



HAL
open science

La paralysie cérébrale des enfants nés prématurés de 2007 à 2015 au CHU de Rouen

Alice Petit-Ledo

► **To cite this version:**

Alice Petit-Ledo. La paralysie cérébrale des enfants nés prématurés de 2007 à 2015 au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02073819

HAL Id: dumas-02073819

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02073819>

Submitted on 31 May 2019

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.

La paralysie cérébrale des enfants nés prématurés de 2007 à 2015 au CHU de Rouen

Alice Petit-Ledo

► **To cite this version:**

Alice Petit-Ledo. La paralysie cérébrale des enfants nés prématurés de 2007 à 2015 au CHU de Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02073819

HAL Id: dumas-02073819

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02073819>

Submitted on 20 Mar 2019

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 MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2018

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alice PETIT, épouse LEDO

Née le 11/09/1990 à Montivilliers (76)

Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 2018

**LA PARALYSIE CEREBRALE DES ENFANTS
NES PREMATURES DE 2007 A 2015
AU CHU DE ROUEN.**

Président du jury : *Monsieur le Professeur Stéphane MARRET*

Directrice de thèse : *Madame le Docteur Emmanuelle BERTRAND*

Membres du jury : *Madame le Docteur Emmanuelle BERTRAND*

Monsieur le Professeur Loïc MARPEAU

Monsieur le Professeur Stéphane MARRET

Monsieur le Professeur Éric VERIN

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2018

N°

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alice PETIT, épouse LEDO

Née le 11/09/1990 à Montivilliers (76)

Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 2018

<p>LA PARALYSIE CEREBRALE DES ENFANTS NES PREMATURES DE 2007 A 2015 AU CHU DE ROUEN.</p>

Président du jury : *Monsieur le Professeur Stéphane MARRET*

Directrice de thèse : *Madame le Docteur Emmanuelle BERTRAND*

Membres du jury : *Madame le Docteur Emmanuelle BERTRAND*

Monsieur le Professeur Loïc MARPEAU

Monsieur le Professeur Stéphane MARRET

Monsieur le Professeur Éric VERIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque

Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
Mr Jean-François MUIR (<i>sumombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>sumombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>sumombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique

Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie

Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

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 la qualité de votre enseignement,

Pour vos encouragements à réaliser des travaux de recherche lors de notre internat,

Pour votre disponibilité et votre bienveillance,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse,

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Emmanuelle BERTRAND

Emmanuelle,

Merci pour ton soutien tout au long de ce travail de thèse, mais aussi dans les moments difficiles du stage de néonatalogie,

Pour ta disponibilité et tous tes précieux conseils, que ce soit pour cette thèse ou pour la pratique de la néonatalogie,

Pour ton souci du détail et du travail bien fait,

Pour ta bonne humeur communicative à l'hôpital,

Pour ces moments de partage quand nous sommes devenues mamans à quelques mois d'écart,

Merci pour tout.

A Monsieur le Professeur Loïc MARPEAU

Pour me faire l'honneur de participer au jugement de cette thèse,

Pour votre enseignement en gynécologie-obstétrique et vos staffs vivants lors de mon passage dans votre service durant l'externat,

Merci.

A Monsieur le Professeur Éric VERIN

Pour me faire l'honneur de participer au jugement de cette thèse,

Pour votre enseignement et votre encadrement à la faculté de médecine,

Merci.

Au service de biostatistiques du CHU de Rouen

Merci à Pierre BALAYE et au Dr André GILLIBERT pour la réalisation des statistiques de ce travail.

Aux équipes médicales et paramédicales rencontrées au fil de l'internat

A l'équipe des urgences pédiatriques du Havre, merci de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas d'interne en pédiatrie, je n'aurais pas pu espérer un meilleur premier contact avec notre discipline. Merci au Dr LE ROUX, à Damien, Malek, Stéphanie, Nicole et Paula pour votre enseignement.

A l'équipe du service d'hémato-immuno-oncologie pédiatrique du CHU de Rouen, merci de m'avoir accompagnée pendant ces 6 mois dans votre service. Merci de votre dévouement auprès des enfants, de vos qualités humaines dans ces moments difficiles, mais aussi de votre bonne humeur et de vos rires qui rendent ce service si chaleureux. Merci à Pascale, Aude, Bruno, Cécile et au Pr VANNIER d'avoir partagé vos connaissances dans ce domaine avec moi.

Aux équipes de pédiatrie générale du CHU de Rouen, merci de m'avoir accueillie pendant 3 semestres ! J'ai tellement appris à vos côtés. Merci de m'avoir enseigné ce si beau métier qu'est la pédiatrie générale. Merci en particulier aux chefs de clinique, Guillaume, Edouard, Hélène, Isabelle, Mariam pour votre soutien au quotidien et votre disponibilité. Merci à Clémentine, Isabelle, Claire, Juliette, Férielle pour tout ce que vous m'avez appris. Merci au Pr MARGUET pour son écoute et ses encouragements pendant l'internat.

A l'équipe du CETD pédiatrique du CHU de Rouen, merci de votre enseignement et de m'accueillir parmi vous si prochainement. Au Dr Pascal DELMON, merci de la confiance que vous m'accordez. Au Dr Sophie RIGAL, merci pour ta disponibilité et ton aide si précieuse dans mon travail de mémoire.

A l'équipe de pédiatrie de l'hôpital d'Elbeuf. Merci de m'avoir accueillie pendant 6 mois et de m'avoir enseigné d'autres facettes de la pédiatrie générale. Merci Catherine, Dana, Laure, Rosine, Geoffrey pour votre disponibilité, votre bonne humeur et vos conseils si précieux.

A l'équipe de réanimation et de néonatalogie du CHU de Rouen, merci pour ces deux semestres si enrichissants, tant sur le plan médical que relationnel. Merci aux chefs de clinique, Emmanuelle, Lise, Gaëlle, Marie, Caroline, Lénaïg pour votre soutien au quotidien. Stéphanie, Caroline, Alexandra, Gaëlle, Stéphane, Sophie, Thierry, Aurélie, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A toutes les infirmières, puéricultrices et auxiliaires de puériculture que j'ai pu rencontrer durant mon internat. Merci de m'avoir fait partager votre expérience. C'est en grande partie auprès de vous que j'ai appris mon métier de pédiatre.

A tous les enfants dont je me suis occupée au cours de l'internat, merci pour vos dessins, vos éclats de rire et votre courage. Merci à leurs parents de m'avoir fait confiance.

A tous mes co internes

Aux internes de ma promotion, merci pour ces quatre années passées ensemble. Nous avons bien grandi depuis notre rencontre à l'amphi Flaubert !

A Pauline, pour notre colocation, pour ton soutien à toute épreuve, pour ces semestres passés à tes côtés, pour ces soirées passées ensemble, merci.

A Clémence, pour ce semestre de réanimation, ta bonne humeur et nos fous rires.

A Caroline, pour ta douceur et ta gentillesse.

A Lucile, pour ces cours de statistiques passés à tes côtés.

A Juliette, Irina, Adrien.

Aux autres internes rencontrés au fil des années,

Aux internes de médecine générale rencontrés au Havre, à Elbeuf et au CHU, merci de m'avoir fait partager votre vision de la pédiatrie et vos connaissances.

A Pierre, pour ce semestre d'hémo-onco pédiatrie.

A Aline, pour m'avoir coaché dans mes premiers pas en médecine 5.

A Hortense, pour ce semestre de réa et ces déjeuners avec Pauline.

A Rebecca, Elise, Solen, Florian et tous les autres dont j'ai croisé la route.

A mes amis

A Justine, Marie, Anaïs, Charlotte. Merci pour toutes ces années passées à vos côtés et pour toutes celles à venir. On a bien changé depuis la PCEM1 et la prépa ! Votre amitié m'est précieuse.

A ceux rencontrés sur les bancs de la fac, Cosme, Emilio, Alexis, Clément, Xavier et tous les autres. Merci pour ces bons moments pendant les pauses à la BU et pour toutes ces soirées à vos côtés.

A Laurine, merci d'avoir su me remotiver dans les moments difficiles de P1, je n'en serais pas là sans toi !

A William, parce que cela fait tellement de bien d'avoir un vrai ami hors de la médecine !

A Mathilde, on se connaît depuis si longtemps, je sais que je peux compter sur toi.

A Camille, pour toutes ces virées dans Veules.

A ma famille

A mes parents. Maman, Papa, merci d'avoir été toujours aussi présents pour moi. Merci pour votre soutien inébranlable et aussi d'avoir su raser les murs quand les examens approchaient ! Merci pour les valeurs que vous avez su nous transmettre. Sans vous, je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Du fond du cœur merci.

A mes frères et sœur, Agathe, Paul, Emilien. Merci pour tous nos fous rires et d'être là dans tous les moments importants.

A mes oncles et tantes, pour leur soutien et leur affection.

A Marie, merci pour toutes nos expériences partagées depuis que nous sommes mamans.

A mes grands-parents, Mamie Monique et Papi Max, pour votre amour et tous ces Noël passés auprès de vous.

A mes grands-parents partis trop tôt, Mamie Lulu et Papi Marcel, je pense très fort à vous.

A ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie si chaleureusement. Hervé, Armelle, je sais que je peux compter sur vous à chaque instant. A Lucie, Margaux, Naïs, Christine et tous les autres.

Pour leur relecture attentive, merci à Maman (et à Papa, mais moins attentif apparemment !), à Agathe, Pauline et Justine.

A Romain. Merci d'avoir accepté de partager ta vie avec moi. Merci pour ton soutien dans les moments difficiles, ta patience en toutes circonstances. Cette thèse, c'est aussi un peu la tienne ! Merci pour tous ces beaux moments partagés et pour tous ceux à venir.

A Louis, mon petit rayon de soleil. Merci d'illuminer mes journées par tes éclats de rire. Ne grandis pas trop vite.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS.....	1
LISTE DES TABLEAUX	3
LISTE DES FIGURES.....	5
INTRODUCTION	6
1. Un peu d’histoire.....	6
2. Définition de la paralysie cérébrale	9
3. Epidémiologie.....	9
a. La prématurité	9
b. La paralysie cérébrale	11
4. Physiopathologie	16
a. Rappels sur le développement du système nerveux central	16
b. Physiopathologie	20
c. Neuropathologie clinique et imagerie cérébrale de la paralysie cérébrale	22
5. Facteurs de risque	24
a. Facteurs de risque anténataux	25
b. Facteurs de risque périnataux	28
c. Facteurs de risque post-nataux	29
d. Les conditions socioéconomiques	29
6. Classification des paralysies cérébrales	30
a. En fonction de la symptomatologie neurologique prédominante.....	30
b. En fonction de l’atteinte topographique	31
c. En fonction de la sévérité et du retentissement fonctionnel	31
d. Troubles associés aux troubles moteurs	32
7. Prévention de la paralysie cérébrale : la neuroprotection	33
a. La corticothérapie anténatale	33
b. Le sulfate de magnésium.....	34
c. Les soins de développement	35
8. Devenir des enfants atteints de paralysie cérébrale	36
a. La durée de vie.....	36

b. La qualité de vie	37
9. Objectifs de l'étude	39
PATIENTS ET METHODES.....	40
1. Méthodologie générale.....	40
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	40
a. Critères d'inclusion	40
b. Critères d'exclusion	40
3. Recueil de données	41
a. Recueil des informations	41
b. Données recueillies.....	41
4. Critères de jugement.....	43
a. Critère de jugement principal.....	43
b. Critères de jugement secondaires.....	44
5. Analyses statistiques	44
6. Validation éthique	45
RESULTATS.....	46
1. Algorithme d'inclusion	46
2. Comparaison des nouveau-nés perdus de vue à l'âge de 2 ans aux nouveau-nés non perdus de vue	48
3. Caractéristiques de la cohorte	50
4. Prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans.....	52
5. Taux de mortalité et taux de survie sans paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans.....	54
6. Description clinique des enfants atteints de paralysie cérébrale.....	56
7. Influence des facteurs néonataux et obstétricaux sur la survenue d'une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans	60
8. Le sulfate de magnésium.....	63
DISCUSSION	65
1. Résultats principaux : prévalence de la paralysie cérébrale et survie sans paralysie cérébrale.....	65
2. Description clinique des paralysies cérébrales	68
3. Analyse des facteurs de risque de paralysie cérébrale et de décès	69
4. Forces et limites de l'étude	76
a. Perdus de vue	76

b. Biais de classement.....	78
c. Autres biais	78
5. Evolution et perspectives	79
CONCLUSION	81
BIBLIOGRAPHIE.....	82
ANNEXES.....	89
1. Annexe 1 : Sous-types de paralysies cérébrales en fonction de la symptomatologie neurologique. D’après le SCPE, 2000 (7).	89
2. Annexe 2 : Classification de la fonction motrice globale à 6-7 ans (GMFCS). D’après Palisano et al, 1997 (6).	90
3. Annexe 3 : Système de classification des capacités manuelles (MACS). D’après Eliasson et al, 2006 (54).....	91
4. Annexe 4 : Questionnaire téléphonique.	92
5. Annexe 5 : Protocole sulfate de magnésium du CHU de Rouen.....	93
6. Annexe 6 : Score Apgar.	96
7. Annexe 7 : Score cognitif à 2 ans.....	97
8. Annexe 8 : Score moteur à 2 ans.....	98
9. Annexe 9 : Analyses statistiques.	99
10. Annexe 10 : Avis du CERNI.....	101
11. Annexe 11 : Répartition par année des grands prématurés nés et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen entre 2007 et 2015.	102
12. Annexe 12 : Données obstétricales et néonatales des 1621 grands prématurés nés au CHU de Rouen non décédés selon l’année.....	104
13. Annexe 13 : Facteurs de risque de décès chez les grands prématurés nés au CHU de Rouen entre 2007 et 2015.....	106
14. Annexe 14 : Données obstétricales et néonatales et caractéristiques cliniques des patients ayant une paralysie cérébrale au CHU de Rouen de 2007 à 2015.	108
15. Annexe 15 : Facteurs associés à la non-administration anténatale de sulfate de magnésium chez les 1054 patients <i>in born</i> nés à partir de 2010.....	111
16. Annexe 16 : Analyses sur le sulfate de magnésium.....	112
RESUME	113
MOTS CLES.....	114
SERMENT D’HIPPOCRATE	115

ABREVIATIONS

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

CAN : Corticothérapie AntéNatale

CERNI : Comité d’Ethique de la Recherche Non Interventionnelle

CGNOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CMV : CytoMégaloVirus

CNIL : Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés

CP : Cours Préparatoire

DBP : Dysplasie BronchoPulmonaire

ECUN : EntéroColite UlcéroNécrosante

EPIPAGE : Etude EPIdémiologique sur les Petits Ages GEstationnels

ETF : Echographie TransFontanelle

GMFCS : *Gross Motor Function Classification System*

HIV : Hémorragie IntraVentriculaire

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Infirmité Motrice Cérébrale

IMOC : Infirmité Motrice d’Origine Cérébrale

IMF : Infection MaternoFoetale

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LMPV : LeucoMalacie PériVentriculaire

MACS : *Manual Ability Classification System*

MgSO₄ : Sulfate de Magnésium

NIDCAP : *Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (WHO : *World Health Organization*)

PC : Paralysie Cérébrale

PCN : Périmètre Crânien de Naissance

PN : Poids de Naissance (*NBW : Normal BirthWeight, MLBW : Moderately Low BirthWeight, VLBW, Very Low BirthWeight, ELBW : Extremely Low BirthWeight*)

Q1 : 1^{er} quartile, Q3 : 3^{ème} quartile

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RR : Risque Relatif / OR : Odds Ratio

SA : Semaines d'Aménorrhée

SCPE : *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des sources de données selon de l'année de naissance.

Tableau 2 : Comparaison des données obstétricales des enfants survivants non perdus de vue et des enfants perdus de vue.

Tableau 3 : Comparaison des données néonatales des enfants survivants non perdus de vue et des enfants perdus de vue.

Tableau 4 : Données obstétricales des 1621 patients survivants.

Tableau 5 : Données néonatales des 1621 patients survivants.

Tableau 6 : Prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans en fonction de l'année de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen.

Tableau 7 : Prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans en fonction du terme de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen.

Tableau 8 : Survie avec ou sans paralysie cérébrale (PC) à l'âge de 2 ans selon l'année de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen.

Tableau 9 : Survie avec ou sans paralysie cérébrale (PC) à l'âge de 2 ans selon le terme de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen.

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des enfants atteints de paralysie cérébrale chez les grands prématurés hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen de 2007 à 2015.

Tableau 11 : Facteurs prédictifs de la paralysie cérébrale à 2 ans : leucomalacie périventriculaire et entérocolite ulcéronécrosante.

Tableau 12 : Facteurs prédictifs de la paralysie cérébrale à 2 ans : données obstétricales.

Tableau 13 : Facteurs prédictifs de la paralysie cérébrale à 2 ans : données néonatales.

Tableau 14 : Taux d'exposition anténatale au sulfate de magnésium et à la corticothérapie selon le lieu et l'année de naissance.

Tableau 15 : Taux de paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans depuis 2000 chez les grands prématurés au CHU de Rouen.

Tableau 16 : Motifs d'exclusion par année parmi les grands prématurés hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen entre 2007 et 2015.

Tableau 17 : Répartition des décès et des perdus de vue parmi les grands prématurés nés et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen entre 2007 et 2015.

Tableau 18 : Perdus de vue à l'âge de 2 ans par année parmi les grands prématurés hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen entre 2007 et 2015.

Tableau 19 : Données obstétricales et néonatales selon l'année des grands prématurés nés au CHU de Rouen entre 2007 et 2010 et non décédés.

Tableau 20 : Données obstétricales et néonatales selon l'année des grands prématurés nés au CHU de Rouen entre 2011 et 2015 et non décédés.

Tableau 21 : Facteurs de risque de décès néonatal chez les grands prématurés nés au CHU de Rouen entre 2007 et 2015, données obstétricales et néonatales.

Tableau 22 : Facteurs de risque de décès néonatal chez les grands prématurés nés au CHU de Rouen entre 2007 et 2015, complications néonatales.

Tableau 23 : Facteurs associés à la non-administration anténatale de sulfate de magnésium chez les grands prématurés nés *in born* au CHU de Rouen de 2010 à 2015.

Tableau 24 : Analyse avant-après portant sur l'influence de l'administration anténatale du sulfate de magnésium sur la survenue d'une paralysie cérébrale à 2 ans, sans ajustement et avec ajustement sur le terme et la corticothérapie anténatale.

Tableau 25 : Analyse avant-après de non-infériorité portant sur l'influence de l'administration anténatale du sulfate de magnésium sur la mortalité, sans ajustement et avec ajustement sur le terme et la corticothérapie anténatale.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence globale de la paralysie cérébrale pour 1000 naissances vivantes, de 1954 à 2010, en Suède. D'après Himmelmann et al, 2018.

Figure 2 : Mortalité périnatale (PNM) pour 1000 naissances, morbidité néonatale (NM) et prévalence de la paralysie cérébrale (CP) pour 1000 naissances de 1975 à 2002 en Suède. D'après Himmelmann et al, 2010.

Figure 3 : Prévalence de la paralysie cérébrale en fonction de l'âge gestationnel, de 1973 à 2010 en Suède. D'après Himmelmann et al, 2018.

Figure 4 : Incidences de la paralysie cérébrale (n = 2242) en fonction de l'âge gestationnel pour 100 000 naissances entre 1991 et 2008 en Finlande (N = 1 018 302). D'après Hirvonen et al, 2014.

Figure 5 : Prévalence de la paralysie cérébrale pour 1000 naissances en Europe pour : (a) les nouveau-nés > 2500g, (b) les nouveau-nés de 1500 à 2500g, (c) les nouveau-nés de 1000 à 1500g, (d) les nouveau-nés < 1000g. D'après Sellier et al, 2016.

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

Figure 7 : Maturation du système moteur central. D'après C. Amiel-Tison, 2010.

Figure 8 : Facteurs environnementaux et génétiques impliqués dans la survenue d'une paralysie cérébrale. D'après Marret et al, 2013.

Figure 9 : Diagramme de flux.

Figure 10 : Taux de paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans selon l'année de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen.

Figure 11 : Taux de mortalité global à l'âge de 2 ans selon l'année de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen.

Figure 12 : Proportion de patients marchant parmi les patients atteints de paralysie cérébrale selon l'âge.

INTRODUCTION

La prématurité est définie par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Les progrès médicaux des 20^{ème} et 21^{ème} siècles ont permis une réduction de la mortalité des nouveau-nés prématurés. La prévention et la prise en charge des complications liées à la prématurité est donc un enjeu majeur pour les néonatalogues.

La paralysie cérébrale de l'enfant, définie par une déficience motrice sévère survenant précocement dans le développement de l'enfant, ainsi que les troubles neurosensoriels et cognitifs qui peuvent l'accompagner, restent parmi les complications les plus sévères de la prématurité. C'est pourquoi, depuis 200 ans, les médecins se sont penchés sur la compréhension de la physiopathologie de la paralysie cérébrale, afin de pouvoir au mieux la prévenir, la dépister et la prendre en charge.

1. Un peu d'histoire

Dans la littérature, la paralysie cérébrale est évoquée dès le 19^{ème} siècle, essentiellement dans des publications en langue française, allemande et anglaise. Cependant, la définition exacte du terme « paralysie cérébrale » est débattue depuis plus de 150 ans (1).

Dès le 19^{ème} siècle, les médecins ont cherché à associer les manifestations cliniques de l'hémiplégie avec les lésions cérébrales identifiées lors des autopsies post-mortem. C'est le cas des français François Lallemand et Jean-Baptiste Cazauvieilh. Le premier publie en 1820 ses « Recherches anatomico-pathologiques sur l'encéphale et ses dépendances ». Le second introduit en 1827 la notion d'agénésie cérébrale (lésion cérébrale survenant au cours du développement) dans son ouvrage intitulé « Recherches sur l'agénésie cérébrale et la paralysie congénitale ».

C'est le chirurgien orthopédiste anglais William John Little qui, en 1862, après plus de 20 ans à travailler sur le sujet, établit le lien entre le traumatisme obstétrical (et donc le manque d'oxygène pendant l'accouchement) et le développement d'une paralysie et d'une spasticité (2). Il décrira ainsi différents types de paralysie selon la localisation de la rigidité : hémiplégie, diplégie spastique (connue sous le nom de « maladie de Little ») et tétraplégie.

Par la suite, le canadien William Osler fût le premier à utiliser le terme de « paralysie cérébrale » dans son livre intitulé « *The cerebral palsies of children* », publié en 1889, avec la description de sa cohorte de 151 enfants. Il poursuivit la description en trois catégories de Little : hémiplégie, diplégie et paraplégie spastiques.

Sigmund Freud, neuropsychiatre autrichien, a aussi travaillé sur le sujet et a participé à affiner le concept de diplégie spastique. En 1893, il publia en français dans la Revue Neurologique « Les diplégies cérébrales de l'enfant ». Il s'intéressa également aux facteurs étiologiques et identifia 3 groupes : les causes maternelles ou idiopathiques congénitales, les causes périnatales et les causes post-natales.

Au cours du 20^{ème} siècle, définir et comprendre la paralysie cérébrale est resté un enjeu majeur. C'est ainsi que fût créée l'*American Academy for Cerebral Palsy* dont Winthrop Phelps, pionnier en matière de prise en charge moderne de la paralysie cérébrale, fût le premier président en 1947. Parallèlement, le « Little Club » au Royaume-Uni travaillait sur une meilleure compréhension des concepts de la paralysie cérébrale.

