



**HAL**  
open science

# La paralysie cérébrale des enfants nés prématurés de 2007 à 2013 au CHU de Rouen

Emmanuelle Bertrand

► **To cite this version:**

Emmanuelle Bertrand. La paralysie cérébrale des enfants nés prématurés de 2007 à 2013 au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01456838

**HAL Id: dumas-01456838**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01456838>**

Submitted on 6 Feb 2017

**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.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2016

N°

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Emmanuelle BERTRAND

Née le 24 août 1986 à Flers (61)

Présentée et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> septembre 2016

LA PARALYSIE CEREBRALE DES ENFANTS NES PREMATURES  
DE 2007 A 2013 AU CHU DE ROUEN

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Stéphane MARRET

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Stéphane MARRET

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Stéphane Marret, pour m'avoir encouragée durant cet internat. Merci de m'avoir soutenue dans les projets (l'année recherche, l'interchu) et de m'accueillir dans votre service en novembre prochain. Permettez-moi de souligner vos connaissances minutieuses en neurologie périnatale. Merci de m'avoir lancée dans ce sujet de thèse, de me faire l'honneur de diriger ce travail et de présider le jury.

A Monsieur le Professeur Loïc Marpeau, pour me faire l'honneur d'accepter de juger ce travail.

A Madame le Professeur Pascale Schneider, pour me faire l'honneur de participer au jugement de ce travail. Merci de ta gentillesse et de ta bonne humeur. Ce fut un plaisir de passer un semestre de stage en onco-hématologie.

Merci à Maggie Le Bourhis-Zaimi, interne dans le service des biostatistiques du CHU de Rouen, pour la réalisation des statistiques de ce travail.

## REMERCIEMENTS

A mes parents, pour leur soutien tout au long de ces études, pour l'éducation que vous m'avez apportée.

A Maman, pour ta relecture et ton écoute. Je t'admire dans tout ce que tu entreprends, tu es un exemple.

A Papa, pour les moments sportifs en plein air partagés avec toi et la passion de la montagne que tu m'as transmise.

A mon grand-père, heureuse d'avoir profité de ton humour et de ta joie de vivre jusqu'à mes 29 ans et tes 94 ans. Si je suis moqueuse, c'est bien de toi que je tiens ça. Tu me manques.

A ma grand-mère, pour ta joie de vivre, ta mémoire des dates et ton accueil dès que l'on vient.

A vous deux, pour l'amour qui a duré 67 ans.

A Mamie, souvenirs lointains mais présents, merci de ce que tu as fait pour nous.

A Estelle, parce que la première année de médecine n'aurait pas été la même sans toi. A Vincent et vos deux petites crapouilles qui nous donnent le sourire, Clément et Camille.

A Tata Yo, Tata et Tonton, pour votre soutien. A la cousinerie !

A Claude et Pierre, Gabrielle et Etienne, pour votre gentillesse.

A mes amis du collège et lycée, à nos tours de vélo, parties de ping-pong, soirées festives, nos rencontres dans les villes de France... Lucie, Jean, Benoît, Benoît, Maxime et Marine,...

A mes amis et sous-colleurs de la fac de Caen, pour les bons moments passés et à venir ensemble ...Aude et Pierre Em, Benoît et Anne-So, Charlotte, Mathilde, Agathe...

A Nico et Costas, parce que c'est toujours un bonheur de partager des vacances avec vous.

A mes amis rouennais rencontrés au Macumba de l'internat du Havre : Charles, Delphine, Fx, Laure, Lucile, Lulu, Maxou et Jennifer.

Aux soirées pharmaceutiques avec Marie-Olivia, Charlotte, Damien, Anne-Fleur, Henri,...

A mon coloc à Lyon, Hadrien, pour ton soutien durant cette thèse et ton dynamisme.

## REMERCIEMENTS

Aux superbes rencontres de l'internat de pédiatrie :

- A Marie, pour ton soutien et parce que sans tes bismou et tes ray ban tu ne serais pas la même ! Ne change pas.
- A Anne-Claire pour avoir fait résonner tes expressions et la lambada dans tous les bureaux des internes de pédiatrie du CHU Rouennais !
- A Caro, pour ton soutien, ta relecture, toujours là quand il faut, pour tes expressions, tes blagues, ta bonne humeur au quotidien et ta passion pour le Bidule et la marée rouennaise !
- A Aline, pour la pétillante marseillaise qui nous apporte le soleil à Rouen !
- A Anne, pour la douceur !
- A Lise, pour ton humour et tes histoires invraisemblables !
- A Dodo, pour ton humour et ton soutien !
- A Cécile, Edouard, Marie et Tifaine, parce que j'ai beaucoup apprécié faire des « chifoumi » avec vous, lors de mon dernier stage d'interne à Rouen !
- A Sarah, Lucile, Camille et Laure, belles rencontres de co-internes lyonnaises, merci pour votre soutien, vos fous-rires et les nombreux Star Ferry qui restent à partager ensemble !
- A tous les internes de ma promo et de celle du dessus et d'en dessous avec qui j'ai apprécié partager cet internat.

A toutes les équipes médicales rencontrées durant l'internat :

- merci au service de pédiatrie et d'urgences adulte et pédiatrique du CH de Dieppe
- merci à Aude, Cécile, Nimrod, Pascale, et au Professeur Vannier, pour nous avoir laissé un bon souvenir de ces 6 mois en onco-hématologie pédiatrique.
- merci à l'enseignement de l'équipe médicale du service des urgences pédiatriques du CH Le Havre : Dr. Leroux, Damien, Dimitra, Florie, Malek, Nicole et Stéphanie.
- merci à toute l'équipe de néonatalogie : Alexandra, Caroline, Clément, Didier, Gaëlle, Gaëlle, Lénaïg, Stéphanie, Stéphane et Vincent. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous,

## REMERCIEMENTS

vous m'avez tous appris pleins de choses dans la bonne humeur et vous allez continuer de m'en apprendre. A très bientôt !

- merci à l'équipe de pédiatrie générale de Rouen : Clémentine, Férielle, Hélène, Isabelle, Philippe et Stéphanie. Merci au Professeur Marguet pour son soutien, son écoute et ses encouragements durant l'internat.

- merci à l'équipe de réanimation pédiatrique et néonatale : Aurélie, Sophie et Thierry, parce qu'apprendre à vos côtés dans la bonne humeur a été enrichissant. Heureuse de vous retrouver en novembre.

- merci à l'équipe de réanimation néonatale et néonatalogie de l'HFME de Lyon : Merci au Professeur Olivier Claris, pour son accueil, son enseignement et sa rigueur. Merci à toute l'équipe médicale. Je penserai au suppositoire plus souvent !

Merci aux secrétaires, à la bonne humeur de Sandrine et Carole en onco-hémato, aux bonjours quotidiens de Sylvie et Patricia.

Merci aux infirmières et auxiliaires de puériculture.

Merci aux enfants et aux parents pour la confiance qu'ils peuvent nous donner.

Merci aux clowns qui passent dans les services de pédiatrie pour apporter le sourire aux enfants, aux parents, aux infirmières mais aussi aux internes !

A mon passage en recherche : Merci à Philippe pour son enseignement et sa bonne humeur. Merci à Quentin, pour son soutien à la paillasse ! A Matthieu, merci de ton aide et de ton soutien durant toute l'année. A Ismo, pour son accent, son style et ses talents informatiques. A Yasmina, merci pour ton enseignement au microscope. Bons souvenirs de nos fous-rires dans le bureau et de mes passages à l'animalerie. Merci à toute l'équipe du laboratoire NéoVasc.

Merci à tous ceux et celles qui m'ont soutenue de près comme de loin.

## REMERCIEMENTS

A Maxime, pour la sérénité, la gentillesse et le sourire que tu m'apportes au quotidien, même à 600 km de moi. Je reviens bientôt.



# SOMMAIRE

## Sommaire

Abréviations .....	1
1. Introduction .....	3
1.1. Historique .....	3
1.2. Définition de la paralysie cérébrale.....	4
1.3. Epidémiologie .....	5
1.4. Clinique des paralysies cérébrales.....	8
1.5. Les facteurs de risque .....	11
1.6. La physiopathologie.....	14
1.7. La neuroprotection .....	19
1.8. Le devenir, la qualité de vie.....	21
1.9. Objectifs de l'étude .....	23
2. Matériels et méthodes.....	24
2.1. Critères d'inclusion .....	24
2.2. Critères d'exclusion .....	24
2.3. Données recueillies.....	25
2.4. Critères de jugement .....	28
2.5. Analyses statistiques .....	28
3. Résultats.....	29
3.1. Algorithme d'inclusion.....	29
3.2. Caractéristiques de la cohorte.....	30
3.3. Incidence de la paralysie cérébrale .....	33
3.4. Caractéristiques cliniques des paralysies cérébrales à l'âge de 2 ans .....	34

## SOMMAIRE

3.5. Etude statistique des facteurs obstétricaux et néonataux sur la survenue d'une paralysie cérébrale .....	36
4. Discussion.....	38
4.1. Le résultat principal .....	38
4.2. Les limites et les forces de l'étude .....	40
4.3. Analyse des résultats secondaires.....	42
4.4. Etude épidémiologique nationale .....	46
4.5. Intérêts de l'étude .....	47
4.6. Perspectives.....	47
5. Conclusion.....	48
6. Bibliographie .....	49
7. Annexes.....	56
Annexe 1 : Sous-types de paralysies cérébrales en fonction de la symptomatologie neurologique (SCPE, 2000).....	56
Annexe 2 : Classification de la fonction motrice globale à 6-7 ans d'après Palisano et al (1997) .....	57
Annexe 3 : Limitation fonctionnelle dans les activités de motricité fine.....	58
Annexe 5 : Caractéristiques cliniques des paralysies cérébrales .....	60
8. Résumé.....	62
9. Mots clés .....	63

## ABREVIATIONS

### **Abréviations**

AUDIPOG : Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie

CAN : Corticothérapie anténatale

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire

DS : Déviation Standard

EPIPAGE : Etude EPIdémiologique sur les Petits Ages Gestationnels

ETF : Echographie Transfontanellaire

GMCSF : Gross Motor Function Classification System for Cerebral palsy

HIV : Hémorragie Intra-Ventriculaire

IC : Intervalle de Confiance

IMF : Infection Materno-Fœtale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LMPV : Leucomalacie Périventriculaire

MACS : Manual ability Classification System

MgSO<sub>4</sub> : sulfate de magnésium

NICAP : Newborn Individualized Developmental Care and Assesment Program

PC : Paralysie Cérébrale

PCN : périmètre crânien à la naissance

PN : poids de naissance

RCIU : retard de croissance intra-utérin

## ABREVIATIONS

RR : risque relatif

SA : Semaine d'aménorrhée

SCPE : Surveillance of Cerebral Palsy in Europe

TORCH : Toxoplasmosis, Other infections (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus, Herpes infections

# INTRODUCTION

## 1. Introduction

Les progrès médicaux ont permis la diminution de la mortalité des nouveau-nés prématurés. La survenue d'handicaps neurologiques au cours du développement de l'enfant prématuré est toujours présente. La paralysie cérébrale de l'enfant représente la forme de déficience motrice la plus précoce et la plus sévère parmi les troubles du développement de l'enfant. Celle-ci génère des coûts de santé très élevés (1).

### 1.1. Historique

La paralysie cérébrale est évoquée depuis le 19<sup>ème</sup> siècle. En 1827, Jean-Baptiste Cazauvieilh introduit la notion de lésion cérébrale au cours du développement. John Little, chirurgien orthopédiste britannique est le premier à décrire la paralysie cérébrale sous forme de diplégie spastique qu'il nomma « syndrome de Little », en 1862, après 20 ans d'expérience (2). Il évoque un lien entre la survenue de trouble moteur et un « manque d'oxygène » à la naissance. Quelques années plus tard, William Osler et Sigmund Freud ont contribué à sa description et à la recherche sur ce sujet. Le premier publie en 1888, la première cohorte de 151 enfants, dans un livre intitulé « The cerebral palsies of children ». Sigmund Freud écrit plusieurs volumes sur la paralysie cérébrale en 1891. Depuis, la paralysie cérébrale a fait l'objet de nombreux écrits. Définir la paralysie cérébrale a été un défi pour les néonatalogues.

Dans les années 1940, les fondateurs de l'Académie américaine pour la paralysie cérébrale et la médecine développementale aux Etats-Unis (Carlson, Crothers, Deaver, Fay, Perslstein, et Phelps) et les participants du « Little Club » au Royaume-Uni (Mac Keith, Polani, Bax et Ingram) ont permis l'évolution des concepts et une meilleure description de la paralysie cérébrale. En 1964, Bax propose de définir la paralysie cérébrale comme étant « un trouble du mouvement, de la posture dû à une anomalie ou une lésion du cerveau immature » (3).

## INTRODUCTION

En France, Guy Tardieu introduit en 1969 le concept d'infirmité motrice cérébrale qui regroupe des troubles moteurs prédominants et non évolutifs dus à une lésion cérébrale « conséquence d'une lésion pré, péri ou postnatale précoce », pouvant « s'accompagner d'atteintes sensorielles et d'atteintes partielles de fonctions supérieures à l'exception d'une déficience intellectuelle ». Claudine Amiel-Tison a également participé à la description clinique et physiopathologique de cette infirmité motrice cérébrale (4).

En Europe, une collaboration des registres des enfants atteints de paralysie cérébrale a été créée en 1998. C'est le SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe). Il entreprend des programmes successifs de travaux financés par l'Union Européenne. Le réseau réunit des pédiatres, des neurologues pédiatriques, des épidémiologistes et des thérapeutes de toute l'Europe. L'objectif du réseau SCPE est de diffuser les connaissances sur la paralysie cérébrale grâce à des données épidémiologiques et de développer les meilleures pratiques dans le suivi et la prise en charge des paralysies cérébrales (5).

### 1.2. Définition de la paralysie cérébrale

« La paralysie cérébrale désigne un ensemble de troubles permanents du développement, du mouvement, de la posture responsables de limitations d'activité, imputables à des atteintes non progressives survenues sur le cerveau en développement du fœtus ou du nourrisson. Les troubles moteurs de la paralysie cérébrale sont souvent accompagnés de troubles sensoriels, perceptifs, cognitifs, de la communication et du comportement, par une épilepsie et/ou par des problèmes musculo-squelettiques secondaires » (6).

C'est en 2005, que cette définition internationale est proposée après le congrès de Bethesda. Elle regroupe les termes historiques français d'infirmité motrice cérébrale ou d'infirmité motrice d'origine cérébrale.

## INTRODUCTION

### 1.3. Epidémiologie

La réduction du taux de paralysie cérébrale est un des objectifs principaux des obstétriciens et des pédiatres en néonatalogie. Actuellement, dans les pays développés, plusieurs données épidémiologiques sont disponibles. A partir de 49 études entre 1985 et 2004, la prévalence de la paralysie cérébrale est estimée à 2,11 pour 1000 naissances (7). La paralysie cérébrale touche 2,18 enfants pour 1000 naissances au début des années 2000 en Suède (8).

La prématurité est le principal facteur de risque de paralysie cérébrale (9). Un enfant sur dix né prématuré dans le monde, c'est-à-dire avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). La prévalence de la paralysie cérébrale augmente de façon inversement proportionnelle à l'âge gestationnel (Figure 1) (10). L'étude française EPIPAGE 1 (Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels) des enfants prématurés de moins de 33 SA nés en 1997 rapporte un taux de paralysie cérébrale de 8,2% à l'âge de 2 ans, avec une prévalence de 20% chez les enfants nés entre 24 et 26 semaines d'aménorrhée et de 4% chez les enfants nés à 32 semaines d'aménorrhée (11).

