Figure 53). La part du volume musculaire représentée par les muscles petit et moyen fessiers, sartorius, vastes intermédiaire et latéral, semitendineux, gracile et adducteurs est modifiée dans la population XLH par rapport aux enfants asymptomatiques (Figure 54).

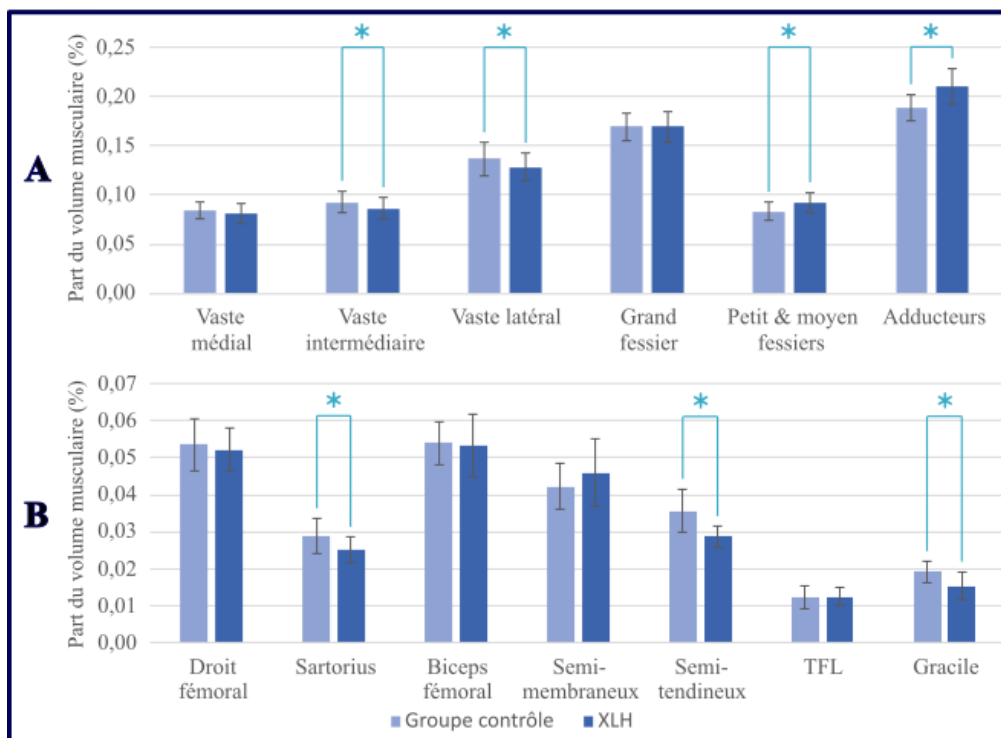


FIGURE 54 : PART DU VOLUME MUSCULAIRE DE LA CUISSE REPRESENTEE PAR CHAQUE MUSCLE

A. Muscles larges ; B. Muscles fins

** indique la présence d'une différence significative entre les deux populations*

TABLEAU 20 : VALEURS DE LONGUEURS ET DE DE VOLUMES NORMALISES DANS LES POPULATIONS XLH ET CONTROLE

	Longueur rapportée à la taille (%)					Longueur rapportée au fémur (%)					Volume normalisé (mm ² /kg)				
	XLH		TD		p-value	XLH		TD		p-value	XLH		TD		p-value
	Moy	DS	Moy	DS		Moy	DS	Moy	DS		Moy	DS	Moy	DS	
Muscles															
Grand fessier	14,7	1,1	15,6	1,1	0,002	68	5	62	4	<0,001	6,44	1,04	7,19	1,21	0,007
Petit & moyen fessiers	9,1	0,8	9,8	0,8	0,001	42	4	39	4	0,002	3,49	0,50	3,54	0,64	0,745
TFL	6,4	0,9	7,9	0,8	<0,001	30	4	31	3	0,101	0,47	0,11	0,51	0,15	0,212
Droit fémoral	15,1	1,3	17,7	1,1	<0,001	70	5	70	3	0,603	2,00	0,44	2,25	0,52	0,028
Vaste médial	15,5	1,7	18,8	1,3	<0,001	71	6	74	4	0,042	3,12	0,74	3,57	0,64	0,015
Vaste intermédiaire	16,6	1,8	19,4	1,2	<0,001	76	8	77	5	0,841	3,36	0,89	3,96	0,83	0,008
Vaste latéral	16,7	1,0	19,5	1,2	<0,001	77	5	77	4	0,946	4,94	1,14	5,72	1,20	0,009
Sartorius	23,9	1,8	27,2	1,8	<0,001	110	7	108	7	0,396	0,95	0,18	1,23	0,29	<0,001
Biceps fémoral	13,9	2,1	17,3	1,8	<0,001	64	8	69	6	0,012	2,04	0,47	2,26	0,43	0,051
Semimembraneux	11,6	1,9	14,9	1,8	<0,001	53	7	59	6	0,001	1,72	0,29	1,78	0,38	0,463
Semitendineux	13,9	1,1	16,4	1,3	<0,001	64	5	65	5	0,367	1,11	0,25	1,50	0,35	<0,001
Adducteurs	17,0	1,0	19,0	1,7	<0,001	78	5	75	6	0,024	7,99	1,22	7,93	1,30	0,841
Gracilis	14,3	1,4	17,0	1,1	<0,001	66	6	67	3	0,488	0,60	0,22	0,80	0,19	0,001
Gastrocnemien	11,7	1,1	12,9	1,4	0,001	53	4	51	6	0,104	1,63	0,27	1,56	0,32	0,427
Soleus	17,3	2,0	19,0	2,3	0,009	79	9	75	7	0,080	3,80	0,86	3,67	0,81	0,612

TD : population contrôle ; DS : déviation standard

Discussion

Cette étude préliminaire tend à montrer que le XLH modifie la géométrie des muscles des membres inférieurs, en particulier les longueurs des corps musculaires.

Il était déjà avéré que les enfants atteints de XLH étaient plus petits que les autres enfants (*Haffner et al. 2019, Skrinar et al. 2019*), et sur ce point notre cohorte de onze patients est cohérente avec la littérature (Tableau 18). Il apparaît ici que, même en prenant en compte cette différence de taille *via* la normalisation des longueurs des corps musculaires par la taille du sujet, les corps des muscles reconstruits sont tous plus courts dans la population XLH. Deux hypothèses peuvent alors être proposées : la proportionnalité entre la longueur des membres et la taille des sujets est suffisamment altérée pour expliquer le raccourcissement des muscles des membres inférieurs ; ou alors dans cette pathologie la répartition de la longueur du muscle entre les tendons et le corps musculaire est modifiée. Ce dernier phénomène a déjà été remarqué dans l'infirmité motrice cérébrale et a été soupçonné d'être l'une des sources de la faiblesse musculaire observée dans cette pathologie (*Wren et al. 2010, Massaad et al. 2019*).

On notera que, proportionnellement à la longueur du muscle, la longueur du corps musculaire est davantage diminuée pour les muscles de la cuisse que pour les fessiers et les muscles de la jambe. Ce phénomène pourrait s'expliquer par la première hypothèse proposée : les déformations osseuses chez ces patients, en entraînant une courbure de la diaphyse, modifient la relation de proportionnalité entre la longueur du fémur – distance mesurée entre le centre de la tête fémorale et la trochlée – et le tibia (cf. *II - Analyse du système squelettique*), donc entre la longueur de la cuisse et la taille des sujets.

Par ailleurs, la longueur du fémur étant diminuée chez les patients avec XLH, nous nous sommes intéressés au rapport entre les longueurs des corps musculaires et la longueur du fémur. Sur les six muscles présentant un ratio entre la longueur du corps musculaire et la longueur du fémur modifié, trois avaient un ratio diminué : le semimembraneux, le biceps fémoral et le vaste médial. Ces trois muscles s'insèrent sur le pubis et la partie proximale du tibia, et ils sont postérieurs ou médiaux ; ils ne sont donc pas liés directement à la diaphyse fémorale et sont plutôt situés du côté concave de la déformation osseuse, généralement en *flessum* et en *varus* (cf. *II - Analyse du système squelettique*), donc leur trajet n'est pas allongé par la courbure de la diaphyse fémorale. A l'inverse, les deux groupes de fessiers et le groupement adducteurs, qui présentent un ratio de longueurs augmenté, s'insèrent à l'une de leurs extrémités sur la diaphyse du fémur ; le chemin suivi par la diaphyse fémorale a donc un impact sur leur trajet et donc sur leur longueur.

Cette étude des longueurs semble donc indiquer que la déformation des membres inférieurs, et tout particulièrement la déformation du fémur, a un impact sur les longueurs des muscles. Ce phénomène ne permet pas, toutefois, d'expliquer les modifications de longueurs dans leur intégralité. Ajouter une étape d'identification des insertions tendineuses, permettrait de vérifier si l'hypothèse des corps musculaires atrophiés au bénéfice des tendons explique également une partie de la modification des longueurs des corps musculaires. La réponse à cette question aurait des conséquences directes sur la compréhension des mécanismes à l'œuvre dans cette pathologie.

De plus, l'analyse des volumes musculaires normalisés semble montrer que, comme pour les longueurs, les muscles de la cuisse sont davantage touchés par le XLH que les muscles de la jambe : la moitié des premiers présentant un volume normalisé significativement réduit quand les seconds ne présentent aucune altération notable du volume. En particulier, on notera que tous les muscles de la loge antérieure de la cuisse ont un volume normalisé diminué significativement.

IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte

En 2012, l'équipe de Veilleux *et al.* avait trouvé que les volumes estimés des muscles de la jambe chez les patients avec XLH étaient diminués sans que les sections maximales des muscles ne soient altérées ; ils expliquaient alors la diminution du volume musculaire par la taille réduite des jambes des patients atteints de XLH. Dans ce travail préliminaire, nous trouvons également que les sections des muscles de la jambe ne sont pas altérées et qu'il y a une diminution de la longueur des corps musculaires. En revanche, nous n'avons pas identifié de différence entre les populations XLH et asymptomatique sur les volumes. Cet écart de résultats pourrait s'expliquer soit par le fait que, contrairement à Veilleux *et al.* (2012), nous avons normalisé nos grandeurs pour limiter l'impact de la taille du sujet, soit par la taille réduite de notre échantillon et à sa jeunesse par rapport à leur population d'étude (34 patients âgés de 6 à 60 ans).

Enfin, si on s'intéresse à la répartition du volume musculaire entre les différents muscles de la cuisse, on constate que les adducteurs et le groupe des petit et moyen fessiers sont plus importants chez les enfants avec XLH que chez les sujets asymptomatiques. A l'inverse, la part de deux des vastes, du sartorius, du gracile et du semitendineux dans le volume total est diminuée. A nouveau, on notera que les muscles de la loge antérieure de la cuisse sont particulièrement représentés.

En conclusion, ce travail ouvre la voie à une étude des anomalies géométriques des muscles des membres inférieurs de plus grande envergure. Nous avons montré ici la faisabilité et la pertinence d'une telle étude ; des travaux ultérieurs, portant sur un plus grand nombre de sujets, pourraient permettre d'améliorer notre connaissance des anomalies musculaires chez les patients avec XLH. Un tel travail pourrait permettre de confirmer ou infirmer si la cuisse est bien le segment le plus touché dans le XLH, au niveau des muscles comme au niveau du squelette. Un autre point complémentaire de l'analyse géométrique des muscles est la caractérisation des tissus musculaires et graisseux, ce point est abordé dans la partie qui suit.

IV - 3. Caractérisation Tissulaire

Méthode

Séquences utilisées

En plus des images T1 qui ont permis de définir les contours musculaires, les images FAT et WATER ont été utilisées dans cette étude. Ces images sont optimisées afin de mettre en valeur respectivement la composition en eau et en gras des éléments étudiés.

Paramètres d'étude

Graisse intermusculaire

Généralement désignée par l'acronyme IMAT (InterMuscular Adipose Tissue), il s'agit de la portion de graisse comprise entre le fascia et le fémur qui n'est pas incluse dans les muscles. Elle est exprimée en pourcentage de la surface sous le fascia.

Graisse intramusculaire ou infiltration graisseuse

Elle correspond aux inclusions graisseuses macroscopiques et microscopiques dans le muscle (Chaudry *et al.* 2021). Elle est exprimée en pourcentage du volume musculaire.

Traitement et analyse statistique

Les muscles étudiés en infiltration graisseuse sont les mêmes que pour l'étude en géométrie à l'exception des deux muscles de la jambe qui n'ont pas été traités. Les contours des muscles sont tracés sur les images T1 puis associés aux images FAT et WATER ; L'IMAT et l'infiltration

IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte

graisseuse étant analysées à partir de ces deux images. Le calcul de l'IMAT se fait généralement sur la coupe correspondant au milieu du fémur. Afin de minimiser le risque d'erreur liée à la localisation de cette coupe, nous avons calculé l'IMAT à partir de cette coupe mais aussi des deux coupes précédentes et suivantes.