C'est ainsi qu'en 1964, Bax proposa cette définition de la paralysie cérébrale (3) : « trouble de la posture et du mouvement dû à une anomalie ou à une lésion du cerveau immature ». De cette définition sont exclus les phénomènes de courte durée, les troubles liés à une maladie progressive ou liés uniquement à une déficience mentale.

En France, au milieu des années 1950, le Pr Guy Tardieu, neurologue, proposa le terme d'infirmité motrice cérébrale (IMC) avec la définition suivante (4) : « troubles moteurs prédominants et non évolutifs, consécutifs à des anomalies ou lésions cérébrales stables survenues dans la période anténatale, périnatale ou postnatale précoce ». Ces troubles peuvent « s'accompagner d'atteintes sensorielles et d'atteintes partielles de fonctions supérieures à l'exception d'une déficience intellectuelle ». Un peu plus tard sera proposé le

terme d'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC), intégrant l'ensemble des enfants présentant des troubles moteurs prédominants associés à un retard intellectuel.

Le Pr Claudine Amiel-Tison, néonatalogue française, a également participé à la description clinique et physiopathologique de l'infirmité motrice cérébrale (5), dans l'objectif de la dépister et de la prendre en charge précocement.

En 1997, le *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) ou score de Palisano a été développé en réponse au besoin de trouver un système standardisé de classification de la sévérité des troubles moteurs chez les enfants atteints de paralysie cérébrale (6).

En Europe à la fin du 20^{ème} siècle est créé le SCPE (*Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*) (7). Il s'agit d'une collaboration entre les registres de suivi des enfants atteints de paralysie cérébrale dans 14 centres à travers 8 pays européens. Le but du SCPE est à la fois de suivre l'évolution de la prévalence de la paralysie cérébrale mais aussi de standardiser la définition de la paralysie cérébrale et de diffuser les connaissances afin d'améliorer la prise en charge des patients.

La recherche d'une définition unique et internationalement acceptée de la paralysie cérébrale s'est poursuivie au 21^{ème} siècle. C'est en 2004, lors d'un nouveau congrès international et multidisciplinaire que la définition proposée par Bax en 1964 a été révisée.

2. Définition de la paralysie cérébrale

La définition révisée de la paralysie cérébrale a donc été publiée en 2006 après le congrès international de Bethesda (8).

« La paralysie cérébrale est définie par des troubles permanents du développement du mouvement et de la posture, responsables de limitations d'activités, imputables à des atteintes non progressives survenues sur le cerveau en développement du fœtus, du nouveau-né ou plus rarement 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. » (8)

3. Epidémiologie

a. La prématurité

La prématurité est définie par une naissance avant 37 SA.

L'OMS définit différents stades de prématurité en fonction du terme (9) : la prématurité extrême (moins de 28 SA), la grande prématurité (entre 28 et 32 SA), la prématurité modérée voire tardive (entre 32 et 37 SA).

Chaque année, dans le monde, 15 millions de bébés naissent prématurément (9). Cela représente environ 11% des naissances. Ce chiffre est en augmentation dans la plupart des pays. Sur 184 pays, les taux de naissances prématurées varient entre 5% dans l'Europe du Nord et 18% en Afrique Subsaharienne. Dans le monde, la prématurité était à l'origine de près d'un million de décès par an en 2015 (9). Les complications des naissances prématurées sont la cause principale de mortalité chez les nouveau-nés et les enfants de moins de 5 ans. 90%

des enfants nés avant 28 SA survivent dans les pays disposant de centres de soins intensifs néonataux, alors que seulement 10% survivent dans les pays en voie de développement (10).

En Europe, plusieurs cohortes épidémiologiques permettent d'étudier la prématurité et ses complications. Il s'agit par exemple de la cohorte EPIPAGE (Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels) en France, EPICure au Royaume-Uni et en Irlande.

En France, la prématurité représente environ 60 000 naissances par an (11). Il s'agit d'une prématurité modérée voire tardive pour 85% de ces naissances, d'une grande prématurité pour 10% et d'une extrême prématurité pour 5%. En 2016, les naissances prématurées en France représentaient 7,5% de toutes les naissances vivantes, allant de 6% des grossesses simples à 47,5% des grossesses multiples. Ce taux augmente de façon régulière et significative de 1995 à 2016 (12).

Bien que les progrès médicaux aient permis une baisse du taux de mortalité néonatale des prématurés, celui-ci reste largement déterminé par l'âge gestationnel à la naissance (plus de 10% de mortalité pour les enfants nés avant 28 SA, 5-10% pour les 28-31 SA et 1-2% pour les 32-34 SA) (11). Dans la cohorte EPIPAGE 2, en 2011, le taux de mortalité était de 6,4 % pour les prématurés nés entre 28 et 31 SA et de 1,1 % pour ceux nés entre 32 et 34 SA (13).

La morbi-mortalité chez les prématurés est essentiellement liée aux complications (13) :

- Respiratoires (maladie des membranes hyalines, dysplasie bronchopulmonaire) ;
- Digestive (entérocolite ulcéro-nécrosante) ;
- Infectieuses (chorioamniotite, infection maternofoetale, infection secondaire nosocomiale) ;
- Ophtalmologique (rétinopathie du prématuré) ;
- Neurologiques (hémorragie intraventriculaire, leucomalacie périventriculaire).

Ces complications neurologiques en période néonatale peuvent se traduire par la suite par le développement de troubles moteurs, cognitifs et sensoriels. Cela reste donc un des principaux enjeux dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés.

b. La paralysie cérébrale

De nombreux auteurs se sont intéressés à la description épidémiologique de la paralysie cérébrale.

Une méta-analyse parue en 2013 estimait la prévalence globale de la paralysie cérébrale à 2,11 pour 1000 naissances vivantes (IC 95% [1,98 – 2,25]) (14).

Une cohorte de suivi Suédoise a permis de monitorer l'évolution du taux de paralysie cérébrale entre 1954 et 2010 (15). Entre 2007 et 2010, la prévalence de la paralysie cérébrale était estimée à 1,96 pour 1000 naissances vivantes (15). On peut voir une augmentation de la prévalence de la paralysie cérébrale jusqu'au milieu des années 1980 (figure 1), concomitante d'une diminution de la mortalité néonatale (figure 2). Leur dernière publication a montré une diminution non significative de la prévalence globale de la paralysie cérébrale pour les enfants nés sur la période 2007-2010, principalement due à une diminution de la paralysie cérébrale chez les nouveau-nés à terme. D'autre part, cette cohorte a également permis d'évaluer la prévalence de la paralysie cérébrale en fonction des âges gestationnels (figure 3) : entre 2007 et 2010, il y a une tendance à une diminution de la prévalence de la paralysie cérébrale chez les moins de 28 SA alors qu'elle augmente légèrement chez les 28-31 SA.

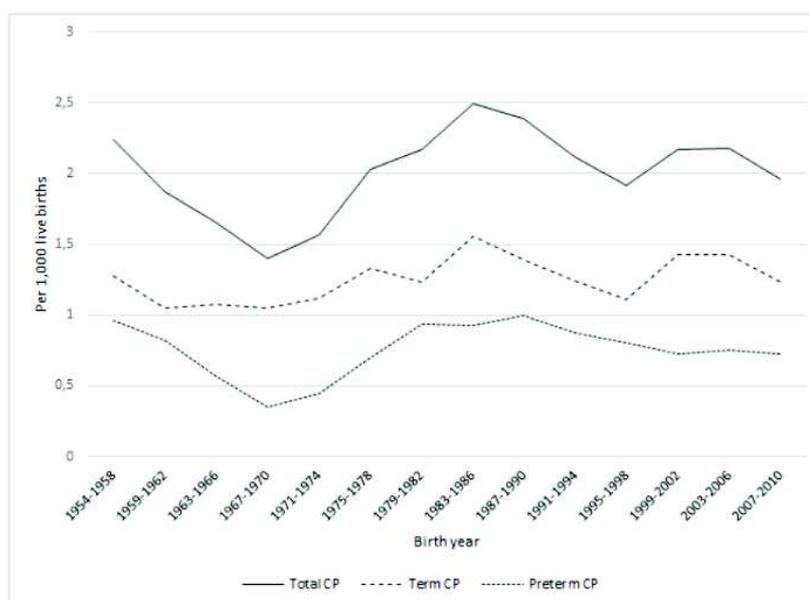


Figure 1 : Prévalence globale de la paralysie cérébrale pour 1000 naissances vivantes, de 1954 à 2010, en Suède. D'après Himmelmann et al, 2018 (15).

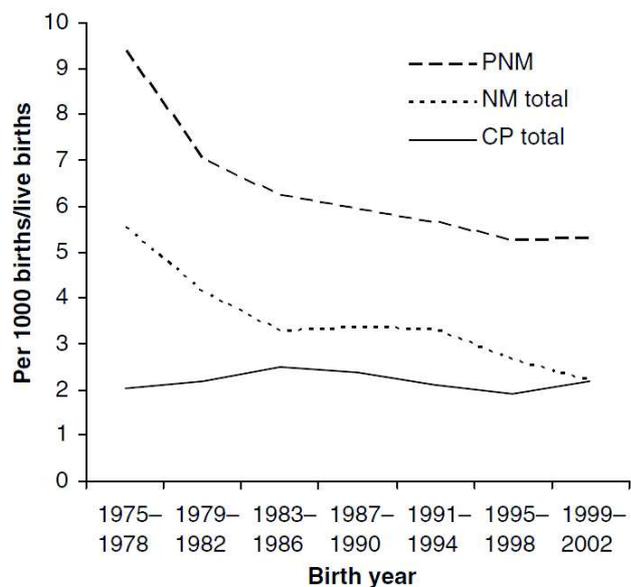


Figure 2 : Mortalité périnatale (PNM) pour 1000 naissances, morbidité néonatale (NM) et prévalence de la paralysie cérébrale (CP) pour 1000 naissances de 1975 à 2002 en Suède. D'après Himmelmann et al, 2010 (16).

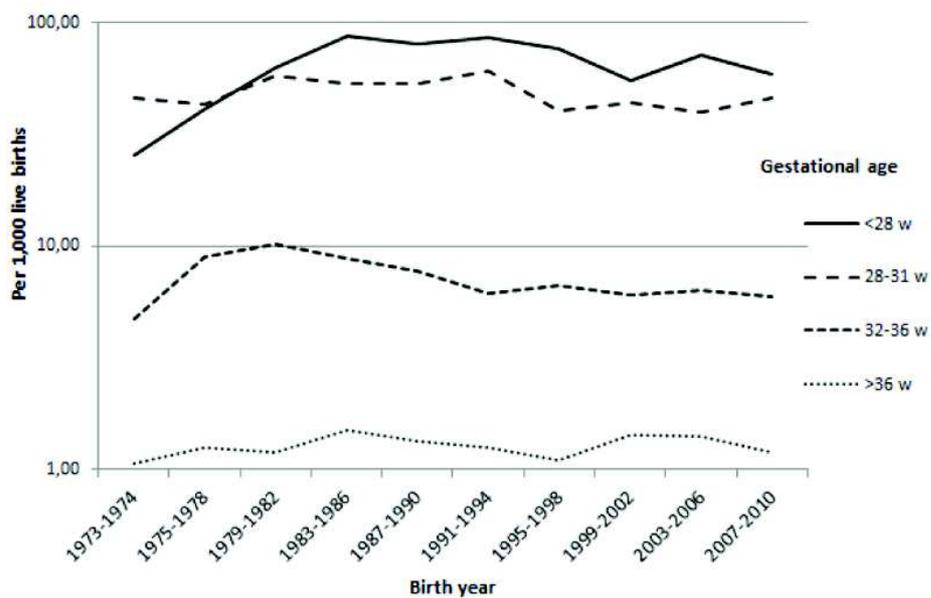


Figure 3 : Prévalence de la paralysie cérébrale en fonction de l'âge gestationnel, de 1973 à 2010 en Suède. D'après Himmelmann et al, 2018 (15).

La prématurité est un des principaux facteurs de risque de paralysie cérébrale.

Une récente méta-analyse portant sur 10293 enfants nés prématurés après 2006 rapporte un taux global de prévalence de la paralysie cérébrale de 6,8% (IC95% [5,5 - 8,4%]), avec une prévalence de 10,0% (IC 95% [8,1 – 12,2%]) chez les prématurés de moins de 28 SA et de 4,5% (IC 95% [3,3 – 6,3%]) chez les prématurés entre 28 et 32 SA. Plus l'âge gestationnel et le poids de naissance était bas, plus la prévalence de la paralysie cérébrale était élevée (17).

En France, les cohortes EPIPAGE ont permis une description épidémiologique des grands prématurés nés en 1997 et 2011. Le taux de paralysie cérébrale chez les prématurés nés en 1997 entre 22 et 32 SA était de 8,2% (IC 95% [7 - 9,4%]) à l'âge de 2 ans (étude portant sur 1954 enfants suivis à l'âge de 2 ans) (18). L'étude EPIPAGE 2 a montré une diminution du taux de paralysie cérébrale en France : en effet, le taux de paralysie cérébrale chez les prématurés nés en 2011 entre 24 et 34 SA était de 3,8% à l'âge de 2 ans (étude portant sur 3599 enfants) (19). Le taux de paralysie cérébrale pour les enfants nés à 24-26 SA, 27-31 SA et 32-34 SA était respectivement de 6,9%, 4,3%, et 1,0%.

En Finlande, un registre épidémiologique de suivi incluant plus d'un million d'enfants nés entre 1991 et 2008 a permis d'estimer l'incidence de la paralysie cérébrale en fonction du terme de naissance (figure 4) (20). On peut constater que l'incidence de la paralysie cérébrale évolue de façon inversement proportionnelle à l'âge gestationnel.

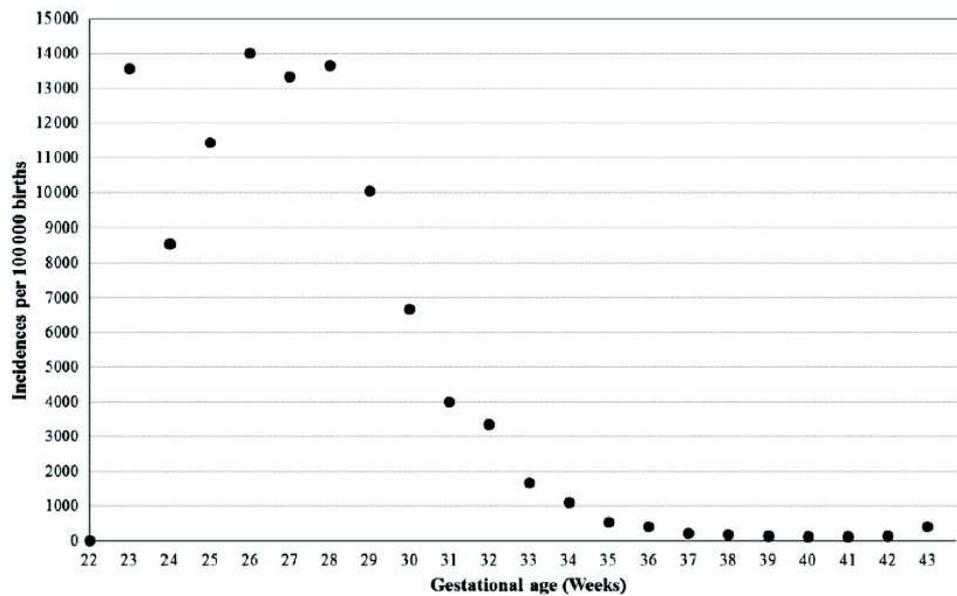


Figure 4 : Incidences de la paralysie cérébrale ($n = 2242$) en fonction de l'âge gestationnel pour 100 000 naissances entre 1991 et 2008 en Finlande ($N = 1\ 018\ 302$).
D'après Hirvonen et al, 2014 (20).

En Europe, les registres du réseau SCPE ont permis de suivre l'évolution épidémiologique de la paralysie cérébrale. Une étude publiée en 2016 à partir de 20 registres provenant de 14 pays européens (21) a montré une décroissance significative de la prévalence globale de la paralysie cérébrale de 1980 à 2003 : de 1,90 à 1,77 pour 1000 naissances vivantes, avec une décroissance annuelle de 0,7% (IC 95% [0,3 – 1%]). Cette étude a également montré une diminution de la paralysie cérébrale chez les très petits poids de naissance (PN) (1000 à 1500g) et les modérément petits PN (1500 à 2500g), comme le montre la figure 5. Chez les extrêmes petits PN (< 1000g), la prévalence de la paralysie cérébrale reste stable.

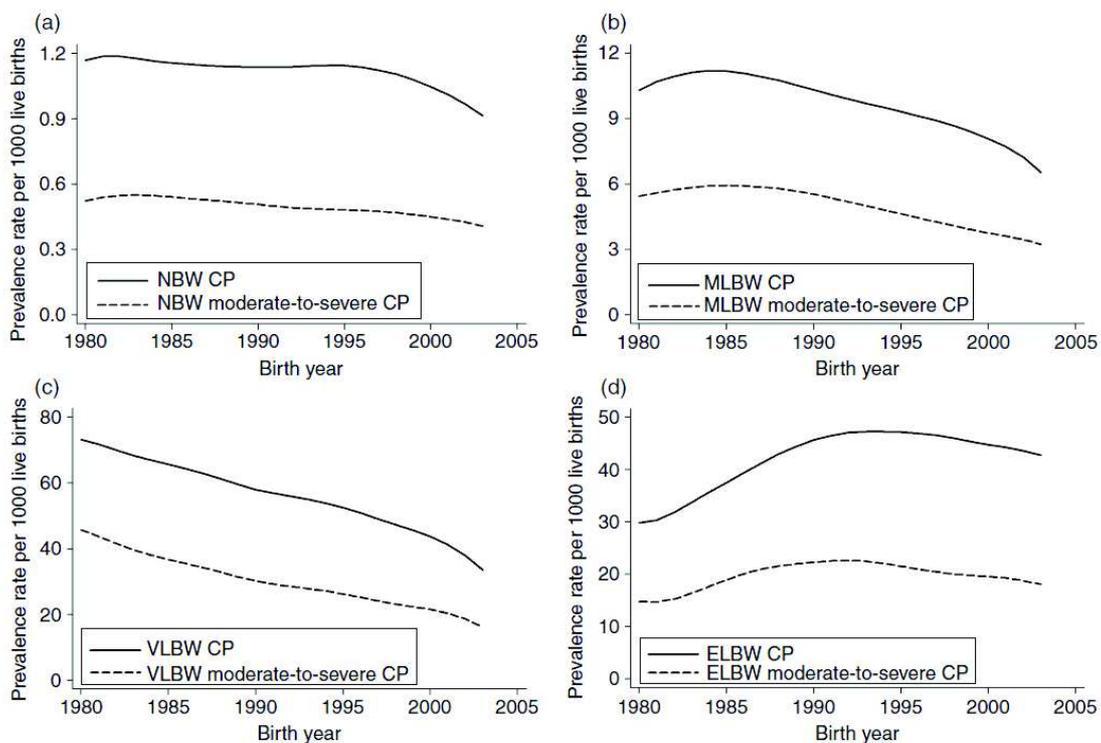


Figure 5 : Prévalence de la paralysie cérébrale pour 1000 naissances en Europe pour : (a) les nouveau-nés > 2500g, (b) les nouveau-nés de 1500 à 2500g, (c) les nouveau-nés de 1000 à 1500g, (d) les nouveau-nés < 1000g. D'après Sellier et al, 2016 (21).

Au niveau local, à Rouen, plusieurs études épidémiologiques ont pu comparer l'évolution de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans chez les grands prématurés (< 33 SA) entre 2000, 2005, 2010 et 2015. La prévalence de la paralysie cérébrale était respectivement de 12%, 6%, 1% et 3% pour les enfants nés en 2000, 2005, 2010 et 2015 (22–24).

Afin d'évaluer de façon plus précise l'évolution de cette complication neurologique de la prématurité dans notre région, il nous a semblé important de regarder la prévalence de la paralysie cérébrale sur plusieurs années consécutives.

4. Physiopathologie

Comprendre la physiopathologie de la paralysie cérébrale est important afin de proposer des stratégies de prévention.

a. Rappels sur le développement du système nerveux central

- Prolifération et migration

La première étape concerne la neurulation, celle-ci aboutit à la formation du tube neural qui se termine vers 4 SA. La formation des crêtes neurales succède à la fermeture du tube neural.

Commence ensuite la prolifération des neurones et des cellules gliales dans la zone sous ventriculaire. La prolifération neuronale débute dès 8-12 SA, jusqu'à 20-22 SA. La prolifération gliale débute autour de 20 SA. In fine, le nombre de cellules gliales excède largement celui des neurones.

La migration des neurones commence très tôt, est très active jusqu'à 24 SA puis diminue jusqu'à 40 SA. Cette migration va aboutir à la formation de la plaque sous corticale (partie externe du tube neural) puis de la plaque corticale (futur cortex) (25).

- Organisation et gyration

L'organisation est le stade suivant du développement cérébral, elle va se poursuivre pendant des années. La zone germinative et la plaque sous corticale sont des formations

transitoires qui vont involuer avec la mort neuronale programmée. La zone germinative, siège de la prolifération cellulaire, se situe sous l'épendyme et tapisse la surface de la paroi ventriculaire. Elle forme une masse encore volumineuse à 26-28 SA, pour n'être presque plus visible à 40 SA. Elle est richement vascularisée pendant sa période d'activité. La plaque sous corticale ou sous-plaque est la zone immédiatement sous-corticale de la substance blanche. Les neurones de la sous-plaque se différencient rapidement entre 20 et 32 SA.

L'organisation laminaire (en couches) du cortex commence dès la fin de la migration neuronale, chaque neurone va émettre des ramifications dendritiques et axonales qui vont progressivement croître. Le développement dendritique apparaît d'abord au niveau du thalamus et du tronc cérébral, puis au niveau des régions corticales. Le système de transmission synaptique va se mettre en place.

La gyration et l'apparition de sillons vont permettre d'augmenter la superficie du cortex cérébral. Ainsi, l'aspect lisse de la surface des hémisphères est physiologique jusqu'à 20-22 SA, puis la gyration va s'accélérer au 3^{ème} trimestre.

- Synaptogenèse

La synaptogenèse commence tôt et s'accélère autour de 24 SA. Cependant, le maximum d'activité est postnatal, jusqu'à l'adolescence et en particulier pendant les 2 premières années de vie. Le programme est variable selon les régions cérébrales.

- Mort cellulaire programmée

Environ la moitié des neurones va suivre le processus de mort cellulaire programmée avant la phase finale de différenciation cellulaire. Ce processus physiologique (apoptose) est programmé par le génome. Il permet un meilleur ajustement quantitatif des connexions entre les populations de neurones et l'élimination des projections aberrantes ou incorrectes.

- Maturation des oligodendrocytes et myélogénèse

Au cours de la gestation, les oligodendrocytes vont maturer en passant par 4 stades : cellules souches, pré oligodendrocytes, oligodendrocytes immatures (à partir de la seconde moitié de la gestation) puis oligodendrocytes matures (aux environs du terme). Ces oligodendrocytes matures vont être capables d'élaborer la myéline autour des axones, ce processus se poursuivra au cours des premiers mois de vie.

Ces grandes étapes de l'embryogenèse du système nerveux central sont résumées dans la figure 6 (25).