L'évolution dans le temps du taux de paralysie cérébrale a été monitorée en Suède depuis les années 50 par le groupe Hagberg (Figure 2) (8). Le taux de paralysie cérébrale augmente jusqu'à la fin des années 1980 de la même manière que le taux de survie des grands prématurés augmente (Figure 3) (12). Puis la prévalence diminue jusqu'à la fin des années 1990. Alors que le taux de paralysie cérébrale stagne voire diminue chez les prématurés, sa prévalence augmente chez les nouveau-nés à terme au début des années 2000 puis se stabilise (Figure 4). Selon le stade de prématurité, la prévalence diminue pour les plus de 28 semaines d'aménorrhée alors qu'elle augmente pour les moins de 28 semaines d'aménorrhée (Figure 4).

Deux autres études européennes à partir du registre SCPE ont étudié l'évolution du taux de paralysie cérébrale en Europe : i) la première n'a pas retrouvé de changement significatif du taux de paralysie cérébrale de 1976 à 1989 (13); ii) la deuxième étude incluant 20 centres hospitaliers européens de 14 pays a montré une diminution du taux de paralysie

## INTRODUCTION

cérébrale de 1,90 à 1,77 sur 1000 naissances entre 1980 et 2003, avec un taux moyen de décroissance par année de 0,7 % IC 95% [0,3 - 1] (14).

A Rouen, le taux de paralysie cérébrale à l'âge de deux ans chez les enfants nés prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée était de 12 % en 2000, de 6 % en 2005 et de 1% en 2010 (15) (16).

Depuis le début des années 2000, il n'existe pas de nouvelles études de prévalence dans la littérature. Le taux de paralysie cérébrale chez le prématuré est important à suivre dans les services de néonatalogie.

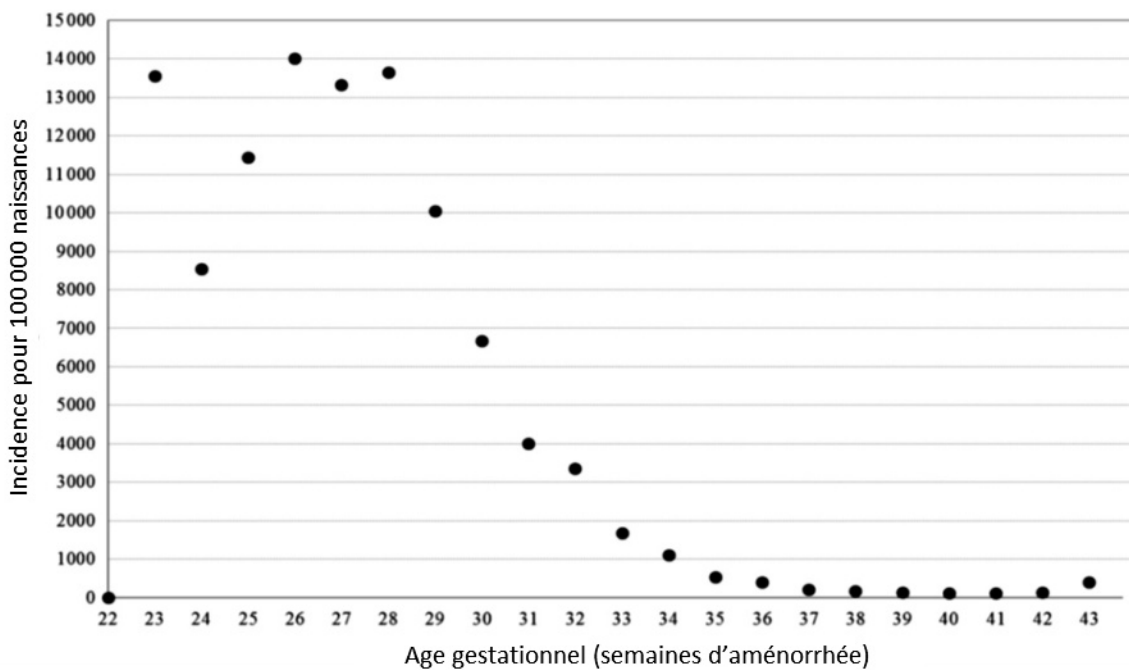


Figure 1 : Incidence de la paralysie cérébrale (n = 2242) en fonction de l'âge gestationnel pour 100 000 naissances de 1991 à 2008 en Finlande. D'après Hirvonen et al., 2014.



## INTRODUCTION

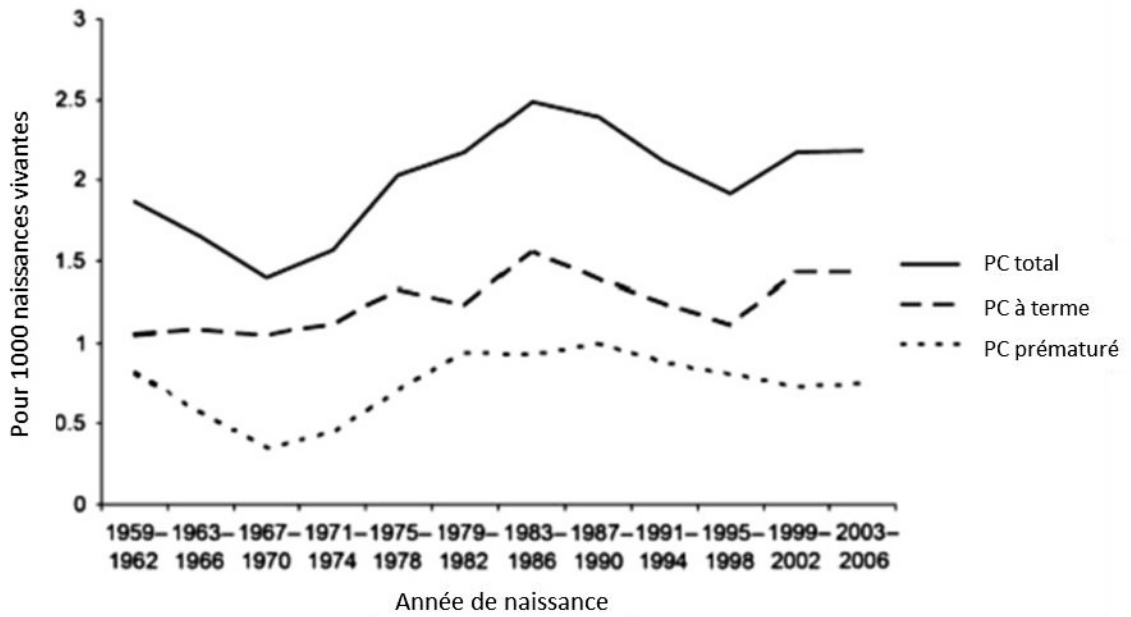


Figure 2 : Prévalence de la paralysie cérébrale chez les nouveau-nés en Suède de 1959 à 2006 pour 1000 naissances. D'après Himmelmann et al., 2014.

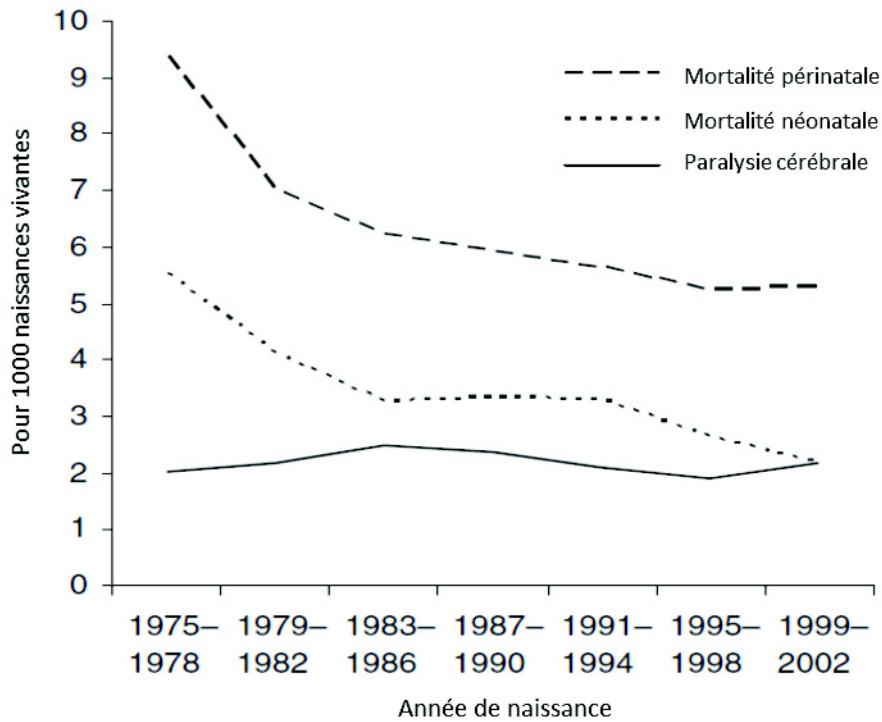


Figure 3 : Mortalité périnatale pour 1000 naissances, mortalité néonatale et prévalence de la paralysie cérébrale pour 1000 naissances vivantes dans les années 1975 - 2002. D'après Himmelmann et al., 2010.

## INTRODUCTION

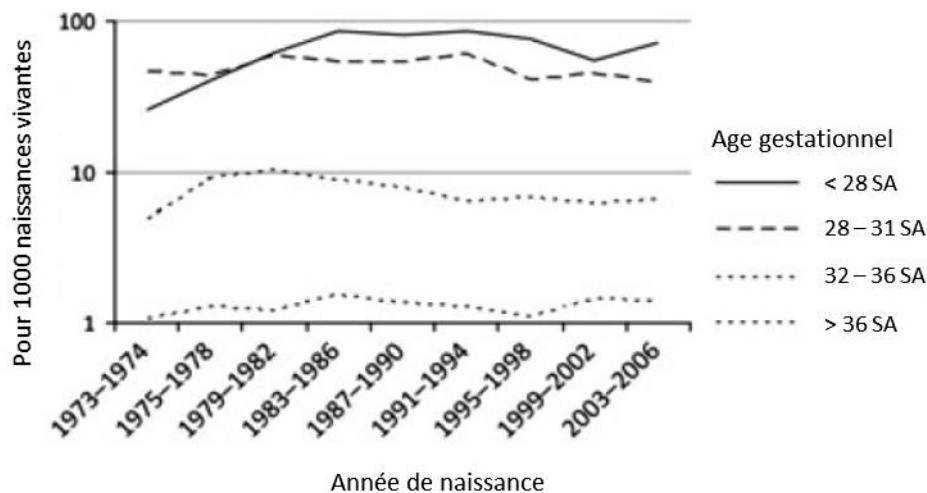


Figure 4 : Prévalence de la paralysie cérébrale chez les prématurés selon l'âge gestationnel en Suède de 1959 à 2006 pour 1000 naissances. D'après Himmelmann et al., 2014.

### 1.4. Clinique des paralysies cérébrales

Les paralysies cérébrales sont classées en fonction du type de symptôme, de la localisation et du retentissement fonctionnel :

- Selon la symptomatologie neurologique prédominante distinguée par l'algorithme du SCPE de 2000 (5) (Annexe 1) :
  - Les formes spastiques caractérisées par une augmentation des contractions musculaires perturbant les postures et les mouvements avec une hypertonie et des signes pyramidaux. Elles sont attribuées à une désinhibition de l'arc médullaire réflexe, secondaire au dysfonctionnement des faisceaux cortico-spinaux descendants.
  - Les formes dyskinétiques caractérisées par des mouvements involontaires, incontrôlés, récurrents et parfois stéréotypés, coexistant avec une tonicité musculaire fluctuante. Elles sont secondaires à des lésions des noyaux gris centraux.
  - Les formes ataxiques caractérisées par un syndrome cérébelleux avec une hypotonie, des chutes fréquentes et un défaut de coordination motrice volontaire.

## INTRODUCTION

- Selon la topographie :

L'atteinte peut être quadriplégique en cas de déficit des quatre membres, diplégique en cas de déficit des membres inférieurs, ou hémiplégique en cas de déficit focalisé sur un hémicorps.

- Selon le retentissement fonctionnel :

La sévérité des paralysies cérébrales est appréciée selon deux classifications, l'une évaluant la motricité grossière et l'autre, la motricité fine :

- Le *Gross Motor Function Classification System for Cerebral palsy* (GMFCS) est utilisé pour graduer les limitations fonctionnelles en position assise et à la marche, en cinq groupes : le niveau I correspond à une autonomie complète de la marche et le niveau V correspond à une dépendance totale, nécessitant un fauteuil roulant poussé par un tiers pour les déplacements de la personne (Annexe 2) (17).

- Le *Manual ability Classification System* (MACS) détermine selon cinq catégories, le degré de limitation des membres supérieurs et la fonction de préhension (18) (Annexe 3). Il est utilisé à partir de l'âge de 4 ans.

Ces différentes caractéristiques cliniques des paralysies cérébrales ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologiques. Des données sont apportées :

- Sur la symptomatologie : l'étude du registre européen SCPE identifiait un taux de 85,7% de forme spastique, de 6,5 % de forme dyskinétique, de 4,3% de forme ataxique et de 3,7% de forme non classable sur 4792 paralysies cérébrales entre 1980 et 1990 (13). Le type de paralysie cérébrale prédominant est la forme spastique. L'étude australienne le confirmait avec un taux de 90,6 % de forme spastique, de 4,4% de forme dyskinétique et de 5% de forme ataxique. Cette étude retrouvait une proportion semblable de ces taux de 1970 à 2003 (19).

## INTRODUCTION

- Sur la topographie : la répartition topographique des formes spastiques a évolué depuis les années 1970. L'étude australienne « Victoria » incluant 2956 enfants avait étudié la proportion des atteintes hémiplegique, diplégique et quadriplégique de la paralysie cérébrale de forme spastique de 1970 à 2003 (Figure 5) (20). La proportion de forme quadriplégique diminuait alors que celle de diplégie et d'hémiplegie augmentait.

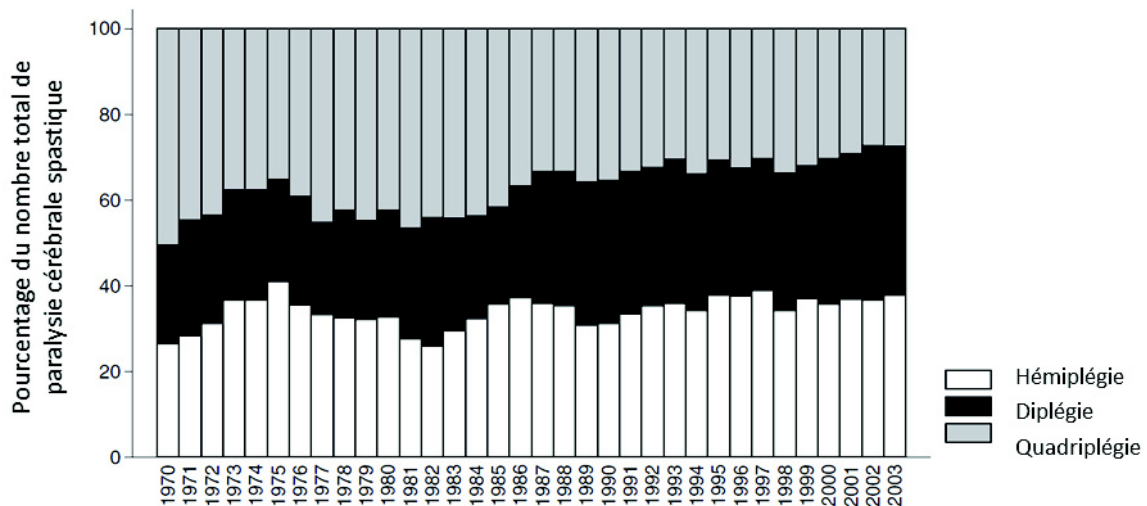


Figure 5 : Répartition des formes hémiplegique, diplégique et quadriplégique de la paralysie cérébrale spastique à l'âge de 3 ans entre 1970 et 2003 à partir de l'étude Victoria. D'après Reid et al., 2011.

- Sur le retentissement fonctionnel : la répartition du GMFCS à l'âge de 5 ans selon une étude australienne incluant 3466 enfants atteints de paralysie cérébrale nés de 1996 à 2005 était la suivante : 34% de stade I, 25% de stade II, 12% de stade III, 13% de stade IV et 16% de stade V. Cette étude rapportait que le déficit intellectuel, la survenue d'une épilepsie, les troubles du langage et les troubles de l'audition survenaient plus fréquemment dans les formes motrices sévères (GMFCS élevé, quadriplégie spastique, hypotonie et forme dyskinétique) (21).