Pour l'IMAT et l'infiltration graisseuse, le pourcentage de graisse de chaque pixel était défini à partir de son intensité sur les images FAT et WATER ainsi :

$$\% \text{ Graisse} = \frac{\text{Intensité FAT}}{\text{Intensité WATER} + \text{Intensité FAT}}$$

En multipliant ce pourcentage par le nombre de pixels concernés, on obtient alors les valeurs d'infiltration graisseuse et d'IMAT. Pour l'infiltration graisseuse, nous avons également calculé l'infiltration moyenne sur tous les muscles en pondérant le pourcentage d'infiltration de chaque muscle par la part que représente ce muscle dans le volume musculaire total.

Le traitement statistique appliqué est identique à celui de l'étude en géométrie.

Résultats

Les images IRM d'un des patients du groupe contrôle étant trop bruitées, il a été retiré de l'étude. Un second patient du groupe contrôle présentant des valeurs d'infiltration graisseuse largement supérieures aux autres enfants a été écarté.

Les valeurs moyennes et écart-types de l'infiltration graisseuse et de l'IMAT sont données dans le Tableau 21. Les p-value y sont également reportées.

TABLEAU 21 : VALEURS D'IMAT ET D'INFILTRATION GRAISSEUSE DANS LES POPULATIONS XLH ET CONTROLE

	XLH		TD		p-value
	Moy.	(DS)	Moy.	(DS)	
IMAT %	8,7	(3,3)	3,6	(1,3)	<0,001
Infiltration graisseuse %					
Grand fessier	18,1	(6,8)	13,7	(3,3)	0,007
Petit & moyen fessiers	14,2	(4,5)	12,2	(2,0)	0,057
TFL	14,8	(6,0)	14,9	(3,8)	0,991
Droit fémoral	9,4	(3,0)	9,9	(1,9)	0,526
Vaste médial	11,0	(4,9)	8,0	(1,3)	0,010
Vaste intermédiaire	8,6	(4,0)	6,9	(1,1)	0,440
Vaste latéral	9,9	(4,2)	8,6	(1,9)	0,181
Sartorius	19,6	(6,8)	15,3	(2,8)	0,009
Biceps fémoral	14,2	(4,7)	10,3	(1,7)	0,001
Semimembraneux	11,1	(3,8)	10,2	(2,0)	0,654
Semitendineux	10,8	(3,7)	8,7	(2,3)	0,021
Adducteurs	10,9	(3,5)	10,2	(1,9)	0,380
Gracile	17,1	(6,0)	13,1	(3,4)	0,008
Ensemble des muscles	12,6	(4,1)	10,8	(1,6)	0,324

TD : population contrôle ; DS : déviation standard

IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte

Pour l'IMAT, une différence significative entre les deux populations apparaît ($p < 0,001$) (Tableau 21, Figure 55). On peut voir, par ailleurs, sur la Figure 55 qu'à une exception près l'ensemble des patients XLH a une valeur d'IMAT au-dessus du corridor formé par la population contrôle.

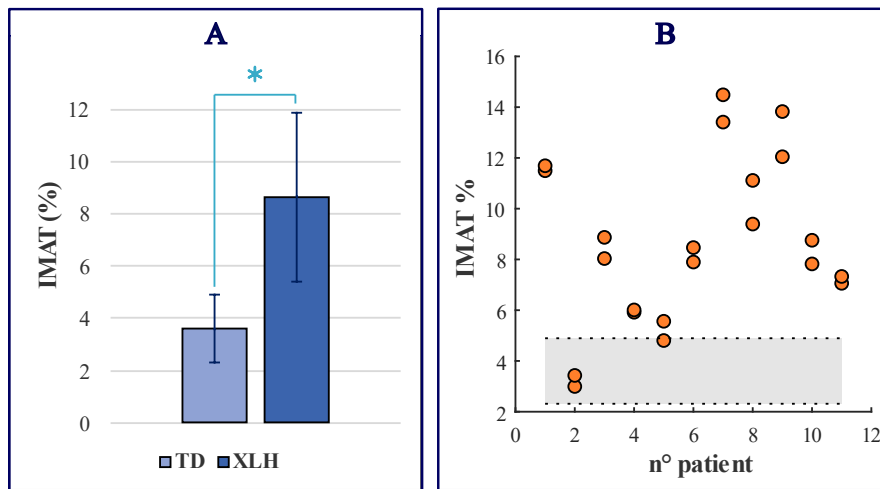


FIGURE 55 : IMAT CHEZ LES POPULATIONS XLH ET CONTRÔLE

*A. Valeurs moyennes et variabilité de l'IMAT pour les populations XLH et contrôle, * indique la présence d'une différence significative, TD : groupe contrôle ; B. Détail des valeurs d'IMAT pour les patients XLH, comparaison avec le corridor de référence (moyenne \pm écart-type) des patients du groupe contrôle.*

L'infiltration graisseuse, quant à elle, n'est pas significativement différente entre les populations avec XLH et contrôle quand on regarde les muscles de la cuisse comme un seul bloc. En revanche, l'étude des muscles pris individuellement, nous indique que ce paramètre est significativement plus élevé chez les patients avec XLH pour six muscles. On relèvera notamment le grand fessier ($IG_{XLH} = 18,15\%$, $IG_{TD} = 13,66\%$), le semitendineux ($IG_{XLH} = 10,82\%$, $IG_{TD} = 8,69\%$), le sartorius ($IG_{XLH} = 19,55\%$, $IG_{TD} = 15,25\%$) et le gracile ($IG_{XLH} = 17,10\%$, $IG_{TD} = 13,13\%$). Les valeurs d'infiltration graisseuse sont présentées visuellement dans les Figure 56 et Figure 57.

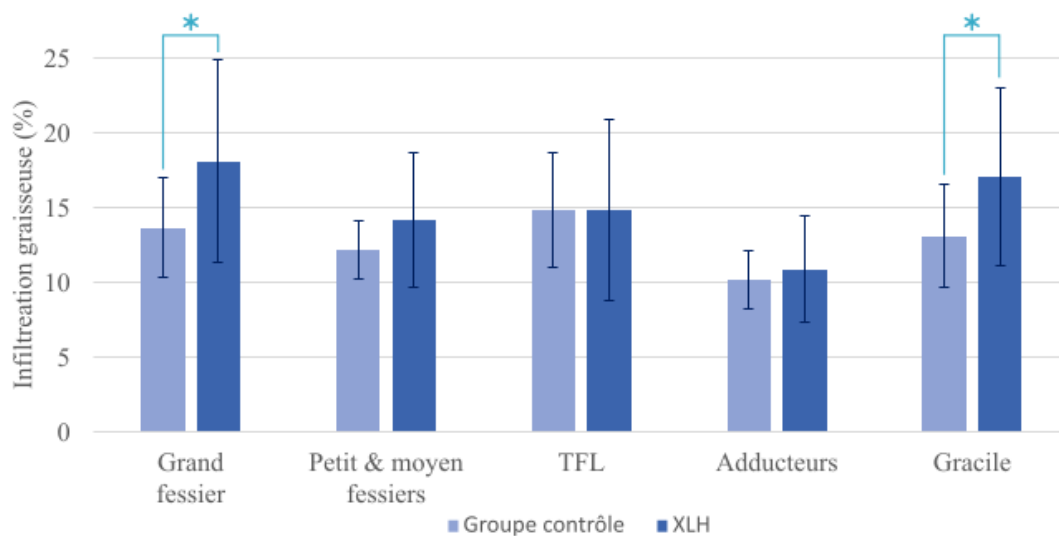


FIGURE 56 : INFILTRATION GRAISSEUSE POUR LES MUSCLES DES LOGES ANTERIEURE ET POSTERIEURE DE LA CUISSE
* indique la présence d'une différence significative

IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte

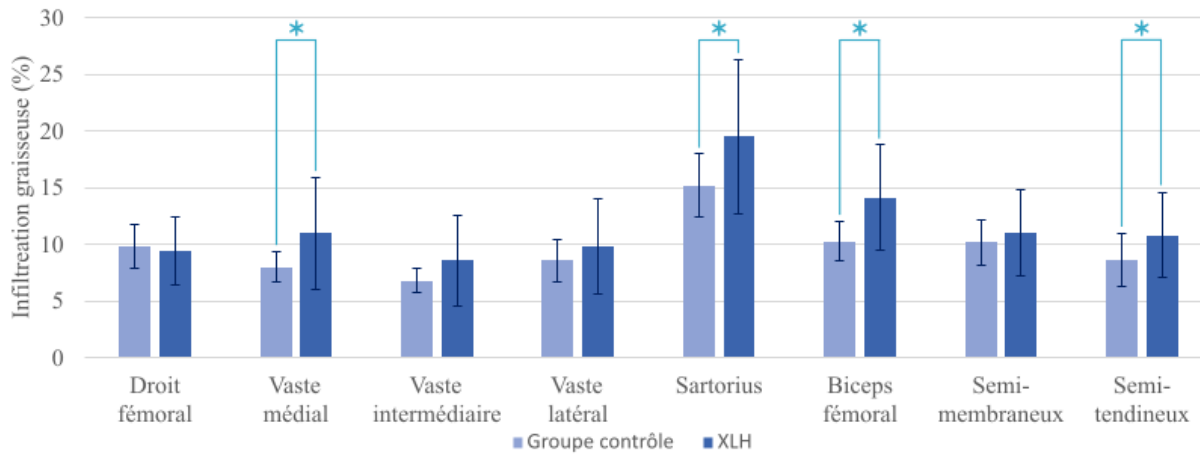


FIGURE 57 : INFILTRATION GRAISSEUSE POUR LES MUSCLES FESSIERS ET ADDUCTEURS

* indique la présence d'une différence significative

On remarquera par ailleurs que la population XLH présente une plus grande variabilité que la population contrôle pour l'ensemble des paramètres gras (Figure 58).

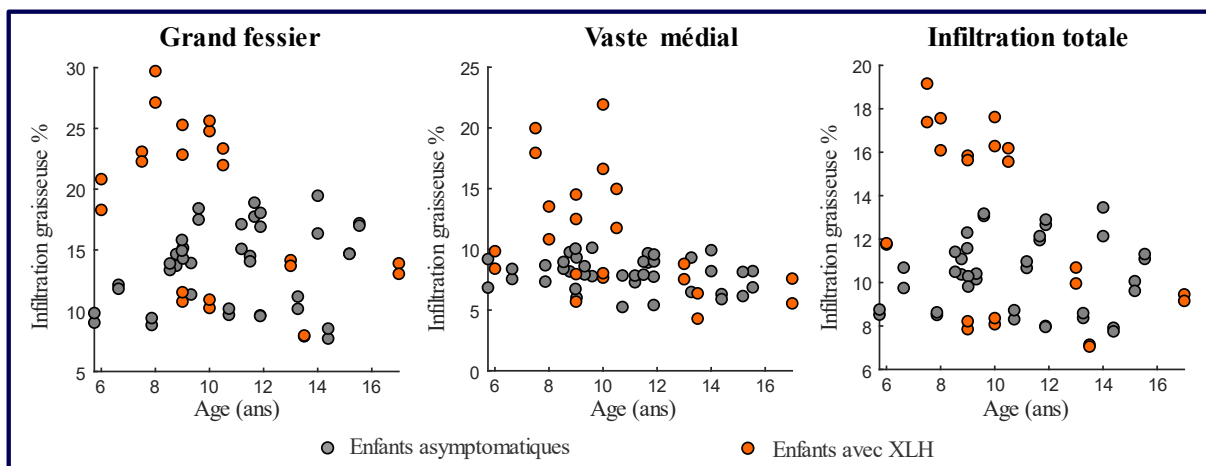


FIGURE 58 : ILLUSTRATIONS DE LA VARIABILITE INTERNE AU GROUPE XLH POUR L'INFILTRATION GRAISSEUSE

Discussion

Il ressort de cette étude préliminaire que le rachitisme hypophosphatémique lié à l'X pourrait avoir un impact sur la composition tissulaire de la cuisse.

Notre échantillon de patients avec XLH a une valeur d'IMAT significativement plus élevée que la population d'enfants contrôle. Bien que les mécanismes à l'origine d'une augmentation de l'IMAT soient encore mal compris (*Vettor et al. 2009, Hamrick et al. 2016*), plusieurs études ont noté qu'une valeur élevée d'IMAT est associée à une atrophie musculaire (*Goodpaster et al. 2000-2, Gorgey et al. 2008, Whitney et al. 2016*). Or il ressort de la caractérisation géométrique des muscles présentée ci-dessus (*IV - 2. Etude de la géométrie des muscles*) qu'une partie des muscles de la cuisse présente un volume diminué chez les patients atteints de XLH.