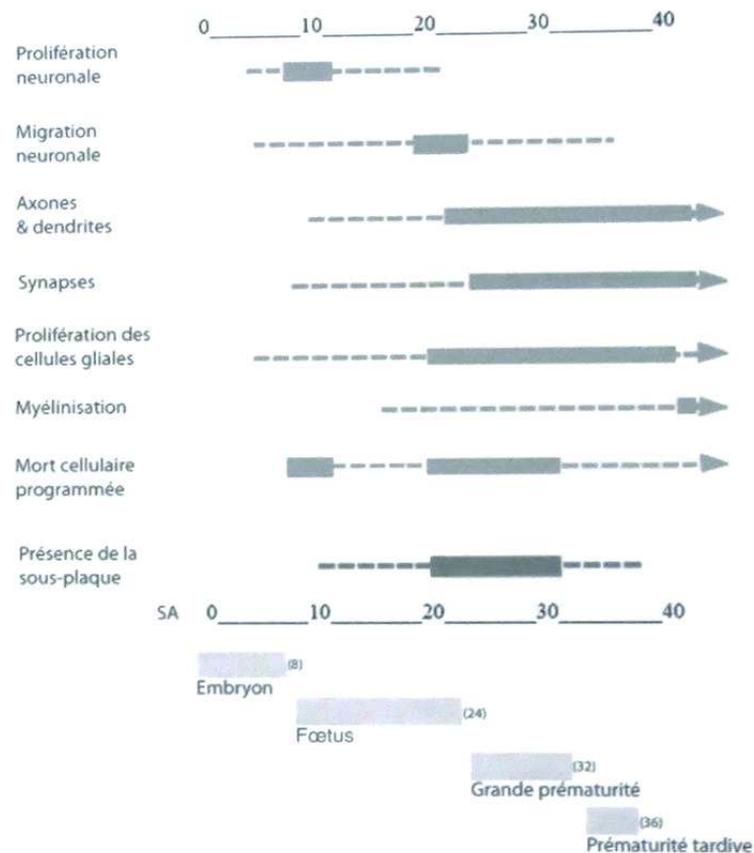


Figure 6 : Table chronologique de la maturation neuronale et gliale jusqu'à 40 SA.
D'après C. Amiel-Tison, 2010 (25).

- Programme maturatif de la fonction sensorimotrice

Le système sous-cortical a pour rôle essentiel le maintien de la posture, la fonction anti-gravitaire et donc le tonus des muscles extenseurs des membres inférieurs et de l'axe corporel. Ce système est myélinisé précocement, entre 24 et 34 SA, et sa maturation progresse en direction ascendante vers le tronc cérébral (figure 7).

Le système cortical, par le jeu d'influences excitatrices et inhibitrices sur le motoneurone, modère les réactions posturales en hyperextension. Son rôle est prédominant dans la motricité fine volontaire. Il est myélinisé plus tardivement, entre 32 SA et 2 ans principalement, et sa maturation progresse en direction ascendante, vers la moelle épinière (25).

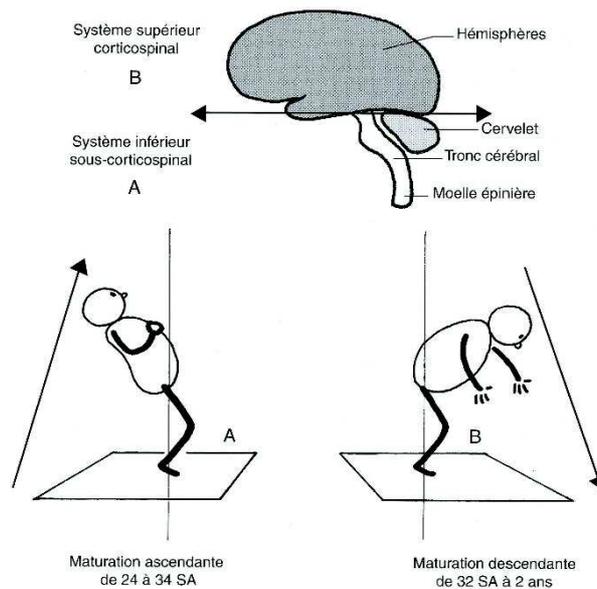


Figure 7 : Maturation du système moteur central. D'après C. Amiel-Tison, 2010 (25).

Comprendre le développement du cerveau immature a conduit à la théorie de la « vulnérabilité sélective » des différentes parties du cerveau en fonction du stade du développement cérébral au moment où interviennent les facteurs délétères (26).

b. Physiopathologie

De façon historique, le « traumatisme obstétrical », responsable d'une interruption de l'approvisionnement en oxygène du cerveau fœtal pendant la grossesse ou au moment de la naissance, a été considéré comme le principal facteur de causalité expliquant l'apparition ultérieure d'une paralysie cérébrale.

Dans la plupart des cas de paralysie cérébrale, un facteur de causalité unique n'est pas constaté (27). Rarement une malformation congénitale est identifiée. Le plus souvent, la paralysie cérébrale résulte de facteurs environnementaux, survenant sur le cerveau en développement, qui peuvent interagir avec des facteurs génétiques de vulnérabilité, pour aboutir aux lésions cérébrales responsables de paralysie cérébrale.

- Aspects histologiques

Il existe une fenêtre de vulnérabilité accrue de la substance blanche entre 24 et 34 SA, liée à la croissance active de cette zone à cette période du développement cérébral. Comme nous l'avons vu ci-dessus, la substance blanche est dans une phase de fortes prolifération, migration et maturation des cellules gliales pendant cette période. Les préoligodendrocytes et oligodendrocytes immatures sont particulièrement vulnérables en cas d'ischémie et d'inflammation. La nécrose de ces éléments aboutit à la mise en circulation de substances nocives entraînant une activation microgliale (25). Cette activation microgliale est importante dans la pathogénie de la leucomalacie périventriculaire (28). C'est également pendant cette période que les neurones de la sous-plaque se différencient rapidement et sont donc très sensibles à l'hypoxie-ischémie, de même que les axones qui traversent cette zone sont à un stade maturatif très vulnérable.

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 (29).

La zone germinative est le siège d'une angiogenèse importante de vaisseaux immatures et fragiles avec une forte propension à l'hémorragie facilitée par l'expression de la cyclo-oxygénase et de facteurs de croissances vasculaires (VEGF). Ainsi, les lésions hémorragiques

du prématuré, ayant lieu dans cette zone, détruisent la zone germinative et entraînent des lésions parenchymateuses de la zone sous-ventriculaire et de la substance blanche sous-jacente. Ces phénomènes entraînent une destruction des axones présents dans la substance blanche, une perte des pré-oligodendrocytes, une interruption des voies thalamo-corticales et une altération du développement de la sous-plaque corticale.

La substance grise, dont le développement se fait plus tard au cours de la gestation, est plus vulnérable chez le nouveau-né à terme. Cette vulnérabilité se caractérise par le réarrangement des fibres intra-corticales, la formation explosive de synapses, un arrêt de la croissance des voies cortico-corticales.

Ainsi, l'atteinte de ces différentes populations cellulaires démontre la « vulnérabilité sélective » en fonction du stade développemental auquel interviennent les agressions du système nerveux immature. Une atteinte des préoligodendrocytes et des neurones de la sous-plaque va contribuer au développement de la leucomalacie périventriculaire chez les nouveau-nés prématurés, alors que la vulnérabilité des neurones des thalami et du striatum entraînent des lésions des noyaux gris centraux chez les nouveau-nés à terme (29).

- Aspects biochimiques

Dans des conditions hypoxiques et ischémiques comme dans des conditions pro-inflammatoires ou infectieuses, la mort cellulaire entraîne (27) :

- Une production excessive de cytokines pro inflammatoires ;
- Un stress oxydatif ;
- Une privation des facteurs de croissance maternels ;
- Des modifications de la matrice extracellulaire ;
- Un relargage excessif de glutamate, déclenchant une cascade excito-toxique.

Ces facteurs, agissant sur un cerveau immature, modifient son programme génétique de développement et engendrent des lésions cérébrales irréversibles.

Chez le nouveau-né prématuré, tous ces mécanismes aboutissent à un défaut primaire dans la myélinisation, une gliose et une dégénérescence thalamocorticale secondaire à un mauvais développement thalamique (26). Les cellules progénitrices d'oligodendrocytes sont particulièrement vulnérables à l'excitotoxicité glutamatergique car elles expriment les récepteurs glutamatergiques AMPA et NMDA. L'activation microgliale lors de ce phénomène entraîne une production de radicaux libres, auxquels sont particulièrement vulnérables les oligodendrocytes immatures, et la libération de cytokines inflammatoires participant à l'activation de la mort cellulaire. Les perturbations de la matrice extra-cellulaire et la mort des cellules et de leurs prolongements entraînent une altération des connexions corticales chez le prématuré.

Chez le nouveau-né à terme, ces mêmes mécanismes induisent des lésions des neurones corticaux ou des ganglions de la base du fait d'une maturation fonctionnelle des neurones de cette zone et d'une consommation énergétique accrue à cette étape du développement cérébral dans cette zone (26). Au cours de la reperfusion immédiate qui suit une hypoxie-ischémie diffuse, un effondrement des réserves énergétiques cellulaires entraîne une inhibition de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase, conduisant à une dépolarisation neuronale et un afflux ionique et d'eau dans la cellule. L'excitotoxicité, liée à un relargage massif de glutamate dans la fente synaptique et majorée par la faillite énergétique des mécanismes de recapture du glutamate, va favoriser cet œdème cellulaire par l'afflux d'eau dans la cellule via le récepteur AMPA et l'influx de calcium via le récepteur NMDA. L'œdème cytotoxique ainsi créé conduit à une mort des cellules par nécrose des neurones et des cellules gliales.

c. Neuropathologie clinique et imagerie cérébrale de la paralysie cérébrale

Les agressions cérébrales aiguës précédemment décrites peuvent engendrer des lésions destructives visibles en imagerie cérébrale (IRM ou ETF). Ces lésions sont prédominantes au niveau de la substance blanche chez les nouveau-nés prématurés (leucomalacie périventriculaire kystique ou non) et au niveau de la substance grise et des noyaux gris centraux chez le nouveau-né à terme (27).

- Le nouveau-né prématuré

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. Les atteintes de la substance blanche témoignent d'un ou plusieurs événements délétères survenus entre 24 et 34 SA, soit *in utero* chez le nouveau-né à terme, soit autour de la naissance ou *ex utero* chez le nouveau-né prématuré. 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. Ce faisceau est la voie de médiation de l'influence corticale sur les motoneurones dans le tronc cérébral et la moelle épinière (26). Le cervelet et les noyaux gris centraux jouent également un rôle dans la détermination finale du tonus musculaire passif dans la paralysie cérébrale.

- Le nouveau-né à terme

Une hémiplégie peut être observée en cas de porencéphalie ou schizencéphalie unilatérale prénatale ou en cas d'AVC artériel périnatal ischémique ou hémorragique.

Une quadriplégie ou une dyskinésie sont le plus souvent la conséquence d'une atteinte des ganglions de la base et des thalami, voire de lésions cortico-sous-corticales ou dans les zones frontières des territoires vasculaires. Plus rarement il s'agit d'un trouble de l'architecture cérébrale (malformation) précoce (26).

Les lésions de la substance grise cortico-sous-corticale et des noyaux gris centraux se produisent dans la dernière partie de la gestation ou chez le nouveau-né à terme, qu'il y ait eu ou non des manifestations neurologiques néonatales. D'autre part, l'imagerie (échographies fœtales morphologiques ou ETF et IRM post natales) peut apporter des arguments pour une fœtopathie infectieuse (CMV, toxoplasmose).

La réalisation d'une imagerie cérébrale est importante dans la prise en charge des nouveau-nés à risque. La survenue néonatale de ces lésions cérébrales visibles à l'imagerie nécessite une surveillance spécialisée dans la petite enfance. Cependant les lésions cérébrales sont inconstantes et ne sont pas toujours retrouvées en cas de paralysie cérébrale.

5. Facteurs de risque

Un ensemble de facteurs prédisposants prénatals, périnatals aigus ou sub-aigus et post-natals s'additionnent pour agir sur le développement du cerveau du fœtus et du nouveau-né, modifier sa maturation et conduire à des séquelles développementales à type de paralysie cérébrale, comme le montre la figure 7 (27). Parfois, aucun facteur étiologique n'est retrouvé dans l'histoire clinique de l'enfant.

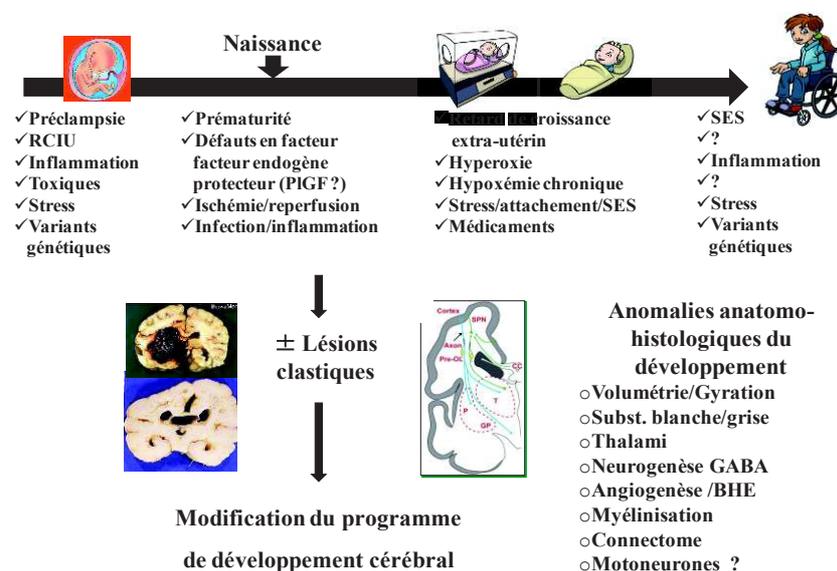


Figure 8 : Facteurs environnementaux et génétiques impliqués dans la survenue d'une paralysie cérébrale. D'après Marret et al, 2013 (27).

BHE : barrière hémato-encéphalique ; PGF : facteur de croissance placentaire ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SES : statut socio-économique

Connaître les facteurs de risque de paralysie cérébrale et savoir les dépister est un enjeu majeur en néonatalogie, afin de pouvoir proposer une prise en charge précoce et adaptée aux nouveau-nés à risque.

a. Facteurs de risque anténataux

- Le sexe

La paralysie cérébrale est plus fréquente chez les garçons que chez les filles (30). Les garçons nés grands prématurés apparaissent plus vulnérables pour les lésions de la substance blanche et pour les HIV que les filles. En effet, les filles ont un volume de substance blanche comparable qu'elles soient nées à terme ou prématurément, alors que les garçons nés prématurés ont un volume réduit de substance blanche en comparaison aux garçons nés à terme (31).

- Les facteurs génétiques

De multiples facteurs génétiques contribuent à l'émergence d'une paralysie cérébrale congénitale. En effet, une base de données nationale suédoise a observé un risque accru de survenue de paralysie cérébrale dans certaines familles : pour les parents qui avaient déjà un enfant atteint de paralysie cérébrale, le risque de récurrence pour un autre enfant était considérablement augmenté, d'autant plus s'il s'agissait de jumeaux (32). Ces données ont été confirmées en 2014 par une étude norvégienne (33) qui retrouve un risque relatif de récurrence de paralysie cérébrale de 15,6 (IC 95% [9,8 – 25]) chez le jumeau d'un patient ayant une paralysie cérébrale et un risque relatif de 9,2 (IC 95% [6,4 – 13]) pour un enfant dont le frère ou la sœur a une paralysie cérébrale. Un parent affecté par une paralysie cérébrale avait également un risque augmenté d'avoir un enfant atteint (RR 6,5, IC 95% [1,6 – 26]).

La prévalence des malformations congénitales est augmentée chez les patients atteints de paralysie cérébrale (11-32%) par rapport à la population générale (2-3%). La majorité des malformations chez les patients atteints de PC sont cérébrales, parmi lesquelles la microcéphalie et l'hydrocéphalie sont les plus fréquentes (34). De façon exceptionnelle, des

mutations monogéniques ont été décrites chez 1 à 2% des personnes atteintes de paralysie cérébrale isolée, le plus souvent familiale. Les nouvelles techniques de séquençage de l'exome permettent actuellement d'identifier de nouvelles mutations probablement causales.

- Les facteurs inflammatoires

Les foetopathies congénitales du groupe TORCH (*Toxoplasmosis, Other infections (syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19), Rubella, Cytomegalovirus, Herpes infections*), et plus particulièrement le CMV, peuvent être impliquées dans les lésions cérébrales survenant pendant la grossesse. L'exposition *in utero* et périnatale à une variété de virus, notamment neurotropes, peut être associée au développement d'une paralysie cérébrale (35).

- Les facteurs toxiques

L'alcool, qui représente un des toxiques les plus fréquents, peut interférer avec toutes les étapes du développement cérébral pendant la grossesse et ainsi entraîner une paralysie cérébrale. La sévérité des lésions dépend de la quantité d'alcool ingérée et du niveau d'exposition (36).

D'autres toxiques, comme la cocaïne, d'autres drogues ou le tabac, peuvent également jouer un rôle dans le développement de la paralysie cérébrale (30).

Enfin, certains médicaments, tels que l'acide valproïque, pris par la mère pendant la grossesse, peuvent perturber de façon permanente le fonctionnement neuronal en interférant avec les ressources énergétiques cérébrales et contribuer à la survenue d'une maladie neurologique ou comportementale post-natale, y compris une paralysie cérébrale (37).

- Les grossesses multiples

Les enfants issus de grossesses multiples présentent un risque plus élevé de paralysie cérébrale (30). Cela s'explique d'une part car les naissances prématurées dans cette

population sont plus fréquentes et d'autre part, en raison de la possibilité de décès d'un co-jumeau. Dans les grossesses monozygotes, en cas de décès de l'un des jumeaux, un collapsus vasculaire chez le survivant ou un embol provenant de la circulation du jumeau mort peut se produire et entraîner une encéphalomalacie ou une porencéphalie puis une paralysie cérébrale secondaire (38).

- Les pathologies vasculaires de la grossesse

La pré-éclampsie et la restriction de croissance intra-utérine d'origine vasculaire sont significativement associées avec une encéphalopathie néonatale précoce et au développement de la paralysie cérébrale (39).

- Le retard de croissance intra-utérin

Le RCIU, surtout si le poids de naissance est inférieur au 3^{ème} percentile, est significativement associé avec la survenue ultérieure d'une paralysie cérébrale (30).

- La prématurité

Le risque de paralysie cérébrale augmente chez le nouveau-né prématuré par rapport au nouveau-né à terme, en particulier pour les naissances avant 32 SA (30). De plus, il est maintenant bien connu que le risque de paralysie cérébrale augmente de façon inversement proportionnelle avec l'âge gestationnel (20).

Le nouveau-né prématuré a été séparé de son environnement naturel materno-placentaire avant la fin de la gestation normale de 41 semaines. Ainsi, le développement normal du cerveau est interrompu, car les apports normaux en nutriments, facteurs de croissance et hormones maternels fournis par la circulation placentaire sont interrompus. Il a en effet été montré sur des modèles animaux que ces facteurs maternels et placentaires agissent sur l'axe neuronal pendant l'embryogenèse, sur la formation des cellules neurales et sur l'angiogenèse cérébrale (40).

- La naissance post-terme

En cas de post-maturité (après 41 SA), il existe une involution placentaire qui rend le cerveau sensible aux agressions, notamment hypoxiques (41). Une étude Norvégienne réalisée en 2010 a effectivement montré un risque significativement accru de paralysie cérébrale pour des naissances après 42 SA (42).

b. Facteurs de risque périnataux

- L'anoxie périnatale

L'anoxie périnatale est définie par la présence d'un évènement obstétrical à risque, une acidose métabolique à la naissance avec un pH au cordon inférieur à 7 ou un déficit de base supérieur à 12 mmol/L et un score Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie (43). Les évènements obstétricaux sont par exemple la survenue d'un hématome rétro-placentaire, d'une rupture utérine, d'une dystocie, d'une dysfonction placentaire (pré-éclampsie, post-maturité) ou d'une hémorragie fœtale (syndrome de Benckiser, transfusion fœto-maternelle). L'anoxie périnatale peut être responsable d'une encéphalopathie néonatale précoce, qui elle-même peut entraîner une paralysie cérébrale, dans 11 à 30% des cas en fonction du niveau de soins du pays (44). Chez le nouveau-né à terme, l'hypothermie précoce réalisée en cas d'encéphalopathie néonatale précoce a permis de réduire significativement le taux de décès néonataux et de paralysie cérébrale secondaire (45).

- L'inflammation et l'infection

Les infections périnatales comme la chorioamniotite, l'infection urinaire chez la mère, l'infection materno-fœtale sont des facteurs associés à la survenue ultérieure d'une paralysie cérébrale chez l'enfant (30,46). Il existe une association entre infection/inflammation et hypoxie/ischémie, ce qui potentialise les lésions cérébrales liées à la cascade pro-inflammatoire (47).

c. Facteurs de risque post-nataux

Ces facteurs sont principalement observés chez les nouveau-nés prématurés dont le cerveau après la naissance est soumis à des influences précoces différentes de celles qu'ils auraient eues *in utero*.

De nombreux facteurs ont été identifiés comme pouvant altérer le développement du cerveau immature : on note par exemple le stress, la séparation mère/enfant, le retard de croissance extra-utérin, les infections maternofoetales et nosocomiales, l'entérocolite ulcéro-nécrosante, la dysplasie bronchopulmonaire sévère et l'utilisation de certains médicaments (glucocorticoïdes notamment). Ces facteurs sont associés avec un risque accru de développer des lésions de la substance blanche, à type de leucomalacie périventriculaire, et donc plus tard une paralysie cérébrale (48–50).

d. Les conditions socioéconomiques

La plupart des études récentes suggèrent un lien entre le développement d'une paralysie cérébrale et le niveau socio-économique dans lequel évolue l'enfant. Une étude suédoise parue en 2008 a montré une association linéaire entre l'incidence de la paralysie cérébrale et le statut socioéconomique de la mère (51).

En France, l'étude EIPAGE 2 s'est intéressée au statut socio-économique des mères d'enfants prématurés (52). Il a été montré qu'un statut socio-économique défavorisé était associé avec : un suivi de grossesse irrégulier, un risque d'accouchement prématuré plus important, un risque plus élevé d'infection pendant la grossesse, un taux plus bas d'administration de corticothérapie anténatale et un risque plus élevé de morbidité néonatale sévère.

6. Classification des paralysies cérébrales

Les paralysies cérébrales peuvent être classées en fonction du type, de la topographie et de la sévérité de l'atteinte clinique (26).

a. En fonction de la symptomatologie neurologique prédominante

L'algorithme du SCPE proposé en 2000 (7) permet une classification des paralysies cérébrales en fonction du type d'atteinte neurologique (annexe 1).

Les formes spastiques sont 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 et à un chevauchement des représentations corticales des différents segments de membres.

Les formes dyskinétiques sont 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 mixtes combinent des éléments spastiques et dyskinétiques.

Les formes ataxiques sont caractérisées par un syndrome cérébelleux avec un défaut de coordination motrice volontaire.