Bien que la définition de la paralysie cérébrale soit centrée sur les troubles moteurs, ceux-ci sont rarement isolés. Des troubles sensitifs, cognitifs, intellectuels, du comportement, et une épilepsie peuvent être associés (22). Il est important de les rechercher et de les prendre en charge lors du suivi des enfants.

## INTRODUCTION

### 1.5. Les facteurs de risque

De nombreux facteurs de risque ont été identifiés en pré-, péri- et post-natal. Ces facteurs semblent agir de façon synergique dans le processus de la maladie. Mais parfois, aucun agent étiologique n'est retrouvé, le mécanisme reste alors inconnu.

- Les facteurs de prédisposition anténatale :

- Les facteurs inflammatoires : les infections congénitales TORCH (Toxoplasmosis, Other infections (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus, Herpes infections) ; l'exposition du fœtus aux virus peut être associée à la survenue d'une paralysie cérébrale (23).

- Les facteurs toxiques : l'exposition à l'alcool peut entraîner un trouble du développement cérébral pendant toute la grossesse, et plus tard une paralysie cérébrale (24). Des médicaments, comme l'acide valproïque, pris par la mère durant la grossesse interfèrent avec les ressources énergétiques cérébrales et peuvent perturber le fonctionnement neuronal, conduisant à une maladie neurologique ou comportementale en post-natal, y compris une paralysie cérébrale (25).

- Les grossesses multiples : deux facteurs principaux expliquent le risque plus élevé de paralysie cérébrale : le taux de naissances prématurées plus élevé par rapport aux grossesses uniques et le décès d'un cojumeau. Dans les grossesses monozygotes, en cas de décès de l'un des jumeaux, un collapsus vasculaire chez le survivant ou un embolie provenant de la circulation du jumeau décédé peut se produire. Cela entraîne une encéphalomalacie ou une porencéphalie et une paralysie cérébrale secondaire (9, 26).

- Les pathologies vasculaires de la grossesse : la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire sont significativement associés avec la survenue d'une paralysie cérébrale (9, 27).

- Le sexe : les paralysies cérébrales sont plus fréquentes chez les garçons. Le volume de la substance blanche est réduit chez les garçons nés prématurés par comparaison à ceux nés à

## INTRODUCTION

terme. Alors que chez les filles, ce volume est comparable qu'elles soient nées prématurées ou à terme (28).

- La prématurité : La séparation du prématuré de son environnement materno-placentaire avant la fin de la gestation normale de 41 semaines d'aménorrhée interrompt le développement normal du cerveau. La suppression des apports de nutriments, des facteurs de croissance, des hormones maternelles et des facteurs placentaires peut être responsable de trouble du développement de l'enfant (29). Il a été montré sur des modèles animaux que ces facteurs participent à l'établissement de l'axe neuronal pendant l'embryogenèse, à la formation des cellules neurales et à l'angiogenèse cérébrale (30).

- La naissance post-terme : l'involution placentaire qui commence en cas de post-maturité rend le cerveau sensible aux agressions hypoxiques (27).

- Les facteurs génétiques : un risque accru de survenue de paralysie cérébrale a été observée dans certaines familles (31). Une étude norvégienne confirme ces données avec un risque relatif de 15,6 IC 95% [9,8 – 25] chez un jumeau dont le cojumeau a une paralysie cérébrale et un risque relatif de 9,2 IC 95% [6,4 – 13] chez une personne dont le frère ou la sœur a une paralysie cérébrale (32). De rares cas de mutations monogéniques ont été décrites chez des personnes ayant une paralysie cérébrale isolée, le plus souvent familiale. 6 gènes ont été décrits : *GAD1* (glutamate décarboxylase exprimée dans le cerveau), *KANK1* (KN motif and ankyrin repeat domains 1), *AP4M1*, *AP4E1*, *AP4B1* et *AP4S1* (adaptor-related protein complex 4) (33).

- La prévalence des malformations congénitales est augmentée dans la paralysie cérébrale comparée à la population générale (11-32% versus 2-3%) (33). Les malformations sont plus souvent cérébrales. Ces malformations sont elles-mêmes causées par des mutations *de novo*, dominantes ou liées à l'X. Les anomalies congénitales plus modérées comme les fentes labio-palatines, l'hypospadias, les atrésies intestinales ou œsophagiennes sont aussi plus fréquentes que dans la population générale (34).

## INTRODUCTION

- Les facteurs de risques périnataux

- L'anoxie périnatale (« Brain asphyxia at birth ») est impliquée dans la survenue de paralysie cérébrale. Cet épisode hypoxique est défini par la présence d'un évènement obstétrical à risque, une acidose métabolique à la naissance avec un pH de l'artère ombilicale inférieur à 7 ou un déficit de base supérieur à 12 mmol/L, et un score Apgar inférieur à 4 à 5 minutes de vie. Les évènements obstétricaux sont par exemple la survenue d'un hématome rétro-placentaire, une rupture utérine, une dystocie, une dysfonction placentaire (pré-éclampsie, post-maturité), ou des hémorragies fœtales (syndrome de Benkiser, transfusion foeto- maternelle). Toutes les anoxies périnatales n'entraînent pas de paralysie cérébrale, 11 à 30% des cas en fonction du niveau de soins des pays (35).

- Les phénomènes infectieux comme la chorioamniotite et l'infection urinaire chez la mère peuvent entraîner la survenue d'une paralysie cérébrale (36). Le phénomène inflammatoire accompagné d'hypoxie potentialise les lésions d'hypoxie-ischémie cérébrale (37).

- Les facteurs postnataux

Ils sont principalement observés chez les nourrissons prématurés dont le cerveau après la naissance est soumis à des influences précoces différentes de celles qu'ils auraient eues *in utero*. Parmi ces facteurs, le stress, le retard de croissance extra-utérin, la nutrition, les infections materno-fœtales et nosocomiales, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, une insuffisance respiratoire et l'utilisation de médicaments comme les glucocorticoïdes ont été identifiés comme étant délétères sur le développement du cerveau immature (38, 39, 40). Ces facteurs peuvent favoriser la survenue de lésions cérébrales à type de leucomalacie périventriculaire ou d'hémorragies intra-ventriculaires identifiables en échographie cérébrale transfontanellaire ou en imagerie par résonance magnétique.

## INTRODUCTION

- Les conditions socio-économiques

Un lien a été décrit entre le niveau socio-économique et la paralysie cérébrale dans une étude suédoise. Un statut socio-économique bas est associé à un risque plus élevé de survenue de paralysie cérébrale par rapport à un statut haut (41). L'étude française EPIPAGE 2 a décrit que les mères de bas niveau socio-économique, comparées aux catégories plus élevées avaient: i) un taux d'infection pendant la grossesse plus important ; ii) un risque d'accouchement prématuré plus important ; iii) un mauvais suivi de la grossesse ; iv) une diminution de l'administration d'une corticothérapie anténatale ; v) une augmentation de la morbidité néonatale (42).

Connaître et rechercher les facteurs de risque de paralysie cérébrale sont un enjeu pour améliorer les connaissances de cette pathologie et améliorer la prise en charge.

### 1.6. La physiopathologie

- Rappel sur le développement du système nerveux central

Les premières étapes du développement cérébral comportent la neurulation, la prolifération et la migration. La neurulation aboutit à la formation du tube neural jusqu'à 4 SA. La prolifération des neurones et des cellules gliales a lieu dans la zone sous-ventriculaire. Cette zone est très visible vers 26-28 SA alors qu'elle n'est presque plus visible vers 40 SA. Elle est richement vascularisée lors de cette première période. La prolifération neuronale est très active vers 10 SA. La prolifération gliale commence vers 20 SA (Figure 6) (43). L'étape de migration neuronale est très active jusqu'à 24 SA puis diminue jusqu'à 40 SA. Les neurones migrent vers la plaque sous-corticale (partie externe du tube neural). A partir de cette plaque, les neurones vont migrer par vagues successives pour former les différentes couches du cortex.



## INTRODUCTION

La croissance axonale et dendritique, la gyration, la synaptogenèse, la myélinisation et la mort cellulaire programmée sont les étapes suivantes du développement cérébral. Le développement dendritique apparaît au niveau du thalamus et du tronc cérébral puis au niveau des régions corticales. La gyration et l'apparition de sillons augmentent la superficie du cortex cérébral. La synaptogenèse commence dès le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse et s'accélère autour de 24 SA. Elle se poursuit jusqu'à l'âge de deux ans, avec un programme variable selon les régions. La mort cellulaire programmée est un processus physiologique, non nocif. Elle permet d'ajuster le nombre de connexions entre les neurones et l'élimination de projection aberrantes ou incorrectes. La myélogénèse est essentiellement importante après la naissance. Au cours de la gestation, une maturation des oligodendrocytes est nécessaire pour que ces cellules deviennent matures et capables d'élaborer la myéline autour des axones.

# INTRODUCTION

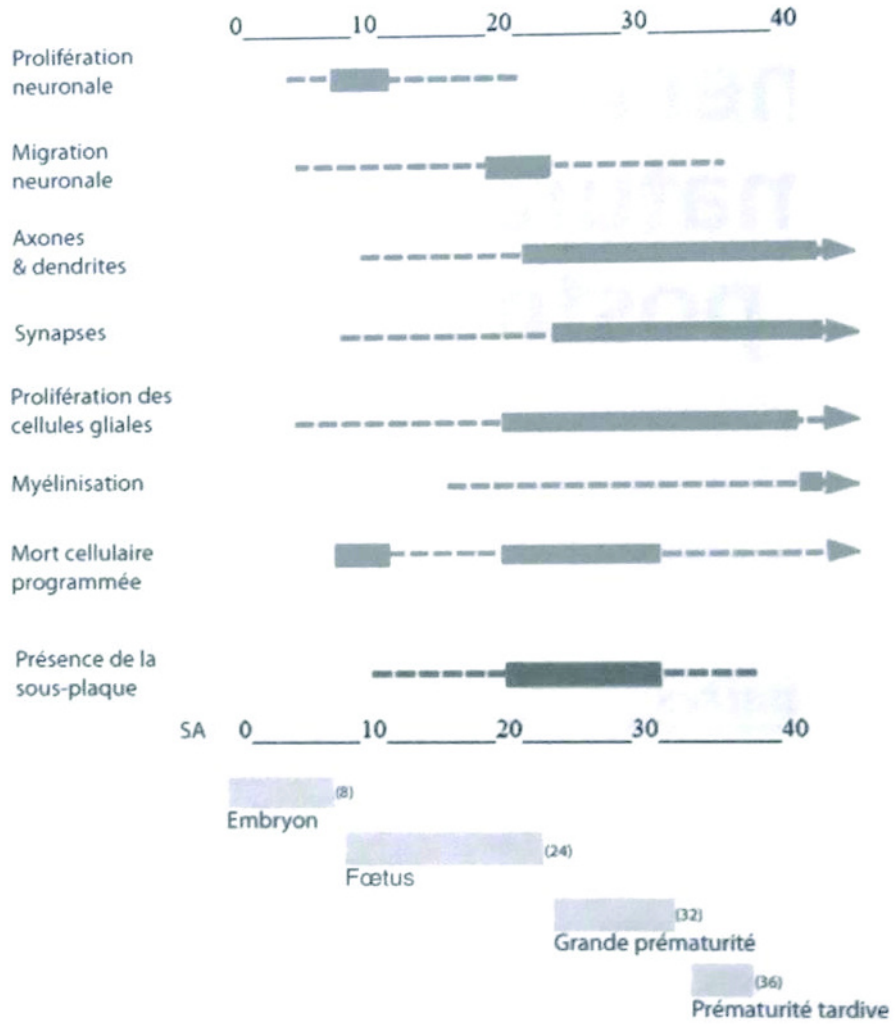


Figure 6 : Table chronologique de la maturation neuronale et gliale jusqu'à 40 SA. D'après C. Amiel-Tison, 2010.

## INTRODUCTION

- Neuropathologie clinique de la diplégie spastique

La diplégie spastique est significativement associée à des lésions diffuses de la substance blanche et/ou des lésions cavitaires périventriculaires et/ou une hémorragie intraparenchymateuse. Le stade de développement anatomique des vaisseaux cérébraux (grands territoires vasculaires avec une circulation collatérale peu développée) associé à une immaturité de l'autorégulation du débit sanguin cérébral favorisent la survenue de ces lésions cérébrales. L'atteinte du faisceau cortico-spinal est responsable du développement des troubles moteurs car il est la voie de médiation de l'influence corticale sur les motoneurons dans le tronc cérébral et la moelle épinière. Le cervelet et les noyaux gris centraux jouent également un rôle dans la détermination finale du tonus musculaire passif dans la paralysie cérébrale. Mais les lésions cérébrales sont inconstantes et ne sont pas toujours trouvées en cas de paralysie cérébrale.

- Les anomalies au niveau cellulaire

L'hypoxie-ischémie peut provoquer des lésions de la substance blanche chez le prématuré ou des lésions de la substance grise et des noyaux gris centraux chez le nouveau-né à terme. Entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée, la substance blanche est plus vulnérable. Il y a une forte croissance de cellules gliales et une expression importante des cellules microgliales (44). Cette période est marquée également par un développement des neurones de la sous-plaque. Cette population transitoire de neurones est composée en grande partie de neurones glutamatergiques et en moindre proportion de neurones GABAergiques.

Les données animales et humaines suggèrent que des anomalies de la prolifération et surtout de la maturation spécifique des pré-oligodendrocytes sont à l'origine d'un défaut de myélinisation observé après une lésion de la substance blanche périventriculaire (45). Les pré-oligodendrocytes semblent être des cellules principalement lésées en cas de leucomalacie périventriculaire diffuse (46).

## INTRODUCTION

Les lésions hémorragiques du prématuré sont localisées au niveau des zones germinatives, lieu d'une angiogénèse importante et de l'expression forte de cyclo-oxygénase (Cox) et de facteur de croissance vasculaire (VEGF). L'hémorragie va détruire la zone germinative puis entraîner une lésion parenchymateuse de la zone sous-ventriculaire et de la substance blanche sous-jacente. Ces phénomènes entraînent une destruction axonale, une perte des pré-oligodendrocytes, une interruption des axones thalamo-corticaux et une altération du développement de la sous-plaque corticale.

- Les anomalies au niveau moléculaire

La survenue d'une hypoxie-ischémie ou d'une inflammation provoque l'activation d'une cascade excitotoxique. Un déficit en oxygène et en nutriment provoque une altération du métabolisme oxydatif mitochondrial. Un effondrement des réserves énergétiques entraîne une inhibition des pompes Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP dépendantes, responsable d'un déséquilibre des gradients ioniques de part et d'autre de la membrane et aboutit à une dépolarisation neuronale. Les neurones glutamatergiques dépolarisés vont libérer abondamment du glutamate dans la fente synaptique. Les systèmes de recapture du glutamate présents au niveau astrocytaire, neuronal et vasculaire sont rapidement saturés. Cette libération massive de glutamate entraîne une stimulation importante des récepteurs glutamatergiques (principalement du récepteur N-Méthyl-D-Aspartate) et provoquent des influx ioniques dans la cellule. Ces influx vont être à l'origine d'un œdème cellulaire, d'une mort précoce de la cellule par nécrose. L'activation microgliale lors de ce phénomène entraîne une réaction inflammatoire avec la production de radicaux libres de l'oxygène et la libération de cytokines inflammatoires participant à l'activation de la mort cellulaire.

Une phase plus prolongée de plusieurs mois à plusieurs années après la survenue d'une agression est décrite par Fleiss et Gressens en 2012 (47). Cette phase comprend des phénomènes de gliose aberrante et persistante pendant plusieurs années après la naissance. Des mécanismes épigénétiques sont également impliqués durant cette phase entraînant des anomalies à long terme du développement cérébral, comme les déficits moteurs ou cognitifs et les troubles du comportement.