L'infiltration graisseuse, lorsque l'ensemble des muscles de la cuisse est considéré, est en moyenne plus élevée chez les patients avec XLH mais la différence entre la population avec XLH et la population contrôle n'est pas significative. L'analyse en détail de l'infiltration muscle par muscle nous montre que les pourcentages d'infiltration sont plus élevés chez les enfants avec XLH pour près de la moitié des muscles étudiés. On notera que sur les six muscles infiltrés, trois – le grand fessier, le sartorius et le semitendineux – ont des longueurs, sections et volumes normalisés diminués. Certains auteurs (*Ryan et al. 2011, Akima et al. 2015*) avaient déjà observé

IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte

ce lien entre atrophie musculaire et infiltration graisseuse mais d'autres ont observé que l'atrophie musculaire et l'infiltration graisseuse étaient deux phénomènes distincts : c'est notamment le cas de Ferrero *et al.* (2019) qui, dans la scoliose lombaire dégénérative, a observé que seule l'infiltration graisseuse était corrélée aux déformations dans le plan sagittal quand les déformations dans les deux autres plans jouaient sur la géométrie et la composition des muscles.

Dans le XLH, l'équipe de Veilleux *et al.* s'était intéressée en 2012 à l'infiltration graisseuse des muscles de la jambe : ils avaient alors trouvé que l'infiltration graisseuse était significativement plus élevée chez les patients atteints de XLH. Le temps nous ayant manqué, nous n'avons pas encore de résultats concernant l'infiltration graisseuse des muscles de la jambe. Néanmoins, nos résultats sur la cuisse semblent aller dans le même sens.

Un point à relever, qui pourrait d'ailleurs expliquer l'absence de différence significative pour certains des muscles étudiés, est la variabilité interne de la population XLH. Comme l'illustre la Figure 58, la largeur des écart-types chez les enfants avec XLH ne s'explique pas uniquement par la taille de l'échantillon d'étude ; on peut également voir que la population XLH se scinde en deux sous-groupes : l'un étant dans le corridor de référence et l'autre étant clairement au-dessus de ce corridor. Une étude de plus grande envergure pourrait permettre de voir si l'infiltration graisseuse est liée à d'autres symptômes du XLH. On notera simplement pour l'instant que les cinq patients les plus infiltrés présentent tous un *varus* sévère.

L'IMAT et l'infiltration graisseuse ont été associés à la faiblesse musculaire dans de précédents travaux (Manini *et al.* 2007, Delmonico *et al.* 2009, Veilleux *et al.* 2012). Le fait que nous trouvions une valeur d'IMAT doublée chez les patients avec XLH et une infiltration graisseuse plus importante pour une partie des muscles de la cuisse pourrait être une explication à la faiblesse musculaire rapportée par ces patients (Veilleux *et al.* 2012, Theodore-Oklota *et al.* 2018, Skrinar *et al.* 2019). Sur ce point notre étude rejoint les conclusions de Veilleux *et al.* (2012).

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que l'IMAT et l'infiltration graisseuse sont des facteurs métaboliques (Yim *et al.* 2007, Ogawa *et al.* 2017), et qu'un lien fort entre ces paramètres et la résistance à l'insuline existe (Jacob *et al.* 1999, Goodpaster *et al.* 2000, Prior *et al.* 2007). Il pourrait donc être indiqué d'intégrer au suivi des patients avec XLH une surveillance particulière des symptômes du syndrome métabolique et d'appliquer des stratégies de préventions telles qu'encourager à la pratique de sports agissant sur l'IMAT et l'infiltration graisseuse (Goodpaster *et al.* 2000, Prior *et al.* 2007).

En conclusion, à travers cette étude nous avons pu mettre en avant l'altération de l'IMAT et de l'infiltration graisseuse pour certains muscles induite par le XLH. Des travaux antérieurs ayant montré que ces deux anomalies graisseuses sont liées à une faiblesse musculaire et des risques métaboliques, il paraît pertinent d'intégrer au suivi des patients avec XLH une surveillance de ces deux points. Toutefois, notre étude préliminaire n'incluant qu'une dizaine de patient, une étude de plus grande envergure serait nécessaire pour confirmer ou infirmer ces résultats. Cette nouvelle analyse permettrait également d'approfondir la recherche de liens entre les différents symptômes du XLH ; le fait que les patients avec une infiltration graisseuse élevée présentent tous un *varus* sévère nous incitant tout particulièrement à étudier conjointement les altérations musculaires et les déformations osseuses dans cette pathologie.

IV - 4. Etude de la puissance musculaire

Méthode

Référence

Les données des patients avec XLH ont été comparées à la littérature (*Fricke et al. 2006, Veilleux et al. 2010, Sumnik et al. 2013*). La base de données de Sumnik *et al.* (2013) étant la plus complète dans les tranches d'âge qui nous intéressent, c'est celle que nous utiliserons par la suite.

Paramètres d'étude

Hauteur du saut

Il s'agit du déplacement maximal du centre de masse vers le haut au cours du saut.

Puissance du saut

C'est la puissance maximale mesurée lors de la phase d'impulsion, i.e. avant que les pieds décollent du sol. Ce paramètre est le produit des efforts au sol et de la vitesse du centre de masse. Il a été étudié à la fois sous format brut et normalisé par la masse du sujet.

Analyse statistique

Comme l'ont montré les études précédentes (*Fricke et al. 2006, Sumnik et al. 2013*), la puissance du saut dépend fortement de l'âge. Pour pouvoir comparer les deux populations entre elles plutôt que les sujets un à un, les z-scores, i.e. le nombre d'écart-types séparant la valeur des patients avec XLH de la moyenne du groupe de référence, ont été calculés en suivant la méthode décrite par Sumnik *et al.* (2013). Ces z-scores ont ensuite été comparés sous Matlab à l'aide des tests de Student ou de Wilcoxon-Mann-Whitney, selon leur distribution, le seuil significatif étant fixé à $p=0,05$. La normalité des distributions a été établie par le test de Lilliefors.

Résultats

Le Tableau 22 rassemble les valeurs moyennes, minimales et maximales pour les trois paramètres étudiés. Il indique également les z-scores et les p-values pour ces trois paramètres. On remarquera que les valeurs des patients avec XLH sont significativement plus petites que les valeurs de référence, aussi bien pour la hauteur du saut que pour la puissance brute et la puissance normalisée.

TABLEAU 22 : VALEURS DES PARAMETRES DU SAUT A DEUX PIEDS

Paramètre	XLH		Référence		Z-score		P-value
	Moy.	Etendue	Moy.	Etendue	Moy.	Etendue	
Hauteur (cm)	30	[15 : 44]	34	[25 : 45]	-0,85	[-4,5 : 1,5]	<0,001
Puissance (kW)	1,23	[0,54 : 2,52]	1,54	[0,75 : 2,49]	-1,38	[-4,7 : 0,9]	<0,001
Puissance* (W/kg)	32,6	[19,4 : 50,6]	39,2	[31,7 : 47,6]	-1,4	[-4,9 : 0,8]	<0,001

Le groupe de référence est issue de Sumnik et al. 2013 ; Puissance : puissance normalisée par la masse du sujet ; Z-score : nombre d'écart-types séparant la valeur des patients avec XLH de la moyenne du groupe de référence.*

IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte

La répartition du z-score est indiquée dans le Tableau 23.

TABLEAU 23 : REPARTITION DU Z-SCORE POUR LES PARAMETRES DU SAUT A DEUX PIEDS

Paramètre	Z-score				
	<-2	[-2 ; -1]	[-1 ; 1]	[1 ; 2]	>2
Hauteur (cm)	12%	21%	58%	9%	0%
Puissance (kW)	27%	40%	33%	0%	0%
Puissance* (W/kg)	27%	36%	37%	0%	0%

Z-score : nombre d'écart-types séparant la valeur des patients avec XLH de la moyenne du groupe de référence. ; Puissance : puissance normalisée par la masse du sujet*

Discussion

L'objectif de ce travail était de vérifier si nous retrouvions dans notre population d'étude la faiblesse musculaire évoquée dans la littérature (Aono *et al.* 2011, Veilleux *et al.* 2012, Skrinar *et al.* 2019). Pour les enfants ayant participé à l'étude IRM, nous voulions également voir si un lien entre les anomalies musculaires et la puissance musculaire apparaissait.

Les résultats que nous obtenons confirment la présence d'une faiblesse musculaire significative chez les enfants atteints de XLH ayant participé à l'étude mécanographique. On remarquera en effet que, pour tous les paramètres étudiés, les valeurs maximales sont similaires dans les deux populations mais que les valeurs minimales sont bien plus faibles dans la population d'enfants atteints de XLH ; et que les répartitions des z-scores pour les trois paramètres montrent que les patients ont une puissance diminuée dans plus de 60% des cas et une hauteur de saut diminuée dans plus de 30% des cas.

Dans leur étude, Veilleux *et al.* (2012) avait trouvé une puissance normalisée moyenne de 29,0 W/kg pour les patients atteints de XLH, la valeur de 32,6 W/kg que nous trouvons ici est plus élevée mais la conclusion reste la même. Cette différence de valeur pourrait être expliquée par la composition du groupe d'étude : Veilleux *et al.* (2012) ont inclus des enfants et des adultes parfois âgés, certains n'ont donc probablement pas été traités pendant leur enfance ; tandis que tous les enfants participant à notre étude sont actuellement sous traitement.

Concernant les huit enfants ayant participé à la fois à l'étude mécanographique et à l'étude de la géométrie et de la composition des muscles, on peut noter que le patient qui se distingue par une valeur d'IMAT faible et un volume musculaire important a une puissance musculaire normalisée élevée (z-score de 0,41). A l'inverse, les patients qui présentaient une infiltration graisseuse importante ou un volume musculaire diminué avaient une puissance musculaire normalisée faible (z-score entre -3,58 et -1,26).

En conclusion, cette étude de la puissance musculaire a permis de confirmer l'existence d'une faiblesse musculaire chez les patients atteints de XLH. Cette faiblesse musculaire semble être liée à la géométrie et à la composition des muscles. Une étude sur une plus grande cohorte serait nécessaire pour confirmer cette impression.

IV - 5. Synthèse

Cette étude est la première, à notre connaissance, à porter sur la caractérisation de la géométrie et de la composition tissulaire des muscles de la cuisse chez des enfants atteints de XLH.

Le travail présenté ici est une étude préliminaire, par définition il ne permet pas d'identifier et de quantifier clairement les anomalies géométriques des muscles dans le XLH car la taille de

IV - Analyse du système musculaire : étude d'une sous-cohorte

l'échantillon d'étude reste limitée. Néanmoins, ce travail permet de valider la pertinence des hypothèses d'atrophie musculaire et d'altération de la composition musculaire qui ont été proposées : les premiers résultats en géométrie dont nous disposons semblent en effet montrer une diminution systématique de la longueur musculaire ainsi qu'une diminution du volume musculaire pour plus de la moitié des muscles de la cuisse étudiée, et la caractérisation tissulaire indiquant une augmentation notable de l'IMAT et de l'infiltration graisseuse dans une partie des muscles de la cuisse.

Une deuxième limite de ce travail réside dans la composition du groupe d'étude. En n'incluant que des patients aptes à se mouvoir sans aide technique et n'ayant pas subi de chirurgie des membres inférieurs, nous nous sommes laissé la possibilité d'étudier les liens éventuels entre les déformations osseuses, la faiblesse musculaire et les anomalies géométriques des muscles. Néanmoins, nous avons exclu par la même occasion les patients les plus sévères. Elargir les critères d'inclusions pourrait permettre de mieux appréhender les anomalies géométriques musculaires et d'avoir une idée de la mesure dans laquelle ces anomalies peuvent se développer.

En conclusion, cette étude nous a permis d'ouvrir une nouvelle voie d'investigation concernant la faiblesse musculaire observée chez les enfants atteints de XLH : en plus des causes métaboliques identifiées *via* un modèle animal (*Pesta et al. 2016*), cette faiblesse semble pouvoir être expliquée par une modification de la géométrie et de la composition des muscles. En effet, il semble y avoir une concordance entre les patients présentant une faiblesse musculaire et ceux montrant des muscles dont la géométrie ou la composition est altérée. Le fait que la composition musculaire soit également liée à des risques métaboliques et l'observation montrant que les patients les plus touchés au niveau musculaire présentent tous un *varus* sévère sont autant d'arguments justifiant de poursuivre ce travail sur une plus large cohorte de patients. En effet, l'apport de connaissances sur ces deux sujets qui en résulteraient pourraient s'avérer utiles pour améliorer la prise en charge des patients avec XLH.