La forme de paralysie cérébrale prédominante est l'atteinte spastique. Le registre européen SCPE identifiait un taux de 87% de forme spastique, 7,4% de forme dyskinétique, 3,8% de forme ataxique et 1,8% de forme inconnue ou inclassable parmi plus de 10 000 enfants atteints de paralysie cérébrale nés entre 1980 et 2003 (21). L'étude française EPIPAGE 2 (19), réalisée chez des enfants nés grands prématurés en 2011, montrait un taux de 82,3% d'atteinte spastique bilatérale, 16,5% d'atteinte spastique unilatérale et 1,2% d'atteinte dyskinétique ou inclassable.

b. En fonction de l'atteinte topographique

L'atteinte peut être :

- Quadriplégique en cas de déficit des 4 membres ;
- Diplégique en cas de déficit des membres inférieurs ;
- Hémiplégique en cas de déficit focalisé sur un hémicorps.

Une étude australienne montrait, parmi 2956 enfants nés de 1970 à 2003 et ayant une forme spastique de paralysie cérébrale, 25% d'atteinte hémiplégique, 48% d'atteinte diplégique et 27% d'atteinte quadriplégique pour les prématurés < 32 SA et respectivement 36%, 24% et 39% pour les enfants nés après 32 SA (53). On observait sur cette période une diminution de la quadriplégie au profit de la diplégie spastique. Sur la même période, le SCPE montrait, parmi les formes spastiques, 63% d'atteinte bilatérale et 37% d'atteinte unilatérale, avec une diminution de l'atteinte spastique bilatérale au profit de l'atteinte spastique unilatérale chez les plus de 1500g (21).

c. En fonction de la sévérité et du retentissement fonctionnel

Deux classifications sont utilisées afin d'apprécier la sévérité clinique de la paralysie cérébrale. La première évalue la marche, la deuxième évalue la motricité fine.

Le *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) ou score de Palisano, proposé en 1997 (6), permet une graduation du retentissement fonctionnel en 5 groupes dépendant de la mobilité et de l'autonomie de marche. Le GMFCS est présenté en annexe 2. Le niveau 1 correspond à une autonomie complète de marche, le niveau 5 correspond à une dépendance totale (fauteuil roulant poussé par un tiers pour tous les déplacements).

Le *Manual Ability Classification System* (MACS), présenté en 2006, propose une classification en 5 niveaux de la façon dont l'enfant atteint de paralysie cérébrale se sert de ses mains pour tenir les objets de la vie quotidienne (54). Il est présenté en annexe 3. Ce score peut être utilisé à partir de l'âge de 4 ans.

Une étude réalisée à partir du Registre Australien des Paralysies Cérébrales (ACPR) a étudié la distribution des stades GMFCS chez 3466 enfants nés de 1996 à 2005 souffrant de paralysie cérébrale (tous termes confondus) (55). Les auteurs retrouvaient respectivement 34%, 25%, 12%, 13% et 16% de stades I, II, III, IV et V.

d. Troubles associés aux troubles moteurs

Comme expliqué dans la définition de Bethesda, les troubles moteurs de la paralysie cérébrale peuvent être accompagnés de symptômes autres. Il peut s'agir d'un retard mental global ou de difficultés cognitives spécifiques :

- Troubles du langage ;
- Dyspraxies ;
- Troubles neurovisuels ;
- Troubles des fonctions exécutives ;
- Troubles de l'attention ;
- Troubles du comportement ;
- Troubles sensoriels (vision, audition).

L'étude australienne citée précédemment a également retrouvé que le déficit intellectuel, la survenue d'une épilepsie ou de troubles du langage, de la vision et de l'audition étaient plus fréquents chez les patients souffrant d'une forme sévère de paralysie cérébrale (score GMFCS élevé, quadriplégie spastique, forme dyskinétique ou hypotonique) (55).

7. Prévention de la paralysie cérébrale : la neuroprotection

Il n'existe actuellement pas de traitement curatif de la paralysie cérébrale. Une fois la paralysie cérébrale installée, les soignants ne peuvent proposer qu'une prise en charge symptomatique pluridisciplinaire, qui permet toutefois de limiter l'évolution de la paralysie cérébrale et des troubles associés.

Il est primordial pour les néonatalogues, pédiatres et neurologues de mettre en place des stratégies de prévention en période anténatale et néonatale, période où le cerveau immature est le plus vulnérable. Il s'agit de la neuroprotection. Des thérapeutiques sont désormais utilisées en pratique courante à visée neuroprotectrice, il s'agit de la corticothérapie anténatale et du sulfate de magnésium. D'autres molécules pourraient également s'avérer neuroprotectrices : il s'agit par exemple de l'érythropoïétine, des molécules modulatrices de l'infection/inflammation (antibiotiques, AINS), du surfactant exogène, de la caféine, du NO inhalé, des molécules permettant une analgésie/sédation en période néonatale (56). Ces molécules doivent être accompagnées de stratégies d'adaptation du nouvel environnement du nouveau-né prématuré, afin de reproduire au mieux l'environnement utérin dans lequel il évoluait et de favoriser les processus d'attachement avec ses parents.

a. La corticothérapie anténatale

La corticothérapie anténatale (CAN), c'est-à-dire l'administration de béthamétasone aux femmes enceintes présentant une menace d'accouchement prématuré avant 34 SA, est utilisée depuis les années 1980.

Une récente méta-analyse parue en 2017 (57) confirme les effets bénéfiques de cette corticothérapie. En effet, la CAN était associée à une réduction des complications les plus sévères liées à la prématurité :

- Mortalité néonatale (RR 0,69, IC 95% [0,59 – 0,81]) ;
- Détresses respiratoires (RR 0,66, IC 95% [0,56 – 0,77]) ;
- Hémorragies intraventriculaires (RR 0,55, IC 95% [0,40 – 0,76]) ;
- Entérocolites ulcéronécrosantes (RR 0,50, IC 95% [0,32 – 0,78]) ;
- Infections systémiques dans les 48 premières heures de vie (RR 0,60, IC 95% [0,41 – 0,88]).

Cependant, cette méta-analyse ne montrait pas de bénéfice significatif sur le retard neuro-développemental dans l'enfance (RR 0,64, IC 95% [0,14 – 2,98]).

En France, en 2011, 77,5% des nouveau-nés entre 24 et 34 SA avaient reçu une corticothérapie anténatale (13), avec une augmentation de cette utilisation entre 1997 et 2011.

Cependant, si les bénéfices de la corticothérapie anténatale sont maintenant largement reconnus, il est déconseillé d'administrer des corticoïdes au nouveau-né prématuré dans les premières semaines de vie (en particulier avant 8 jours de vie), car il existe un risque d'effet néfaste sur le développement neurologique, y compris un risque de paralysie cérébrale (58,59).

b. Le sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) est utilisé depuis de longues années aux Etats-Unis comme agent tocolytique, bien qu'il soit inefficace dans cette indication. En revanche son utilisation est maintenant recommandée dans les pré-éclampsies sévères comme prévention des crises d'éclampsie.

Le sulfate de magnésium présente des propriétés neuroprotectrices car l'ion magnésium intervient dans de nombreuses voies métaboliques et systèmes enzymatiques. Il est également impliqué dans des mécanismes de mort cellulaire et dans la diminution de production de radicaux libres et cytokines pro-inflammatoires.

Une méta-analyse parue en 2012 retrouvait une association significative entre l'administration anténatale de sulfate de magnésium et une réduction des taux de mortalité (RR 0,73, IC 95% [0,61 – 0,89], n = 2826 enfants) et de paralysie cérébrale à l'âge de 2-3 ans (OR 0,64, IC 95% [0,47 – 0,89], n = 974 enfants) (60).

Plusieurs essais randomisés ont été réalisés chez le grand prématuré pour montrer l'effet neuroprotecteur du sulfate de magnésium : MagNet aux Etats-Unis en 2002, ActoMgSO4 en Australie en 2003, PreMag en France en 2007, Beam aux Etats-Unis en 2008. Une méta-analyse parue en 2009 (61), incluant 5 études sur le sujet (associant l'étude Magpie sur la prévention de l'éclampsie chez les mères), avec un total de 6145 nouveau-nés, a montré une réduction du risque de paralysie cérébrale de 31% après administration de sulfate de magnésium (RR 0,69, IC 95% [0,54 – 0,87]).

L'administration anténatale de sulfate de magnésium est désormais recommandée chez les patientes enceintes présentant un risque d'accouchement prématuré avant 32 SA. Cela fait notamment partie des recommandations actuelles du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CGNOF) (62).

c. Les soins de développement

Au cours de l'hospitalisation néonatale de l'enfant prématuré, les équipes soignantes favorisent le plus tôt possible la participation des parents aux soins de leur nouveau-né, dans le but de favoriser les processus d'attachement. D'autre part, différentes stratégies sensori-motrices ont été développées pour favoriser le bien-être du nouveau-né prématuré : le positionnement de l'enfant avec un soutien en posture asymétrique pour favoriser une bonne régulation tonico-émotionnelle, la succion et les stimulations oro-faciales, la promotion de l'allaitement maternel, le peau-à-peau, une réduction des stress douloureux, lumineux et auditifs. Le respect des rythmes de l'enfant est un des objectifs primordiaux des soins de développement.

Il existe deux grands programmes de soins de développement proposés dans les services de néonatalogie et de réanimation néonatale : le NIDCAP (*Newborn Individualized Developmental Care and Assesment Program*) ou les soins de développement de Bullinger.

L'étude EPIPAGE 2 suggère qu'il y a eu une dissémination significative des soins de développement en France entre 2004 et 2011, cependant de grandes variabilités persistent entre les différents centres (63).

Il a été montré que ces programmes de soins de développement diminuaient la morbidité néonatale, la durée moyenne de séjour, les troubles neurocomportementaux à 18-24 mois et permettaient l'amélioration des fonctions exécutives à l'âge scolaire (64). Cependant, une récente méta-analyse incluant 627 enfants nés prématurés ne retrouvait pas d'amélioration significative sur le neurodéveloppement à long terme (65).

8. Devenir des enfants atteints de paralysie cérébrale

a. La durée de vie

La durée de vie des patients atteints de paralysie sévère est plus courte par rapport à la population générale.

Une étude australienne (66), réalisée chez des individus atteints de paralysie cérébrale de 1970 à 2004, a montré que le taux brut de mortalité était plus élevé que dans la population générale, avec des taux de 6% à l'âge de 10 ans, 11% à l'âge de 20 ans et 20% à l'âge de 40 ans. Les causes respiratoires étaient les causes de décès les plus fréquentes.

Une autre étude épidémiologique, réalisée en Suède a confirmé que le taux de décès était plus élevé que dans la population générale, quel que soit le groupe d'âge et le type de paralysie cérébrale (67). Les formes cliniques associées avec un taux de décès plus élevé étaient la tétraparésie spastique et la forme dyskinétique. Le déficit cognitif sévère, le déficit moteur sévère et l'épilepsie étaient également associés avec une diminution du taux de survie. 53% des décès étaient liés à une détresse respiratoire.

b. La qualité de vie

La paralysie cérébrale est définie par une atteinte motrice, qui peut s'accompagner de troubles cognitifs, sensoriels, du langage, du comportement, de l'attention. Ces troubles associés aux troubles moteurs peuvent être source de handicap et altérer la qualité de vie des patients atteints.

Des interventions précoces auprès du nouveau-né à risque permettent de favoriser un meilleur développement et de prévenir ou minimiser les limitations physiques, cognitives, sensorielles et émotionnelles. Il s'agit par exemple de la kinésithérapie avec l'éducation neuromotrice précoce et les techniques d'appareillage, de l'orthoptie, de l'orthophonie, de la psychomotricité. Plus ces interventions ont lieu tôt dans la petite enfance, meilleur est le pronostic à plus long terme.

La Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé, établie par l'OMS en 2001 (68), permet une évaluation plus globale de la qualité de vie des patients atteints de paralysie cérébrale, ne se limitant pas seulement à l'atteinte motrice. En effet, cette classification s'intéresse à l'organe (intégrité ou déficience), à l'individu (activité ou limitation d'activité) et au groupe social (participation ou restriction de participation).

Chez les patients atteints de paralysie cérébrale, la participation est réduite ainsi que la qualité de vie en relation avec la santé. Cependant, une étude réalisée chez des adolescents atteints de paralysie cérébrale a montré que ce qui impactait le plus leur qualité de vie était l'impossibilité de participer aux activités et loisirs correspondant à leur âge, quel que soit le niveau d'atteinte motrice (69).

De plus, les difficultés psychologiques et psychiques (anxiété, perte de l'estime de soi, tristesse, dépression) sont plus fréquentes que dans la population générale.

La douleur influe fortement sur la qualité de vie d'un enfant ou d'un adulte atteint de paralysie cérébrale. Une étude rétrospective suédoise a montré que 37% des enfants et adolescents atteints de paralysie cérébrale rapportaient des douleurs fréquentes (70). Les

niveaux V du GMFCS et du MACS étaient associés avec une prévalence de la douleur plus élevée. La douleur était plus fréquente chez les patients présentant une dyskinésie. Une récente étude a montré que les enfants avec paralysie cérébrale et douleurs chroniques rapportaient plus d'activités douloureuses et des niveaux de douleur plus élevés que leurs pairs douloureux chroniques, mais qu'ils régulaient différemment leurs activités et étaient moins sédentaires. Cela suggère chez ces patients des stratégies d'adaptation à la douleur efficaces et une persévérance dans la participation aux activités (71). Les raisons de ces douleurs sont multiples : orthopédiques (spasmes, contractures musculaires, luxation de hanche), digestives (reflux gastro-œsophagien, gastrostomie, constipation), urinaires (rétention urinaire, infections), respiratoires (encombrement), troubles de déglutition, neurologiques (spasticité, douleurs neuropathiques et hypersensibilité des cicatrices d'intervention, épilepsie), dentaires. De plus, il ne faut pas négliger la douleur liée aux soins, notamment aux étirements (dont le bénéfice sur les contractures et la fonction ne sont pas démontrés) et postures. Il est donc important de savoir dépister ces douleurs, d'autant plus chez les patients pour qui le langage est également altéré, et de les évaluer avec des échelles adaptées au handicap de l'enfant.

Il est essentiel de prendre en compte tous ces aspects pour améliorer la qualité de vie des patients. Il est préférable de se concentrer sur l'ajustement de l'environnement que de vouloir normaliser le fonctionnement corporel de la personne. 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. L'intégration sociale est un des facteurs les plus importants influant sur la qualité de vie des adultes atteints de paralysie cérébrale (72).

Pour continuer à améliorer les connaissances sur la paralysie cérébrale, il est important d'avoir des données épidémiologiques pour suivre l'évolution des taux de paralysie cérébrale et pour évaluer nos pratiques de prévention, de dépistage et de prise en charge.

9. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans chez les enfants nés prématurés avant 33 semaines d'aménorrhée et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen de 2007 à 2015.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer le taux de survie sans paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans dans cette population, de réaliser une description des caractéristiques cliniques des enfants atteints de paralysie cérébrale et d'analyser l'influence de facteurs néonataux et obstétricaux sur la survenue d'une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans.

1. Méthodologie générale

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

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

a. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion concernaient :

- Les nouveau-nés sortis vivants de la salle de naissance ;
- Nés entre 24 SA + 0 jours et 32 SA + 6 jours ;
- Nés entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2015 ;
- Hospitalisés en période néonatale dans le service de néonatalogie du CHU de Rouen ;
- Dont le suivi du développement neurologique était programmé en consultation de néonatalogie au CHU de Rouen.

b. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion concernaient :

- Les enfants atteints d'un syndrome polymalformatif ;
- Les enfants transférés dans un autre service de néonatalogie de maternité de niveau III dont le suivi n'était pas programmé au CHU de Rouen.

3. Recueil de données

a. Recueil des informations

Les informations obstétricales, néonatales et celles de la consultation de suivi à l'âge de 2 ans ont été recueillies de façon rétrospective à partir :

- De la console néonatale informatique mise en place depuis 2007 ;
- Des comptes rendus d'hospitalisation et de consultation de réanimation néonatale et néonatalogie disponibles sur le logiciel informatique CDP2 du CHU de Rouen ;
- Des dossiers papiers quand les informations n'étaient pas disponibles sur le dossier informatique.

Pour les enfants nés à partir de 2011 dont la consultation de suivi à l'âge de 2 ans n'avait pas été réalisée au CHU, les données ont été recueillies de la manière suivante :

- Soit en contactant les hôpitaux périphériques ou médecins libéraux qui ont suivi les enfants après leur sortie d'hospitalisation ;
- Soit par appel téléphonique des parents à l'aide d'un questionnaire standardisé (annexe 4). Lors de l'appel téléphonique, la programmation d'une nouvelle consultation de suivi était proposée aux parents.

b. Données recueillies

Les données obstétricales recueillies concernaient :

- Le type de grossesse (simple, gémellaire ou multiple) ;
- 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 à visée neuroprotectrice (dans le cadre d'une pré-éclampsie avant 2010 puis à visée

neuroprotectrice du nouveau-né à partir de 2010). Le protocole d'administration du MgSO₄ utilisé au CHU de Rouen est présenté en annexe 5. Ce protocole est appliqué depuis mars 2010 ;

- 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.

Les données néonatales recueillies étaient :

- La date de naissance ;
- La naissance *in born* ou *out born* (*in born* étant défini par la naissance dans une maternité de niveau III) ;
- 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^{ème} SA ;
- Le sexe de l'enfant ;
- Le poids de naissance (PN). Celui-ci a été rapporté aux courbes de l'Association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie (AUDIPOG) (73). Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) était défini par un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile selon les courbes AUDIPOG ;
- Le score Apgar à 5 minutes de vie (annexe 6) ;
- 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 sur un prélèvement de liquide céphalorachidien ;
- La survenue d'une entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) ;
- La survenue de complications neurologiques. Elles sont définies par des anomalies sur les échographies transfontanellaires (ETF) réalisées selon le protocole à J7, J21 et J45 et/ou sur une IRM cérébrale réalisée à terme :
 - L'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) définie par la classification de Papile (2). Le grade I correspond à une hémorragie sous-épendymaire, le grade II à une HIV sans dilatation ventriculaire, le grade III à une HIV avec dilatation ventriculaire et le grade IV 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 oxygéno-dépendance, une ventilation invasive ou une pression positive à 36 SA d'âge corrigé.

Les données recueillies à l'âge de deux ans étaient :

- 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. Quand la marche n'était pas acquise à la consultation des 2 ans, l'âge de la marche était recherché dans les consultations ultérieures ;
 - L'atteinte fonctionnelle selon le GMFCS ou score de 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 (75,76). Un score à 1 est associé à un développement cognitif normal. Un score à 4 correspond à une altération importante du développement cognitif (annexe 7) ;
 - La présence d'une épilepsie ;
 - La présence d'un trouble du comportement.

4. Critères de jugement

a. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans chez les enfants nés prématurés avant 33 semaines d'aménorrhée et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen de 2007 à 2015.

b. Critères de jugement secondaires

Nous avons également évalué le taux de survie sans paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans chez les enfants nés prématurés avant 33 semaines d'aménorrhée et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen de 2007 à 2015. Il s'agissait d'un critère composite prenant en compte la survie à l'âge de 2 ans (absence de décès en période néonatale et après la sortie d'hospitalisation) et l'absence de paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans.

Par la suite, nous avons réalisé une description des caractéristiques cliniques des enfants atteints de paralysie cérébrale.

Enfin, une analyse de l'influence de facteurs néonataux et obstétricaux sur la survenue d'une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans et une analyse de ces facteurs sur la survenue de décès ont été effectuées.

5. Analyses statistiques

Pour le calcul de la prévalence de la paralysie cérébrale et du taux de survie sans paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans, les enfants perdus de vue ont été inclus et considérés survivants et n'ayant pas de paralysie cérébrale.

Pour les variables quantitatives, les moyennes et écart-types ou médianes et intervalles interquartiles ont été calculés. Les variables sont présentées avec leur intervalle de confiance à 95%.

Pour la comparaison des perdus de vue aux nouveau-nés non perdus de vue et pour les analyses de facteurs de risque, les différences absolues de risque ont été analysées.

Plusieurs méthodes ont été utilisées pour prendre en compte la corrélation entre jumeaux ou triplets, ces méthodes statistiques sont détaillées en annexe 9.

L'analyse portant sur les facteurs de risque de paralysie cérébrale a été faite avec une correction de multiplicité des tests de Bonferroni. Ces analyses étaient bilatérales au risque alpha de 5%.

Pour les analyses d'exposition au sulfate de magnésium, des modèles logistiques quasibinomiaux ajustés et non ajustés ont été construits (détails en annexe 9).

L'analyse portant sur l'évaluation des bénéfices du sulfate de magnésium comportait deux sous-analyses, après exclusion des *out born* :

- Analyse avant-après ajustée sur des covariables choisies *a priori* (terme et corticoïdes). La période après a été déterminée à partir du 1er janvier 2010 et l'analyse était réalisée en intention de traiter ;
- Analyse de non-infériorité sur la mortalité globale ;
- Chacune de ces deux analyses a été faite au seuil de significativité bilatéral à 5%.

6. Validation éthique

Une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été réalisée.

L'étude a reçu un avis favorable du Comité d'Éthique de la Recherche Non-Interventionnelle (CERNI) du CHU de Rouen (annexe 10).

RESULTATS

1. Algorithme d'inclusion

1852 grands prématurés ont été hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen de 2007 à 2015 (figure 9). Les enfants atteints d'un syndrome polymalformatif (n = 20/1852, 1,0%) et les enfants transférés dans un autre centre de néonatalogie de niveau III pour rapprochement familial (n = 73/1852, 3,9%) ont été exclus. 1759 enfants ont été inclus dans notre étude. 138 enfants (7,8%) étaient décédés avant l'âge de 2 ans (134 décès néonataux, 4 décès après la sortie de néonatalogie). Parmi les enfants survivants, 148 enfants (9,1%) étaient perdus de vue à l'âge de 2 ans.

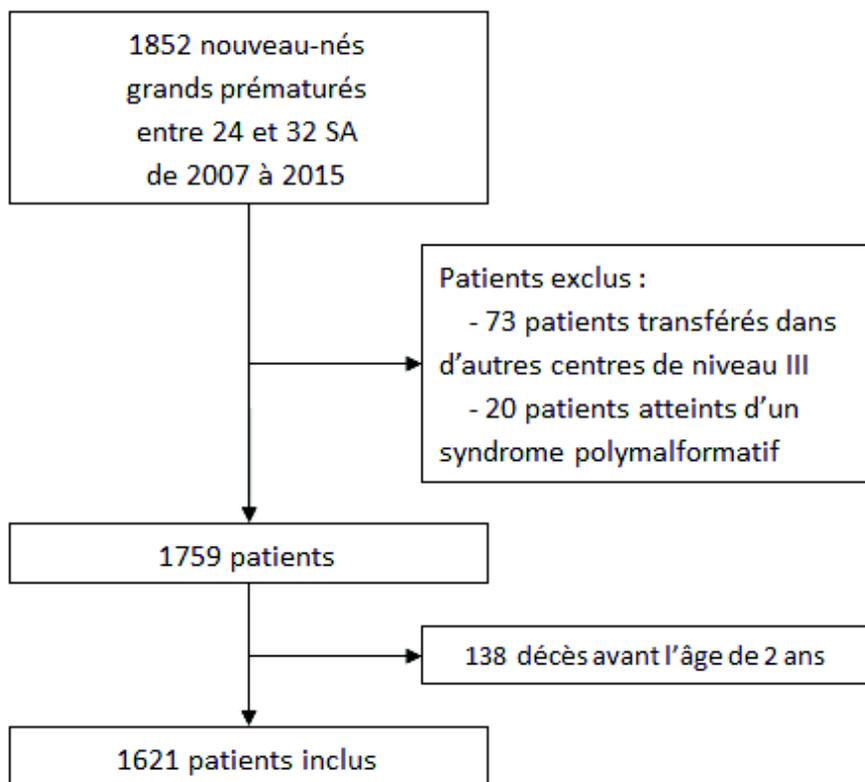


Figure 9 : Diagramme de flux.