## INTRODUCTION

### 1.7. La neuroprotection

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de la paralysie cérébrale. Des stratégies de neuroprotection chez les prématurés ont été développées à partir des connaissances sur les mécanismes de survenue de paralysie cérébrale. Plusieurs molécules sont utilisées et/ou en cours de recherche, comme l'administration d'érythropoïétine, la caféine, la mélatonine, les corticostéroïdes et le sulfate de magnésium (48). Aucune n'a de consensus d'utilisation devant le manque de preuve d'efficacité ou de connaissance des mécanismes d'action. Les deux molécules abordées ici sont celles utilisées en anténatal chez les prématurés au CHU de Rouen : les corticostéroïdes et le sulfate de magnésium.

- Les corticostéroïdes

L'administration anténatale de corticostéroïdes à la mère présentant une menace d'accouchement prématuré avant 34 semaines d'aménorrhée est utilisée depuis les années 1980 afin de diminuer les complications de la prématurité. Ces effets bénéfiques s'observaient encore sur la dernière méta-analyse de 2006, qui montrait une réduction : i) du taux de mortalité post-natale : risque relatif (RR) de 0,69 [0,58-0,81] ; ii) des détresses respiratoires : RR de 0,66 [0,59 – 0,73] ; iii) des hémorragies intraventriculaires : RR 0,54 [0,43 – 0,69] ; iv) des entérocolites ulcéro-nécrosantes : RR 0,46 [0,29 – 0,74] (49).

En France, 77,8% des enfants nés avant 35 semaines d'aménorrhée ont eu une corticothérapie anténatale, d'après la dernière étude EPIPAGE 2 des prématurés nés en 2011 (50).

L'effet de cette corticothérapie anténatale sur la survenue de paralysie cérébrale n'est pas clairement décrit.

L'utilisation de corticoïdes après la naissance n'est pas conseillée sur les premiers jours de vie, ayant un effet néfaste sur le développement neurologique (39).

## INTRODUCTION

- Le sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium ( $\text{MgSO}_4$ ) est utilisé depuis de longues années aux Etats-Unis comme agent tocolytique, bien qu'il soit inefficace dans cette indication. Par contre son utilisation est bénéfique dans le traitement préventif des pré-éclampsies sévères. Le sulfate de magnésium a des propriétés neuroprotectrices en raison de potentiels bénéfiques, comme la stabilisation des membranes cellulaires neuronales, la réduction du taux de cytokines pro-inflammatoires, le blocage de la pénétration du calcium intracellulaire (51). Des essais randomisés sur l'administration de  $\text{MgSO}_4$  à la femme en menace sévère d'accouchement prématuré ont été effectués dans différents pays. Ces essais ont été conduits suite à la mise en évidence d'un effet neuroprotecteur du  $\text{MgSO}_4$  dans des modèles animaux de lésions cérébrales, et dans certaines études d'observation chez les nouveau-nés prématurés dont la mère avait reçu du  $\text{MgSO}_4$  en anténatal. Une méta-analyse de quatre essais randomisés (Magnet, ActoMgSO4, Premag et Beam) a inclus 6145 enfants, associant 1593 enfants de l'essai Magpie (intention de traitement sur la neuroprotection de la mère en pré-éclampsie). Une diminution de 32% du risque relatif de paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans était retrouvée avec le  $\text{MgSO}_4$  (RR = 0,68 ; IC 95% [0,55-0,91]) (52). Un effet bénéfique chez les enfants naissant avant 35 SA était montré sur la survenue d'une paralysie cérébrale à l'âge de deux ans. Deux études n'avaient pas retrouvé d'effets secondaires à long terme (53) (54).

Protéger le cerveau et prévenir les troubles du développement chez l'enfant né prématuré reste difficile aujourd'hui. Ces traitements doivent être accompagnés de stratégies d'amélioration de l'environnement avec notamment les soins de développement.

## INTRODUCTION

- Les soins de développement

La participation dès que possible des parents aux soins de leur enfant hospitalisé permet de favoriser le processus d'attachement. Le positionnement de l'enfant, une bonne régulation tonico-émotionnelle, des programmes de réduction des stress douloureux, lumineux et des bruits et un respect des rythmes de l'enfant sont mis en avant dans les soins de développement. Plusieurs programmes de « soins de développement individualisés à chaque enfant » sont proposés dans les services de réanimation néonatale : NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program) ou Soins de développement type Bullinger. Certaines études ont montré que ces soins diminuaient : la morbidité néonatale, la durée moyenne de séjour, les troubles neurocomportementaux à 18-24 mois et l'amélioration des fonctions exécutives à l'âge scolaire (55). A ce jour, la dernière méta-analyse comparant les soins NIDCAP à un groupe contrôle ne retrouvait pas de résultats significatifs sur ces critères de jugement (56).

### 1.8. Le devenir, la qualité de vie

Le taux de décès des individus atteints de paralysie cérébrale est plus important que dans la population générale. L'étude australienne « Victoria » rapportait un taux de décès de 11 % à 20 ans et de 20 % à 40 ans en 2010 chez les individus atteints de paralysie cérébrale nés à partir de 1970 (57). Une étude suédoise incluant les individus atteints de paralysies cérébrales de 1959 à 2002 apportait les résultats suivants : i) les formes cliniques tétraparésie spastique et dyskinétique étaient les plus touchées ; ii) la moyenne d'âge de décès était la plus faible dans le groupe des tétraparésies spastiques avec un âge de 13 ans ; iii) les paralysies cérébrales associées à un déficit moteur sévère, un déficit cognitif et une épilepsie étaient les plus à risque de décès ; iv) 53% des décès était dû à une détresse respiratoire (58).

Le devenir des enfants prématurés ne se limite pas à la fonction motrice. Le développement cérébral peut être altéré, entraînant des troubles cognitifs, du langage, du comportement, une épilepsie entraînant un handicap pour la vie quotidienne plus ou moins

## INTRODUCTION

sévère. Le handicap peut être classé selon la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé (59). Cette classification reconnaît trois niveaux différents : i) l'organe, que ce soit sa fonction ou sa structure : son versant positif correspond à l'intégrité, son versant négatif à la déficience ; ii) l'individu : son versant positif correspond à l'activité et son versant négatif à la limitation d'activité ; iii) le groupe social : son versant positif concerne la participation et son versant négatif la restriction de participation. Chaque niveau peut s'influencer mutuellement. Cette classification permet en outre de décrire le contexte de vie de chaque individu en codant les différents facteurs contextuels environnementaux et/ou personnels sur une échelle de 0 à 4. Ces facteurs peuvent avoir une influence positive ou négative sur les performances et le handicap de la personne. La qualité de vie en relation avec la santé est réduite chez les personnes ayant une paralysie cérébrale, mais ces déterminants peuvent avoir une faible influence sur le bien-être individuel, comme cela est observé chez des adolescents (60). Il est important de se concentrer sur l'ajustement de l'environnement. Les adultes ayant une paralysie cérébrale affirment que leur participation ne dépend pas de leur capacité à marcher mais plutôt de leur capacité à communiquer, à manager et à contrôler leur environnement.



## INTRODUCTION

### 1.9. Objectifs de l'étude

L'ensemble des données montrent la persistance de la survenue d'une paralysie cérébrale chez l'enfant prématuré. Cette paralysie cérébrale entraîne des conséquences fonctionnelles et sociales plus ou moins importantes selon l'atteinte clinique. Il nous semble important de poursuivre l'analyse de ce syndrome et d'évaluer au niveau local l'incidence de la paralysie cérébrale, ses caractéristiques cliniques et les facteurs de risques chez les prématurés hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen.

L'objectif principal est l'évaluation de l'incidence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans chez les enfants nés à moins de 33 semaines d'aménorrhée et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen entre 2007 et 2013.

Les objectifs secondaires sont : la description des caractéristiques cliniques et fonctionnelles des enfants ayant une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans et l'analyse de facteur obstétricaux et néonataux sur la survenue d'une paralysie cérébrale.

## 2. Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique au CHU de Rouen (maternité de niveau III).

### 2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion concernaient les enfants :

- nés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2013
- dont le terme de naissance était de moins de 33 semaines d'aménorrhée
- hospitalisés en période néonatale dans le service de néonatalogie du CHU de Rouen
- suivis à l'âge de 2 ans en consultation de néonatalogie au CHU de Rouen (entre le 19<sup>ème</sup> mois et le 33<sup>ème</sup> mois de vie).

### 2.2. Critères d'exclusion

Les enfants décédés ont été exclus. Les enfants non suivis en consultation de néonatalogie au CHU de Rouen après le 18<sup>ème</sup> mois de vie ont été exclus de l'étude.

## MATERIELS ET METHODES

### 2.3. Données recueillies

Les informations obstétricales, néonatales, et celles de la consultation de suivi à l'âge de deux ans ont été recueillies à partir :

- de la console néonatale informatique mise en place depuis 2007
- des comptes-rendus d'hospitalisation et de consultation de néonatalogie disponibles sur le logiciel informatique CDP2 du CHU de Rouen.

- Les données obstétricales

Les données obstétricales recueillies regroupaient :

- L'âge de la mère au moment de l'accouchement.
- La réalisation d'une maturation pulmonaire par corticothérapie anténatale. La notion de cure complète (deux injections de dexaméthasone à 24 heures d'intervalle réalisées par voie intramusculaire chez la mère) ou incomplète (une seule injection) n'a pas été différenciée.
- L'administration intraveineuse de sulfate de magnésium avant l'accouchement.
- La survenue d'une chorioamniotite, définie par une fièvre maternelle ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) associée à une tachycardie fœtale ( $> 160/\text{min}$ ), un syndrome inflammatoire biologique maternel et/ou une identification de germe pathogène dans le liquide amniotique.

## MATERIELS ET METHODES

- Les données néonatales

Les données recueillies concernant la période néonatale étaient :

- L'année de naissance.
- Le terme de naissance en semaine d'aménorrhée. L'âge gestationnel a été déterminé par la date des dernières règles ou par une échographie précoce avant la 13<sup>ème</sup> SA. La grande prématurité est définie par un terme de naissance inférieur à 33 SA et l'extrême prématurité par un terme de naissance inférieur à 28 SA.
- Le sexe de l'enfant.
- Les paramètres anthropométriques à la naissance : le poids de naissance (PN) et le périmètre crânien de naissance (PCN). Chaque paramètre a été rapporté aux courbes de l'Association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie (AUDIPOG) (61). Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) était défini par un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile selon les courbes AUDIPOG.
- Le score Apgar à la naissance à 1 et 5 minutes de vie.
- La survenue d'une infection materno-fœtale (IMF) définie par la présence de signes cliniques et/ou biologiques d'infection avec l'identification d'un germe sur une hémoculture ou du liquide céphalorachidien.
- La survenue de complications neurologiques : Elles sont définies par des anomalies sur les échographies transfontanellaires (ETF) réalisées à J7, J21 et J45 et/ou sur une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale réalisée à terme.
  - L'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) selon la classification de Papile (62). Le grade 1 correspond à une hémorragie sous-épendymaire, le grade 2 à une HIV sans dilatation ventriculaire, le grade 3 à une HIV avec dilatation ventriculaire, et le grade 4 à une hémorragie intraparenchymateuse.
  - La leucomalacie périventriculaire (LMPV) hyperéchogène diffuse ou kystique.
- La survenue d'une complication respiratoire : la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) à 36 SA définie par une oxygéo-dépendance, une ventilation invasive ou une pression positive à 36 SA.
- Le type d'alimentation lors de la sortie de néonatalogie : allaitement maternel, artificiel ou mixte.

## MATERIELS ET METHODES

- Les données lors de la consultation à l'âge de deux ans

Les données recueillies lors de la consultation de suivi à l'âge de deux ans regroupaient :

- L'âge en mois lors de la consultation.
- La présence ou non d'une paralysie cérébrale.
- Pour les enfants ayant une paralysie cérébrale, les critères suivants ont été recueillis :
  - Le type de paralysie cérébrale (spastique, ataxique ou dyskinétique).
  - La topographie de l'atteinte spastique (hémiplégique, diplégie ou quadriplégique).
  - L'âge de l'acquisition de la marche.
  - L'atteinte fonctionnelle selon le score Palisano (Annexe 2).
  - Le score cognitif selon un questionnaire informatisé constitué à partir de l'échelle de Denver et des travaux de C. Amiel-Tison (63) (64). Un score à 1 est associé à un développement cognitif normal. Un score à 4 correspond à une altération importante du développement cognitif. (Annexe 4)
  - La présence d'une épilepsie.
  - La présence d'un trouble du comportement.

## MATERIELS ET METHODES

### 2.4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'incidence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans chez les enfants nés avant 33 semaines d'aménorrhée de 2007 à 2013. Une description clinique des paralysies cérébrales des enfants de notre cohorte a été réalisée. Une analyse de l'influence de facteurs obstétricaux et néonataux sur la survenue d'une paralysie cérébrale chez le prématuré a été effectuée.

### 2.5. Analyses statistiques

Dans la première partie des résultats, les caractéristiques obstétricales et néonatales sont décrites en moyenne avec les écarts types pour les variables quantitatives continues et en nombre avec les pourcentages pour les variables qualitatives. Les analyses statistiques ont été réalisées à partir du logiciel SAS 9.3. Une analyse de tendance des incidences de paralysie cérébrale a été réalisée à partir d'un modèle de Poisson devant un évènement rare. Pour l'analyse univariée et multivariée, un modèle de Poisson a également été utilisé. La déviance a été calculée pour s'assurer de l'absence de dispersion des données. Une significativité était présente lorsque le p était inférieur à 0,05. Pour l'analyse multivariée, un ajustement a été fait sur le terme de naissance, l'administration de sulfate de magnésium en anténatale, un score inférieur à 4 à 5 minutes, l'infection materno-fœtale, l'hémorragie intra-ventriculaire et la leucomalacie périventriculaire.

## RESULTATS

### 3. Résultats

#### 3.1. Algorithme d'inclusion

1455 grands prématurés ont été hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen de 2007 à 2013. 1049 enfants ont été inclus soit 72,1 % (Tableau 1). Parmi les enfants perdus de vue, 23,1% (68/295) ont été transférés en période néonatale dans un autre centre de niveau III, pour un rapprochement familial.

**Tableau 1 : Algorithme d'inclusion des grands prématurés nés et hospitalisés en période néonatale en CHU de Rouen entre 2007 et 2013**

Année	Nouveau-nés	Décès	Perdus de vue	Inclus
2007	186	14 (7,5)	13 (7,0)	159 (85,5)
2008	215	13 (6,0)	53 (24,7)	149 (69,3)
2009	206	16 (7,8)	46 (22,3)	144 (69,9)
2010	197	16 (8,1)	13 (6,6)	168 (85,3)
2011	237	18 (7,6)	50 (21,1)	169 (71,3)
2012	217	17 (7,8)	57 (26,3)	143 (65,9)
2013	197	17 (8,6)	63 (32,0)	117 (59,4)
<b>Au total</b>	<b>1455</b>	<b>111 (7,6)</b>	<b>295 (20,3)</b>	<b>1049 (72,1)</b>

Les valeurs sont représentées en n (%).

## RESULTATS

### 3.2. Caractéristiques de la cohorte

Les données obstétricales sont représentées sur le Tableau 2.

**Tableau 2 : Les données obstétricales des 1049 enfants inclus**

	2007 N = 159	2008 N = 149	2009 N = 144	2010 N = 168	2011 N = 169	2012 N = 143	2013 N = 117	Total N = 1049
Age mat (ans)	28,1 ± 5,9	28,7 ± 5,4	29,0 ± 5,4	29,6 ± 5,9	29,2 ± 5,3	30,4 ± 5,2	29,6 ± 5,8	29,2 ± 5,6
CAN	143 (89,9)	137 (91,9)	129 (89,6)	146 (86,9)	154 (91,1)	131 (91,6)	104 (88,9)	944 (90,0)
MgSO <sub>4</sub>	29 (18,2)	23 (15,4)	24 (16,7)	113 (67,3)	131 (77,5)	115 (80,4)	95 (81,2)	530 (50,5)
Chorio	17 (10,7)	14 (9,4)	6 (4,2)	4 (2,4)	5 (3,0)	5 (3,5)	5 (4,3)	56 (5,3)

Les valeurs sont représentées en n (%), hormis l'âge maternel qui est indiqué en moyenne ± DS. Age mat : âge maternel à l'accouchement ; CAN : corticothérapie anténatale ; MgSO<sub>4</sub> : sulfate de magnésium ; Chorio : choriomaniotite.