Synthèse Générale

Le rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X est une maladie rare du métabolisme du phosphate et du calcium touchant notamment au système musculosquelettique et à la fonction des membres inférieurs. Malgré l'importance de ces symptômes dans le quotidien des patients, les études sur le sujet sont rares et souvent limitées par le nombre de patients qu'elles ont pu rassembler ou par leur choix méthodologique.

Cette thèse avait pour principal objectif de proposer et valider un nouveau protocole d'évaluation quantitative et fonctionnelle du XLH et de son évolution durant la croissance au niveau des membres inférieurs. Le protocole proposé combinait des radiographies biplanes à de l'analyse quantifiée de la marche. Il a été utilisé pour suivre une cohorte de patients sur deux ans. Une analyse macroscopique des muscles a également été réalisée sur une cohorte réduite.

La première partie de cette thèse a porté sur l'étude tridimensionnelle du squelette. Dans un premier temps nous avons cherché à décrire quantitativement les déformations osseuses induites par le XLH. A l'issue de ce travail, nous avons constaté que les principales déformations concernent la diaphyse fémorale et que caractériser ces déformations permet à la fois de définir la sévérité de la maladie et le type de profil du patient. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'évolution des paramètres radiologiques sous les effets combinés du traitement et de la croissance. Il est ressorti de cette étude que les premiers angles à se normaliser sont les angles mécaniques. Il apparaît également que le fémur et le tibia évoluent dans la même mesure, bien que les déformations au niveau du fémur soient plus sévères ; cette constatation est cohérente avec le niveau d'action du traitement qui agit sur les quantités de calcium et de phosphate disponibles et non directement sur les os.

La deuxième partie de ce travail était consacrée à l'analyse quantifiée de la marche. Il ressort de cette étude que la marche des enfants avec XLH est principalement altérée dans le plan frontal, même si des altérations notables apparaissent dans les deux autres plans. Nous avons également observé que les déformations osseuses ont un impact sur la marche de ces enfants, en particulier la déformation en *varus*. La comparaison de nos résultats avec la littérature, nous permet de supposer que les altérations de la marche induites par le XLH sont plutôt liées à des déformations du système musculosquelettique et à des faiblesses musculaires qu'à une altération du contrôle neuromoteur. De même, la comparaison à la littérature suggère que les enfants avec XLH font appel à des mécanismes de compensation pour limiter l'effet des déformations osseuses sur la dynamique de la marche.

Une troisième partie était consacrée à l'analyse de la composition et de la géométrie musculaire. Cette étude préliminaire, inédite à notre connaissance, a permis de valider la pertinence des hypothèses d'atrophie musculaire et d'altération de la composition musculaire proposées. Concernant la géométrie, une diminution systématique de la longueur musculaire ainsi qu'une diminution du volume musculaire pour plus de la moitié des muscles de la cuisse étudiée ont en effet été observées. La caractérisation tissulaire, quant à elle, a fait apparaître une augmentation de l'infiltration grasseuse dans une partie des muscles de la cuisse ainsi qu'une augmentation systématique de l'IMAT. Ainsi, il semblerait que la faiblesse musculaire observée chez les enfants atteints de XLH ne s'explique pas uniquement par des causes métaboliques comme le suggéraient des études antérieures mais aussi par les caractéristiques macroscopiques des muscles.

Synthèse Générale

Les études séparées du squelette, de la marche et des muscles ont déjà permis de mieux appréhender les symptômes du XLH au niveau des membres inférieurs. Couplées, ces études permettent également de comprendre les interactions entre les muscles, les os et la marche. En couplant notamment l'analyse du squelette à celle de la marche, nous avons pu améliorer notre compréhension globale des symptômes musculosquelettiques et fonctionnels du XLH. De même l'analyse musculaire menée semble suggérer qu'il existe un lien entre les déformations osseuses et les altérations musculaires. Aller plus loin dans l'association des données sur le squelette, les muscles et la marche, via l'élaboration d'un modèle musculosquelettiques complet pourrait permettre d'améliorer encore notre connaissance des symptômes du XLH et notre compréhension des mécanismes qui les régissent.

Une autre piste d'amélioration de ce travail réside dans la simplification du protocole d'étude. L'option évaluée ici, bien qu'encore préliminaire, apparaît prometteuse : le système présente déjà une bonne précision de mesure pour les paramètres spatiotemporels ainsi qu'une partie des paramètres cinématiques et il est déjà plus abordable en termes de coût et de facilité d'utilisation.

En conclusion, ce travail a permis de quantifier pour la première fois les altérations du système musculosquelettique et les anomalies de marches des patients avec XLH. Il a également permis de mettre en avant les interactions entre les déformations osseuses et les anomalies de marche et de suggérer l'existence d'un lien entre les anomalies du squelette et des muscles. L'évolution des paramètres radiologiques a également pu être quantifiée. L'ensemble de ces informations pourrait s'avérer utile pour évaluer l'évolution des symptômes musculosquelettique au cours du temps sous les effets combinés d'un traitement et de la croissance, pour comparer les effets des différents traitements ou, dans les populations adultes, pour planifier les opérations chirurgicales.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Muscles de la hanche et leurs fonctions	13
Tableau 2 : Muscles de la cuisse et leurs fonctions	14
Tableau 3 : Muscles de la jambe et leurs fonctions	15
Tableau 4 : Etudes définissant des valeurs de référence pour les membres inférieurs et le bassin dans une population pédiatrique.....	25
Tableau 5 : Valeurs de références pour les paramètres du bassin.....	26
Tableau 6 : Valeurs de références pour les paramètres des membres inférieurs.....	26
Tableau 7 : Présentation des principaux sets de marqueurs utilisés chez les enfants	31
Tableau 8 : Synthèse des méthodes d'analyse des anomalies musculaires macroscopiques	39
Tableau 9 : Caractéristiques des patients XLH	44
Tableau 10 : Nom et emplacement des marqueurs anatomiques utilisés.....	46
Tableau 11 : Paramètres radiologiques du bassin et des membres inférieurs	51
Tableau 12 : Comparaison des paramètres radiologiques pour les populations XLH et contrôle	53
Tableau 13 : Moyenne des patients avec XLH et répartition par rapport au groupe contrôle à l'inclusion et au suivi	58
Tableau 14 : Moyennes et répartition des écarts entre l'inclusion et le suivi	60
Tableau 15 : Valeurs et répartition des paramètres spatiotemporels pour les patients avec XLH	69
Tableau 16 : Valeurs et répartition des paramètres cinématiques pour les patients avec XLH .	72
Tableau 17 : Valeurs et répartitions pour le déplacement et vitesse du centre de masse chez les enfants avec XLH et asymptomatiques.....	82
Tableau 18 : caractéristiques des populations avec XLH et asymptomatique	89
Tableau 19 : Liste des muscles étudiés	91
Tableau 20 : Valeurs de longueurs et de de volumes normalisés dans les populations XLH et contrôle.....	95
Tableau 21 : Valeurs d'IMAT et d'infiltration graisseuse dans les populations XLH et contrôle	98
Tableau 22 : Valeurs des paramètres du saut à deux pieds	102
Tableau 23 : Répartition du z-score pour les paramètres du saut à deux pieds	103

Liste des figures

Figure 1 : Plans et directions anatomiques.....	7
Figure 2 : Structure osseuse du pelvis.....	8
Figure 3 : Structures osseuses du fémur et du tibia.....	9
Figure 4 : Structure osseuse du pied.....	10
Figure 5 : Mouvements de la hanche.....	11
Figure 6 : Mouvements du genou.....	12
Figure 7 : Mouvement de la cheville.....	12
Figure 8 : Muscles de la hanche.....	13
Figure 9 : Muscles de la cuisse.....	14
Figure 10 : Muscles de la jambe.....	15
Figure 11 : Représentation schématique du cycle de marche.....	16
Figure 12 : Transmission héréditaire du XLH.....	18
Figure 13 : Exemples de symptômes dentaires et osseux du XLH.....	19
Figure 14 : Méthodes géométriques pour la détermination du modèle inertiel.....	32
Figure 15 : Paramètres cinématiques usuels.....	34
Figure 16 : Moments et puissances articulaires.....	35
Figure 17 : Illustration des quatre séquences obtenues avec le protocole Dixon (Dixon 1984).....	40
Figure 18 : Etapes de la méthode DPSO.....	41
Figure 19 : distinction des couches graisseuses.....	42
Figure 20 : Illustration de la salle d'acquisition.....	45
Figure 21: Set de marqueurs et position statique.....	46
Figure 22 : Illustration du saut bipodal.....	47
Figure 23 : Placement des patients dans la cabine EOS® et radiographies associées.....	47
Figure 24 : Illustration d'un essai de marche.....	48
Figure 25 : Etapes de reconstruction du squelette.....	49
Figure 26 : Paramètres du bassin et des membres inférieurs.....	50
Figure 27 : Diversité des déformations osseuses chez les enfants avec XLH.....	52
Figure 28 : Valeurs des paramètres du bassin des populations XLH et contrôle.....	54
Figure 29 : Valeurs des paramètres des membres inférieurs des populations XLH et contrôle.....	54
Figure 30 : Corrélations entre des paramètres radiologiques chez des sujets XLH et asymptomatiques.....	55
Figure 31 : Valeurs pour quatre paramètres à l'inclusion et au suivi.....	59
Figure 32 : Ecart entre l'inclusion et le suivi pour les paramètres des membres inférieurs.....	60
Figure 33 : Synthèse de l'évolution des paramètres radiologiques des membres inférieurs.....	61
Figure 34 : Illustration du suivi pour le patient n°1.....	62
Figure 35 : Illustration du suivi pour le patient n°2.....	62
Figure 36 : Recalage de l'enveloppe et des os à partir de radiographies EOS®.....	67
Figure 37 : Courbes des rotations pour les populations XLH et asymptomatique.....	70
Figure 38 : Courbes des rotations pour les trois sous-groupes de la population XLH classés selon l'angle fémoro-tibial et la population asymptomatique.....	73
Figure 39 : Corrélations entre l'angle fémoro-tibial et les paramètres cinématiques.....	74
Figure 40 : Rotations moyennes significativement différentes entre les sous-groupes de la population XLH classés selon leur torsion fémorale et la population asymptomatique.....	74
Figure 41 : Corrélations entre le GDI et l'angle fémoro-tibial.....	75
Figure 42 : Courbes des moments pour les populations XLH et asymptomatique.....	78

Figure 43 : Courbes des puissances pour les populations XLH et asymptomatique	79
Figure 44 : Courbes des moments et des puissances pour les trois sous-groupes de la population XLH classés selon l'angle fémoro-tibial et la population asymptomatique	79
Figure 45 : Déplacement et vitesse du centre de masse chez les enfants avec XLH et asymptomatiques.....	82
Figure 46 : Combinaison des systèmes d'acquisition Vicon et sans marqueur	85
Figure 47 : Visuels obtenus avec les deux paires de caméras et le système Vicon®	85
Figure 48 : acquisition réalisée à l'hôpital du Kremlin Bicêtre avec le système sans marqueur	87
Figure 49 : Exemple de reconstruction musculaire à partir d'acquisitions IRM	90
Figure 50 : Longueurs des muscles normalisées par la taille du sujet	92
Figure 51 : Longueurs des muscles rapportées à la taille du fémur	93
Figure 52 : Sections musculaires normalisées par le poids du sujet	93
Figure 53 : Volumes musculaires normalisés par la taille et le poids du sujet	94
Figure 54 : Part du volume musculaire de la cuisse représentée par chaque muscle.....	94
Figure 55 : IMAT chez les populations XLH et contrôle	99
Figure 56 : Infiltration graisseuse pour les muscles des loges antérieure et postérieure de la cuisse	99
Figure 57 : Infiltration graisseuse pour les muscles fessiers et adducteurs.....	100
Figure 58 : Illustrations de la variabilité interne au groupe XLH pour l'infiltration graisseuse	100