Initialement, 295 patients étaient considérés comme perdus de vue à l'âge de 2 ans après extraction des données par la console néonatale. Les données à l'âge de 2 ans ont été récupérées pour 42 enfants à partir du dossier informatique du CHU (CDP2) ou du dossier de suivi dans un autre hôpital. Les parents des 186 nouveau-nés perdus de vue nés à partir du 1^{er} janvier 2011 ont été rappelés. Ainsi, les données de 105 patients ont été récupérées par questionnaire téléphonique (soit un taux de succès de 56% des appels). Les données de 50% des patients perdus de vue ont donc pu être récupérées. Le tableau 1 représente les sources de données en fonction de l'année (appel téléphonique des parents pour les enfants nés entre 2011 et 2015).

Tableau 1 : Comparaison des sources de données selon de l'année de naissance.

Année	Console néonatale n (%)	Dossiers informatiques et papiers n (%)	Appel téléphonique des parents n (%)	Perdus de vue n (%)	Total n
< 2011	615 (87,7)	19 (2,7)	0 (0)	67 (9,6)	701
≥ 2011	711 (77,3)	23 (2,5)	105 (11,4)	81 (8,8)	920

Les valeurs sont exprimées en n (%).

Le détail de l'algorithme d'inclusion avec les motifs d'exclusion, les taux de décès et de perdus de vue et les sources de données par année est présenté en annexe 11.

2. Comparaison des nouveau-nés perdus de vue à l'âge de 2 ans aux nouveau-nés non perdus de vue

Les données obstétricales et néonatales des enfants survivants et non perdus de vue à l'âge de 2 ans ont été comparées à celles des enfants perdus de vue (tableaux 2 et 3).

Tableau 2 : Comparaison des données obstétricales des enfants survivants non perdus de vue et des enfants perdus de vue.

N = 1621	Non perdus de vue N = 1473 n (%)	Perdus de vue N = 148 n (%)	Différence absolue de risque [IC 95%]	p
Grossesse				
Simple	1024 (90,9)	102 (9,1)	0	
Gémellaire	421 (90,1)	46 (9,9)	0,79% [-2,95 à 5,26%]	0,68
Triple	28 (100)	0 (0)	-9,06% [-10,84 à 15,2%]	0,32
CAN				
Non	131 (80,4)	32 (19,6)	0	
Oui	1342 (92)	116 (8)	-11,68% [-19,27 à -5,32%]	<0,0001
MgSO4				
Non	598 (87,9)	82 (12,1)	0	
Oui	875 (93)	66 (7)	-5,05% [-8,5 à -1,77%]	0,003
Chorioamniotite				
Non	1395 (90,5)	147 (9,5)	0	
Oui	78 (98,7)	1 (1,3)	-8,27% [-10,87 à -1,5%]	0,025

Les valeurs sont exprimées en n (%). IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque $p < 0,05$.
CAN : corticothérapie anténatale ; MgSO4 : sulfate de magnésium.

Tableau 3 : Comparaison des données néonatales des enfants survivants non perdus de vue et des enfants perdus de vue.

N = 1621	Non perdus de vue N = 1473 n (%)	Perdus de vue N = 148 n (%)	Différence absolue de risque [IC 95%]	p
<i>Out born</i>				
Non	1320 (91,8)	118 (8,2)	0	0,002
Oui	153 (83,6)	30 (16,4)	8,19% [2,7% à 14,81%]	
Terme (SA)				
[30 - 32]	892 (88,3)	118 (11,7)	0	0,001
[27 - 29]	455 (94,2)	28 (5,8)	-5,89% [-9,08 à -2,47%]	
[24 - 26]	126 (98,4)	2 (1,6)	-10,12% [-13,18 à -5,24%]	
Sexe				
M	789 (90,1)	87 (9,9)	0	0,21
F	684 (91,8)	61 (8,2)	-1,74% [-4,44 à 0,99%]	
RCIU				
Non	1322 (90,7)	136 (9,3)	0	0,46
Oui	151 (92,6)	12 (7,4)	-1,97% [-5,85 à 3,64%]	
PN (g)				
≥ 1500	552 (87,8)	77 (12,2)	0	0,0457
[1000 - 1500[640 (91,6)	59 (8,4)	-3,8% [-7,61 à -0,07%]	
< 1000	281 (95,9)	12 (4,1)	-8,15% [-12,02 à -3,91%]	
Apgar à 5 min				
[7 - 10]	1209 (90,6)	126 (9,4)	0	0,48
[4 - 6]	209 (92,1)	18 (7,9)	-1,51% [-5,12 à 2,86%]	
[0 - 3]	55 (93,2)	4 (6,8)	-2,66% [-7,86 à 6,64%]	
IMF				
Non	1414 (90,8)	144 (9,2)	0	0,53
Oui	59 (93,7)	4 (6,3)	-2,89% [-8,1 à 7,32%]	
ECUN				
Non	1443 (90,9)	144 (9,1)	0	0,56
Oui	30 (88,2)	4 (11,8)	2,69% [-5,34 à 16,79%]	
HIV				
Non	1339 (90,4)	142 (9,6)	0	0,066
Oui	134 (95,7)	6 (4,3)	- 5,3% [-8,58 à 0,5%]	
LMPV				
Non	1439 (90,8)	146 (9,2)	0	0,47
Oui	34 (94,4)	2 (5,6)	-3,66% [-8,67 à 7,8%]	
DBP à 36 SA				
Non	1241 (90)	138 (10)	0	0,002
Oui	232 (95,9)	10 (4,1)	-5,88% [-8,65 à -2,6%]	

Les valeurs sont exprimées en n (%). IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque $p < 0,05$.

SA : semaine d'aménorrhée ; sexe : M : masculin, F : féminin ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; PN : poids de naissance en grammes ; IMF : infection maternofoetale ; ECUN : entérocolite ulcéronécrosante ; HIV : hémorragie intraventriculaire ; LMPV : leucomalacie périventriculaire ; DBP à 36 SA : dysplasie bronchopulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée.

3. Caractéristiques de la cohorte

La description des caractéristiques obstétricales et néonatales de notre cohorte de 1621 grands prématurés nés au CHU de Rouen entre 2007 et 2015 et non décédés est représentée dans les tableaux 4 et 5. Le détail par année de ces données est présenté en annexe 12.

Tableau 4 : Données obstétricales des 1621 patients survivants.

Données obstétricales	n N = 1621	%
Grossesse		
Simple	1126	69,5
Gémellaire	467	28,8
Triple	28	1,7
CAN	1458	89,9
MgSO4	941	58,1
Chorioamniotite	79	4,9

Les valeurs sont exprimées en n (%). IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque $p < 0,05$.
CAN : corticothérapie anténatale ; MgSO4 : sulfate de magnésium.

Le terme moyen de naissance était de 29,9 SA \pm 2 SA (min 24 SA, max 32 SA). Le poids de naissance moyen était de 1341g \pm 406g (min 470g ; max 2495g). Le score Apgar moyen à 5 minutes était de 8 \pm 2 (min 0 ; max 10).

L'âge moyen de la consultation des 2 ans pour les patients suivis au CHU était de 24,8 mois (\pm 3 mois), l'âge médian de la consultation à l'âge de 2 ans était de 25 mois (Q1 : 24 mois, Q3 : 26 mois).

Tableau 5 : Données néonatales des 1621 patients survivants.

Données néonatales	n N = 1621	%
Out born	183	11,3
Terme (SA)		
[30 - 32]	1010	62,3
[27 - 29]	483	29,8
[24 - 26]	128	7,9
Terme (SA)		
32	441	27,2
31	328	20,2
30	241	14,9
29	184	11,4
28	181	11,2
27	118	7,3
26	87	5,4
25	35	2,2
24	6	0,4
Sexe		
M	876	54
F	745	46
RCIU	163	10,1
PN (g)		
≥ 1500	629	38,8
[1000 - 1500[699	43,1
< 1000	293	18,1
Apgar à 5 min		
[7 - 10]	1335	82,4
[4 - 6]	227	14
[0 - 3]	59	3,6
IMF	63	3,9
ECUN	34	2,1
HIV		
Non	1481	91,4
Grade I	90	5,6
Grade II	14	0,9
Grade III	24	1,5
Grade IV	12	0,7
LMPV	36	2,2
DBP à 36 SA	242	14,9

Les valeurs sont exprimées en n (%). IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque $p < 0,05$.

SA : semaines d'aménorrhée ; sexe : M : masculin, F : féminin ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; PN : poids de naissance en grammes ; IMF : infection maternofoetale ; ECUN : entérocôlite ulcéronécrosante ; HIV : hémorragie intraventriculaire ; HIV grade I, II, III, IV selon classification de Papile ; LMPV : leucomalacie périventriculaire ; DBP à 36 SA : dysplasie bronchopulmonaire à 36 SA.

4. Prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans

La prévalence globale de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans dans notre cohorte de grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen était de 3,39% (IC95% [2,58 - 4,38%]). Cela représentait 55 enfants sur les 1621 enfants.

Les tableaux 6 et 7 représentent la prévalence de la paralysie cérébrale selon l'année de naissance et selon le terme de naissance. La figure 10 représente les taux de paralysie cérébrale selon l'année de naissance chez les 1621 enfants. Le taux de paralysie cérébrale était stable sur les 9 années étudiées et il évoluait de façon inversement proportionnelle avec le terme de naissance.

Tableau 6 : Prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans en fonction de l'année de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen.

Année	Paralysie cérébrale n/N	%
2007	6/168	3,6
2008	5/184	2,7
2009	12/170	7,1
2010	2/179	1,1
2011	9/217	4,1
2012	5/188	2,7
2013	4/167	2,4
2014	8/181	4,4
2015	4/167	2,4
Total	55/1621	3,39

Les valeurs sont exprimées en n/N et %.

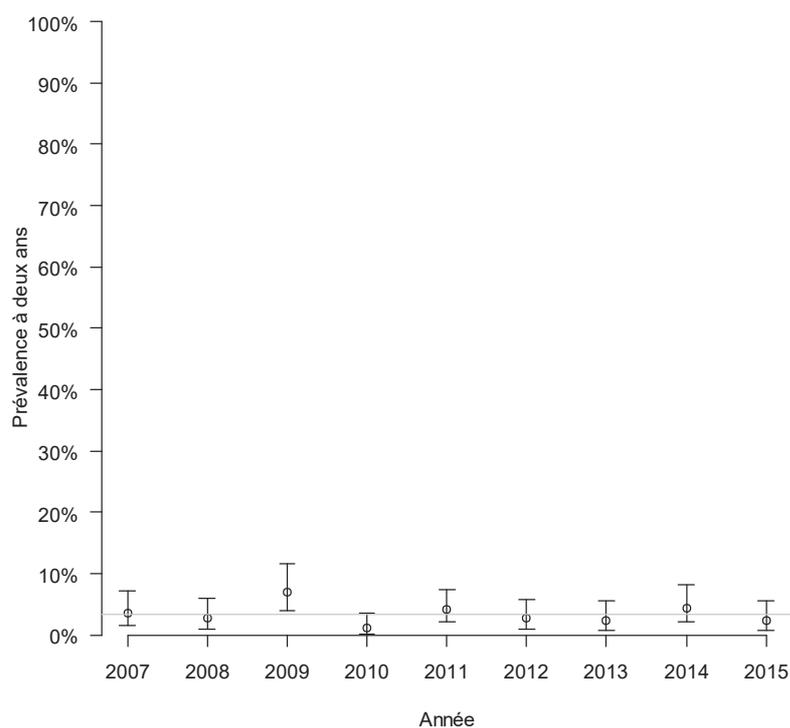


Figure 10 : Taux de paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans selon l'année de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen. Les barres d'incertitude représentent les IC 95%. N = 1621.

Tableau 7 : Prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans en fonction du terme de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen.

Terme (SA)	Paralysie cérébrale n/N	%
24	1/6	16,7
25	3/35	8,6
26	7/87	8
27	5/118	4,2
28	9/181	5
29	5/184	2,7
30	11/241	4,6
31	8/328	2,4
32	6/441	1,4
Total	55/1621	3,39

Les valeurs sont exprimées en n/N et %. SA : semaines d'aménorrhée.

5. Taux de mortalité et taux de survie sans paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans

Le taux de mortalité sur ces 9 années était de 7,8%, IC 95% [6,6 – 9,2%]. Le taux minimal de décès était de 5,6% en 2008 et le taux maximal était de 10,2% en 2015 (annexe 11). L'évolution du taux de mortalité selon l'année de naissance sur l'ensemble des 1759 enfants est représenté sur la figure 11.

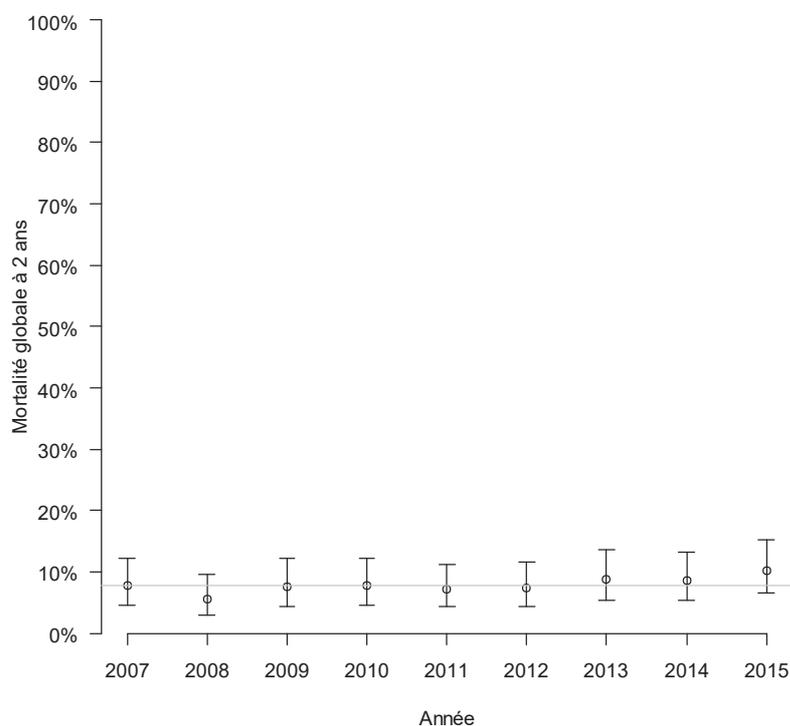


Figure 11 : Taux de mortalité à l'âge de 2 ans selon l'année de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen.

Les barres d'incertitude représentent les IC 95%. N = 1759.

Les facteurs de risques significatifs de décès néonataux dans notre cohorte étaient : le petit terme de naissance (< 29 SA et *a fortiori* < 26 SA), le retard de croissance intra-utérin, le petit poids de naissance (< 1500g et *a fortiori* < 1000g), la mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (score Apgar < 7), l'absence de corticothérapie anténatale, l'hémorragie intraventriculaire, la dysplasie bronchopulmonaire et l'entérocolite ulcéronécrosante (annexe 13).

Le taux de survie sans paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans était de 89,0% (IC95% [87,4 - 90,5%]). Les taux de survie avec ou sans paralysie cérébrale selon l'année de naissance et selon le terme de naissance sont représentés dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Survie avec ou sans paralysie cérébrale (PC) à l'âge de 2 ans selon l'année de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen. N = 1759.

Année	Décès n (%)	Survie avec PC n (%)	Survie sans PC n (%)
2007	14 (7,7)	6 (3,3)	162 (89)
2008	11 (5,6)	5 (2,6)	179 (91,8)
2009	14 (7,6)	12 (6,5)	158 (85,9)
2010	15 (7,7)	2 (1)	177 (91,2)
2011	17 (7,3)	9 (3,8)	208 (88,9)
2012	15 (7,4)	5 (2,5)	183 (90,1)
2013	16 (8,7)	4 (2,2)	163 (89,1)
2014	17 (8,6)	8 (4)	173 (87,4)
2015	19 (10,2)	4 (2,2)	163 (87,6)
Total	138 (7,8)	55 (3,1)	1566 (89)

Les valeurs sont exprimées en n (%). SA : semaines d'aménorrhée ; PC : paralysie cérébrale.

Tableau 9 : Survie avec ou sans paralysie cérébrale (PC) à l'âge de 2 ans selon le terme de naissance chez les grands prématurés nés entre 2007 et 2015 au CHU de Rouen. N = 1759.

Terme (SA)	Décès n (%)	Survie avec PC n (%)	Survie sans PC n (%)
24	8 (57,1)	1 (7,1)	5 (35,7)
25	29 (45,3)	3 (4,7)	32 (50)
26	28 (24,3)	7 (6,1)	80 (69,6)
27	24 (16,9)	5 (3,5)	113 (79,6)
28	19 (9,5)	9 (4,5)	172 (86)
29	13 (6,6)	5 (2,5)	179 (90,9)
30	8 (3,2)	11 (4,4)	230 (92,4)
31	7 (2,1)	8 (2,4)	320 (95,5)
32	2 (0,5)	6 (1,4)	435 (98,2)
Total	138 (7,8)	55 (3,1)	1566 (89)

Les valeurs sont exprimées en n (%). SA : semaines d'aménorrhée ; PC : paralysie cérébrale.

6. Description clinique des enfants atteints de paralysie cérébrale

Dans notre cohorte, 55 enfants étaient atteints de paralysie cérébrale.

Les caractéristiques cliniques de la paralysie cérébrale de ces 55 enfants sont détaillées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques des enfants atteints de paralysie cérébrale chez les grands prématurés hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen de 2007 à 2015.

Caractéristiques cliniques	Paralysie cérébrale n/N	Paralysie cérébrale %
Type de paralysie cérébrale		
Spastique	50/55	90,9
Ataxique	5/55	9,1
Localisation de l'atteinte (forme spastique)		
Hémiplégie / Hémiaparésie	15/50	30,0
Diplégie	29/50	58,0
Quadriplégie / Tétraparésie	6/50	12,0
Score de Palisano		
1	17/55	30,9
2	16/55	29,1
3	7/55	12,7
4	8/55	14,5
5	7/55	12,7
Score cognitif		
1	14/51	27,5
2	24/51	47,1
3	9/51	17,6
4	4/51	7,8
Epilepsie	9/55	16,4
Troubles du comportement	11/55	20,0

Les valeurs sont exprimées en n/N et %.

L'âge médian de l'acquisition de la marche était de 29 mois (Q1 = 23 mois, Q3 = 84 mois, IC 95% [24 – 37 mois]). 16 enfants (29,1%) n'avaient pas acquis la marche. Parmi les 39 enfants dont la marche était acquise, 17 l'avaient acquis après l'âge de 2 ans. La figure 12 représente la proportion d'enfants ayant acquis la marche selon l'âge.

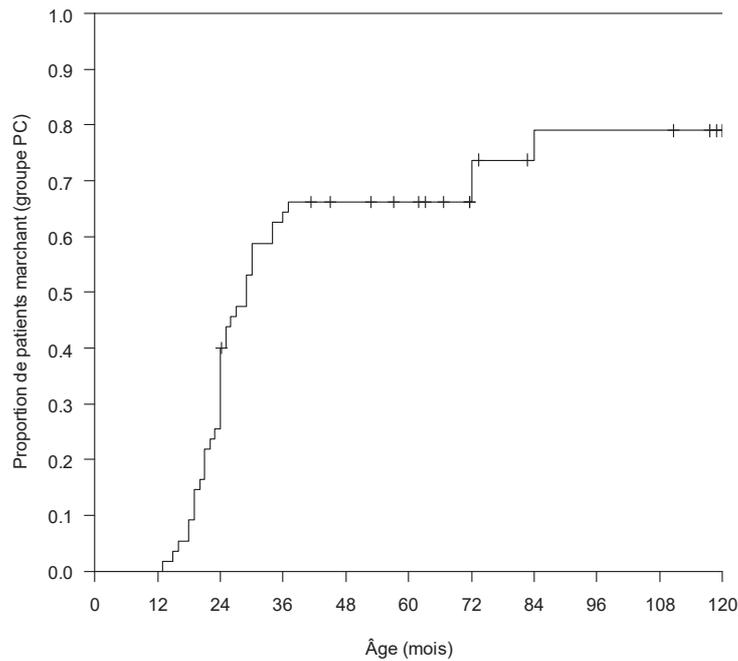


Figure 12 : Proportion de patients marchant parmi les patients atteints de paralysie cérébrale (PC) selon l'âge (méthode de Kaplan-Meier).

Concernant les données obstétricales de ces 55 enfants atteints de paralysie cérébrale :

- 47 enfants (85,5%) étaient issus de grossesses simples et 8 (14,5%) de grossesses gémellaires ;
- 6 chorioamniotites (10,9%) étaient survenues ;
- 46 enfants (83,6%) avaient reçu une corticothérapie anténatale ;
- 25 enfants (45,5%) avaient reçu une administration anténatale de sulfate de magnésium.

Concernant les données néonatales des enfants atteints de paralysie cérébrale :

- Le terme moyen de naissance était de 29 SA \pm 2 SA (min 25 SA, max 32 SA) ;
- Le sexe-ratio était à 1 (28 filles et 27 garçons) ;
- 7 nouveau-nés (12,7%) étaient nés *out born* ;
- 4 enfants (23,6%) étaient nés avec un retard de croissance intra-utérin et 13 (23,6%) pesaient moins de 1000 grammes à la naissance. Le poids de naissance moyen était de 1270g \pm 400g (min 690g, max 1810g) ;
- 18 patients (33,3%) avaient un Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie ;
- 7 enfants (12,7%) avaient présenté une infection maternofoetale ;
- 5 enfants (9,1%) avaient présenté une entérocolite ulcéronécrosante et 15 (27,3%) une dysplasie bronchopulmonaire à 36 SA.

Les imageries cérébrales (ETF et/ou IRM) réalisées en période néonatale avaient retrouvé :

- Une hémorragie intra-ventriculaire pour 20 enfants (36,4%), dont 8 avaient également présenté une leucomalacie périventriculaire ;
- Une leucomalacie périventriculaire pour 23 enfants (41,8%) ;
- 20 nouveau-nés (36,4%) avaient une imagerie cérébrale normale.

Les grades d'HIV pour les patients ayant une paralysie cérébrale étaient répartis de la façon suivante :

- HIV de grade I (hémorragie sous épendymaire) : 25% (5 enfants sur 20) ;
- HIV de grade II : 20% (4 enfants sur 20) ;
- HIV de grade III : 30% (6 enfants sur 20) ;
- HIV de grade IV : 25% (5 enfants sur 20).

Parmi les 20 enfants avec une imagerie cérébrale normale en période néonatale :

- 9 avaient un score Palisano à 1 et 8 avaient un score Palisano à 2 à l'âge de 2 ans.
- 3 avaient un score Palisano à 4 à l'âge de 2 ans.
- Aucun n'avait un score cognitif à 4.

Les 4 enfants qui avaient un score cognitif à 4 avaient un score Palisano à 5 à l'âge de 2 ans.