## RESULTATS

Les données néonatales à la naissance, les complications survenues lors de l'hospitalisation en néonatalogie et le type d'alimentation à la sortie d'hospitalisation sont représentés respectivement sur les Tableaux 3, 4 et 5.

**Tableau 3 : Les données néonatales des 1049 enfants inclus**

	2007 N = 159	2008 N = 149	2009 N = 144	2010 N = 168	2011 N = 169	2012 N = 143	2013 N = 117	Total N = 1049
Terme SA	29,8 ± 2,0	29,9 ± 2,1	29,8 ± 1,9	29,8 ± 2,0	29,8 ± 1,9	29,5 ± 2,1	29,3 ± 2,2	29,7 ± 2,0
< 28 SA	22 (13,8)	26 (17,4)	20 (13,9)	26 (15,5)	24 (14,2)	26 (18,2)	28 (23,9)	172 (16,4)
Sexe masculin	101 (63,5)	86 (57,7)	66 (45,8)	91 (54,2)	88 (52,1)	87 (60,8)	70 (59,8)	589 (56,1)
PN (g)	1395 ± 401	1382 ± 409	1362 ± 379	1361 ± 378	1370 ± 380	1342 ± 411	1270 ± 391	1358 ± 393
PN < 750 g	8 (5,0)	9 (6,0)	5 (3,5)	9 (5,4)	10 (5,9)	11 (7,7)	6 (5,1)	58 (5,5)
PN < 1000 g	34 (21,4)	23 (15,4)	29 (20,1)	26 (15,5)	31 (18,3)	30 (21,0)	29 (24,8)	202 (19,3)
PN < 1500 g	101 (63,5)	93 (62,4)	88 (61,1)	109 (64,9)	104 (61,5)	93 (65,0)	86 (73,5)	674 (64,3)
RCIU	14 (8,8)	21 (14,1)	13 (9,0)	13 (7,7)	16 (9,5)	16 (11,2)	14 (12,0)	107 (10,2)
PCN (cm)	27,3 ± 2,4	27,2 ± 2,5	27,0 ± 2,5	27,3 ± 2,4	27,4 ± 2,4	27,3 ± 2,5	26,7 ± 2,6	27,2 ± 2,5
PCN < 10 <sup>e</sup> percentile	28 (17,6)	33 (22,1)	28 (19,4)	21 (12,5)	22 (13,0)	16 (11,2)	22 (18,8)	170 (16,2)
Apgar < 4 à 1 min	41 (25,8)	35 (23,5)	38 (26,4)	36 (21,4)	37 (21,9)	36 (25,2)	23 (19,7)	246 (23,5)
Apgar < 7 à 1 min	68 (42,8)	84 (56,4)	80 (55,6)	80 (47,6)	79 (46,7)	71 (49,7)	55 (47,0)	517 (49,3)
Apgar < 4 à 5 min	6 (3,8)	7 (4,7)	5 (3,5)	9 (5,4)	8 (4,7)	4 (2,8)	3 (2,6)	42 (4,0)
Apgar < 7 à 5 min	23 (14,5)	31 (20,8)	33 (22,9)	33 (19,6)	29 (17,2)	18 (12,6)	18 (15,4)	185 (17,6)

Les valeurs qualitatives sont représentées en n (%) et les variables quantitatives en moyenne ± DS. Terme SA : terme de naissance en semaines d'aménorrhée ; PN : poids de naissance ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; PCN : périmètre crânien à la naissance.

## RESULTATS

**Tableau 4 : Les complications survenues lors de l'hospitalisation en néonatalogie des 1049 enfants inclus**

	2007 N = 159	2008 N = 149	2009 N = 144	2010 N = 168	2011 N = 169	2012 N = 143	2013 N = 117	Total N = 1049
IMF	10 (6,3)	8 (5,4)	6 (4,2)	4 (2,4)	3 (1,8)	8 (5,6)	5 (4,3)	44 (4,2)
HIV	6 (3,8)	15 (10,1)	14 (9,7)	10 (6,0)	16 (9,5)	21 (14,7)	9 (7,7)	91 (8,7)
HIV I	2 (1,3)	8 (5,4)	10 (6,9)	6 (3,6)	11 (6,5)	14 (9,8)	5 (4,2)	56 (5,3)
HIV II	1 (0,6)	3 (2,0)	1 (0,7)	2 (1,2)	0	1 (0,7)	2 (1,7)	10 (1,0)
HIV III	3 (1,9)	4 (2,7)	2 (1,4)	2 (1,2)	4 (2,4)	4 (2,8)	1 (0,9)	20 (1,9)
HIV IV	0	0	1 (0,7)	0	1 (0,6)	2 (1,4)	1 (0,9)	5 (0,5)
LMPV	6 (3,8)	7 (4,7)	9 (6,3)	2 (1,2)	4 (2,4)	4 (2,8)	0	31 (3,0)
DBP 36 SA	20 (12,6)	18 (12,1)	19 (13,2)	21 (12,5)	26 (15,4)	33 (23,1)	31 (26,5)	168 (16,0)

Les valeurs sont représentées en n (%). IMF : infection materno-fœtale ; HIV : hémorragie intra-ventriculaire ; LMPV : leucomalacie périventriculaire ; DBP 36 SA: dysplasie broncho-pulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée.

**Tableau 5 : Le type d'alimentation lors de la sortie d'hospitalisation de néonatalogie**

	2007 N = 159	2008 N = 149	2009 N = 144	2010 N = 168	2011 N = 169	2012 N = 143	2013 N = 117	Total N = 1049
Artificiel	88 (55,3)	98 (65,8)	88 (61,1)	93 (55,4)	95 (56,2)	82 (57,3)	66 (56,4)	610 (58,1)
Maternel	36 (22,7)	20 (13,4)	28 (19,4)	32 (19,0)	41 (24,3)	29 (20,3)	35 (29,9)	221 (21,1)
Mixte	22 (13,8)	29 (19,5)	26 (18,1)	41 (24,4)	32 (18,9)	32 (22,4)	16 (13,7)	198 (18,9)
Non connu	13 (8,2)	2 (1,3)	2 (1,4)	2 (1,2)	1 (0,6)	0	0	20 (1,9)

Les valeurs sont représentées en n (%).

## RESULTATS

### 3.3. Incidence de la paralysie cérébrale

L'incidence de la paralysie cérébrale des anciens grands prématurés à l'âge de 2 ans est représentée sur la Tableau 6. 44 anciens grands prématurés avaient une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans soit 4,2 % des 1049 enfants de la cohorte. L'analyse de tendance n'a pas retrouvé de significativité ( $p=0,43$ ) sur l'incidence des 7 années étudiées.

**Tableau 6 : Incidence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans chez les enfants nés prématurés avant 33 SA et hospitalisés au CHU de Rouen entre 2007 et 2013**

<b>Année</b>	<b>Paralysie cérébrale (n/N)</b>	<b>%</b>
2007	6/159	3,8
2008	6/149	4,0
2009	13/144	9,0
2010	2/168	1,2
2011	9/169	5,3
2012	5/143	3,5
2013	3/117	2,6
<b>Total</b>	<b>44/1049</b>	<b>4,2</b>

## RESULTATS

### 3.4. Caractéristiques cliniques des paralysies cérébrales à l'âge de 2 ans

Les caractéristiques cliniques obstétricales, néonatales et lors de la consultation à l'âge de 2 ans pour chaque enfant ayant une paralysie cérébrale sont détaillées sur deux tableaux en annexe 5. Les caractéristiques cliniques à l'âge de 2 ans de l'ensemble des 44 paralysies cérébrales sont représentées sur le Tableau 7.

**Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des paralysies cérébrales à l'âge de 2 ans**

<b>Paralysie cérébrale N = 44</b>	
<b>Type de paralysie cérébrale</b>	
Spastique	38 (86,4)
Ataxique	6 (13,6)
<b>Localisation des formes spastiques (N = 38)</b>	
Hémiplégie	9 (23,7)
Diplégie	25 (65,8)
Quadriplégie	4 (10,5)
<b>Score Palisano</b>	
1	14 (31,8)
2	11 (25,0)
3	4 (9,1)
4	9 (20,5)
5	6 (13,6)
<b>Score cognitif (N = 42)</b>	
1	9 (21,4)
2	21 (50,0)
3	9 (21,4)
4	3 (7,2)
Epilepsie	9 (20,5)
Trouble du comportement	11 (25,0)

Les valeurs sont représentées en n (%).

## RESULTATS

Parmi les données obstétricales, 4 (9,1%) chorioamniotites étaient survenues, 16 (36,4%) avaient eu une administration anténatale de sulfate de magnésium et 38 (86,4%) une corticothérapie anténatale.

Le terme moyen de naissance des enfants ayant une paralysie cérébrale était de  $29,2 \pm 2,0$  SA. Le terme minimal était de 25 SA et le terme maximal était de 32 SA. Le sexe-ratio était de 1,1.

4 (9,1%) enfants avaient un retard de croissance intra-utérin. Le poids de naissance était inférieur à 750g, 1000g et 1500g pour respectivement 4 enfants (9,1%), 8 (18,2%) et 29 (65,9%).

5 enfants (11,6%) avaient un score Apgar inférieur à 4 à 5 minutes.

Une infection materno-fœtale était survenue chez 6 enfants (13,6%). 11 enfants (25,0%) avaient eu une dysplasie bronchopulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée.

La réalisation d'ETF et/ ou d'une IRM cérébrale en période néonatale avait retrouvé :

- 22/44 (50 %) une leucomalacie périventriculaire,
- 15/44 (34,1 %) une hémorragie intra-ventriculaire (5 HIV I, 2 HIV II, 6 HIV III et 2 HIV IV) dont 8 avaient présentés également une leucomalacie périventriculaire,
- 15/44 (34,1 %) n'avaient pas de lésions cérébrales durant la période néonatale.

Parmi les 15 enfants sans lésions aux imageries cérébrales en période néonatale, 13 enfants avaient un score Palisano à 1 ou 2 et 2 enfants avaient un score Palisano à 4 à l'âge de 2 ans.

15 enfants ne pouvaient pas marcher lors de la consultation de suivi. L'âge moyen de l'acquisition de la marche était de 27 mois  $\pm$  11. L'âge d'acquisition minimal de la marche était de 16 mois et l'âge maximal était de 72 mois.

Les 3 enfants avec un score cognitif à 4 avaient un score Palisano à 5.

Sur les 9 enfants qui avaient une épilepsie, un enfant avait un score Palisano à 2, 3 avaient un score à 4 et 5 avaient un score à 5.

## RESULTATS

### 3.5. Etude statistique des facteurs obstétricaux et néonataux sur la survenue d'une paralysie cérébrale

Les résultats de l'analyse univariée sont représentés dans le tableau 8.

**Tableau 8 : Analyse univariée des facteurs obstétricaux et néonataux sur la survenue d'une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans**

Variables	PC	Absence de PC	RR	IC 95%	p
Chorioamniotite	4/44 (9,1)	52/1005 (5,2)	1,77	[0,63 ; 4,96]	0,27
MgSO <sub>4</sub>	16/44 (36,4)	514/1005 (51,1)	0,56	[0,30 ; 1,03]	0,06
Terme < 28 SA	10/44 (22,7)	162/1005 (16,1)	1,50	[0,74 ; 3,03]	0,26
Sexe féminin	21/44 (47,7)	439/1005 (43,7)	1,17	[0,65 ; 2,11]	0,60
RCIU	4/44 (9,1)	103/1005 (10,2)	0,88	[0,31 ; 2,46]	0,81
PN < 1 000 g	8/44 (18,2)	194/1005 (19,3)	0,93	[0,43 ; 2,00]	0,86
PN < 1 500 g	29/44 (65,9)	645/1005 (64,2)	1,07	[0,58 ; 2,00]	0,82
PCN < 10 <sup>ème</sup> perc	6/44 (13,6)	164/998 (16,4)	0,81	[0,34 ; 1,91]	0,63
Apgar < 4 à 1 min	15/44 (34,1)	231/1005 (23,0)	1,69	[0,90 ; 3,14]	0,10
Apgar < 4 à 5 min	5/43 (11,6)	37/1004 (3,7)	3,15	[1,24 ; 8,00]	<u>0,016</u>
IMF	6/44 (13,6)	38/1005 (3,8)	3,60	[1,52 ; 8,53]	<u>0,003</u>
HIV	15/44 (34,1)	76/1005 (7,6)	5,44	[2,92 ; 10,16]	<u>&lt;,0001</u>
HIV (1 et 2)	7/44 (15,9)	59/1005 (5,9)	2,82	[1,26 ; 6,32]	<u>0,01</u>
HIV (3 et 4)	8/44 (18,2)	17/1005 (1,7)	9,10	[4,23 ; 19,58]	<u>&lt;,0001</u>
LMPV	22/44 (50,0)	10/1005 (1,0)	31,78	[17,6 ; 57,39]	<u>&lt;,0001</u>
DBP à 36 SA	11/44 (25,0)	157/1005 (15,6)	1,75	[0,88 ; 3,46]	0,11
Allaitement maternel	8/43 (18,6)	213/986 (21,6)	0,84	[0,29 ; 1,80]	0,65

Les valeurs sont représentées en n/N (%). PC : paralysie cérébrale ; MgSO<sub>4</sub> : sulfate de magnésium ; Terme SA : terme de naissance en semaines d'aménorrhée ; PN : poids de naissance ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; PCN : périmètre crânien à la naissance ; perc : percentile ; IMF : infection materno-fœtale ; HIV : hémorragie intra-ventriculaire ; LMPV : leucomalacie périventriculaire ; DBP 36 SA: dysplasie broncho-pulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque p < 0.05.

## RESULTATS

Les résultats de l'analyse mutivariée sont représentés dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Analyse multivariée des facteurs obstétricaux et néonataux sur la survenue d'une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans. Ajustement sur l'administration de MgSO<sub>4</sub>, le terme de naissance, l'Apgar à 5 minutes, l'IMF, l'HIV et la LMPV.**

	RR	IC 95 %	p
MgSO <sub>4</sub>	0,79	[0,41 ; 1,50]	0,47
Terme < 28 SA	0,96	[0,47 ; 1,99]	0,92
Apgar < 4 à 5 min	2,54	[0,97 ; 6,64]	0,06
IMF	1,45	[0,55 ; 3,78]	0,45
HIV	2,78	[1,32 ; 5,86]	<u>0,007</u>
LMPV	20,76	[10,74 ; 40,15]	<u>&lt;,0001</u>

MgSO<sub>4</sub> : sulfate de magnésium ; Terme SA : terme de naissance en semaines d'aménorrhée ; IMF : infection materno-fœtale ; HIV : hémorragie intra-ventriculaire ; LMPV : leucomalacie périventriculaire ; RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque p < 0,05.

## DISCUSSION

### 4. Discussion

#### 4.1. Le résultat principal

Les enfants prématurés sont exposés à un risque de trouble du développement moteur, cognitif et attentionnel plus important qu'un enfant né à terme. Evaluer l'incidence et les caractéristiques de la paralysie cérébrale dans cette population au niveau international, national mais également local est important. En effet, ces connaissances permettent d'analyser nos pratiques sur la période néonatale et d'améliorer les prises en charge.

Au CHU de Rouen, nous avons évalué l'évolution de l'incidence de cette paralysie cérébrale à partir de 2007, année à partir de laquelle les données sont informatisées sur une console de suivi, spécifique au service et sur le logiciel cdp2 (accès aux comptes-rendus d'hospitalisation et de consultation).