Références

- Adams, J (2018). “Radiology of Rickets and Osteomalacia” (chap.54) in *Vitamin D* (Fourth Edition). Academic Press: David Feldma, p. 975-1006
- Addison, O., Marcus, R. L., Lastayo, P. C., & Ryan, A. S. (2014). Intermuscular Fat: A Review of the Consequences and Causes. *International Journal of Endocrinology*, 2014, 34–36. <https://doi.org/10.1155/2014/309570>
- Akima, H., Yoshiko, A., Hioki, M., Kanehira, N., Shimaoka, K., Koike, T., ... Oshida, Y. (2015). Skeletal muscle size is a major predictor of intramuscular fat content regardless of age. *European Journal of Applied Physiology*, 115, 1627–1635. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3148-2>
- Amabile, C. (2016). Quantitative analysis and biomechanical modeling of the balance alteration during aging. Biomechanics [physics.med-ph]. Ecole nationale supérieure d'arts et métiers - ENSAM. <https://pastel.archives-ouvertes.fr/tel-01381264>
- Aono, Y., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., Shimada, T., Fujita, T., Yamashita, T., & Fukumoto, S. (2011). Anti-FGF-23 Neutralizing Antibodies Ameliorate Muscle Weakness and Decreased Spontaneous Movement of Hyp Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(4), 803–810. <https://doi.org/10.1002/jbmr.275>
- Armand, S. (2005). Analyse Quantifiée de la Marche : extraction de connaissances à partir de données pour l'aide à l'interprétation clinique de la marche digitigrade. Sciences du vivant [q-bio]. Université de Valenciennes et du Hainaut-Cambresis. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00010618>
- Assi, A. (2008). Analyse biomécanique des membres inférieurs chez l'enfant infirme moteur cérébral. Biomécanique. Ecole nationale supérieure d'arts et métiers - ENSAM.
- Assi, A., Chaibi, Y., Presedo, A., Dubousset, J., Ghanem, I., & Skalli, W. (2013). Three-dimensional reconstructions for asymptomatic and cerebral palsy children's lower limbs using a biplanar X-ray system: A feasibility study. *European Journal of Radiology*, 82(12), 2359–2364. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.07.006>
- Assi, A., Sauret, C., Massaad, A., Bakouny, Z., Pillet, H., Skalli, W., & Ghanem, I. (2016). Validation of hip joint center localization methods during gait analysis using 3D EOS imaging in typically developing and cerebral palsy children. *Gait & Posture*, 48, 30–35.
- Bailly, R., Lempereur, M., Pons, C., Houx, L., Thepaut, Matthias, Borotikar, B., Gross, R., & Brochard, S. (2021). 3-D lower extremity bone morphology in ambulant children with cerebral palsy and its relation to gait. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 64(3), 101254. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.03.001>
- Baker, R. (2003). ISB recommendation on definition of joint coordinate systems for the reporting of human joint motion-part I: ankle, hip and spine. *Journal of Biomechanics*, 36, 300–302.
- Baker, R., McGinley, J. L., Schwartz, M. H., Beynon, S., Rozumalski, A., Graham, H. K., & Tirosh, O. (2009). The Gait Profile Score and Movement Analysis Profile. *Gait & Posture*, 30, 265–269. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.05.020>
- Bakouny, Z., Assi, A., Yared, F., Khalil, N., Mansour, E., Yaacoub, J.-J., ... Ghanem, I. (2018). Combining acetabular and femoral morphology improves our understanding of the down syndrome hip. *Clinical Biomechanics*, 58(September 2017), 96–102. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2018.07.016>

Références

- Beerse, M., Henderson, G., Liang, H., Ajisafe, T., & Wu, J. (2019). Variability of spatiotemporal gait parameters in children with and without Down syndrome during treadmill walking. *Gait & Posture*, 68(November 2018), 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.11.032>
- Bell, L., Pedersen, R., & Brand, A. (1990). Comparison of the accuracy of several hip center location prediction methods. *Journal of Biomechanics*, 23(6), 617–621.
- Biltz, N. K., Collins, K. H., Shen, K. C., Schwartz, K., Harris, C. A., & Meyer, G. A. (2020). Infiltration of Intramuscular Adipose Tissue Impairs Skeletal Muscle Contraction. *Journal of Physiology*, 598(13), 2669–2683. <https://doi.org/10.1113/JP279595>
- Bonnet, X., Villa, C., Fodé, P., Lavaste, F., & Pillet, H. (2014). Mechanical work performed by individual limbs of transfemoral amputees during step-to-step transitions: Effect of walking velocity. *Journal of Engineering in Medicine*, 228(1), 60–66.
- Bouisset, S. & Maton, B. (1995) *Muscles, posture et mouvement : base et applications de la méthode électromyographique*. Paris : Hermann, 735 pages
- Brener, A., Lebenthal, Y., Cleper, R., Kapusta, L., & Zeitlin, L. (2021). Body composition and cardiometabolic health of pediatric patients with X-linked hypophosphatemia (XLH) under burosumab therapy. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 12, 1–10.
- Buehring, B., Krueger, D., Filder, E., Gangnon, R., Heiderscheid, B., & Binkley, N. (2015). Reproducibility of jumping mechanography and traditional measures of physical and muscle function in older adults. *Osteoporosis International*, 26(2), 819–825. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2983-z>
- Carpenter, T. O., Imel, E. A., Holm, I. A., Jan de Beur, S. M., & Insogna, K. (2011). A Clinician’s Guide to X-Linked Hypophosphatemia. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(7), 1381–1388. <https://doi.org/10.1002/jbmr.340.A>
- Carriero, A., Zavatsky, A., Stebbins, P. J., Theologis, T., & Shefelbine, S. J. (2009). Correlation Between Lower Limb Bone Morphology and Gait Characteristics in Children With Spastic Diplegic Cerebral Palsy. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 29(1), 73–79.
- Cavagna, G. A., & Margaria, R. (1966). Mechanics of walking’. *Journal of Applied Physiology*, 21(1), 271–278.
- Cavagna, G. A., & Kaneko, M. (1977). Mechanical work and efficiency in level walking and running. *Journal of Pediatrics*, 268, 467–481.
- Ceglia, L., & Harris, S. S. (2012). Vitamin D and Its Role in Skeletal Muscle. *Calcified Tissue International*, 95(September), 151–162. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9645-y>
- Chaibi, Y., Cresson, T., Aubert, B., Hausselle, J., Neyret, P., Hauger, O., ... Skalli, W. (2013). Fast 3D reconstruction of the lower limb using a parametric model and statistical inferences and clinical measurements calculation from biplanar X-rays. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 15(5), 457–466.
- Chaudry, O., Friedberger, A., Grimm, A., Uder, M., Nagel, A. M., Kemmler, W., & Engelke, K. (2021). Segmentation of the fascia lata and reproducible quantification of intermuscular adipose tissue (IMAT) of the thigh. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 34(3), 367–376. <https://doi.org/10.1007/s10334-020-00878-w>

Références

- Cheng, C., Chen, H., Chen, C., Lee, C., & Chen, C. (2000). Segment inertial properties of Chinese adults determined from magnetic resonance imaging. *Clinical Biomechanics*, *15*, 559–566.
- Cheung, M., Roschger, P., Klaushofer, K., Veilleux, L., Roughley, P., Glorieux, F. H., & Rauch, F. (2013). Cortical and Trabecular Bone Density in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(5), 954–961. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4133>
- Chong, R. K. Y., Chastan, N., Welter, M., & Do, M. (2009). Neuroscience Letters Age-related changes in the center of mass velocity control during walking. *Neuroscience Letters*, *458*, 23–27. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.04.022>
- Connor, C. M. O., Thorpe, S. K., Malley, M. J. O., & Vaughan, C. L. (2007). Automatic detection of gait events using kinematic data. *Gait & Posture*, *25*, 469–474. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2006.05.016>
- Courvoisier, A., Vialle, R., & Skalli, W. (2014). EOS 3D Imaging: assessing the impact of brace treatment in adolescent idiopathic scoliosis. *Expert Review of Medical Devices*, *11*(1), 1–3.
- Davis III, R. B., Ounpuu, S., Tyburski, D., & Gage, J. R. (1991). A gait analysis data collection and reduction technique. *Human Movement Science*, *10*, 575–587.
- De Leva, P. (1996). Adjustements to Zatsiorsky-Seluyanov's segment inertia parameters. *Journal of Biomechanics*, *29*(9), 1223–1230.
- Della Croce, U., Leardini, A., Chiari, L., & Cappozzo, A. (2005). Human movement analysis using stereophotogrammetry Part 4: assessment of anatomical landmark misplacement and its effects on joint kinematics. *Gait & Posture*, *21*, 226–237. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2004.05.003>
- Delmonico, M. J., Harris, T. B., Visser, M., Park, S. W., Conroy, M. B., Velasquez-mieyer, P., ... Goodpaster, B. H. (2009). Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *90*(6), 1579–1585. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28047>.INTRODUCTION
- Deluca, P. A., Davis III, R. B., Ounpuu, S., Rose, S., & Sirkin, R. (1997). Alterations in surgical decision making in patients with cerebral palsy based on three-dimensional gait analysis. *Journal of Pediatric Orthopedics*, *17*(5), 608-614.
- Dempster, W. T. (1955). *Space Requirements of the seated operator geometrical, kinematic, and mechanical aspects of the body with special reference to the limbs*. Wright Patterson Air Force Base, Ohio.
- Deschênes, S., Charron, G., Beaudoin, G., Labelle, H., Dubois, J., Miron, M., & Parent, S. (2010). Diagnostic Imaging of Spinal Deformities Reducing Patients Radiation Dose With a New Slot-Scanning. *Spine*, *35*(9), 989–994.
- Dixon, T. W. (1984). Simple Proton Spectroscopic Imaging. *Radiology*, *153*(1), 189–194.
- Dobson, F., Morris, M. E., Baker, R., & Graham, H. K. (2007). Gait classification in children with cerebral palsy : A systematic review. *Gait & Posture*, *25*, 140–152. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2006.01.003>
- Doriot, N., & Chèze, L. (2004). A Three-Dimensional Kinematic and Dynamic Study of the Lower Limb During the Stance Phase of Gait Using an Homogeneous Matrix Approach. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, *51*(1), 21–27.

Références

- Dufour, M. (2007) *Anatomie de l'appareil locomoteur, tome 1 : Membre inférieur* (ed. 2). 481 pages
- Dubousset, J., Charpak, G., Dorion, I., Skalli, W., Lavaste, F., Deguise, J., ... Ferey, S. (2005). Une nouvelle imagerie ostéo-articulaire basse dose en position debout : le système EOS. *Radioprotection*, 40(2), 245–255. <https://doi.org/10.1051/radiopro>
- Dumas, R., Cheze, L., & Verriest, J. (2007). Adjustments to McConville et al. and Young et al. body segment inertial parameters. *Journal of Biomechanics*, 40, 543–553. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2006.02.013>
- Eriksson, M., Bartonek, Å., Pontén, E., & Gutierrez-farewik, E. M. (2015). Gait dynamics in the wide spectrum of children with arthrogyriposis: a descriptive study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9(16), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12891-015-0834-5>
- Erlandson, M. C., Lorbergs, A. L., Mathur, S., & Cheung, A. M. (2016). Muscle analysis using pQCT, DXA and MRI. *European Journal of Radiology*, 85(8), 1505–1511. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.03.001>
- Felici, F., & Del Vecchio, A. (2020). Surface Electromyography: What Limits Its Use in Exercise and Sport Physiology? *Frontiers in Neurology*, 11(November), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.578504>
- Feng, J., Pierce, R., Do, K. P., & Aiona, M. (2014). Motion of the center of mass in children with spastic hemiplegia: balance, energy transfer, and work performed by the affected leg vs. the unaffected leg. *Gait & Posture*, 39(1), 570–576. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.09.009>
- Ferrero, E. (2019). La scoliose lombaire dégénérative – Relation entre la clinique, la statique rachidienne, la dégénérescence discale et musculo-ligamentaire : analyse tridimensionnelle par la stéréoradiographie, l'imagerie par résonance magnétique et la tomodynamométrie. Médecine humaine et pathologie. Ecole nationale supérieure d'arts et métiers – ENSAM. <https://pastel.archives-ouvertes.fr/tel-02056377>
- Ferrari, A., Benedetti, M. G., Pavan, E., Frigo, C., Bettinelli, D., Rabuffetti, M., ... Leardini, A. (2008). Quantitative comparison of five current protocols in gait analysis. *Gait & Posture*, 28, 207–216. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2007.11.009>
- Fricke, O., Weidler, J., Tuttlewski, B., & Schoenau, E. (2006). Mechanography — A New Device for the Assessment of Muscle Function in Pediatrics. *Pediatric Research*, 59(1), 46–49. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000191580.07644.1c>
- Gaumétou, E., Quijano, S., Ilharreborde, B., Presedo, A., Thoreux, P., Mazda, K., & Skalli, W. (2014). EOS analysis of lower extremity segmental torsion in children and young adults. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 100(1), 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2013.09.010>
- Gheno, R., Nectoux, E., Herbaux, B., Baldisserotto, M., Glock, L., Cotten, A., & Boutry, N. (2012). Three-dimensional measurements of the lower extremity in children and adolescents using a low-dose biplanar X-ray device. *European Radiology*, 22, 765–771. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2308-y>
- Girgis, C. M., Clifton-bligh, R. J., Hamrick, M. W., Holick, M. F., & Gunton, J. E. (2013). The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metabolism. *Endocrine Reviews*, 34(1), 33–83. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1012>
- Gizard, A., Rothenbuhler, A., Pejin, Z., Finidori, G., Glorion, C., de Billy, B., ... Wicart, P. (2017). Outcomes of orthopedic surgery in a cohort of 49 patients with X-linked