Sur les 9 enfants qui présentaient une épilepsie, 1 seul enfant avait un score Palisano à 2, 3 avaient un score Palisano à 4 et 5 avaient un score Palisano à 5.

Les données obstétricales et néonatales ainsi que les caractéristiques cliniques des enfants atteints d'une paralysie cérébrale sont présentées en annexe 14.

7. Influence des facteurs néonataux et obstétricaux sur la survenue d'une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans

Nous avons tout d'abord analysé deux facteurs de risque majeurs de paralysie cérébrale, à savoir la leucomalacie périventriculaire et l'entérocolite ulcéronécrosante (tableau 11).

Tableau 11 : Facteurs prédictifs de la paralysie cérébrale à 2 ans : leucomalacie périventriculaire et entérocolite ulcéronécrosante. N = 1621.

N = 1621	Absence de PC n (%)	PC n (%)	Différence absolue de risque [IC 95%]	p
LMPV				
Non	1553 (98)	32 (2)	0	
Oui	13 (36,1)	23 (63,9)	61,87% [45,47 à 76,13%]	< 0,0001
ECUN				
Non	1537 (96,8)	50 (3,2)	0	
Oui	29 (85,3)	5 (14,7)	11,56% [2,47 à 26,33%]	0,006
LMPV seule (sans ECUN)				
Non	1554 (97,7)	36 (2,3)	0	
Oui	12 (38,7)	19 (61,3)	59,03% [41,35 à 74,7%]	< 0,0001
ECUN seule (sans LMPV)				
Non	1538 (96,6)	54 (3,4)	0	
Oui	28 (96,6)	1 (3,4)	0,06% [-3,66 à 12,13%]	0,87

Les valeurs sont exprimées en n (%). IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque $p < 0,05$.
LMPV : leucomalacie périventriculaire ; ECUN : entérocolite ulcéronécrosante, PC : paralysie cérébrale.

Dans notre cohorte, la leucomalacie périventriculaire (LMPV) et l'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) étaient positivement corrélées (Odds ratio = 8,62, IC 95% [2,4 à 24,7]) sur les 1621 sujets.

La leucomalacie périventriculaire à elle seule était associée à 23 paralysies cérébrales sur 55. C'était le facteur de risque majeur. Lorsque la LMPV était présente, le risque de paralysie cérébrale à 2 ans était de 61,87%.

L'entérocolite ulcéronécrosante était associée à 5 paralysies cérébrales, soit 11,56% des ECUN. Quatre sur cinq avaient une LMPV. On ne peut donc pas déterminer s'il s'agit d'un facteur de risque indépendant de la LMPV.

Nous avons ensuite recherché les facteurs de risque indépendants de la LMPV. Dans ce but, nous avons restreint l'analyse aux 1585 sujets survivants n'ayant pas présenté de LMPV (tableaux 12 et 13).

Le terme de naissance compris entre 24 et 26 SA, le poids de naissance inférieur à 1000g, le score Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie à 36 SA, l'hémorragie intraventriculaire et la dysplasie bronchopulmonaire étaient des facteurs de risque de paralysie cérébrale à 2 ans indépendants de la leucomalacie périventriculaire.

*Tableau 12 : Facteurs prédictifs de la paralysie cérébrale à 2 ans : données obstétricales.
N = 1585.*

N = 1585	Absence de PC n (%)	PC n (%)	Différence absolue de risque [IC 95%]	p
Grossesse				
Simple	1069 (97,5)	27 (2,5)	0	
Gémellaire	457 (98,9)	5 (1,1)	-1,38% [-2,68 à 0,13%]	1,00
Triple	27 (100)	0 (0)	-2,46% [-3,51 à 7,38%]	1,00
CAN				
Non	151 (96,8)	5 (3,2)	0	
Oui	1402 (98,1)	27 (1,9)	-1,32% [-5,09 à 0,89%]	1,00
MgSO4				
Non	639 (97,7)	15 (2,3)	Analysé séparément	
Oui	914 (98,2)	17 (1,8)		
Chorioamniotite				
Non	1482 (98,2)	27 (1,8)	0	
Oui	71 (93,4)	5 (6,6)	4,79% [0,61 à 12,15%]	0,32

*Les valeurs sont exprimées en n (%). IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque p < 0,05.
PC : paralysie cérébrale ; CAN : corticothérapie anténatale ; MgSO4 : sulfate de magnésium.*

Tableau 13 : Facteurs prédictifs de la paralysie cérébrale à 2 ans : données néonatales.
N = 1585.

N = 1585	Absence de PC n (%)	PC n (%)	Différence absolue de risque [IC 95%]	p
<i>Out born</i>				
Non	1379 (98)	28 (2)	0	
Oui	174 (97,8)	4 (2,2)	0,26% [-1,54 à 3,38%]	1,00
Terme (SA)				
[30 - 32]	981 (98,9)	11 (1,1)	0	
[27 - 29]	458 (97)	14 (3)	1,86% [0,36 à 3,78%]	0,25
[24 - 26]	114 (94,2)	7 (5,8)	4,68% [1,37 à 10%]	0,039
Sexe				
M	843 (98,4)	14 (1,6)	0	
F	710 (97,5)	18 (2,5)	0,84% [-0,57 à 2,36%]	1,00
RCIU				
Non	1396 (98)	28 (2)	0	
Oui	157 (97,5)	4 (2,5)	0,52% [-1,41 à 3,94%]	1,00
PN (g)				
≥ 1500	611 (99,2)	5 (0,8)	0	
[1000 - 1500[669 (97,7)	16 (2,3)	1,52% [0,18 à 3%]	0,48
< 1000	273 (96,1)	11 (3,9)	3,06% [1,02 à 5,88%]	0,0497
Apgar à 5 min				
≥ 7	1290 (98,5)	19 (1,5)	0	
< 7	263 (95,3)	13 (4,7)	3,26% [1,06 à 6,32%]	0,035
IMF				
Non	1498 (98,2)	27 (1,8)	0	
Oui	55 (91,7)	5 (8,3)	6,56% [1,33 à 15,67%]	0,12
HIV				
Non	1435 (98,6)	20 (1,4)	0	
Oui	118 (90,8)	12 (9,2)	7,86% [3,68 à 13,79%]	0,0001
DBP à 36 SA				
Non	1330 (98,5)	20 (1,5)	0	
Oui	223 (94,9)	12 (5,1)	3,62% [1,2 à 7,08%]	0,028

Les valeurs sont exprimées en n (%). IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque $p < 0,05$.

PC : paralysie cérébrale ; SA : semaine d'aménorrhée ; sexe : M : masculin, F : féminin ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; PN : poids de naissance en grammes ; IMF : infection materno-fœtale ; HIV : hémorragie intraventriculaire ; DBP à 36 SA : dysplasie bronchopulmonaire à 36 SA.

8. Le sulfate de magnésium

Le tableau 14 représente le taux d'administration anténatale de corticoïdes et de sulfate de magnésium selon le lieu (*in born* ou *out born*) et l'année de naissance.

Tableau 14 : Taux d'exposition anténatale au sulfate de magnésium et à la corticothérapie selon le lieu et l'année de naissance.

Année	<i>In born</i>		<i>Out born</i>	
	Magnésium n (%)	Corticoïdes n (%)	Magnésium n (%)	Corticoïdes n (%)
2007	33 (19,8)	154 (92,2)	0 (0)	7 (46,7)
2008	26 (14,8)	165 (93,8)	0 (0)	6 (31,6)
2009	27 (17)	147 (92,5)	0 (0)	13 (52)
2010	120 (74,5)	150 (93,2)	2 (6,1)	10 (30,3)
2011	171 (84,2)	191 (94,1)	2 (6,5)	16 (51,6)
2012	153 (86,4)	167 (94,4)	2 (7,7)	14 (53,8)
2013	137 (86,7)	151 (95,6)	4 (16)	8 (32)
2014	166 (92,7)	175 (97,8)	3 (15,8)	11 (57,9)
2015	162 (92)	170 (96,6)	5 (50)	6 (60)
Total	995 (63,9)	1470 (94,5)	18 (8,9)	91 (44,8)

Les valeurs sont exprimées en n (%).

Les facteurs associés à la non-administration de sulfate de magnésium après 2010 sont exposés en annexe 15. Le fait de ne pas avoir reçu de corticothérapie anténatale était significativement associé avec la non-administration de sulfate de magnésium (différence de risque 54,84%, IC 95% [38,85 à 68,57%], $p < 0,0001$).

Après ajustement sur le terme et sur la prescription anténatale de corticoïdes, l'analyse avant-après retrouvait un effet protecteur significatif de l'administration anténatale du sulfate de magnésium sur la survenue à 2 ans d'une paralysie cérébrale chez les sujets survivants nés *in born* : OR 0,53 (IC 95% [0,29 – 0,98], p = 0,0408).

L'analyse de non-infériorité ne montrait pas d'effet sur la mortalité néonatale de l'administration anténatale de sulfate de magnésium après ajustement sur le terme et la prescription anténatale de corticoïdes, chez les nouveau-nés *in born* : OR 1,09 (IC 95% [0,69 – 1,77]).

Les détails des analyses portant sur l'administration anténatale de MgSO₄ (analyse avant-après sur la survenue de la paralysie cérébrale et analyse de non-infériorité sur la mortalité) sont présentés en annexe 16.

DISCUSSION

Grâce aux progrès médicaux de la fin du 20^{ème} et du début du 21^{ème} siècles, la mortalité des grands prématurés a diminué. Cependant, la prématurité expose les enfants à un risque de troubles du développement, notamment moteur et cognitif. Evaluer les taux de séquelles neurodéveloppementales de la prématurité, en particulier de paralysie cérébrale, est important au niveau international et national, afin d'améliorer les connaissances sur le sujet. Cela est également primordial au niveau local, afin d'évaluer et d'améliorer nos pratiques de prévention et de prise en charge dans cette population à risque.

1. Résultats principaux : prévalence de la paralysie cérébrale et survie sans paralysie cérébrale

Dans cette étude, nous avons évalué l'évolution de la prévalence de la paralysie cérébrale à 2 ans chez les grands prématurés hospitalisés au CHU de Rouen à partir de 2007, année à partir de laquelle a été mise en place la console de suivi néonatale. Cette étude est le complément d'un précédent travail de thèse réalisé sur ce sujet, dont la période d'inclusion allait de 2007 à 2013 (77). Nous avons ajouté deux années d'analyse, recueilli des données à l'âge de 2 ans concernant les enfants perdus de vue et ajouté des données obstétricales et néonatales pour l'analyse des facteurs de risque.

La prévalence globale de la paralysie cérébrale dans notre population était de 3,39% (IC95% [2,58 - 4,38%]).

Nous observons dans notre centre une prévalence fluctuante de la paralysie cérébrale entre 2007 et 2015. Nous ne pouvons pas parler d'évolution statistiquement significative, que ce soit à la hausse ou à la baisse, en raison des fluctuations d'échantillonnage. Le taux minimal

en 2010 peut être expliqué par le plus faible nombre de chorioamniotites, le plus faible nombre d'hémorragie intraventriculaire (et l'absence d'HIV grade IV) et de leucomalacie périventriculaire. Le taux maximal en 2009 peut quant à lui s'expliquer en partie par un nombre plus élevé de leucomalacie périventriculaire par rapport aux autres années. Enfin, le taux de paralysie cérébrale est relativement stable, même si sur les 10 dernières années, on observe une augmentation des naissances de nouveau-nés prématurés de très petits termes et de petits poids de naissance.

Les perdus de vue ayant été inclus dans l'analyse sous l'hypothèse qu'ils ne sont ni décédés, ni atteints de paralysie cérébrale, il est possible que notre prévalence de 3,39% sous-estime légèrement le taux de paralysie cérébrale.

En comparaison avec les précédents résultats de notre centre, nous observons une diminution du taux de paralysie cérébrale par rapport aux années 2000 et 2005. Le tableau 15 montre l'évolution des taux de paralysie cérébrale depuis 2000 dans notre centre (23).

Tableau 15 : Taux de paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans depuis 2000 chez les grands prématurés au CHU de Rouen.

2000	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
15/122	9/142	6/168	5/184	12/170	2/179	9/217	5/188	4/167	8/181	4/167
12,3%	6,3%	3,6%	2,7%	7,1%	1,1%	4,1%	2,7%	2,4%	4,4%	2,4%

Les valeurs sont exprimées en n/N et %.

Les études EPIPAGE 1 et 2 nous permettent d'avoir des données épidémiologiques nationales. Les auteurs avaient retrouvé une diminution de 3,3% du taux de paralysie cérébrale à 2 ans chez les grands prématurés nés entre 24 et 31 SA entre 1997 et 2011 (taux allant de 5,0% à 1,6%) (19). Le taux de paralysie cérébrale de EPIPAGE 2 était de 4,6% (IC 95% [3,9 - 5,5%]) pour les 2714 enfants nés entre 24 et 31 SA en 2011 (19). La prévalence retrouvée dans notre cohorte se situe en-dessous de la borne inférieure de l'intervalle de confiance du taux retrouvé par EPIPAGE 2.

Une cohorte suédoise incluant 104 713 enfants nés à terme ou prématurés entre 2007 et 2010 retrouvait une diminution non significative du taux de paralysie cérébrale sur cette

période, essentiellement due à une diminution chez les nouveau-nés nés à terme (15). Pour les nouveau-nés prématurés, il n'y avait pas d'évolution depuis 2000 (figure 1).

Au Japon, une étude portant sur 30793 nouveau-nés nés entre 22 et 32 SA entre 2003 et 2012 a évalué le taux de paralysie cérébrale à l'âge de 3 ans (78). Le taux de paralysie cérébrale avait diminué significativement de 12,3% en 2003 à 7,1% en 2012. Ce taux retrouvé au Japon est supérieur à celui retrouvé dans notre cohorte. Les pratiques de prise en charge des extrêmes prématurés sont différentes entre les deux pays. Le taux de mortalité des extrêmes prématurés est inférieur à celui retrouvé dans notre cohorte : dans la cohorte japonaise, le taux de mortalité des nouveau-nés nés entre 22 et 24 SA est de 26,1%, alors qu'il est de 57,1% pour les prématurés nés à 24 SA dans notre cohorte. Il y a une diminution du taux de mortalité des nouveau-nés prématurés au Japon mais une exposition à des troubles du neurodéveloppement plus important (avec notamment une augmentation de la prévalence de la paralysie cérébrale chez les extrêmes prématurés nés à 22-24 SA).

En Australie, un registre de suivi évalue le taux de paralysie cérébrale à l'âge de 5 ans pour les enfants nés à terme et prématurés de 1983 à 2009 (79). Le taux de paralysie cérébrale entre 2001 et 2009 était de 3,2% pour les enfants nés entre 28 et 31 SA et de 7,1% pour les enfants nés avant 28 SA. Nous retrouvons des taux semblables dans notre cohorte avec un taux de 3,5% pour les 28-31 SA et 6,5% chez les 24-27 SA. L'Australie utilise également le sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice.

Dans notre étude, le taux de survie à l'âge de 2 ans sans paralysie cérébrale était de 89,0% (IC95% [87,4% - 90,5%]). Ce taux évoluait de façon linéaire avec l'âge gestationnel : en effet, il était respectivement de 60,6%, 86,1% et 95,9% chez les 24-26 SA, 27-29 SA et 30-32 SA. L'étude EPIPAGE 2 montrait que le taux de survie à 2 ans sans séquelle neuromotrice ou sensorielle sévère avait augmenté entre 1997 et 2011 pour les nouveau-nés prématurés à 25-26 SA, mais pas pour les 22-24 SA. Le taux de survie sans séquelle neuromotrice ou sensorielle sévère était de 48,5% (IC 95% [45,4 - 51.6%]), 90,0% (IC 95% [88,8 – 91,1%]) et 97,5% (IC 95% [96,4 - 98,5]), pour les nouveau-nés prématurés à respectivement 22-26 SA, 27-31 SA et 32-34 SA (19).

2. Description clinique des paralysies cérébrales

Nous avons réalisé une description des caractéristiques cliniques des sujets ayant une paralysie cérébrale. Au sein du syndrome paralysie cérébrale, l'atteinte clinique et fonctionnelle peut être différente d'un enfant à l'autre et le handicap plus ou moins lourd.

La forme spastique était la plus fréquente, avec 90,9% d'atteinte spastique contre 9,1% d'atteinte ataxique. L'étude EPIPAGE 2 retrouvait également une forte prédominance de l'atteinte spastique : 98,8% avaient une atteinte spastique et 1,2% une atteinte dyskinétique ou non classable (19). EPIPAGE 1 retrouvait 89% de formes spastiques, 7% de formes ataxiques et 4% de formes dyskinétiques (80). La localisation prédominante était l'atteinte diplégique à 58%, suivie de l'hémiplégie à 30% puis de la tétraparésie à 12%. EPIPAGE 2 retrouvait également une prédominance de l'atteinte bilatérale avec 88,9% d'atteinte bilatérale contre 11,1% d'atteinte unilatérale parmi les formes spastiques.

Le score de Palisano (ou GMFCS) nous permet d'évaluer la sévérité du handicap que présentent les enfants atteints de paralysie cérébrale. Dans notre étude, 30,9% des patients avaient un score GMFCS à 1, 29,1% à 2, 27,2% à 3-4 et 12,7% à 5. Il semblerait que l'atteinte soit un peu plus sévère dans notre cohorte que dans celle de EPIPAGE 2 qui retrouvait un score GMFCS à 1 pour 46% des enfants, à 2 pour 30,7%, à 3-4 pour 17,5% et à 5 pour 5,8% (19). Cela peut éventuellement s'expliquer par le fait que EPIPAGE 2 incluait des nouveau-nés prématurés jusqu'à 34 SA, alors que l'inclusion de notre cohorte s'arrêtait à 32 SA + 6 jours. De plus, notre étude évalue les paralysies cérébrales à l'âge de 2 ans sur neuf années consécutives, alors que l'étude EPIPAGE 2 concerne une seule année d'étude et évalue la paralysie cérébrale en âge corrigé. Dans notre étude, 70,9% des patients ayant une paralysie cérébrale pouvaient marcher. A l'âge de 2 ans, seulement 40% des enfants avait acquis la marche. Ce taux est inférieur à celui de l'étude EPIPAGE 2 (53,3%) (19). Il y avait un retard manifeste de l'acquisition de la marche parmi les patients ayant une paralysie cérébrale, avec un âge médian de marche à 29 mois (Q1 = 23 mois, Q3 = 84 mois, IC 95% [24 – 37 mois]).

Dans notre cohorte, plus l'atteinte motrice était importante, plus il y avait un déficit cognitif associé ou une épilepsie. En effet, parmi les 22 enfants ayant un score GMFCS compris entre 3 et 5 (définissant un handicap moteur lourd), 10 avaient un score cognitif à 3-4, 8 présentaient une épilepsie et 4 des troubles du comportement. Cela souligne l'importance d'une prise en charge pluridisciplinaire de ces enfants, qui ne se centre pas uniquement sur le trouble moteur mais sur le développement de l'enfant dans sa globalité.

36,4% des enfants ayant une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans avaient une imagerie cérébrale normale en période néonatale (absence d'HIV ou de LMPV). Cela souligne l'importance du suivi spécialisé de tous les grands prématurés, qu'ils aient eu ou non des complications neurologiques en période néonatale.

3. Analyse des facteurs de risque de paralysie cérébrale et de décès

Les facteurs obstétricaux et néonataux qui influencent la survenue d'une paralysie cérébrale à 2 ans dans notre cohorte sont bien décrits dans la littérature. Il nous a semblé important de les décrire dans notre centre, de façon à évaluer et à adapter nos stratégies de prise en charge localement.

Le facteur de risque principal retrouvé dans notre cohorte était la leucomalacie périventriculaire. Après exclusion des patients présentant une LMPV, les facteurs de risque indépendants de la LMPV étaient : le petit terme de naissance (24 – 26 SA), le poids de naissance inférieur à 1000g, la dysplasie bronchopulmonaire à 36 SA, l'hémorragie intraventriculaire et la mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (score Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie). L'infection maternofoetale et la choriomaniotite semblaient également jouer un rôle, sans que cela soit significatif. Ces résultats sont probablement limités par un manque de puissance statistique, le nombre de paralysies cérébrales étant faible.

Parmi les facteurs néonataux, la leucomalacie périventriculaire (LMPV) était le facteur de risque majeur de paralysie cérébrale à 2 ans. La LMPV était associée à 23 des 55 paralysies cérébrales. La LMPV seule (indépendamment des ECUN) présentait une différence de risque de 59,03% (IC95% [41,35 à 74,7%], $p < 0,0001$). En effet, 23 des 36 patients présentant une LMPV ont développé une paralysie cérébrale (63,8%), contre 32 enfants parmi les 1585 sans LMPV (2,0%). L'étude EPIPAGE 1 retrouvait des taux similaires, avec un taux de paralysie cérébrale de 61% parmi les enfants ayant une LMPV (80). Une étude néerlandaise parue en 2011, étudiant la période 1990-2005 et portant sur 2960 enfants expliquait la diminution du taux de paralysie cérébrale par une réduction du taux de LMPV (81). Notre étude retrouvait un taux de LMPV de 2,2% chez les patients non décédés. L'étude EPIPAGE 2 retrouvait des taux similaires de LMPV chez les grands prématurés : 2,4% chez les 23-26 SA et 1,8% chez les 27-31 SA (13). Ce taux est en diminution dans notre centre par rapport aux années 2000 (14,1%) et 2005 (8,1%) (82). Cette différence peut s'expliquer par une diminution du nombre de chorioamniotites et l'augmentation de la durée de l'antibiothérapie *per partum*, entraînant une diminution des phénomènes inflammatoires (82). Les infections secondaires survenant pendant l'hospitalisation néonatale sont également responsables de phénomènes inflammatoires. Nous n'avons pas étudié ces données dans notre étude. Un travail de thèse réalisé dans notre centre retrouvait un taux d'infections nosocomiales de 29,2% chez les grands prématurés nés en 2015 (83). Il n'y avait pas d'évolution significative de ce taux depuis 2000 (82). Le développement de la LMPV résulte de processus multifactoriels (anténataux, périnataux et postnataux). L'hypoxie-ischémie et les circonstances pro-inflammatoires (infections materno-fœtales ou secondaires, entérocolite ulcéronécrosante, dysplasie bronchopulmonaire) participent à la constitution de la LMPV (84), via notamment le stress oxydatif, la production de cytokines pro-inflammatoires et de radicaux libres et le déclenchement d'une cascade excito-toxique. Prévenir ces circonstances et dépister la LMPV chez nos grands prématurés est un enjeu important pour leur neurodéveloppement ultérieur.