L'incidence de la paralysie cérébrale à Rouen est fluctuante de 2007 à 2013. Nous ne pouvons pas parler de décroissance ou d'augmentation de cette incidence sur ces sept années. Le taux varie de 1,2 % à 9 %. Le taux minimal de 1,2 % en 2010 peut être expliqué par un nombre très faible de perdus de vue en consultation à l'âge de 2 ans. On peut émettre l'hypothèse que les perdus de vue sont en bonne santé. Il est probable que cela surestime nos incidences. Cependant les séquelles peuvent survenir plus tard, amenant ces enfants à consulter au-delà de la période étudiée dans notre étude. Le taux d'incidence maximal de 9 % en 2009 peut être expliqué par un taux plus important de leucomalacie périventriculaire en 2009 par rapport aux autres années.

En comparaison avec les résultats ultérieurs de notre centre, nous remarquons que depuis 2005 les taux d'incidence de paralysie cérébrale étaient plus faibles que l'année 2000 (16). Sur la période étudiée, seule l'année 2009 avait un taux plus élevé qu'en 2005 (Tableau 10). Nous retrouvons dans notre centre une tendance à la diminution de l'incidence de la



## DISCUSSION

paralysie cérébrale sur la période étudiée par rapport aux années 2000 et 2005. Celle-ci reste à vérifier sur le plan statistique.

**Tableau 10 : Incidence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans chez les prématurés nés avant 33 semaines d'aménorrhée et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen**

	2000	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
<b>Paralysie cérébrale (%)</b>	12	6	3,8	4,0	9,0	1,2	5,3	3,5	2,6

Résultats de 2000 et 2005 d'après Abily-Donval et al, 2010. Résultats de 2007 à 2013 de l'étude.

En comparaison avec les résultats EPIPAGE 1, qui étudient les mêmes termes de naissance que notre cohorte, une seule année sur les 7 années étudiées avait un taux d'incidence supérieur à celui retrouvé au niveau national en 1997 (8,2 % sur 1954 enfants à l'âge de 2 ans) (11). Cependant, il est difficile de conclure étant donné qu'il y a 10 ans entre EPIPAGE 1 et le début de notre cohorte. Ce sont les résultats de la deuxième étude nationale française EPIPAGE 2 de 2011 que nous pourrions utiliser, ceux-ci ne sont pas encore publiés.

L'étude EPIPAGE 2 inclut 6 696 prématurés nés entre 22 SA et 34 SA. Les premiers résultats montrent une diminution de la morbidité sévère néonatale des prématurés nés entre 25 et 31 SA en 2011 (50). Les critères retenus définissant la morbidité sévère néonatale étaient l'hémorragie intraventriculaire de grade III et IV et/ou la leucomalacie périventriculaire et/ou l'entérocolite ulcéro-nécrosante et/ou la rétinopathie du prématuré de stade III et/ou la dysplasie bronchopulmonaire. Sachant que l'hémorragie intraventriculaire, la leucomalacie périventriculaire et l'entérocolite ulcéro-nécrosante sont des facteurs de risque de survenue de paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans, nous pouvons espérer que le taux de paralysie cérébrale est moins important qu'en 1997. Nous attendons les résultats du suivi à l'âge de 2 ans de cette étude afin de comparer nos données locales aux données nationales.

## DISCUSSION

### 4.2. Les limites et les forces de l'étude

- Biais de sélection

Le recueil rétrospectif expose ce travail à un biais de sélection. Le nombre moyen de perdus de vue était de 20,3% sur les 7 années étudiées. L'année 2010 avait le plus faible taux de perdus de vue. Ce taux est expliqué par la réalisation d'une étude prospective sur cette même population en 2010. Ce taux de perdus de vue a tendance à augmenter depuis 2010. Il semble de plus en plus difficile de voir ces enfants en consultation à l'âge de 2 ans. Les raisons peuvent être un déménagement non signalé, un suivi en ville sans recours au suivi hospitalier, une accessibilité limitée vers l'hôpital. On peut supposer que les perdus de vue ne viennent pas en consultation parce que leur état de santé est bon. Ceci peut induire une surestimation du taux de paralysie cérébrale dans notre étude. Pour diminuer ces perdus de vue nous aurions pu contacter par téléphone les parents et les autres centres de niveau III où les enfants avaient été transférés pour un rapprochement familial, pour recueillir des informations sur le développement à l'âge de 2 ans. Cela n'a pas été réalisé afin d'éviter un biais de classement. Pour appliquer nos résultats à l'ensemble des prématurés hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen, nous aurions dû comparer les caractéristiques obstétricales et néonatales des nouveau-nés inclus avec les nouveau-nés perdus de vue.

- Biais de classement et d'interprétation

Les examens cliniques n'ayant pas été réalisés par la même personne, il peut y avoir un biais de classement des paralysies cérébrales. Cependant, les examens de suivi du développement neurologique de l'enfant prématuré sont guidés par des grilles. Le recueil des caractéristiques cliniques des paralysies cérébrales a été réalisé par une seule personne, à partir des comptes-rendus de consultation.

## DISCUSSION

- Biais de confusion

Les principaux facteurs de confusion ont été pris en compte dans les analyses statistiques. L'utilisation du modèle multivarié a permis d'étudier l'effet propre du facteur étudié indépendamment des autres variables de l'étude. Cependant, deux variables connues comme facteurs de risque de paralysie cérébrale n'ont pas été recueillies : la grossesse multiple et la survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante.

- Etude statistique

Notre étude a été confrontée à l'analyse de la survenue d'un évènement rare. L'utilisation du modèle de Poisson dans ce type d'étude est appropriée pour avoir des résultats statistiques les plus justes et nous permettent d'apporter un jugement sur nos résultats. Nous aurions pu comparer statistiquement les caractéristiques obstétricales et néonatales de chaque année. Nous ne l'avons pas fait car l'évolution de l'incidence n'était pas significative.

- Consultation à l'âge de 2 ans

L'âge de 2 ans a été retenu pour évaluer les fonctions motrices, âge où la marche doit être acquise. C'est l'âge clé du suivi de la fonction motrice d'un enfant. Cependant le retentissement fonctionnel de la paralysie cérébrale peut évoluer. Le critère GMFCS n'est pas fixé, il peut s'améliorer voire s'aggraver avec le temps. Les résultats donnés sont valables pour l'âge de 2 ans mais ne sont pas applicables à un âge plus avancé. Le score cognitif n'est pas fixe, il peut évoluer au cours du développement également.

## DISCUSSION

- Taux d'inclusion et caractéristiques de la population

Pour une étude locale, nous avons un taux d'inclusion élevé. Les caractéristiques de la population ont été recueillies de façon rétrospective. Cependant le manque de données des patients inclus est très faible. Ceci a permis d'exclure uniquement un seul enfant atteint de paralysie cérébrale de l'analyse statistique multivariée.

### 4.3. Analyse des résultats secondaires

- Caractéristiques de la paralysie cérébrale

La forme spastique est prédominante dans notre cohorte (86,4 %). C'est la forme la plus fréquente chez les prématurés. Dans l'étude EPIPAGE 1, 9 % (159/1812) des enfants prématurés avaient une paralysie cérébrale à l'âge de 5 ans. Les formes spastique, ataxique et dyskinétique étaient respectivement de 87%, 7% et 4% (65). La paralysie cérébrale entraîne un handicap plus ou moins sévère selon l'atteinte. Dans notre cohorte de 44 enfants, 34,1 % ne peuvent pas marcher à l'âge de 2 ans. Chez les 159 enfants de l'étude EPIPAGE 1, 67 % marchaient sans aide, 14 % avec aide et 19 % ne sont pas capables de marcher à l'âge de 5 ans (65). La sévérité du handicap est différente d'un enfant à l'autre. Plus le trouble moteur est important plus il est accompagné d'un déficit cognitif, de trouble du comportement et d'épilepsie. Chez les 44 enfants de la cohorte, 25 % ont des troubles du comportement, 20,9 % ont une épilepsie associée et 28,6 % ont un score cognitif entre 3 et 4 à l'âge de 2 ans. La prise en charge de ces enfants n'est pas spécifique aux troubles moteurs, elle doit être multidisciplinaire.

- Analyse des facteurs influençant la survenue de paralysie cérébrale

Le taux de paralysie cérébrale n'était pas plus important chez les moins de 28 SA dans notre cohorte. Cependant le taux d'inclusion des moins de 28 SA était plus faible (172 enfants) que les enfants nés à partir de 28 SA (877 enfants). Il est décrit que le taux de paralysie cérébrale chez les extrêmes prématurés est plus important : 14 % à l'âge de 3 ans

## DISCUSSION

d'après l'étude EPICure anglaise de 2006 et 7 % à l'âge de 30 mois en Suède de 2004 à 2007 (66, 67). Les extrêmes prématurés sont plus vulnérables. Ils ont un risque plus important de survenue d'hémorragie intraventriculaire de grade III et IV : 12,9 % des enfants nés entre 22 et 26 semaines d'aménorrhée contre 3,7 % chez les enfants nés à 27-31 semaines d'aménorrhée de la cohorte EPIPAGE 2 de 2011 (50).

La leucomalacie périventriculaire est le facteur de risque le plus significatif de survenue de paralysie cérébrale de notre cohorte. 50 % des 44 enfants avaient une leucomalacie périventriculaire contre 1 % dans le groupe sans paralysie cérébrale. Dans l'étude EPIPAGE 1, sur les 159 enfants ayant une paralysie cérébrale, 61% avaient une leucomalacie périventriculaire, 50% une hémorragie intraparenchymateuse, 8% une hémorragie intraventriculaire de grade 1 et 4% n'avaient pas de lésions cérébrales détectables en imagerie (65). Une étude néerlandaise expliquait la diminution du taux de paralysie cérébrale par une diminution du taux de leucomalacie périventriculaire. 3287 enfants prématurés nés à un âge moyen  $30,2 \pm 2,1$  SA entre 1990 à 2005 monocentrique étaient inclus, les résultats observés étaient : i) une diminution du taux de paralysie cérébrale de 6,5 à 2,2% ; ii) cette diminution était associée à une diminution du taux de leucomalacie périventriculaire et à une diminution de la sévérité de la paralysie cérébrale évaluée avec le score GMFCS ; iii) la leucomalacie périventriculaire et l'hémorragie intraventriculaire de grade 3 et 4 étaient deux facteurs de risques de paralysie cérébrale. Cette étude retrouvait comme facteurs protecteurs : l'antibiothérapie anténatale, une extraction fœtale par césarienne, l'utilisation d'un cathéter artériel à l'admission en néonatalogie pour surveillance de la pression artérielle (68).

La recherche sur la leucomalacie périventriculaire est un enjeu en néonatalogie afin d'améliorer le devenir des prématurés. La constitution de la leucomalacie périventriculaire est un phénomène complexe et multifactoriel (facteurs prénataux, périnataux et postnataux). L'hypoxie-ischémie périnatale et l'infection prénatale (chorioamniotite et infection materno-fœtale) sont les plus importants. Ces deux facteurs sont significatifs dans l'analyse univariée mais pas dans l'analyse multivariée de notre cohorte. Ceci est

## DISCUSSION

probablement dû à la force de la relation entre paralysie cérébrale et leucomalacie périventriculaire dans l'analyse multivariée. On observe dans notre cohorte, une diminution de la survenue de chorioamniotite à partir de 2009 mais une stagnation de la survenue d'infection materno-fœtale sur ces 7 années. Le taux de chorioamniotite a diminué dans notre centre depuis l'année 2000 : 18,8 % en 2000, 16,5 % en 2005 puis de 2,4 à 10,7 % entre 2007 et 2013 (69). Le taux de score Apgar inférieur à 4 à 5 minutes de vie n'a pas changé de 2007 à 2013. Le taux de leucomalacie périventriculaire a tendance à diminuer dans notre centre par rapport à 2000 (14,1%) et 2005 (8,1 %) (69). Le taux moyen de leucomalacie périventriculaire était de 3 % entre 2007 et 2013. Cette diminution peut être expliquée par une diminution de la survenue de chorioamniotite, diminuant la survenue de phénomènes inflammatoires. L'étude EPIPAGE 2 avait un taux de leucomalacie périventriculaire de 1,6% en 2011.

L'élément clé anatomo-pathologique retrouvé dans la leucomalacie est l'activation des cellules microgliales (macrophages du système nerveux central) (70). Cette activation est plus rapide chez le nouveau-né que chez l'adulte. Dans l'attente de nouvelles molécules thérapeutiques, contrôler les phénomènes inflammatoires et d'hypoxie-ischémie apparaît être le meilleur moyen de diminuer la survenue de leucomalacie périventriculaire et de paralysie cérébrale. Le contrôle de l'activation de la cellule microgliale lors de ces événements inflammatoires et hypoxiques pourrait être une cible thérapeutique.

L'hémorragie intraventriculaire est également un facteur de risque significatif de survenue de paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans dans notre cohorte, avec un risque plus important pour les stades III et IV. La survenue de ces hémorragies chez le prématuré reste un problème : taux de 14 % d'hémorragie intraventriculaire de grade III et IV chez les 24 – 27 SA de l'étude EPIPAGE 1 et 12,9% en 2011 de l'étude EPIPAGE 2. Une étude régionale australienne sur 1472 extrêmes prématurés a retrouvé un taux de séquelles neuro-développementales, de paralysie cérébrale et de surdité plus élevé lors de la survenue d'une HIV I et d'autant plus lors d'un grade II, III ou IV par rapport aux enfants sans HIV (71). Nous ne disposons pas actuellement de molécules disponibles pour éviter la survenue

## DISCUSSION

d'hémorragie intraventriculaire. Nous pouvons contrôler certains facteurs de risque au cours de l'hospitalisation : diminution du stress, prévention de l'hypocapnie, de l'hypoxie, des variations de l'expansion volémique lors des prélèvements sanguins rapides sur le cathéter veineux ombilical et des variations hémodynamiques. Actuellement le traitement proposé est la dérivation chirurgicale lors d'une dilatation ventriculaire. Nous ne disposons pas de molécules préventives en dehors de la corticothérapie anténatale. Les connaissances expérimentales actuelles montrent des expressions de protéines du réseau microvasculaire cérébrales différentes selon l'âge, cela pourrait être des cibles thérapeutiques à l'avenir (72) (73).

Le sulfate de magnésium, molécule neuroprotectrice, a tendance à avoir un effet protecteur sur l'analyse univariée mais non retrouvé sur l'analyse multivariée de notre étude. L'analyse aurait peut-être été significative avec un taux d'inclusion plus important. Le taux d'utilisation du sulfate de magnésium en période anténatale dans le but d'une neuroprotection a augmenté au cours de ces sept années au CHU de Rouen. C'est en mars 2010 que le CHU de Rouen a mis en place un protocole de neuroprotection des prématurés, utilisant l'administration de sulfate de magnésium chez les femmes en menace d'accouchement prématuré à moins de 33 semaines d'aménorrhée. Ce protocole a été instauré suite aux résultats expérimentaux et de la méta-analyse de Doyle montrant des effets bénéfiques sur le taux de paralysie cérébrale, sans rapporter d'effet délétère. L'utilisation du sulfate de magnésium n'est pas universelle dans les maternités en France devant l'absence de consensus national et la mauvaise connaissance de ses mécanismes d'action. Une enquête sur l'utilisation du sulfate de magnésium a montré que 60 % des maternités de niveau III utilisent le sulfate de magnésium à visée neuro-protectrice (74). L'intérêt du sulfate de magnésium sera évalué chez les enfants EPIPAGE 2. Son utilisation est répandue depuis plusieurs années en salle de naissance dans d'autres pays avec des recommandations d'utilisation en Australie, au Canada, en Irlande, aux Etats-Unis et en Nouvelle-Zélande (75, 76, 77). En France, le sulfate de magnésium est recommandé par le collège des gynécologues et obstétriciens français depuis 2013 dans la prise en charge des retards de croissance intra-utérin en cas d'accouchement prématuré avant 33 semaines

## DISCUSSION

d'aménorrhée (78). La limite d'utilisation du sulfate de magnésium est différente selon les centres, ainsi que la dose administrée (74). L'utilisation jusqu'à 33 semaines d'aménorrhée apparaît justifié, 6 enfants de notre cohorte ayant une paralysie cérébrale étaient nés à 32 semaines d'aménorrhée.