Références

- hypophosphatemic rickets (XLHR). *Endocrine Connections*, 6, 566–573.
<https://doi.org/10.1530/EC-17-0154>
- Glorieux, F. H., Chabot, G., & Tau, C. (1991). Familial Hypophosphatemic Rickets: Pathophysiology and Medical Management. *Rickets*, 21(5).
- Goodpaster, B. H., Thaete, F. L., & Kelley, D. E. (2000). Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus 1 – 3. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(4), 885–892.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/71.4.885>
- Goodpaster, B. H., Kelley, D. E., Thaete, F. L., He, J., & Ross, R. (2000). Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 104–110.
<https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.104>
- Gorgey, A. S., & Dudley, G. A. (2008). Spasticity may defend skeletal muscle size and composition after incomplete spinal cord injury. *Spinal Cord*, 46, 96–102.
<https://doi.org/10.1038/sj.sc.3102087>
- Gottschalk, H. P., Karol, L. A., & Jeans, K. A. (2010). Gait Analysis of Children Treated for Moderate Clubfoot With Physical Therapy Versus the Ponseti Cast Technique. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 30(3), 235–239.
- Goujon, H., Bonnet, X., Sautreuil, P., Maurisset, M., Darmon, I., Fode, P., & Lavaste, F. (2006). A functional evaluation of prosthetic foot kinematics during lower-limb amputee gait. *Prosthetics and Orthotics International*, 30(2), 213–223.
<https://doi.org/10.1080/03093640600805134>
- Grimby, G., Kvist, H., & Grangdrd, U. (1996). Reduction in Thigh Muscle Cross-Sectional Area and Strength in a 4-Year Follow-Up in Late Polio. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 77(October), 1044–1048.
- Gupta, P., Gupta, V., Patil, B., & Verma, V. (2020). Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma Angular deformities of lower limb in children: Correction for whom, when and how? *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 11(2), 196–201.
<https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.01.008>
- Haffner, D., Emma, F., Eastwood, D. M., Duplan Biosse, M., Bacchetta, J., Schnabel, D., ... Linglart, A. (2019). Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nature Reviews Nephrology*, 15(July).
<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>
- Hamme, A. Van, Habachi, A. El, Samson, W., Dumas, R., Chèze, L., & Dohin, B. (2015). Gait parameters database for young children: The influences of age and walking speed. *Clinical Biomechanics*, 30(6), 572–577.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2015.03.027>
- Hamrick, M. W., McGee-Lawrence, M. E., & Frechette, D. M. (2016). Fatty infiltration of Skeletal Muscle: Mechanisms and Comparisons with Bone Marrow Adiposity. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 69–76. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00069>
- Hardy, D. C., Murphy, W. A., Siegel, B. A., Reid, I. R., & Whyte, M. P. (1989) X-linked hypophosphatemia in adults: prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features. *Radiology*, 171(2), 403-414
- Harrington, M. E., Zavatsky, A. B., Lawson, S. E. M., Yuan, Z., & Theologis, T. N. (2007). Prediction of the hip joint centre in adults, children, and patients with cerebral palsy based

Références

- on magnetic resonance imaging. *Journal of Biomechanics*, *40*, 595–602.
<https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2006.02.003>
- Harrison, J. E., Cumming, A., Fornasier, V., Fraser, D., Kooh, S. W., & McNeill, K. G. (1976). Increased Bone Mineral Content in Young Adults With Familial Hypophosphatemic Vitamin D Refractory Rickets. *Metabolism*, *25*(1), 33–40.
- Hatze, H. (1980). A mathematical model for the computational determination of parameter values of anthropomorphic segments. *Journal of Biomechanics*, *13*, 833–843.
- Hayot, C., Sakka, S., & Lacouture, P. (2013). Contribution of the six major gait determinants on the vertical center of mass trajectory and the vertical ground reaction force. *Human Movement Science*, *32*(2), 279–289. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2012.10.003>
- Herssens, N., Verbecque, E., Halleman, A., Vereeck, L., Rompaey, V. Van, & Saeys, W. (2018). Do spatiotemporal parameters and gait variability differ across the lifespan of healthy adults? A systematic review. *Gait & Posture*, *64*(June), 181–190.
<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.06.012>
- Hof, A. L. (1996). Scaling gait data to body size. *Gait & Posture*, *4*, 222–223.
- Hof, A. L., Van Bockel, R. M., Schoppen, T., & Postema, K. (2007). Control of lateral balance in walking: Experimental findings in normal subjects and above-knee amputees. *Gait & Posture*, *25*, 250–258. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2006.04.013>
- Houdijk, H., Pollmann, E., Groenewold, M., Wiggerts, H., & Polomski, W. (2009). The energy cost for the step-to-step transition in amputee walking. *Gait & Posture*, *30*, 35–40.
<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.02.009>
- Insogna, K. L., Briot, K., Imel, E. A., Kamenick, P., Ruppe, M. D., Portale, A. A., ... Carpenter, T. O. (2018). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial Evaluating the Efficacy of Burosumab, an Anti-FGF23 Antibody, in Adults With X-Linked Hypophosphatemia: Week 24 Primary Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, *33*(8), 1383–1393. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3475>
- Jacob, S., Machann, J., Rett, K., Brechtel, K., Volk, A., Renn, W., ... Häring, H. (1999). Association of Increased Intramyocellular Lipid Content With Insulin Resistance in Lean Nondiabetic Offspring of Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes*, *48*, 1113–1119.
- Jensen, R. K. (1989). Change in segment inertia proportions between 4 and 20 years. *Journal of Biomechanics*, *22*(617), 529–536.
- Johnson, D. L., Miller, F., Subramanian, P., & Modlesky, C. M. (2009). Adipose Tissue Infiltration of Skeletal Muscle in Children with. *Journal of Pediatrics*, *154*, 715–720.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.10.046>
- Jolivet, E., Daguet, E., Pomeroy, V., Bonneau, D., Laredo, J. D., & Skalli, W. (2008). Volumetric patient-specific reconstruction of muscular system based on a reduced dataset of medical images. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, *11*(3), 281–290. <https://doi.org/10.1080/10255840801959479>
- Kadaba, M. P., Ramakrishnan, H. K., Wootten, M. E., Gainey, J., Gorton, G., & Cochran, G. V. B. (1989). Repeatability of Kinematic, Kinetic, and Electromyographic Data in Normal Adult Gait. *Journal of Orthopaedic Research*, *7*, 849–860.
- Kainz, H., Carty, C. P., Modenese, L., Boyd, R. N., & Lloyd, D. G. (2015). Estimation of the hip joint centre in human motion analysis: A systematic review. *Clinical Biomechanics*, *30*(4), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2015.02.005>

Références

- Kainz, H., Graham, D., Edwards, J., Walsh, H. P. J., Maine, S., Boyd, R. N., ... Carty, C. P. (2017). Reliability of four models for clinical gait analysis. *Gait & Posture*, 54(April), 325–331. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2017.04.001>
- Kamina, P. (2009) *Anatomie Clinique, tome 1 : Anatomie générale – membres* (ed. 4). France : Maloine. 575 pages.
- Kapandji, A. I. (2007). « Membre inférieur » dans *Physiologie articulaire* (ed. 5). Paris : Maloine, 270 pages
- Karunaratne, A., Boyde, A., Esapa, C. T., Hiller, J., Terrill, N. J., Brown, S. D. M., ... Gupta, H. S. (2013). Symmetrically reduced stiffness and increased extensibility in compression and tension at the mineralized fibroblast level in rachitic bone. *Bone*, 52(2), 689–698. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.10.029>
- Kristiansen, L. P., Gunderson, R. B., Steen, H., & Reikeras, O. (2001). The normal development of tibial torsion. *Skeletal Radiology*, 30, 519–522.
- Lambert, A. S., & Linglart, A. (2018). Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(4), 455–476. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.05.009>
- Lambert, A., Zhukouskaya, V., Rothenbuhler, A., & Linglart, A. (2019). X-linked hypophosphatemia: Management and treatment prospects. *Joint Bone Spine*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.01.012>
- Lampe, R., Grassl, S., Gerdesmeyer, L., Mitternacht, J., & Gradinger, R. (2006). MRT-measurements of muscle volumes of the lower extremities of youths with spastic hemiplegia caused by cerebral palsy. *Brain & Development*, 28, 500–506. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2006.02.009>
- Langlais, T., Vergari, C., Rougereau, G., Gajny, L., Assi, A., Ghanem, I., ... Skalli, W. (2021). Balance, barycentremetry and external shape analysis in idiopathic scoliosis: What can the physician expect from it? *Medical Engineering and Physics*, 94(March), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2021.06.004>
- Larsson, E. C., Aaro, S. I., Normelli, H. C. M., & Öberg, B. E. (2005). Long-Term Follow-up of Functioning After Spinal Surgery in Patients With Neuromuscular Scoliosis. *Spine*, 30(19), 2145–2152.
- Leardini, A., Cappozzo, A., Catani, F., Toksvig-larsen, S., Petitto, A., Sforza, V., ... Giannini, S. (1999). Validation of a functional method for the estimation of hip joint centre location. *Journal of Biomechanics*, 32, 99–103.
- Leardini, A., Sawacha, Z., Paolini, G., Ingrosso, S., Nativo, R., & Benedetti, M. G. (2007). A new anatomically based protocol for gait analysis in children. *Gait & Posture*, 26, 560–571. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2006.12.018>
- Lempicki, M., Rothenbuhler, A., Merzoug, V., Franchi-Abell, S., Chaussain, C., Adamsbaum, C., & Linglart, A. (2017). Magnetic Resonance Imaging Features as Surrogate Markers of X-Linked Hypophosphatemic Rickets Activity. *Hormone Research in Paediatrics*, 87, 244–253. <https://doi.org/10.1159/000464142>
- Lin, Y., Gfoehler, M., & Pandey, M. G. (2014). Quantitative evaluation of the major determinants of human gait. *Journal of Biomechanics*, 47(6), 1324–1331. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.02.002>

Références

- Linglart, A., Biosse-duplan, M., Briot, K., Chaussain, C., Esterle, L., Guillaume-Czitrom, S., ... Harvenget, P. (2014). Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine Connections*, 13–30. <https://doi.org/10.1530/EC-13-0103>
- Liu, M., Chino, N., & Ishihara, T. (1993). Muscle Damage Progression in Duchenne Muscular Dystrophy Evaluated by a New Quantitative Computed Tomography Method. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 74(May).
- Lund, H., Christensen, L., Savnik, A., Boesen, J., Banneskiold-Samsøe, B., & Bliddal, H. (2002). Volume estimation of extensor muscles of the lower leg based on MR imaging. *European Radiology*, 12, 2982–2987. <https://doi.org/10.1007/s00330-002-1334-1>
- Mac-thiong, J., Labelle, H., & Roussouly, P. (2011). Pediatric sagittal alignment. *European Spine Journal*, 20, 586–590. <https://doi.org/10.1007/s00586-011-1925-0>
- Makitie, O., Doria, A., Kooh, S. W., Cole, W. G., Daneman, A., & Sochett, E. (2003). Early Treatment Improves Growth and Biochemical and Radiographic Outcome in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), 3591–3597. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030036>
- Malloggi, C., Rota, V., Catino, L., Malfitano, C., Scarano, S., Soranna, D., ... Tesio, L. (2019). Three-dimensional path of the body centre of mass during walking in children: an index of neural maturation. *International Journal of Rehabilitation Research*, 42, 112–119. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000345>
- Malt, M. A., Aarli, A., Bard, B., & Fevang, J. M. (2016). Correlation between the Gait Deviation Index and gross motor function (GMFCS level) in children with cerebral palsy. *Journal of Children's Orthopaedics*, 10(3), 261–266. <https://doi.org/10.1007/s11832-016-0738-4>
- Manini, T. M., Clark, B. C., Nalls, M. A., Goodpaster, B. H., Ploutz-snyder, L. L., & Harris, T. B. (2007). Reduced physical activity increases intermuscular adipose tissue in healthy young adults. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(2), 377–384.
- Massaad, A., Assi, A., Bakouny, Z., Bizdikian, J. A., Skalli, W., & Ghanem, I. (2019). Alterations of treatment-naïve pelvis and thigh muscle morphology in children with cerebral palsy. *Journal of Biomechanics*, 82, 178–185. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.10.022>
- Massaad, A., Assi, A., Bakouny, Z., Sauret, C., Khalil, N., Skalli, W., & Ghanem, I. (2016). Three-dimensional evaluation of skeletal deformities of the pelvis and lower limbs in ambulant children with cerebral palsy. *Gait & Posture*, 49, 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.06.029>
- Mcginley, J. L., Baker, R., Wolfe, R., & Morris, M. E. (2009). The reliability of three-dimensional kinematic gait measurements : A systematic review. *Gait & Posture*, 29, 360–369. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2008.09.003>
- Mcmulkin, M. L., & Macwilliams, B. A. (2008). Intersite variations of the Gillette Gait Index. *Gait & Posture*, 28, 483–487. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2008.03.002>
- Meyrignac, O., Moreno, R., Baunin, C., Vial, J., Accadbled, F., Sommet, A., ... Sans, N. (2015). Low-dose biplanar radiography can be used in children and adolescents to accurately assess femoral and tibial torsion and greatly reduce irradiation. *European Radiology*, 25, 1752–1760. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3560-8>
- Mindler, G. T., Kranzl, A., Stauffer, A., Haeusler, G., Ganger, R., & Raimann, A. (2020). Disease-specific gait deviations in pediatric patients with X-linked hypophosphatemia. *Gait & Posture*, 81(April), 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.07.007>