L'hémorragie intraventriculaire (HIV), indépendamment de la LMPV, était un facteur de risque important de paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans (différence de risque 7,86%, IC 95% [3,68 - 13,79%], $p = 0,0001$). Dans cette étude, nous n'avons pas réalisé d'analyse par sous-groupe d'HIV. Une méta-analyse parue en 2015 étudiait le neurodéveloppement des

prématurés de moins de 34 SA après survenue d'une HIV en période néonatale (85). Les résultats montraient que l'HIV sévère (grade III ou IV) était associée à un risque plus élevé de paralysie cérébrale (OR 3,43, IC 95% [2,24 – 5,25], n = 1202), alors que l'HIV modérée (grade I ou II) était associée à un retard neurodéveloppemental (OR 1,39, IC 95% [1,09 – 1,77], n = 3032) mais pas avec la survenue d'une paralysie cérébrale (OR 1,00, IC 95% [0,61 – 1,64], n = 1291). Dans notre cohorte, une hémorragie intraventriculaire était survenue chez 140 des 1621 patients non décédés (8,6%), avec une stabilité sur les 9 années étudiées. Il s'agissait d'une HIV grade I, II, III, IV de Papile pour respectivement 5,6%, 0,9%, 1,5% et 0,7% des patients. L'hémorragie intra-ventriculaire était également un facteur de risque de mortalité néonatale. Parmi les enfants décédés, 56 sur 138 (40,6%) avaient présenté une HIV. L'HIV, tous grades confondus, était par ailleurs un facteur de risque significatif de décès néonatal (différence de risque 24,87%, IC 95% [18,75 à 31,47%], p = 0,001). Les données de la littérature suggèrent également que la survenue d'HIV chez le grand prématuré est une problématique toujours présente : l'étude EPIPAGE 2 retrouvait un taux d'HIV grade III ou IV de 12,9% chez les 23-26 SA et de 3,7% chez les 27-31 SA (13).

Cependant, le développement d'une paralysie cérébrale peut survenir chez des enfants n'ayant pas de lésion cérébrale néonatale (HIV ou LMPV). C'est le cas pour 20 enfants sur 55 dans notre étude (36,4%). Il est donc important d'identifier d'autres facteurs prédictifs obstétricaux et néonataux de paralysie cérébrale, afin de pouvoir identifier au mieux ces nouveau-nés à risque.

L'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) n'apparaissait pas comme un facteur de risque de paralysie cérébrale indépendant de LMPV (différence de risque 0,06%, IC 95% [-3,66 – 12,13%], p = 0,87). Cependant, cette analyse a été réalisée chez les sujet survivants. Ce résultat est donc à pondérer, car il existait un taux élevé d'ECUN chez les nouveau-nés décédés : en effet, 14 des 138 enfants décédés avaient présenté une ECUN, contre 34 des 1621 patients survivants. Parmi les 48 patients ayant présenté une ECUN, 14 étaient décédés en période néonatale (29,2%). L'ECUN était un facteur de risque significatif de décès néonatal (différence de risque 21,92%, IC 95% [10,4 à 35,84%], p = 0,0004). L'ECUN reste donc, dans notre cohorte,

un facteur de risque majeur de morbidité néonatale chez les grands prématurés. Parmi les nouveau-nés survivants, nous avons un taux d'ECUN de 2,1%, similaire à celui de l'étude EPIPAGE 2, qui retrouvait un taux d'ECUN de 3% chez les nouveau-nés prématurés survivants entre 24 et 34 SA (13).

De façon indépendante de la LMPV, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) à 36 SA d'âge corrigé était un facteur de risque significatif de paralysie cérébrale (différence de risque 3,62%, IC 95% [1,2 à 7,08%], $p = 0,028$). La DBP à 36 SA était également un facteur de risque de mortalité néonatale (différence de risque 1,99%, IC 95% [0,47 à 4,66%], $p = 0,005$). Une récente méta-analyse incluant 16890 nouveau-nés de moins de 37 SA retrouvait une association significative entre DBP et paralysie cérébrale (OR 2,10 , IC 95% [1,57 – 2,82]) (86). Cela peut s'expliquer par la sensibilité des oligodendrocytes immatures à cet état pro-inflammatoire et à l'hypoxie chronique qui accompagnent la DBP (27). L'utilisation de corticoïdes en période néonatale dans cette population peut également avoir un effet délétère sur le neurodéveloppement (58,59).

D'autres facteurs pro-inflammatoires semblaient jouer un rôle dans le développement d'une paralysie cérébrale à 2 ans comme l'infection maternofoetale (différence de risque 6,56%, IC 95% [1,33 à 15,67%], $p = 0,12$) ou la chorioamniotite (différence de risque 4,79%, IC 95% [0,61 à 12,15], $p = 0,32$). L'absence de significativité est certainement due au faible effectif de paralysies cérébrales dans notre cohorte.

De plus, la mauvaise adaptation à la vie extra utérine, illustrée par un score Apgar < 7 à 5 minutes de vie, était associée au risque de paralysie cérébrale (différence de risque 3,26%, IC 95% [1,06 à 6,32%], $p = 0,035$). Le score Apgar < 7 était également un facteur de risque significatif de décès néonatal ($p = 0,001$). L'anoxie périnatale est un des facteurs de risque connus de paralysie cérébrale (44). Chez le nouveau-né de plus de 36 SA, l'hypothermie thérapeutique précoce a permis une réduction des taux de paralysie cérébrale secondaire (45). Cependant, cette hypothermie thérapeutique n'est pas recommandée chez le nouveau-

né prématuré. Cela nous encourage à une prise en charge optimale des nouveau-nés prématurés dès la salle de naissance.

Dans notre étude, la prévalence de la paralysie cérébrale augmentait de façon inversement proportionnelle avec l'âge gestationnel. Nous retrouvons un taux de paralysie cérébrale à 24-26 SA, 27-31 SA et 32 SA de 8,6%, 3,6% et 1,4% respectivement. Ces taux sont comparables avec ceux retrouvés par l'étude EPIPAGE 2, qui étaient respectivement de 6.9% (IC 95% [4,7 – 9,6%]), 4,3% (IC 95% [3,5 – 5,2%]), et 1,0% (IC 95% [0,5 – 1,9%]), pour les enfants nés à 24-26 SA, 27-31 SA et 32-34 SA (19). Après exclusion des patients présentant une LMPV, le terme jouait un rôle significatif dans le développement d'une paralysie cérébrale : les enfants nés à 24-26 SA avaient une différence de risque de 4,68% (IC 95% [1,37 à 10%], $p = 0,039$) par rapport aux enfants nés à 30-32 SA. Pour les enfants nés à 27-29 SA, la différence de risque était de 1,86% (IC 95% [0,36 à 3,78%], $p = 0,25$), mais celle-ci n'était pas significative. D'autres études européennes confirment des taux plus élevés de paralysie cérébrale chez les extrêmes prématurés < 26 SA : 14% pour la cohorte EPICure (87), 7% en Suède (88). De la même façon, le petit poids de naissance était significativement associé au développement de la paralysie cérébrale à 2 ans. Les nouveau-nés de moins de 1000g à la naissance avaient une différence de risque de 3,06% (IC 95% [1,02 à 5,88%], $p = 0,0497$) par rapport aux nouveau-nés de plus de 1500g. Le SCPE retrouvait également un taux de paralysie cérébrale plus élevé chez les patients de moins de 1000g (21).

Les extrêmes prématurés sont des nouveau-nés vulnérables. L'étude EPIPAGE 2 s'est intéressée aux taux de survie sans morbidité néonatale sévère chez les grands prématurés (13). La morbidité néonatale sévère était définie par : une hémorragie intraventriculaire de grade III ou IV, une leucomalacie périventriculaire, une dysplasie bronchopulmonaire sévère, une rétinopathie sévère du prématuré (stade supérieur à 3) ou une entérocolite ulcéronécrosante (stades 2-3). Les taux de retour à domicile sans morbidité néonatale sévère étaient de 11,6%, 30%, 47,5%, 81,3% et 96,8% pour les nouveau-nés à 24 SA, 25 SA, 26 SA, 27-31 SA et 32-34 SA, respectivement. Le taux de survie sans morbidité sévère était proportionnel

au terme de naissance, ce que l'on retrouvait dans notre cohorte pour la survie sans paralysie cérébrale.

Dans notre étude, le sexe-ratio des patients atteints de paralysie cérébrale était de 1. Le sexe masculin n'apparaissait donc pas comme un facteur de risque de paralysie cérébrale. L'étude EPIPAGE 1 retrouvait un sexe-ratio à 1,56 (97 garçons pour 62 filles) (80). Les études EPIPAGE 1 et 2 retrouvaient toutes les deux que le sexe masculin était un facteur prédictif de séquelles neurodéveloppementales (19,80). Ce résultat dans notre cohorte peut être dû à une fluctuation d'échantillonnage.

Le RCIU n'apparaissait pas comme un facteur de risque de paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans (différence de risque 0,52%, IC 95% [-1,41 à 3,94%], $p = 1$), contrairement à ce qui a pu être démontré par l'étude EPIPAGE 2 (19). L'absence de significativité dans notre cohorte peut s'expliquer par un manque de puissance lié au faible effectif de RCIU et à l'évaluation d'un évènement rare.

L'utilisation anténatale de corticoïdes n'apparaissait pas comme un facteur protecteur de paralysie cérébrale dans notre cohorte (différence de risque -1,32%, IC 95% [-5,09 à 0,89%], $p = 1$). En revanche, l'absence de corticothérapie anténatale était un facteur de risque significatif de mortalité néonatale (différence de risque -11,08%, IC 95% [-17,16 à -5,93%], $p < 0,0001$). L'absence de corticothérapie anténatale et l'utilisation post-natale de corticoïdes sont des facteurs de risque de survenue de paralysie cérébrale (48). Ce dernier facteur n'a pas été étudié dans notre étude mais pourrait faire l'objet d'analyses complémentaires de cette cohorte.

On retrouvait dans notre étude un effet protecteur significatif du sulfate de magnésium sur la survenue à 2 ans d'une paralysie cérébrale chez les sujets survivants non perdus de vue : OR 0,53 (IC 95% [0,29 – 0,98], $p = 0,0408$), après ajustement sur le terme et sur la

corticothérapie anténatale. Cela va dans le même sens que les données déjà bien connues, à savoir qu'il existe une réduction significative de la survenue de paralysie cérébrale après administration anténatale de sulfate de magnésium (RR 0,69, IC 95% [0,54 – 0,87]) (61).

Concernant les mesures préventives administrées en anténatal, on constate une transition brutale du taux d'administration anténatale de sulfate de magnésium entre 2009 et 2010 au CHU de Rouen (tableau 14). Cela correspond à la mise en place du protocole d'administration anténatale de sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice en mars 2010. Chez les patients *out born*, l'administration anténatale de sulfate de magnésium semblait minoritaire, même si elle apparaissait en 2010 et augmentait après. Les nouveau-nés *in born* recevaient nettement plus de corticothérapie anténatale que les *out born*. Cela s'explique notamment par le contexte de naissance qui est différent (naissance en urgence pour les *out born*). Le nombre total de nouveau-nés exposés au sulfate de magnésium étant faible lors d'une naissance *out born* et devant des conditions de naissance différentes, les patients nés *out born* ont été exclus de l'analyse avant-après sulfate de magnésium. Il n'y a pas eu d'évolution manifeste du taux d'administration de corticoïdes anténataux à Rouen entre 2007 et 2015.

Nous n'avons pas pu étudier le statut socio-économique familial, car trop de données étaient manquantes. Pour une prochaine étude, il serait intéressant de regarder si le statut socio-économique défavorable est associé avec des séquelles neurodéveloppementales plus importantes, comme montré dans l'étude EPIPAGE 2 (19).

L'interprétation de nos résultats concernant l'influence des facteurs obstétricaux et néonataux sur la survenue d'une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans est à pondérer en raison des biais que notre étude peut comporter. Notamment, le faible nombre de paralysies cérébrales rend difficile la mise en évidence de facteurs de risque significatifs. Les données de notre étude pourront être utilisées pour la réalisation de méta-analyses, pour rechercher ces facteurs de risque sur un plus grand nombre d'évènements.

4. Forces et limites de l'étude

Nous avons réalisé un recueil exhaustif de l'intégralité des enfants nés entre 24 et 32 SA et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen entre 2007 et 2015. Nous avons cependant pu constater différents biais.

a. Perdus de vue

Le recueil rétrospectif exposait notre étude à un biais de sélection. Le pourcentage de perdus de vue parmi les patients vivants à l'âge de 2 ans sur les 9 années étudiées s'élevait à 9,1%. Un précédent travail de thèse sur le même sujet (77), réalisé sur les années 2007 à 2013, retrouvait un taux de perdus de vue de 20,3%. Nous avons pu réduire ce taux de moitié et récupérer 50% des données des patients perdus de vue grâce à la consultation des dossiers informatiques de ces patients et quand ces données n'étaient toujours pas disponibles, grâce aux appels des parents (succès de 105 sur 186 appels réalisés) et des médecins suivant ces enfants. Il avait déjà été montré dans la littérature que l'utilisation de questionnaires téléphoniques standardisés permettait d'améliorer les taux de réponses et d'avoir des données fiables quant au suivi neurodéveloppemental (89).

Les raisons évoquées par les parents qui ne s'étaient pas rendus au CHU pour la consultation des 2 ans étaient :

- Un déménagement dans une autre région ;
- Un suivi déjà effectué par un pédiatre de ville ou médecin généraliste ;
- Un oubli du rendez-vous ;
- Des difficultés d'accessibilité au CHU, notamment un trajet long ou des difficultés de stationnement ;
- Un manque d'intérêt du suivi au CHU car l'enfant était en bonne santé.

Ces raisons recueillies nous incitent à promouvoir l'importance du suivi de la prématurité auprès des parents des nouveau-nés hospitalisés dans notre service et à améliorer les aides financières pour l'accessibilité aux soins.

Il est possible que notre prévalence de paralysie cérébrale de 3,39% soit sous-estimée. Pour le calcul de la prévalence de la paralysie cérébrale et du taux de survie sans paralysie cérébrale à 2 ans, nous avons considéré que les perdus de vue étaient survivants et n'avaient pas de paralysie cérébrale. En effet, parmi les parents contactés par téléphone, nous n'avons recueilli aucun décès ni aucun cas de paralysie cérébrale (0/105). De plus, les patients atteints de paralysie cérébrale ont besoin d'une prise en charge multidisciplinaire qui est coordonnée avant l'âge de 3 ans par le CHU, ces enfants auraient donc été adressés au CHU en consultation. Enfin, le nombre de décès survenus après l'hospitalisation néonatale était faible (4/138). Tous ces éléments suggéraient qu'il n'y avait pas de nouveau cas de décès ni de paralysie cérébrale parmi les perdus de vue.

Nous avons comparé les données obstétricales et néonatales des perdus de vue à celle des patients inclus dans notre étude. Après comparaison, il semblait que les complications en période néonatale étaient un facteur de bon suivi ultérieur au CHU. On peut donc supposer que les perdus de vue persistants ont un meilleur état de santé que les patients suivis au CHU et qu'ils sont suivis par leur médecin de ville. D'autre part, le terme de naissance des enfants perdus de vue était en moyenne plus élevé. Sachant que le risque de paralysie cérébrale augmente de façon inversement proportionnelle avec l'âge gestationnel (20), on peut supposer que ces perdus de vue n'ont pas de lourdes séquelles neurodéveloppementales. Enfin, les perdus de vue étaient plus souvent nés *out born*. On peut émettre l'hypothèse que les patients nés *out born* habitent plus loin du CHU et ont donc un recours plus difficile à la consultation du CHU. Les enfants perdus de vue avaient significativement reçu moins de sulfate de magnésium et de corticothérapie en anténatal, cela peut s'expliquer par la proportion plus élevée d'*out born* chez les perdus de vue (naissances plus rapides, pas de transfert en centre de niveau III, protocoles différents). Une étude australienne a été réalisée récemment sur le devenir neurodéveloppemental des extrêmes prématurés nés *out born* (88). Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative sur le handicap fonctionnel modéré à sévère entre les *in* ou *out born*. Dans leur étude, les patients nés *out born* étaient également plus fréquemment perdus de vue à l'âge de 2-3 ans.

Nous avons choisi de rappeler les parents des enfants nés à partir de 2011 car, dans le précédent travail réalisé sur cette population (77), on observait une augmentation des perdus

de vue à partir de 2011, expliquée en partie par le fait que les parents ne se rendent plus autant aux rendez-vous de suivi proposés.

b. Biais de classement

Notre étude peut comporter des biais de classement. Les examens à 2 ans n'ont pas tous été réalisés par le même médecin. Cependant, les examens de suivi des grands prématurés sont guidés par des grilles, recensées dans la console néonatale : score cognitif (annexe 7), score moteur (annexe 8), ce qui limite toutefois les biais de classement. Le recueil des caractéristiques néonatales, obstétricales et des caractéristiques cliniques des paralysies cérébrales a été réalisé à partir des dossiers informatiques par les deux personnes en charge de l'étude, de façon à limiter les biais d'interprétation.

Les données récupérées par le questionnaire téléphonique auprès des parents s'exposaient aussi à un biais de classement selon la mémorisation et le jugement des parents sur les acquisitions motrices de leur enfant. En effet, les parents ont été contactés par téléphone en 2018, soit jusqu'à 7 ans après la naissance de leur enfant, pour ceux nés en 2011. C'est pourquoi nous n'avons pas souhaité rappeler les parents des enfants nés avant 2011, car les informations relatives aux acquisitions motrices de leur enfant à l'âge de 2 ans étaient trop anciennes et cela risquait de créer des biais trop importants.

c. Autres biais

L'étude était monocentrique et ne permet donc pas une généralisation des résultats à l'ensemble des grands prématurés en France. Cependant il nous paraît important d'évaluer à un niveau local l'épidémiologie de nos grands prématurés, de façon à pouvoir améliorer nos pratiques.

D'autre part, du fait du recueil rétrospectif, nous avons parfois dû faire face à un manque de données, notamment sur les données néonatales et obstétricales. Ainsi, certaines données, comme l'âge maternel ou le statut socioéconomique, n'ont pas pu être exploitées.

Pour une étude réalisée au niveau local par deux médecins, le taux d'inclusion est assez élevé avec 1759 patients inclus et seulement 9,1% de perdus de vue. Cependant notre étude était confrontée à l'analyse d'un évènement rare : en effet, notre cohorte comptait 1621 patients non décédés, pour 55 patients atteints de paralysie cérébrale. De façon à limiter les biais liés à cet évènement rare, nous avons limité les facteurs de risque étudiés et n'avons pas réalisé d'analyse multivariée. Pour limiter les facteurs de confusion liés aux grossesses multiples, la corrélation intra grossesse a été prise en compte dans les analyses statistiques. Pour la plupart des analyses, les différences absolues de risque ont été analysées. Cela était justifié par la pertinence épidémiologique des différences absolues de risque et par l'impossibilité d'estimer des risques relatifs dans les petits groupes.

Enfin, l'âge de 2 ans a été retenu pour évaluer les fonctions motrices de l'enfant. Plusieurs études épidémiologiques ont évalué les fonctions neurologiques des grands prématurés à l'âge de 5 ans, voire 7 ans. En effet, pour les grands prématurés, il est recommandé un suivi spécialisé en centre de référence jusqu'au CP au moins. L'atteinte motrice et cognitive peut évoluer dans le temps, elles peuvent s'aggraver ou s'améliorer grâce à une prise en charge adaptée. Notamment, 17 enfants sur 55 patients atteints de paralysie cérébrale avaient acquis la marche après l'âge de 2 ans.

5. Evolution et perspectives

Il serait intéressant de poursuivre cette étude épidémiologique sur les années à venir, pour voir si la prévalence de la paralysie cérébrale dans notre centre a tendance à diminuer avec les années et les moyens de prévention mis en place. D'autre part, regarder l'évolution dans le temps de nos patients, à 5 voire 7 ans, permettrait d'évaluer leur évolution neurologique après l'âge de 2 ans.

Certains aspects de la paralysie cérébrale n'ont pas pu être analysés dans notre étude. Il s'agit par exemple de la douleur chez les patients atteints de paralysie cérébrale, sujet peu évoqué dans la littérature et parfois sous-évalué en pratique clinique quotidienne. Ainsi, une étude prospective avec un questionnaire standardisé remis aux enfants ou aux parents d'enfants atteints de paralysie cérébrale pourrait permettre d'évaluer les complications douloureuses de la paralysie cérébrale mais aussi les soins douloureux. Il serait également intéressant d'évaluer localement la qualité de vie de ces patients atteints de paralysie cérébrale ainsi que leur scolarisation et le retentissement intra familial de cette pathologie chronique.

Cette étude nous montre un taux de paralysie stable dans notre centre de 2007 à 2015. Cela nous encourage à poursuivre nos stratégies de prévention. Il faut continuer à former les soignants à la prise en charge en salle de naissance, notamment à travers des journées de simulation et de formation à la réanimation néonatale. Nous devons continuer à sensibiliser les soignants et les parents sur l'importance au quotidien des soins de développement. De plus, nous devons insister auprès des parents sur la nécessité d'un suivi spécialisé pour leur enfant né prématuré, car depuis 2011, de nombreux patients ne se rendent plus aux consultations de suivi organisées au CHU.

CONCLUSION

Notre étude a permis d'évaluer la prévalence de la paralysie cérébrale chez les grands prématurés au CHU de Rouen sur 9 années consécutives, de faire une description clinique de nos patients atteints de paralysie cérébrale et d'identifier au niveau local les facteurs obstétricaux et néonataux associés avec le développement de la paralysie cérébrale.

La prévalence globale de la paralysie cérébrale était de 3,39% (IC95% [2,58% à 4,38%]). Ce taux était relativement stable de 2007 à 2015. Les principaux facteurs de risque retrouvés dans cette cohorte étaient l'hémorragie intraventriculaire en période néonatale et la leucomalacie périventriculaire, bien que l'imagerie cérébrale puisse être normale en période néonatale. Les autres facteurs de risque retrouvés étaient les petits termes et poids de naissance, la mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (score Apgar < 7 à 5 minutes de vie), l'entérocolite ulcéronécrosante et la dysplasie bronchopulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée. L'administration anténatale de sulfate de magnésium avait un rôle protecteur.

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de la paralysie cérébrale. Les progrès de la médecine ont permis une diminution de la mortalité néonatale des grands prématurés. Il est important de poursuivre la recherche fondamentale et clinique sur le développement de nouvelles stratégies de neuroprotection afin de diminuer la morbidité néonatale et les complications neurologiques liées à la prématurité. Le suivi spécialisé de ces enfants à risque est primordial, pour pouvoir mettre en œuvre de façon précoce une prise en charge adaptée, et ainsi limiter le handicap de ces adultes de demain.

BIBLIOGRAPHIE

1. Morris C. Definition and classification of cerebral palsy : a historical perspective. *Dev Med Child Neurol Suppl.* 2007;109:3-7.
2. Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. *Trans Obstet Soc Lond.* 1862;3:293-344.
3. Bax MC. Terminology and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 1964;6:295-7.
4. Tardieu G. *Les feuillets de l'infirmité motrice cérébrale.* Paris: Association Nationale des Infirmes Moteurs Cérébraux; 1961.
5. Amiel-Tison C. *L'infirmité motrice d'origine cérébrale.* Masson; 1997. 313 p.
6. 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(4):214-23.
7. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe : a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(12):816-24.
8. 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.
9. World Health Organization. Naissances prématurées [Internet]. World Health Organization. 2018 [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
10. Althabe F, Howson CP, Kinney M, Lawn J, World Health Organization. Born too soon : the global action report on preterm birth [Internet]. 2012 [cité 20 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204%5Fborntoosoon-report.pdf>
11. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;44(8):723-31.
12. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016 : Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(10):701-13.
13. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group. 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(3):230-8.
14. 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(6):509-19.
15. Himmelmann K, Uvebrant P. The panorama of cerebral palsy in Sweden part XII shows that patterns changed in the birth years 2007-2010. *Acta Paediatr.* 2018;107(3):462-8.