### 4.4. Etude épidémiologique nationale

Nous avons fréquemment parler des études EPIPAGE (Enquête épidémiologique des petits âges gestationnels) françaises dans ce travail. Il nous semble important de développer leurs méthodes. C'est en 1997 que tous les enfants grands prématurés nés entre 22 et 32 SA dans 9 régions de France ont été inclus dans l'étude EPIPAGE (Enquête épidémiologique des petits âges gestationnels) et suivis jusqu'à l'âge de 5 ans (79) (80). À l'âge de 2 ans, un questionnaire a été adressé au médecin en charge de l'enfant. Il a permis de faire un premier bilan sur le développement moteur des enfants. À l'âge de 5 ans, un bilan complet de l'état de santé des enfants a été organisé dans des centres prévus à cet effet. Ce bilan comprenait un examen médical et psychologique. Il a permis de recueillir des informations sur le développement moteur, cognitif et sensoriel des enfants, à partir d'outils standardisés (examen neurologique de Touwen, test K-ABC ou *Kaufman assessment battery for children*). Sur les 4395 enfants inclus initialement, 1817 ont pu être revus à l'âge de 5 ans. La deuxième cohorte française EPIPAGE 2 est en cours. L'inclusion s'est déroulée à partir du 28 mars 2011, pendant 8 mois, dans 25 régions. Elle inclut 6 696 enfants nés prématurés avant 35 SA. Le recueil des données est prospectif. Un objectif de suivi est déterminé jusqu'à l'âge de 12 ans. Ces deux études sont prospectives, réalisées par la même équipe de recherche avec des critères d'inclusion et de recueils de données bien définis. Ces études se heurtent comme toute étude de cohorte longitudinale à un risque de biais de sélection par la présence de perdus de vue, comme par exemple le taux de suivi à l'âge de 5 ans de la première étude.



## DISCUSSION

### 4.5. Intérêts de l'étude

Ce travail de thèse est le premier travail local traitant l'incidence de paralysie cérébrale chez les grands prématurés sur 7 années consécutives. L'incidence avait déjà été étudiée en 2000, 2005 et 2010 sur notre centre. Pour évaluer l'évolution d'une incidence, il est important d'avoir des données sur chaque année pour éviter le biais de sélection d'une année par rapport à une autre, surtout lors de l'évaluation d'un évènement rare.

Ce travail évalue également les caractéristiques cliniques et fonctionnelles des paralysies cérébrales. Citer le syndrome de paralysie cérébrale ne permet pas d'identifier les atteintes clinique et fonctionnelle qui peuvent être différentes d'un enfant à l'autre. Il est donc important d'évaluer ces caractéristiques.

Les facteurs influençant la survenue de paralysie cérébrale chez le prématuré sont bien décrits dans la littérature. Cependant, il est intéressant de les évaluer sur le plan local pour les comparer aux données de la littérature et cibler les pratiques à améliorer sur un plan local.

### 4.6. Perspectives

Pour améliorer la puissance et la justesse des résultats de notre étude, nous souhaitons améliorer notre pourcentage d'inclusion depuis 2011. Nous envisageons de réaliser un questionnaire téléphonique des perdus de vue depuis 2011 à partir des questionnaires téléphoniques validés par Neil Marlow (81). D'autre part, il serait intéressant de poursuivre le recueil de données sur les prochaines années de façon prospective afin de bien suivre l'évolution de ce syndrome.

## CONCLUSION

### 5. Conclusion

Cette première étude locale évaluant sur sept années consécutives l'incidence de la survenue de paralysie cérébrale chez les grands prématurés montre un taux d'incidence stable de 2007 à 2013. L'atteinte fonctionnelle est variable d'un enfant à l'autre. Des lésions cérébrales ne sont pas toujours retrouvées en période néonatale, cependant les facteurs de risque principaux retrouvés sont l'une hémorragie intra-ventriculaire et la leucomalacie périventriculaire. Le sulfate de magnésium a tendance à montrer un rôle protecteur en analyse univariée. Cette étude est limitée par le nombre de perdus de vue. Des données recueillies par des questionnaires téléphoniques renforceront les résultats. Améliorer la survie sans morbidité des prématurés est une priorité en néonatalogie. Une diminution de la morbidité néonatale a été observée depuis le début de la prise en charge des prématurés, qui a permis de diminuer le taux de paralysie cérébrale. Actuellement, la poursuite de la recherche de molécules neuroprotectrices est un enjeu majeur pour améliorer la qualité de vie de ces enfants.

## BIBLIOGRAPHIE

### 6. Bibliographie

1. Kruse M, Michelsen SI, Flachs EM, Bronnum-Hansen H, Madsen M, Uldall P. Lifetime costs of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51:622 - 8.
2. Little W. On the influence of abnormal parturition, difficult labour, premature birth and asphyxia neonatorum on the mental and physical condition of the child, especially in the deformities. *Trans Obstet Soc Lond.* 1862;3:293 - 344.
3. Bax M. Terminology and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1964;6:295 - 307.
4. Amiel-Tison C. *L'infirmité motrice d'origine cérébrale.* Masson. 1997.
5. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:816–824.
6. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:8 - 14.
7. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jetté N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:509 - 19.
8. Himmelmann K, Uvebrant P. The panorama of cerebral palsy in Sweden. XI. Changing patterns in the birth-year period 2003-2006. *Acta Paediatr.* 2014;103:618 - 24.
9. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, McMichael GL, Haan EA, Broadbent JL, et al. Epidemiologic Associations With Cerebral Palsy: *Obstet Gynecol.* 2011;118:576 - 82.
10. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M, et al. Cerebral Palsy Among Children Born Moderately and Late Preterm. *Pediatrics.* 2014;134:e1584 - 93.
11. Ancel P-Y, Livinec F, Larroque B, Marret S. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EIPAGE cohort study. *Pediatrics.* 2006;117:828 - 35.
12. Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X. Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002: Cerebral palsy epidemiology, Sweden. *Acta Paediatr.* 2010;99:1337 - 43.
13. Johnson A. Prevalence and characteristics of children with cerebral palsy in Europe. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:633–640.

## BIBLIOGRAPHIE

14. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krägeloh-Mann I, De La Cruz J, Cans C, et al. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:85-92.
15. Guerrot A-M, Chadie A, Torre S, Rondeau S, Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, et al. Compared outcomes of very preterm infants born in 2000 and 2005 : compared outcomes of very preterm infants born in 2000 and 2005. *Acta Paediatr*. 2012;101:731-5.
16. Abily-Donval L, Pinto-Cardoso G, Chadie A, Guerrot A-M, Torre S, Rondeau S, et al. Comparison in Outcomes at Two-Years of Age of Very Preterm Infants Born in 2000, 2005 and 2010. *PloS One*. 2015;10.
17. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:214-223.
18. Eliasson A-C, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Öhrvall A-M, et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:549-554.
19. Reid SM, Carlin JB, Reddihough DS. Distribution of motor types in cerebral palsy: how do registry data compare ? : Distribution of Motor Types in CP. *Dev Med Child Neurol*. 2011;53:233-8.
20. Reid SM, Carlin JB, Reddihough DS. Classification of topographical pattern of spasticity in cerebral palsy: A registry perspective. *Res Dev Disabil*. 2011;32:2909-15.
21. Delacy MJ, Reid SM, the Australian cerebral palsy register group. Profile of associated impairments at age 5 years in Australia by cerebral palsy subtype and Gross Motor Function Classification System level for birth years 1996 to 2005. *Dev Med Child Neurol*. 2016;58:50-6.
22. Marret S, Chollat C, de Quelen R, Cardoso GP, Abily-Donval L, Chadie A, et al. Parcours et développement neurologique et comportemental de l'enfant prématuré. *Arch Pédiatrie*. 2015;22:195-202.
23. Gibson C, MacLennan A, Goldwater P, Dekker G. Antenatal causes of cerebral palsy: associations between inherited thrombophilias, viral and bacterial infection, and inherited susceptibility to infection. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58:209-20.
24. Guerri C. Neuroanatomical and neurophysiological mechanisms involved in central nervous system dysfunctions induced by prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22:304-12.

## BIBLIOGRAPHIE

25. Bolanos J, Medina J. Effect of valproate on the metabolism of the central nervous system. *Life Sci.* 1997;60:1933- 42.
26. Scher AI. The Risk of Mortality or Cerebral Palsy in Twins: A Collaborative Population-Based Study. *Pediatr Res.* 2002;52:671- 81.
27. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *Bmj.* 1998;317:1549-1553.
28. Johnston MV, Hagberg H. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:74-78.
29. McKay R. Developmental biology: Remarkable role for the placenta. *Nature.* 2011;472:298-299.
30. Gressens P, Hill J, Gozes I, Fridkin M, Brenneman D. Growth factor function of vasoactive intestinal peptide in whole cultured mouse embryos. *Nature.* 1993;362:155- 8.
31. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. High familial risks for cerebral palsy implicate partial heritable aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21:235-241.
32. Tollanes MC, Wilcox AJ, Lie RT, Moster D. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ.* 2014;349:g4294- g4294.
33. Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. Genetic insights into the causes and classification of the cerebral palsies. *Lancet Neurol.* 2012;11:283-292.
34. Pharoah POD. Prevalence and pathogenesis of congenital anomalies in cerebral palsy. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F489- 93.
35. Marret S, Jadas V, Kieffer A, Chollat C, Rondeau S, Chadie A. Place de l'anoxie et du traitement par hypothermie dans l'encéphalopathie néonatale précoce du nouveau-né à terme. *Arch Pédiatrie.* 2014;21:1026- 34.
36. Wu Y, Escobar M, Grether J, Croen L, Greene J, Newman T. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA.* 2003;290:2677- 84.
37. Blume HK, Li CI, Loch CM, Koepsell TD. Intrapartum fever and chorioamnionitis as risks for encephalopathy in term newborns: a case-control study. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:19- 24.
38. Glass H, Bonifacio S, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich A, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *PEDIATRICS.* 2008;122:299- 305.

## BIBLIOGRAPHIE

39. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1(1).
40. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1.
41. Hjern A, Thorngren-Jerneck K. Perinatal complications and socio-economic differences in cerebral palsy in Sweden – a national cohort study. *BMC Pediatr.* 2008;8:49.
42. Germany L, Saurel-Cubizolles M-J, Ehlinger V, Napoletano A, Alberge C, Guyard-Boileau B, et al. Social Context of Preterm Delivery in France in 2011 and Impact on Short-Term Health Outcomes: the EPIPAGE 2 Cohort Study: Socio-economic conditions, preterm delivery, maternal infection, short-term outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29:184- 95.
43. Amiel-Tison C, Gosselin J. *Pathologie neurologique périnatale et ses conséquences.* Masson; 2010.
44. Billiards SS, Haynes RL, Folkerth RD, Trachtenberg FL, Liu LG, Volpe JJ, et al. Development of microglia in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *J Comp Neurol.* 2006;497:199- 208.
45. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol.* 2004;30:227- 35.
46. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol.* 2009;8:110- 24.
47. Fleiss B, Gressens P. Tertiary mechanisms of brain damage: a new hope for treatment of cerebral palsy? *Lancet Neurol.* 2012;11:556–566.
48. Favrais G, Tourneux P, Lopez E, Durrmeyer X, Gascoin G, Ramful D, et al. Impact of Common Treatments Given in the Perinatal Period on the Developing Brain. *Neonatology.* 2014;106:163- 72.
49. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3).
50. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2015;169:230.
51. Marret S, Foix-l'Hélias L, Ancel P-Y, Kaminski M, Larroque B, Marcou-Labarre A, et al. Est-il possible de protéger le cerveau de l'enfant né prématuré et de diminuer le taux de séquelles neuro-développementales? *Arch Pédiatrie.* 2008;15:S31–S41.

## BIBLIOGRAPHIE

52. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1327–1333.
53. Chollat C, Enser M, Houivet E, Provost D, Bénichou J, Marpeau L, et al. School-Age Outcomes following a Randomized Controlled Trial of Magnesium Sulfate for Neuroprotection of Preterm Infants. *J Pediatr.* 2014;165:398–400.
54. Doyle LW, Anderson PJ, Haslam R, Lee KJ, Crowther C. School-age Outcomes of Very Preterm Infants After Antenatal Treatment With Magnesium Sulfate vs Placebo. *JAMA.* 2014;312:1105.
55. McAnulty GB, Butler SC, Bernstein JH, Als H, Duffy FH, Zurakowski D. Effects of the Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) at Age 8 Years: Preliminary Data. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49:258–70.
56. Ohlsson A, Jacobs SE. NIDCAP: A Systematic Review and Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *PEDIATRICS.* 2013;131:e881–93.
57. Reid SM, Carlin JB, Reddihough DS. Survival of individuals with cerebral palsy born in Victoria, Australia, between 1970 and 2004: Survival with CP in Australia. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54:353–60.
58. Himmelmann K, Sundh V. Survival with cerebral palsy over five decades in western Sweden. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57:762–7.
59. WHO. International classification of functioning, disability and health. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2001.
60. Shikako-Thomas K, Lach L, Majnemer A, Nimigon J, Cameron K, Shevell M. Quality of life from the perspective of adolescents with cerebral palsy: « I just think I'm a normal kid, I just happen to have a disability ». *Qual Life Res.* 2009;18:825–32.
61. Mamelle N, Munoz F, Martin J, Laumon B, Grandjean H. Fetal growth from the AUDIPOG study. II. Application for the diagnosis of intrauterine growth retardation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1996;25:71–7.
62. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500gm. *J Pediatr.* 1978;92:529–34.
63. Frankenburg W, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: A Major Revision and Restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics.* 1992;89:91–7.
64. Amiel-Tison C, Gosselin J. Neurological development from birth to 6 years : user manual and examination chart. Baltimore, MD : John Hopkins University Press. 2001.

## BIBLIOGRAPHIE

65. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study: Predictors of CP in Very Preterm Infants. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:e119- 25.
66. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012;345:e7961- e7961.
67. Serenius F, Källén K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmström G, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2013;309:1810–1820.
68. Van Haastert IC, Groenendaal F, Uiterwaal CSPM, Termote JUM, van der Heide-Jalving M, Eijsermans MJC, et al. Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children. *J Pediatr*. 2011;159:86- 91.
69. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot A-M, Pinquier D, Marret S, et al. Évolution de la mortalité, de la morbidité et de la prise en charge des grands prématurés dans un centre de niveau III: comparaison des années 2000, 2005 et 2010. *Arch Pédiatrie*. 2013;20:156–163.
70. Haynes RL, Baud O, Li J, Kinney HC, Volpe JJ, Folkerth RD. Oxidative and nitrative injury in periventricular leukomalacia: a review. *Brain Pathol*. 2005;15:225–233.
71. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2013;133:55- 62.
72. Lecointre M, Hauchecorne M, Chaussivert A, Marret S, Leroux P, Jegou S, et al. The efficiency of glutamate uptake differs between neonatal and adult cortical microvascular endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34:764–767.
73. Porte B, Hardouin J, Zerdoumi Y, Derambure C, Hauchecorne M, Dupre N, et al. Major remodeling of brain microvessels during neonatal period in the mouse: A proteomic and transcriptomic study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;
74. Le Doussal L. Enquête de pratique en France sur l'utilisation du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice chez les grands prématurés. Points de vue de l'anesthésiste, de l'obstétricien et du pédiatre. Mémoire de DES de pédiatrie Rouen.; 2015.
75. Bain E, Bubner T, Ashwood P, Crowther CA, Middleton P, The WISH Project Team. Implementation of a clinical practice guideline for antenatal magnesium sulphate for neuroprotection in Australia and New Zealand. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013;53:86- 9.