Références

- Minetti, A. E., Cisotti, C., & Mian, O. S. (2011). The mathematical description of the body centre of mass 3D path in human and animal locomotion. *Journal of Biomechanics*, *44*(8), 1471–1477. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.03.014>
- Moal, B., Raya, J., Jolivet, E., Schwab, F., Blondel, B., Lafage, V., & Skalli, W. (2015). Validation of 3D spino-pelvic muscle reconstructions based on dedicated MRI sequences for fat-water quantification. *IRBM*, *36*, 119–127.
- Molloy, M., Mcdowell, B. C., Kerr, C., & Cosgrove, A. P. (2010). Further evidence of validity of the Gait Deviation Index. *Gait & Posture*, *31*(4), 479–482. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2010.01.025>
- Morse, C. I., Degens, H., & Jones, D. A. (2007). The validity of estimating quadriceps volume from single MRI cross-sections in young men. *European Journal of Applied Physiology*, *100*, 267–274. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0429-4>
- Neptune, R. R., Zajac, F. E., & Kautz, S. A. (2004). Muscle force redistributes segmental power for body progression during walking. *Gait & Posture*, *19*, 194–205. [https://doi.org/10.1016/S0966-6362\(03\)00062-6](https://doi.org/10.1016/S0966-6362(03)00062-6)
- Nérot, A., Choisne, J., Amabile, C., Travert, C., Pillet, H., Wang, X., & Skalli, W. (2015). A 3D reconstruction method of the body envelope from biplanar X-rays: Evaluation of its accuracy and reliability. *Journal of Biomechanics*, *48*(16), 4322–4326. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.10.044>
- Ogawa, M., Lester, R., Akima, H., & Gorgey, A. S. (2017). Quantification of intermuscular and intramuscular adipose tissue using magnetic resonance imaging after neurodegenerative disorders. *Neural Regeneration Research*, *12*(12), 2100–2105. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.221170>
- Oliveri, M. B., Cassinelli, H., Bergada, C., & Mautalen, C. A. (1991). Bone mineral density of the spine and radius shaft in children with X-linked rickets (XLH). *Bone and Mineral*, *12*, 91–100.
- Orgiu, S., Lafortuna, C. L., Rastelli, F., Cadioli, M., Falini, A., & Rizzo, G. (2016). Automatic Muscle and Fat Segmentation in the Thigh From T1-Weighted MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, *43*(3), 601–610. <https://doi.org/10.1002/jmri.25031>
- Pataky, T. C., Robinson, M. A., & Vanrenterghem, J. (2013). Vector field statistical analysis of kinematic and force trajectories. *Journal of Biomechanics*, *46*(14), 2394–2401. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.07.031>
- Pataky, T. C., Robinson, M. A., & Vanrenterghem, J. (2016). Region-of-interest analyses of one- dimensional biomechanical trajectories: bridging 0D and 1D theory, augmenting statistical power. *PeerJ*, 1–12. <https://doi.org/10.7717/peerj.2652>
- Passmore, E., Graham, H. K., & Sangeux, M. (2018). Defining the medial-lateral axis of the femur: Medical imaging, conventional and functional calibration methods lead to differences in hip rotation kinematics for children with torsional deformities. *Journal of Biomechanics*, *69*, 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2018.01.018>
- Perry, J. (1992) *Gait analysis normal and pathological function*. Thorofare: Slack, 524 pages
- Pesta, D. H., Tsigiotis, D. N., Befroy, D. E., Caballero, D., Jurczak, M. J., Rahimi, Y., ... Shulman, G. I. (2016). Hypophosphatemia promotes lower rates of muscle ATP synthesis. *FASEB Journal*, *30*(10), 3378–3387. <https://doi.org/10.1096/fj.201600473R>
- Pillen, S., & Van Alfen, N. (2011). Skeletal muscle ultrasound. *Neurological Research*, *33*(10), 1016–1024. <https://doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000010>

Références

- Pillet, H., Bonnet, X., Lavaste, F., & Skalli, W. (2010). Evaluation of force plate-less estimation of the trajectory of the centre of pressure during gait. Comparison of two anthropometric models. *Gait & Posture*, *31*, 147–152. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.09.014>
- Pillet, H., Sangeux, M., Hausselle, J., El Rachkidi, R., & Skalli, W. (2014). A reference method for the evaluation of femoral head joint center location technique based on external markers. *Gait & Posture*, *39*, 655–658. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.08.020>
- Prior, S. J., Joseph, L. J., Brandauer, J., Katznel, L. I., Hagberg, J. M., & Ryan, A. S. (2007). Reduction in Midthigh Low-Density Muscle with Aerobic Exercise Training and Weight Loss Impacts Glucose Tolerance in Older Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *92*(3), 880–886. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2113>
- Quijano, S., Serrurier, A., Aubert, B., Laporte, S., Thoreux, P., & Skalli, W. (2013). Three-dimensional reconstruction of the lower limb from biplanar calibrated radiographs. *Medical Engineering and Physics*, *35*(12), 1703–1712. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2013.07.002>
- Rampal, V., Hausselle, J., Thoreux, P., Wicart, P., & Skalli, W. (2013). Three-dimensional Morphologic Study of the Child's Hip: Which Parameters Are Reproducible? *Clinical Orthopaedics and Related Research*, *471*, 1343–1348. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2660-5>
- Rampal, V., Rohan, P.-Y., Assi, A., Ghanem, I., Rosello, O., Simon, A.-L., ... Wicart, P. (2018). Lower-limb lengths and angles in children older than six years: Reliability and reference values by EOS stereoradiography. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, *104*(3), 389–395. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2017.10.007>
- Rampal, V., Rohan, P., Pillet, H., Bonnet-lebrun, A., Fonseca, M., Desailly, E., ... Skalli, W. (2020). Combined 3D analysis of lower-limb morphology and function in children with idiopathic equinovarus clubfoot: A preliminary study. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, *106*(7), 1333–1337. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2019.11.013>
- Roskopf, A. B., Ramseier, L. E., Sutter, R., Pfirrmann, C. W. A., & Buck, F. M. (2014). Femoral and tibial torsion measurement in children and adolescents: comparison of 3D models based on low-dose biplanar radiography and low-dose CT. *American Journal of Roentgenology*, (March), 285–291. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11103>
- Rota, V., Perucca, L., Simone, A., & Tesio, L. (2011). Walk ratio (step length / cadence) as a summary index of neuromotor control of gait: application to multiple sclerosis. *International Journal of Rehabilitation Research*, *34*(3), 265–269. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e328347be02>
- Rothenbuhler, A., Esterle, L., Gueorguieva, I., Salles, J., Mignot, B., Colle, M., & Linglart, A. (2017). Two-year recombinant human growth hormone (rhGH) treatment is more effective in pre-pubertal compared to pubertal short children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Growth Hormone & IGF Research*, *36*, 11–15. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.08.001>
- Rothenbuhler, A., Schnabel, D., Högl, W., & Linglart, A. (2020). Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH). *Metabolism*, *103S*. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.03.009>
- Ryan, A. S., Buscemi, A., Forrester, L., Hafer-Macko, C. E., & Ivey, F. M. (2011). Atrophy and Intramuscular Fat in Specific Muscles of the Thigh: Associated Weakness and

Références

- Hyperinsulinemia in Stroke Survivors. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 25(9), 865–872. <https://doi.org/10.1177/1545968311408920>. Atrophy
- Sabharwal, S., Zhao, C., & Edgar, M. (2008). Lower Limb Alignment in Children Reference Values Based on a Full-Length Standing Radiograph. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 28(7), 740–746.
- Salenius, P., & Vankka, E. (1975). The development of the tibiofemoral angle in children The Development in Children. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 57-A(2), 259–261.
- Samara, A., Ventura, E. E., Alfadda, A. A., & Goran, M. I. (2012). Use of MRI and CT for fat imaging in children and youth: what have we learned about obesity, fat distribution and metabolic disease risk? *Obesity Reviews*, (2), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.00994.x>
- Samson, W., Hamme, A. Van, Desroches, G., Dohin, B., Dumas, R., & Chèze, L. (2013). Biomechanical maturation of joint dynamics during early childhood: Updated conclusions. *Journal of Biomechanics*, 46(13), 2258–2263. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.06.017>
- Sangeux, M., Pillet, H., & Skalli, W. (2014). Which method of hip joint centre localisation should be used in gait analysis? *Gait & Posture*, 40, 20–25. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.01.024>
- Saraff, V., Schneider, J., Colleselli, V., Ruepp, M., Rauchenzauner, M., Neururer, S., ... Högler, W. (2015). Sex-, age-, and height-specific reference curves for the 6-min walk test in healthy children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*, 174, 837–840. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2454-8>
- Sauret, C., Pillet, H., Skalli, W., & Sangeux, M. (2016). On the use of knee functional calibration to determine the medio-lateral axis of the femur in gait analysis: Comparison with EOS biplanar radiographs as reference. *Gait & Posture*, 50, 180–184. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.09.008>
- Schubert, L., & Deluca, H. F. (2010). Hypophosphatemia is responsible for skeletal muscle weakness of vitamin D deficiency. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 500(2), 157–161. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.05.029>
- Schutte, L. M., Narayanan, U., Stout, J. L., Selber, P., Gage, J. R., & Schwartz, M. H. (2000). An index for quantifying deviations from normal gait. *Gait & Posture*, 11, 25–31.
- Schwartz, M. H., & Rozumalski, A. (2008). The gait deviation index: A new comprehensive index of gait pathology. *Gait & Posture*, 28, 351–357. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2008.05.001>
- Schwartz, M. H., Rozumalski, A., & Trost, J. P. (2008). The effect of walking speed on the gait of typically developing children. *Journal of Biomechanics*, 41, 1639–1650. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.03.015>
- Scorcelletti, M., Reeves, N. D., Rittweger, J., & Ireland, A. (2020). Femoral anteversion: significance and measurement. *Journal of Anatomy*, 237(5), 811–826. <https://doi.org/10.1111/joa.13249>
- Siegler, S., Liu, W. Inverse dynamics in human locomotion. dans Allard, P., Cappozzo, A., Lundberg, A., Vaughan, C.L. (1997) *Three-dimensional Analysis of Human Locomotion*. Wiley : New York. 191–209.

Références

- Simon, S. R. (2004). Quantification of human motion: gait analysis — benefits and limitations to its application to clinical problems. *Journal of Biomechanics*, *37*, 1869–1880. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.02.047>
- Sharma, L., Lou, C., Cahue, S., & Dunlop, D. D. (2000). The mechanism of the effect of obesity in knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, *43*(3), 568–575.
- Skrinar, A., Dvorak-ewell, M., Evins, A., Macica, C., Linglart, A., Imel, E. A., ... Martin, J. S. (2019). The Lifelong Impact of X-Linked Hypophosphatemia: Results From a Burden of Disease Survey. *Journal of the Endocrine Society*, *3*(November 2018), 1321–1334. <https://doi.org/10.1210/je.2018-00365>
- Stief, F., Böhm, H., Ebert, C., Döderlein, L., & Meureur, A. (2014). Effect of compensatory trunk movements on knee and hip joint loading during gait in children with different orthopedic pathologies. *Gait & Posture*, *39*, 859–864. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2013.11.012>
- Strutzenberger, G., Alexander, N., De Asha, A., Schwameder, H., & Barnett, C. T. (2019). Does an inverted pendulum model represent the gait of individuals with unilateral transfemoral amputation while walking over level ground? *Prosthetics and Orthotics International*, *43*(2), 221–226. <https://doi.org/10.1177/0309364618796847>
- Südhoff, I. (2007). Modélisation géométrique et mécanique personnalisée de l'appareil locomoteur. Sciences de l'ingénieur [physics]. Arts et Métiers ParisTech, <https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00003222>
- Südhoff, I., De Guise, J. A., Nordez, A., Jolivet, E., Bonneau, D., Khoury, V., & Skalli, W. (2009). 3D-patient-specific geometry of the muscles involved in knee motion from selected MRI images. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *47*, 579–587. <https://doi.org/10.1007/s11517-009-0466-8>
- Sumnik, Z., Matyskova, J., Hlavka, Z., Durdilova, L., Soucek, O., & Zemkova, D. (2013). Reference data for jumping mechanography in healthy children and adolescents aged 6-18 years. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, *13*(3), 297–311.
- Sutherland, D. H., Olshen, R., Cooper, L., Wyatt, M., Leach, J., Mubarak, S., & Schultz, P. (1981). The Pathomechanics of Gait in Duchenne Muscular Dystrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *23*(1), 3–22.
- Švehlik, M., Kraus, T., Steinwender, G., Zwick, E. B., & Linhart, W. E. (2012). Pathological gait in children with Legg-Calvé-Perthes disease and proposal for gait modification to decrease the hip joint loading. *International Orthopaedics*, *36*, 1235–1241. <https://doi.org/10.1007/s00264-011-1416-2>
- Szuper, K., Schlégl, Á. T., Leidecker, E., Vermes, C., Somoskeöy, S., & Than, P. (2015). Three-dimensional quantitative analysis of the proximal femur and the pelvis in children and adolescents using an upright biplanar slot-scanning X-ray system. *Pediatric Radiology*, *45*, 411–421. <https://doi.org/10.1007/s00247-014-3146-2>
- Tanaka, N. I., & Kanehisa, H. (2014). Applicability of Single Muscle CSA for Predicting Segmental Muscle Volume in Young Men. *International Journal of Sports Medicine*, *35*, 608–614.
- Tesio, L., & Rota, V. (2019). The Motion of Body Center of Mass During Walking: A Review Oriented to Clinical Applications. *Frontiers in Neurology*, *10*(September), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00999>

Références

- Thacher, T. D., Fischer, P. R., Pettifor, J. M., Lawson, J. O., Manaster, B. J., & Reading, J. C. (2000). Radiographic Scoring Method for the Assessment of the Severity of Nutritional Rickets. *Journal of Tropical Pediatrics*, 46(June), 132–139.
- Thacher, T. D., Fischer, P. R., & Pettifor, J. M. (2014). The Effect of Nutritional Rickets on Bone Mineral. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(November), 4174–4180. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2092>
- Theodore-oklota, C., Bonner, N., Spencer, H., Arbuckle, R., Chen, C., & Skrinar, A. (2018). Qualitative Research to Explore the Patient Experience of X-Linked Hypophosphatemia and Evaluate the Suitability of the BPI-SF and WOMAC ® as Clinical Trial End Points. *Value in Health*, 21(8), 973–983. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.013>
- Tulchin, K., Campbell, S., Browne, R., & Orendurff, M. (2009). Effect of sample size and reduced number of principle components on the Gillette Gait Index. *Gait & Posture*, 29, 526–529. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2009.01.004>
- Vafadar, S. (2020) Contribution à la capture du mouvement humain par stéréovision et machine learning pour l'analyse de la marche. Biomécanique. Ecole nationale supérieure d'arts et métiers - ENSAM.
- Varma, D. S. M., & Sujatha, S. (2017). Segmental contributions to the center of mass movement in normal gait. *Applied Mathematical Modelling*, 46, 328–338. <https://doi.org/10.1016/j.apm.2017.01.075>
- Veilleux, L., & Rauch, F. (2010). Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 10(4), 256–266.
- Veilleux, L., Cheung, M. S., Glorieux, F. H., & Rauch, F. (2013). The Muscle-Bone Relationship in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(May), 990–995. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4146>
- Veilleux, L., Cheung, M., Ben Amor, M., & Rauch, F. (2012). Abnormalities in Muscle Density and Muscle Function in Hypophosphatemic Rickets. *Journal of Endocrinology & Metabolism*, 97(August), 1492–1498. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1336>
- Vergari, C., Bocahut, N., Hernandez, T., Assi, A., Skalli, W., & Ilharreborde, B. (2019). Trunk Growth in Early-Onset Idiopathic Scoliosis Measured With Biplanar Radiography. *Spine Deformity*, 7(6), 962–970. <https://doi.org/10.1016/j.jspd.2019.04.001>
- Vettor, R., Milan, G., Franzin, C., Sanna, M., De Coppi, P., Rizzuto, R., & Federspil, G. (2009). The origin of intermuscular adipose tissue and its pathophysiological implications. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 297(5), E987–E998. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00229.2009>.
- Vicon, Plug-in-Gait Reference Guide, Nexus 2.12, consulté en 2021 sur : <https://docs.vicon.com>
- Viel, E. (2000). La marche humaine, la course et le saut : biomécanique, explorations, normes et dysfonctionnements. Paris : Masson, 267.
- Visser, M., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Nevitt, M., Rubin, S. M., ... Harris, T. B. (2005). Muscle Mass, Muscle Strength, and Muscle Fat Infiltration as Predictors of Incident Mobility Limitations in Well-Functioning Older Persons. *Journal of Gerontology*, 60(3), 324–333.
- Voss, S., Joyce, J., Biskis, A., Parulekar, M., Armijo, N., Zampieri, C., ... Keefe, J. A. O. (2020). Normative database of spatiotemporal gait parameters using inertial sensors in

Références

- typically developing children and young adults. *Gait & Posture*, 80(April), 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2020.05.010>
- Whitney, D. G., Singh, H., Miller, F., Barbe, M. F., Slade, J. M., Pohlig, R. T., & Modlesky, C. M. (2017). Cortical bone deficit and fat infiltration of bone marrow and skeletal muscle in ambulatory children with mild spastic cerebral palsy. *Bone*, 94, 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.005.Cortical>
- Whittle, M. W. (1996). Clinical gait analysis: A review. *Human Movement Science*, 15, 369–387.
- Whyte, M. P., Fujita, K. P., Moseley, S., Thompson, D. D., & McAlister, W. H. (2018). Validation of a Novel Scoring System for Changes in Skeletal Manifestations of Hypophosphatasia in Newborns, Infants, and Children: The Radiographic Global Impression of Change Scale. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(5), 868–874. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3377>
- Williams, G. N., Snyder-mackler, L., Barrance, P. J., & Buchanan, T. S. (2005). Quadriceps femoris muscle morphology and function after ACL injury: a differential response in copers versus non-copers. *Journal of Biomechanics*, 38, 685–693. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.04.004>
- Wren, T. A. L., Cheatwood, A. P., Rethlefsen, S. A., Hara, R., Perez, F. J., & Kay, R. M. (2010). Achilles Tendon Length and Medial Gastrocnemius Architecture in Children With Cerebral Palsy and Equinus Gait. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 30(5), 479–484.
- Wu, G., & Cavanagh, P. R. (1995). ISB recommendation for standardization in the reporting of kinematic data. *Journal of Biomechanics*, 28(10), 1257–1261.
- Wu, G., Siegler, S., Allard, P., Kirtley, C., Leardini, A., Rosenbaum, D., ... Stokes, I. (2002). ISB recommendation on definitions of joint coordinate system of various joints for the reporting of human joint motion—part I: ankle, hip, and spine. *Journal of Biomechanics*, 35, 543–548.
- Yang, F., & Pai, Y. (2014). Adaptive control of center of mass (global) motion and its joint (local) origin in gait. *Journal of Biomechanics*, 47(11), 2797–2800. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.06.001>
- Yang, Y. X., Chong, M. S., Tay, L., Yew, S., Yeo, A., & Tan, C. H. (2016). Automated assessment of thigh composition using machine learning for Dixon magnetic resonance images. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 29(5), 723–731. <https://doi.org/10.1007/s10334-016-0547-2>
- Yim, J.-E., Heshka, S., Albu, J., Heymsfield, S., Kuznia, P., Harris, T., & Gallagher, D. (2007). NIH Public Access. *International Journal of Obesity*, 31(9), 1400–1405. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803621>. Intermuscular
- Zeni, J. A., Richards, J. G., & Higginson, J. S. (2008). Two simple methods for determining gait events during treadmill and overground walking using kinematic data. *Gait & Posture*, 27, 710–714. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2007.07.007>

Publications et communications

I - Articles

Bonnet-Lebrun, A., Linglart, A., De Tienda, M., Ouchrif, Y., Berkenou, J., Assi, A., Wicart, P., & Skalli, W. Quantitative analysis of lower limb and pelvis deformities in children with X-linked hypophosphatemic rickets . *Accepté par l'OTSR en novembre 2020*

Vafadar, S., Skalli, W., Bonnet-Lebrun, A., Khalifé, M., Renaudin, M., Hamza, A., Gajny, L. (2021). A novel dataset and deep learning-based approach for marker-less motion capture during gait. *Gait & Posture, 86*, 70-76. doi: 10.1016/j.gaitpost.2021.03.003.

Deux autres articles sont en cours de finalisation :

De Tienda, M., Bonnet-Lebrun, A., Manès, I., Nguyen Khac, K., Ouchrif, Y., Assi, A., Linglart, A., Skalli, W., Adamsbaum, C., & Wicart, P. Qualitative and Quantitative Muscle Morphological Characterization on MRI in 2 Children with XLH: a Preliminary Study Comparison with Healthy children.

Nguyen Khac, K., Bonnet-Lebrun, A., Manès, I., De Tienda, M., Ouchrif, Y., Assi, A., Linglart, A., Skalli, W., Adamsbaum, C., & Wicart, P. Prospective analysis of muscle abnormalities in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) versus typically developing children.

II - Congrès

Bonnet-Lebrun, A., Linglart, A., Skalli, W., De Tienda, M., Ouchrif, Y., Berkenou, J., Assi, A., & Wicart, P. Quantitative analysis of lower limbs and pelvis deformities in children with X-linked hypophosphatemic rickets (XLH). *ENDO 2020 : congrès annulé*

Bonnet-Lebrun, A., Linglart, A., De Tienda, M., Ouchrif, Y., Berkenou, J., Skalli, W. & Wicart, P. Caractérisation des déformations des membres inférieurs et du bassin chez les enfants atteints de rachitisme hypophosphatémique lié à l'X (XLH). *SOFOT 2020 : congrès annulé*

Aurore BONNET-LEBRUN

Analyse prospective et biomécanique de la marche et des déformations osseuses chez les patients atteints de rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X

Résumé

Le rachitisme hypophosphatémique lié au chromosome X (XLH) est une maladie rare touchant le système musculosquelettique et la fonction des membres inférieurs. La plupart des symptômes du XLH ont un impact fort sur le quotidien des patients mais peuvent être minimisés lors de la croissance sous l'effet d'un traitement adapté. A ce jour, seule une appréciation qualitative des symptômes physiques du XLH est possible. Cette thèse vise à définir un protocole d'évaluation quantitative du XLH et de son évolution durant la croissance pour les membres inférieurs. La première partie porte sur l'étude 3D du squelette. On y montre que la diaphyse fémorale est particulièrement touchée. En suivi on voit que les angles mécaniques se normalisent en premiers sous l'effet du traitement, le fémur et le tibia évoluant au même rythme. Une deuxième partie sur l'analyse quantifiée de la marche montre que les altérations concernent principalement le plan frontal et qu'elles sont liées aux déformations osseuses. Une dernière partie, consacrée aux muscles, met en avant une altération de la composition et une atrophie musculaire chez les patients avec XLH pouvant expliquer la faiblesse musculaire observée. En combinant ces trois examens, le protocole proposé dans cette thèse permet à la fois de quantifier les altérations du système musculosquelettique et de la marche chez des enfants avec XLH et d'améliorer notre compréhension des interactions existantes entre ces trois éléments.

Mots-clefs

XLH, membres inférieurs, système musculosquelettique, analyse quantifiée de la marche

Abstract

X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) is a rare disease affecting the musculoskeletal system and lower limb function. Most of the symptoms of XLH have a strong impact on the daily life of patients but can be minimized during growth with adapted treatment. To date, only a qualitative assessment of the physical symptoms of XLH is possible. This thesis aims to define a protocol for the quantitative evaluation of XLH and its evolution during growth for the lower limbs. The first part deals with the 3D study of the skeleton. It shows that the femoral shaft is particularly affected. In follow-up we see that the mechanical angles normalize first under the effect of the treatment, the femur and the tibia evolving together. A second part focusing on the quantitative gait analysis shows that the alterations mainly concern the frontal plane and that they are linked to bone deformities. A final part, dealing with muscles, highlights an alteration in composition and muscle atrophy in patients with XLH which may explain the muscle weakness observed. By combining these three examinations, the protocol proposed in this thesis makes it possible both to quantify the alterations of the musculoskeletal system and of gait in children with XLH and to improve our understanding of the existing interactions between these three elements.

Keywords

XLH, lower limbs, musculoskeletal system, quantitative gait analysis