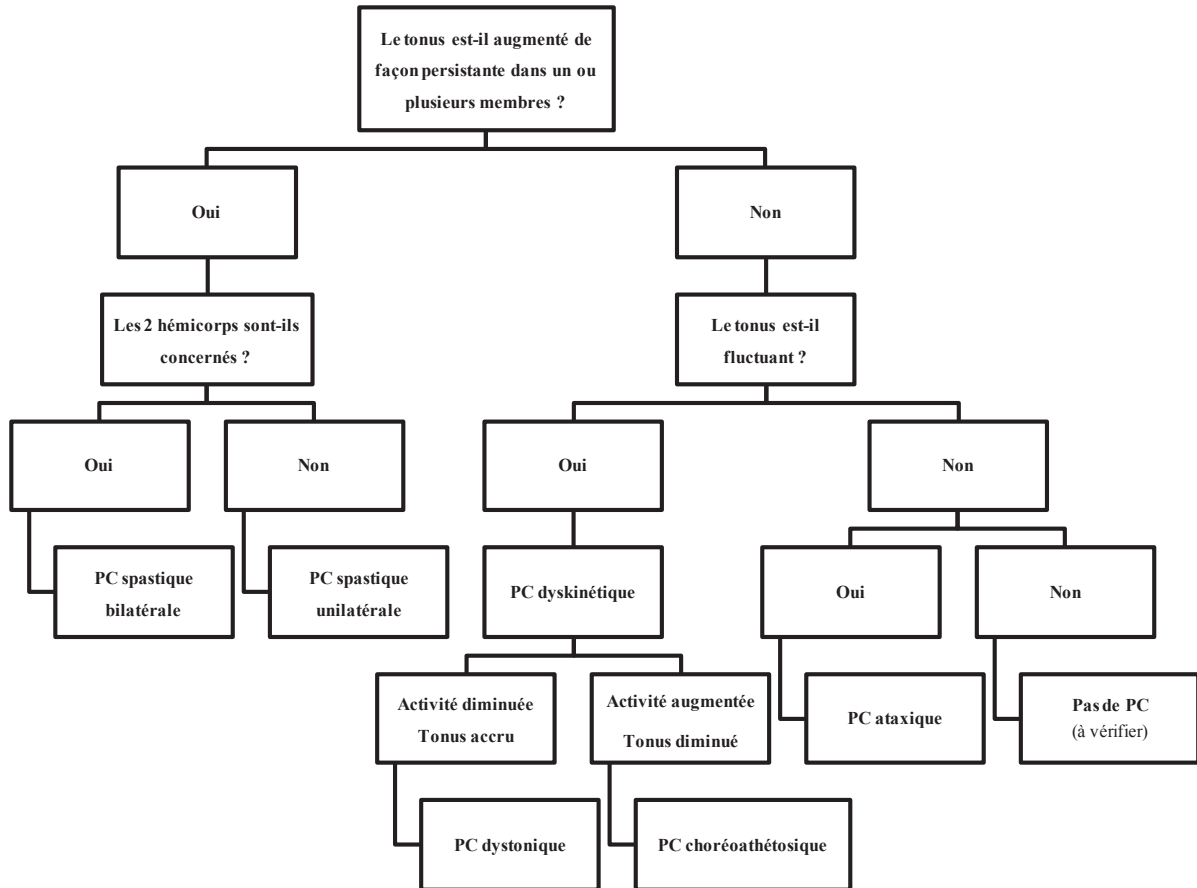
## BIBLIOGRAPHIE

76. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen p. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. - PubMed - NCBI. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33:516- 29.
77. Heyborne K, Bowes Jr WA. The use of antenatal magnesium sulfate for neuroprotection for infants born prematurely. *F1000 Med Rep.* 2010;2:78.
78. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique : le retard de croissance intra-utérin. 2013.
79. Larroque B, Samain H, Groupe Epipage. Epipage study : mortality of very premature infants and state of progress at follow up. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2001;30:S33-41.
80. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study) : a longitudinal cohort study. *The Lancet.* 2008;371:813–820.
81. Johnson S, Seaton SE, Manktelow BN, Smith LK, Field D, Draper ES, et al. Telephone interviews and online questionnaires can be used to improve neurodevelopmental follow-up rates. *BMC Res Notes.* 2014;7:1.

# RESUME

## 7. Annexes

Annexe 1 : Sous-types de paralysies cérébrales en fonction de la symptomatologie neurologique (SCPE, 2000).



## RESUME

### Annexe 2 : Classification de la fonction motrice globale à 6-7 ans d'après Palisano et al (1997)

<p><b>Niveau I</b></p> <p>Marche sans limitation ; difficultés dans les activités motrices globales plus évoluées.</p> <p>Les enfants marchent en intérieur et extérieur et montent les escaliers sans difficultés. Les enfants réalisent des activités motrices globales telles que courir et sauter mais avec une vitesse, un équilibre altérés.</p>	
<p><b>Niveau II</b></p> <p>Marche sans aide technique ; difficultés pour la marche à l'extérieur et dans les lieux publics.</p> <p>Les enfants marchent en intérieur et extérieur et montent les escaliers en se tenant à une rampe mais sont en difficulté lors des déplacements en terrains accidentés ou en pentes, ainsi que dans la foule ou les espaces restreints.</p>	
<p><b>Niveau III</b></p> <p>Marche avec aide technique ; difficultés pour la marche à l'extérieur et dans les lieux publics.</p> <p>Les enfants marchent en intérieur et extérieur sur terrain plat avec aide technique. Certains enfants peuvent monter les escaliers en se tenant à une rampe. Les enfants propulsent un fauteuil roulant manuel ou sont déplacés par une tierce personne pour les longues distances ou à l'extérieur en terrains accidentés.</p>	
<p><b>Niveau IV</b></p> <p>Déplacement autonome difficile ; les enfants sont déplacés par une tierce personne ou utilisent un fauteuil roulant électrique à l'extérieur.</p> <p>Les enfants peuvent marcher sur de courtes distances avec un cadre mais se déplacent essentiellement en fauteuil roulant à la maison, à l'école et dans les lieux publics.</p>	
<p><b>Niveau V</b></p> <p>L'autonomie de déplacement est extrêmement limitée même avec une aide technique.</p> <p>Les troubles moteurs limitent le contrôle volontaire des mouvements et la capacité des enfants à maintenir leur tête et leur tronc contre la pesanteur. Tous les aspects de la fonction motrice sont limités. Les enfants n'ont pas la possibilité d'un déplacement autonome et sont déplacés par une tierce personne.</p>	

## RESUME

### Annexe 3 : Limitation fonctionnelle dans les activités de motricité fine

<b>Niveau</b>	<b>Limitations</b>
Niveau I	L'enfant manipule les objets facilement et avec un résultat satisfaisant.
Niveau II	L'enfant sait manipuler la plupart des objets, mais la qualité et/ou la vitesse d'exécution est quelque peu limitée.
Niveau III	L'enfant manipule les objets avec difficulté et a besoin d'aide pour préparer et/ou adapter les activités.
Niveau IV	L'enfant sait manipuler une sélection limitée des objets faciles à manipuler dans des situations adaptées.
Niveau V	L'enfant ne sait pas manipuler les objets et sa capacité à effectuer même les tâches simples est très limitée.

## RESUME

### Annexe 4 : Score cognitif à 2 ans

---

Score 1	Encastre avec réflexion et application (puzzle) Veut s'habiller seul Sait faire semblant de téléphoner (avec ou sans téléphone) Nomme sur image, assemble deux mots Jeu d'identification à sa poupée ou à sa peluche Cherche à partager l'attention et à échanger
Score 2	Désigne l'objet ou l'animal sur image sans les nommer Désigne les parties de son corps Attention plus labile, se lasse assez vite Encastremets aléatoires Pas de jeu d'identification Utilise des mots isolés, accepte de répéter
Score 3	Aucune préférence vis-à-vis d'un objet ou d'une activité Ne fait que déménager, vide et jette, ne remet pas dans la boîte Charabia sans mots compréhensibles Ne sait pas exprimer son désir par le geste ou l'attitude
Score 4	Activités très stéréotypées Ne pointe pas du doigt, ne suit pas le regard Production de sons stéréotypés Auto ou hétéro agressif

---

## RESUME

### Annexe 5 : Caractéristiques cliniques des paralysies cérébrales

	Année de naissance	Terme (SA)	Sexe	PN (g)	RCIU	PN < 1000 g	PC < 10 <sup>ème</sup> percentile	Apgar < 4 à 5min	CAN	MgSO <sub>4</sub>	Chorioamniotite	IMF	HIV	HIV I	HIV II	HIV III	HIV IV	LMPV	DBP 36 SA	Alimentation
1	2007	28	M	1 000	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	A
2	2007	28	M	1 450	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	M
3	2007	32	M	1 810	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	A
4	2007	28	F	1 170	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	A
5	2007	30	F	1 720	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	A
6	2007	31	M	1 470	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	A
7	2008	26	M	1 000	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	A
8	2008	30	F	1 610	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	-
9	2008	27	M	580	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	M
10	2008	27	F	1 040	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	A
11	2008	31	F	1 410	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	A
12	2008	28	M	870	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	MI
13	2009	29	F	1 577	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	MI
14	2009	29	M	1 200	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	A
15	2009	31	F	1 790	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	M
16	2009	30	F	1 170	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	A
17	2009	28	F	1 180	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	A
18	2009	32	M	1 810	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	A
19	2009	32	F	1 700	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	A
20	2009	28	M	960	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	A
21	2009	32	M	1 970	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A
22	2009	30	M	1 430	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	A
23	2009	30	F	1 050	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	A
24	2009	31	M	1 610	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	M
25	2009	27	F	520	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	A
26	2010	27	F	1 110	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	MI
27	2010	30	F	1 200	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	A
28	2011	32	M	1 790	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	A
29	2011	27	F	550	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	A
30	2011	30	M	1 020	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	A
31	2011	30	M	1 800	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	A
32	2011	30	F	1 305	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A
33	2011	31	M	2 020	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A
34	2011	31	F	1 460	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	M
35	2011	28	M	1 015	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A
36	2011	31	M	1 760	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	M
37	2012	26	M	760	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	A
38	2012	25	F	660	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	A
39	2012	26	F	1 120	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1	A
40	2012	32	F	1 700	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	A
41	2012	28	F	1 125	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	M
42	2013	31	M	1 830	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A
43	2013	26	M	905	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	A
44	2013	29	M	1 400	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	M

SA : semaines d'aménorrhée ; Sexe : M pour masculin, F pour féminin ; PN : poids de naissance ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; PC : périmètre crânien ; CAN : corticothérapie anténatale ; MgSO<sub>4</sub> : sulfate de magnésium ; IMF : infection materno-fœtale ; HIV : hémorragie intra-ventriculaire ; LMPV : leucomalacie périventriculaire ; DBP : dysplasie broncho-pulmonaire ; Alimentation : A pour artificiel, M pour maternel, MI pour mixte ; - : donnée non disponible.

## RESUME

	Age de la marche (mois)	Type	Localisation	Score Palisano	Epilepsie	Trouble du comportement	Score cognitif
1	29	spastique	hémiparésie	3	non	non	2
2	23	spastique	hémiparésie	2	non	non	-
3	/	spastique	diplégie	5	oui	oui	4
4	72	spastique	diplégie	3	non	non	1
5	-	spastique	diplégie	3	non	non	2
6	24	spastique	diplégie	1	non	oui	2
7	/	spastique	diplégie	4	non	non	2
8	/	spastique	diplégie	5	oui	non	3
9	30	spastique	diplégie	2	non	non	2
10	/	spastique	quadriplégie	4	non	non	1
11	24	spastique	diplégie	2	non	non	2
12	18	spastique	diplégie	1	non	oui	2
13	19	spastique	hémiparésie	2	non	non	1
14	25	spastique	diplégie	1	non	oui	2
15	37	ataxie		2	non	non	2
16	/	spastique	diplégie	5	non	non	4
17	24	spastique	diplégie	1	non	non	2
18	/	spastique	diplégie	4	oui	oui	3
19	/	spastique	quadriplégie	5	oui	non	-
20	38	ataxie		2	non	non	1
21	24	spastique	diplégie	2	non	non	1
22	24	spastique	hémiparésie	1	non	non	1
23	20	spastique	diplégie	1	non	non	2
24	21	spastique	hémiparésie	1	non	non	1
25	27	spastique	diplégie	1	non	oui	2
26	/	spastique	diplégie	3	non	non	2
27	-	spastique	diplégie	1	non	oui	2
28	19	spastique	hémiparésie	1	non	oui	1
29	36	spastique	hémiparésie	1	non	non	2
30	21	spastique	diplégie	1	non	non	2
31	/	spastique	diplégie	4	oui	non	3
32	/	spastique	quadriplégie	4	non	non	3
33	16	spastique	hémiparésie	1	non	non	3
34	21	ataxie		2	non	non	2
35	34	spastique	diplégie	2	non	oui	2
36	30	ataxie		1	non	non	1
37	30	spastique	hémiparésie	2	oui	non	3
38	/	ataxie		3	non	non	3
39	-	spastique	quadriplégie	5	oui	oui	3
40	/	spastique	diplégie	5	oui	non	4
41	24	ataxie		3	non	non	2
42	/	spastique	diplégie	4	oui	non	3
43	-	spastique	diplégie	3	non	oui	2
44	26	spastique	diplégie	2	non	non	2

- : donnée non disponible ; / : impossibilité de marcher

## RESUME

### 8. Résumé

La paralysie cérébrale, conséquence de lésions cérébrales acquises pendant le développement, est le trouble moteur le plus fréquent chez les prématurés. Sa prévalence a tendance à stagner depuis plusieurs années. Evaluer l'évolution de cette pathologie est important pour améliorer les connaissances physiopathologiques, encore mal comprises et la prise en charge de l'enfant prématuré durant la période de développement. L'objectif principal est d'étudier l'incidence des paralysies cérébrales à l'âge de 2 ans chez les enfants nés prématurés entre 2007 et 2013 au CHU de Rouen. Une description des caractéristiques cliniques des paralysies cérébrales et une étude statistique de l'influence de facteurs obstétricaux et néonataux ont été effectuées dans un second temps. Une étude observationnelle monocentrique, descriptive et rétrospective a été réalisée. Les prématurés nés avant 33 semaines d'aménorrhée et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen entre 2007 et 2013 ont été inclus. Les enfants devaient être venus en consultation à l'âge de deux ans. Les critères obstétricaux, néonataux et à l'âge de deux ans ont été recueillis à partir des dossiers informatiques. Les études statistiques ont été réalisées à partir du logiciel SAS 9.3. 4,2 % soit 44 enfants sur 1049 enfants inclus avaient une paralysie cérébrale sur les 7 années étudiées. Le taux d'incidence variait de 1,2 % à 9,0 % sans évolution significative. 86,4 % de ces 44 enfants avaient une forme clinique spastique. Parmi ces 44 enfants, 34,1 % ne pouvaient pas marcher à l'âge de 2 ans. 34,1% n'avaient pas de lésions cérébrales sur les imageries néonatales, 50 % avaient une leucomalacie périventriculaire, 34,1% avaient une hémorragie intra-ventriculaire. En analyse univariée, les facteurs de risque de survenue de paralysie cérébrale étaient : un score Apgar inférieur à 4 à 5 minutes de vie ( $p = 0,016$ ), une infection materno-fœtale ( $p = 0,003$ ), une hémorragie intra-ventriculaire ( $p < 0,0001$ ) et une leucomalacie périventriculaire ( $p < 0,0001$ ). Le sulfate de magnésium administré en anténatal avait un risque relatif de 0,56 ( $p = 0,06$ ). En analyse multivariée, l'hémorragie intra-ventriculaire et la leucomalacie périventriculaire étaient significativement des facteurs de risque, avec respectivement  $p = 0,007$  et  $p < 0,0001$ . Actuellement, nous ne disposons pas de traitement curatif de la paralysie cérébrale. C'est en diminuant la morbidité néonatale et en continuant la recherche sur les molécules neuroprotectrices que nous pourrions diminuer la survenue de paralysie cérébrale.



## MOTS CLES

### **9. Mots clés**

Prématurité, paralysie cérébrale, incidence, facteurs de risque