16. 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. *Acta Paediatr.* 2010;99(9):1337-43.
17. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-low-birthweight infants born over the past decade : a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(4):342-55.
18. Ancel P-Y, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EIPAGE cohort study. *Pediatrics.* 2006;117(3):828-35.
19. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011 : EIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017;358:j3448.
20. 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(6):e1584-1593.
21. 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(1):85-92.
22. 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. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2012;101(7):731-5.
23. 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(2):e0114567.
24. De Vanssay de Blavous C, Chadie A, Voisin C, Abily-Donval L, Guerrot A-M, Pinto Cardoso G, et al. Comparison in outcomes at two-years of age of very preterm infants born in 2000, 2005, 2010 and 2015. *Mémoire pour le DES de Pédiatrie, Article à paraître;* 2018.
25. Amiel-Tison C, Gosselin J. *Pathologie neurologique périnatale et ses conséquences.* Elsevier Masson; 2010.
26. Bernardeau C, Cataix-Nègre E, De Barbot F, Guillot I, Khouri N, Le Métayer M, et al. *Comprendre la paralysie cérébrale et les troubles associés : Evaluations et traitements.* Elsevier Masson; 2017.
27. Marret S, Vanhulle C, Laquerriere A. Pathophysiology of cerebral palsy. *Handb Clin Neurol.* 2013;111:169-76.
28. 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(2):199-208.
29. McQuillen PS, Ferriero DM. Selective vulnerability in the developing central nervous system. *Pediatr Neurol.* 2004;30(4):227-35.
30. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, McMichael GL, Haan EA, Broadbent JL, et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):576-82.

31. Johnston MV, Hagberg H. Sex and the pathogenesis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(1):74-8.
32. Hemminki K, Li X, Sundquist K, Sundquist J. High familial risks for cerebral palsy implicate partial heritable aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21(3):235-41.
33. Tollånes MC, Wilcox AJ, Lie RT, Moster D. Familial risk of cerebral palsy: population based cohort study. *BMJ*. 2014;349:g4294.
34. Moreno-De-Luca A, Ledbetter DH, Martin CL. Genetic insights into the causes and classification of cerebral palsies. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):283-92.
35. Gibson CS, MacLennan AH, Goldwater PN, Dekker GA. Antenatal causes of cerebral palsy : associations between inherited thrombophilias, viral and bacterial infection, and inherited susceptibility to infection. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58(3):209-20.
36. Guerri C. Neuroanatomical and neurophysiological mechanisms involved in central nervous system dysfunctions induced by prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(2):304-12.
37. Bolaños JP, Medina JM. Effect of valproate on the metabolism of the central nervous system. *Life Sci*. 1997;60(22):1933-42.
38. Scher AI, Petterson B, Blair E, Ellenberg JH, Grether JK, Haan E, et al. The risk of mortality or cerebral palsy in twins : a collaborative population-based study. *Pediatr Res*. 2002;52(5):671-81.
39. Strand KM, Heimstad R, Iversen A-C, Austgulen R, Lydersen S, Andersen GL, et al. Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy : population based cohort study. *BMJ*. 2013;347:f4089.
40. Gressens P, Hill JM, Gozes I, Fridkin M, Brenneman DE. Growth factor function of vasoactive intestinal peptide in whole cultured mouse embryos. *Nature*. 1993;362(6416):155-8.
41. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, Althabe F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy : the Western Australian case-control study. *BMJ*. 1998;317(7172):1549-53.
42. Moster D, Wilcox AJ, Vollset SE, Markestad T, Lie RT. Cerebral palsy among term and postterm births. *JAMA*. 2010;304(9):976-82.
43. CGNOF. Acidose néonatale sévère avec pH au cordon < 7,00. Facteurs de risque et évaluation des pratiques associées. 2012.
44. Marret S, Jadas V, Kieffer A, Chollat C, Rondeau S, Chadie A. Treatment of encephalopathy by hypothermia in the term newborn. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2014;21(9):1026-34.
45. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD003311.
46. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA*. 2003;290(20):2677-84.

47. Girard S, Kadhim H, Roy M, Lavoie K, Brochu M-E, Larouche A, et al. Role of perinatal inflammation in cerebral palsy. *Pediatr Neurol.* 2009;40(3):168-74.
48. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for cerebral palsy and motor impairment in children born very preterm or very low birthweight : a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(6):554-69.
49. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, et al. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr.* 2008;153(2):170-5, 175.e1.
50. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics.* 2008;122(2):299-305.
51. 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.
52. 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. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29(3):184-95.
53. Reid SM, Carlin JB, Reddiough DS. Classification of topographical pattern of spasticity in cerebral palsy : a registry perspective. *Res Dev Disabil.* 2011;32(6):2909-15.
54. Eliasson A-C, Krumlinde-Sundholm L, Rösblad B, Beckung E, Arner M, Ohrvall 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(7):549-54.
55. Delacy MJ, Reid SM, 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 Suppl 2:50-6.
56. 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(3):163-72.
57. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454.
58. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD001146.
59. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD001145.
60. Wolf HT, Hegaard HK, Greisen G, Huusom L, Hedegaard M. Treatment with magnesium sulphate in pre-term birth : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2012;32(2):135-40.

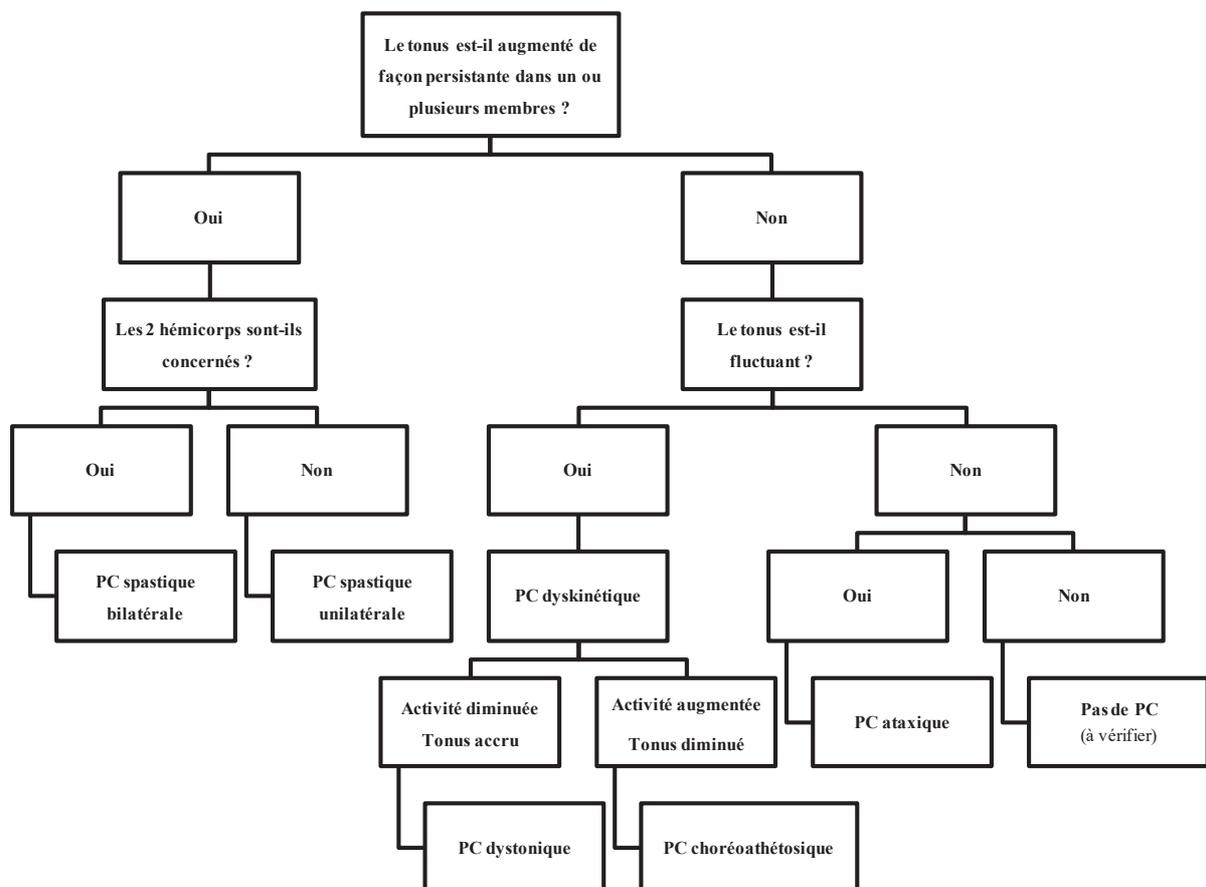
61. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1327-33.
62. CGNOF. Recommandations pour la pratique clinique. Prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes). 2016.
63. Pierrat V, Coquelin A, Cuttini M, Khoshnood B, Glorieux I, Claris O, et al. Translating Neurodevelopmental Care Policies Into Practice : The Experience of Neonatal ICUs in France-The EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2016;17(10):957-67.
64. McAnulty G, Duffy FH, Kosta S, Weisenfeld NI, Warfield SK, Butler SC, et al. School-age effects of the newborn individualized developmental care and assessment program for preterm infants with intrauterine growth restriction : preliminary findings. *BMC Pediatr.* 2013;13:25.
65. Ohlsson A, Jacobs SE. NICHD: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Pediatrics.* 2013;131(3):e881-893.
66. Reid SM, Carlin JB, Reddihough DS. Survival of individuals with cerebral palsy born in Victoria, Australia, between 1970 and 2004. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(4):353-60.
67. Himmelmann K, Sundh V. Survival with cerebral palsy over five decades in western Sweden. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(8):762-7.
68. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [Internet]. WHO. 2001 [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/icf/en/>
69. 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 Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2009;18(7):825-32.
70. Westbom L, Rimstedt A, Nordmark E. Assessments of pain in children and adolescents with cerebral palsy: a retrospective population-based registry study. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(8):858-63.
71. Riquelme I, do Rosário RS, Vehmaskoski K, Natunen P, Montoya P. Influence of chronic pain in physical activity of children with cerebral palsy. *NeuroRehabilitation.* 2018;43(2):113-23.
72. Maestro-Gonzalez A, Bilbao-Leon MC, Zuazua-Rico D, Fernandez-Carreira JM, Baldonado-Cernuda RF, Mosteiro-Diaz MP. Quality of life as assessed by adults with cerebral palsy. *PloS One.* 2018;13(2):e0191960.
73. Mamelie 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.
74. 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.
75. Frankenburg WK, 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(1):91-7.

76. Amiel-Tison C, Gosselin J. Neurological Development from Birth to Six Years: Guide for Examination and Evaluation. Johns Hopkins University Press; 2001. 125 p.
77. Bertrand E. La paralysie cérébrale des enfants nés prématurés de 2007 à 2015 au CHU de Rouen. Thèse pour le doctorat en médecine; 2016.
78. Nakanishi H, Suenaga H, Uchiyama A, Kono Y, Kusuda S, Neonatal Research Network, Japan. Trends in the neurodevelopmental outcomes among preterm infants from 2003-2012: a retrospective cohort study in Japan. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2018;38(7):917-28.
79. Reid SM, Meehan E, McIntyre S, Goldsmith S, Badawi N, Reddihough DS, et al. Temporal trends in cerebral palsy by impairment severity and birth gestation. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58 Suppl 2:25-35.
80. 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. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(6):e119-125.
81. van Haastert IC, Groenendaal F, Uiterwaal CSPM, Termote JUM, van der Heide-Jalving M, Eijssermans MJC, et al. Decreasing incidence and severity of cerebral palsy in prematurely born children. *J Pediatr.* 2011;159(1):86-91.e1.
82. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot A-M, Pinquier D, Marret S, et al. Epidemiological study of very preterm infants at Rouen University Hospital : changes in mortality, morbidity, and care over 11 years. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2013;20(2):156-63.
83. De Vanssay de Blavous C. Etude épidémiologique des infections nosocomiales chez les grands prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée nés en 2015 au CHU de Rouen. Thèse pour le doctorat en médecine; 2018.
84. Haynes RL, Baud O, Li J, Kinney HC, Volpe JJ, Folkerth DR. Oxidative and nitrative injury in periventricular leukomalacia: a review. *Brain Pathol Zurich Switz.* 2005;15(3):225-33.
85. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes : A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015;136(6):1132-43.
86. Gou X, Yang L, Pan L, Xiao D. Association between bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy in children : a meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(9):e020735.
87. 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.
88. 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(17):1810-20.
89. 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;7:219.

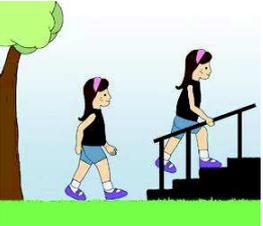
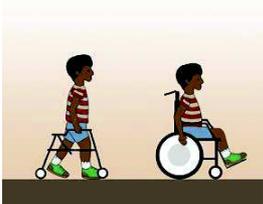
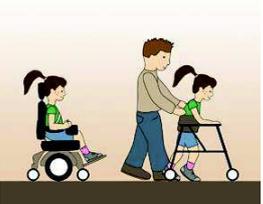
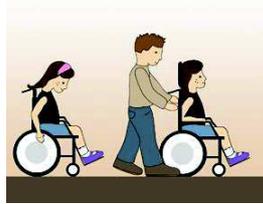
90. Mahoney K, Bajuk B, Oei J, Lui K, Abdel-Latif ME, NICUS Network. Risk of neurodevelopmental impairment for outborn extremely preterm infants in an Australian regional network. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2017;30(1):96-102.
91. Laud PJ. Equal-tailed confidence intervals for comparison of rates. *Pharm Stat.* 2017;16(5):334-48.
92. Chen C, Tipping RW. Confidence Interval of a Proportion with Over-dispersion. *Biom J.* 2002;44(7):877-86.
93. Efron B. Better Bootstrap Confidence Intervals. *J Am Stat Assoc.* 1987;82(397):171-85.

ANNEXES

1. Annexe 1 : Sous-types de paralysies cérébrales en fonction de la symptomatologie neurologique. D'après le SCPE, 2000 (7).



2. Annexe 2 : Classification de la fonction motrice globale à 6-7 ans (GMFCS). D'après Palisano et al, 1997 (6).

<p>Niveau I</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 altéré.</p>	
<p>Niveau II</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 amis sont en difficulté lors des déplacements en terrains accidentés ou en pentes, ainsi que dans la foule ou les espaces restreints.</p>	
<p>Niveau III</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>Niveau IV</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>Niveau V</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>	

3. Annexe 3 : Système de classification des capacités manuelles (MACS). D'après Eliasson et al, 2006 (54).

Niveau I	Tenue facile des objets Au plus limitations de tâches manuelles nécessitant vitesse et précision
Niveau II	Gestion de la plupart des objets, mais avec une diminution de la qualité et / ou de la vitesse de réalisation Evitement de certaines tâches ou utilisation d'autres moyens
Niveau III	Traitement difficile des objets Besoin d'aide pour préparer et / ou modifier les activités
Niveau IV	Gestion facile d'une sélection limitée d'objets dans des situations adaptées Nécessite de soutien continu
Niveau V	Pas de manipulation des objets et capacité limitée pour effectuer les actions les plus simples Nécessité d'aide totale

4. Annexe 4 : Questionnaire téléphonique.

Questionnaire téléphonique rétrospectif pour l'évaluation des fonctions motrices à l'âge de 2 ans des enfants nés prématurés avant 33 SA (hospitalisés au CHU de Rouen entre 2011 et 2015), non venus en consultation de suivi à partir du 19^{ème} mois de vie.

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Terme de naissance :

Pathologies en période néonatale :

Numéro de téléphone des parents :

Date de l'appel téléphonique :

Nom de la personne (père/mère) contactée lors de l'appel :

Age de l'enfant lors de l'appel téléphonique :

Questions à poser :

1) A quel âge votre enfant a-t-il marché sans aide ?
Après 18 mois ? (regarder dans le carnet de santé)

2) Est-ce que votre enfant montait ou descendait un escalier à l'âge de 2 ans ?

3) Est-ce que votre enfant était capable de courir à l'âge de 2 ans sans tomber ?

4) Si ne marche pas :
Station assise, à quel âge ?
Se met debout sur la pointe des pieds ?

5) Langage :
Phrase de 2 mots ?
Vocabulaire > 50 mots ?

4) Quelle est la raison de l'absence de venue au RDV de suivi du CHU ? Proposition selon les choix suivants : Absence de RDV de prévu ? Oubli ? Impossibilité professionnelle ? Absence de moyen de transport ? Accessibilité au CHU difficile ? Absence d'intérêt de ce suivi au CHU ? Déménagement ?

5) Qui est le médecin de ville qui suit votre enfant ?

Programmation d'un RDV de suivi

5. Annexe 5 : Protocole sulfate de magnésium du CHU de Rouen.

SULFATE DE MAGNESIUM A VISEE NEUROPROTECTRICE CHEZ LE GRAND PREMATURE EN PREPARTUM IMMEDIAT

Sommaire

- 1) Objet
- 2) Contenu
 - 2-1 Objectif
 - 2-2 Indications
 - 2-3 Contre indications maternelles à l'usage du sulfate de magnésium
 - 2-4 Lieu du traitement
 - 2-5 Modalités du traitement
 - 2-6 Précautions, surveillance
 - 2-7 Effets secondaires CHEZ LA MERE
 - 2-8 Interactions médicamenteuses

1) OBJET

**SULFATE DE MAGNESIUM A VISEE NEUROPROTECTRICE CHEZ LE GRAND
PREMATURE EN PREPARTUM IMMEDIAT**

2) CONTENU

2-1 Objectif

Diminuer le nombre de paralysie cérébrale de l'enfant grand prématuré

2-2 Indications

- **Accouchement imminent**
 - Femmes en travail **avant 33 semaines d'aménorrhée**
 - Césarienne avant 33 semaines d'aménorrhée

2-3 Contre indications maternelles à l'usage du sulfate de magnésium

- Insuffisance cardiaque
- Troubles du rythme cardiaque maternel
- Traitement digitalique
- Désordres hydro-électrolytiques graves
- Insuffisance rénale
- Myasthénie
- Circonstances de détresse maternelle ou fœtale nécessitant une extraction en grande urgence (< 30 minutes)

2-4 Lieu du traitement

Salle de naissance, SSPI, bloc opératoire

- chariot de réanimation et matériel de ventilation immédiatement accessible
- Médecin rapidement disponible si complications

2.5 Modalités du traitement

- **Dose initiale 4 g** en perfusion intraveineuse lente en 30 minutes
soit 26 ml de MgSO₄ à 15 % pur (débit 52 ml/heure).
- **Perfusion de relais 1 g par heure** à la SAP soit 6,5 ml/h de MgSO₄ à 15 % pur
- **Arrêt à H12** si pas d'accouchement
- **Traitement renouvelable une fois seulement**

2-6 Précautions, Surveillance maternelle

- Prévention du syndrome de compression aortocave par DLG
 - Surveillance :
 - avant la mise en route du traitement
 - 10 minutes après le début de la dose de charge
 - à la fin de la dose de charge (30 mn)
 - puis toutes les 4 heures si perfusion de relais
- Fréquence respiratoire (FR)
 - Fréquence cardiaque (FC), SaO₂
 - Pression artérielle (PA)
 - Conscience
 - Diurèse
 - Réflexes ostéo-tendineux (ROT)

ARRET IMMEDIAT DU TRAITEMENT ET APPEL DU MEDECIN SI :

**Fréquence respiratoire < 10/minute ou
Hypotension artérielle ou
Abolition ROT ou
Troubles de conscience ou
Diurèse des 4h < 100 ml**

NB : les signes régressent rapidement à l'arrêt du sulfate de magnésium et sous traitement symptomatique.

L'antidote est rarement utile sauf si surdosage accidentel.

ANTIDOTE : Gluconate de calcium 10 % en IV lente sur 10 minutes

Dosage de la Magnésémie uniquement si signes de surdosage

NB : le sulfate de Magnésium est éliminé par voie rénale. Le risque de surdosage est exceptionnel pour ces doses administrées en dehors d'une insuffisance rénale ou d'une oligoanurie

2.7 Effets secondaires CHEZ LA MERE

2.7.1 lors de la mise en route du traitement

- **Rougeur, sueurs, sensation de chaleur (prévenir la patiente)**
- plus rarement nausées, vomissements, céphalées, palpitations
- hypotension artérielle, dépression respiratoire, troubles de la conscience dont la survenue imposent l'arrêt du traitement.
- exceptionnellement œdème pulmonaire (injection trop rapide d'une dose importante)

2.7.2 Signes de surdosage

- premiers signes : diminution ROT, de la FR, somnolence
- puis : aréflexie, bradypnée, troubles de la conscience
- enfin : arrêt respiratoire, coma, arrêt cardiaque

2-8 Interactions médicamenteuses

- Pas d'effet observé sur coagulation
- Attention à la potentialisation des effets avec les **inhibiteurs calciques**
- Pas de contre indication aux différentes analgésies loco-régionales ou à l'anesthésie générale mais :
 - Attention à une possible accentuation des effets hémodynamiques par **vasodilatation**
 - Préférer l'anesthésie loco-régionale
 - Si anesthésie générale: attention aux **curares non dépolarisant** fortement potentialisés (effet curare like du sulfate de magnésium): diminuer les doses, monitoring ++

Relation Magnésémie / effets cliniques

Magnésémie mmoles/l	Effets cliniques
0.8 -1	concentrations normales
1,7 - 3,5	concentrations thérapeutiques
2,5 - 5	modifications ECG (allongt PQ, élargissement QRS)
4 - 5	Diminution ROT
> 5	Abolition ROT, bradypnée
> 7,5	Troubles de conduction cardiaque, dépression respiratoire
> 12	Arrêt cardiaque

6. Annexe 6 : Score Apgar.

	0	1	2
Coloration (Appearance)	Cyanosé, gris	Cyanose des extrémités	Rose
Battements cardiaques (Pulse)	Absents	< 100/min	> 100/min
Réactivité à la stimulation (Grimace)	Aucune	Grimaces	Vive
Tonus musculaire (Activity)	Hypotonie globale	Flexion des membres	Mouvements actifs spontanés
Respiration	Absente	Quelques mouvements spontanés	Normale

7. Annexe 7 : 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

8. Annexe 8 : Score moteur à 2 ans.

Score 1	Court, monte les escaliers, saute sur les 2 pieds Chutes protégées quand il court Commence à gribouiller de lui-même ou sur invitation Empile 2 cubes au moins
Score 2	Marche après 18 mois Chutes non protégées Approche directe de l'objet, saisit les miettes
Score 3	Marche anormale ou marche assistée (diplégie) Se sert très préférentiellement d'une main Approche de l'objet très approximative Pas de préhension fine
Score 4	Pas de marche même assistée Tient difficilement assis (quadriplégie) Pas d'approche de l'objet Préhension pathologique

9. Annexe 9 : Analyses statistiques.

○ Grossesses multiples

Étant donné le faible nombre d'événements dans certains groupes, la corrélation entre les jumeaux ne pouvait généralement pas être prise en compte par les modèles habituellement appliqués aux mesures répétées. Un modèle *ad hoc* a alors été développé. Ce modèle repose sur une combinaison de l'algorithme de Peter Laud (91) avec la méthode de prise en compte de la surdispersion par division du numérateur et du dénominateur de la proportion par un facteur d'inflation de la variance (92). Ce modèle est adapté aux très faibles nombres d'événements, y compris lorsqu'un groupe atteint zéro événement. Il repose en revanche sur l'hypothèse que les paires de jumeaux auront des expositions très positivement corrélées, voire parfaitement égales (par exemple, le terme de naissance).

Pour les situations où les expositions des jumeaux étaient moins fortement corrélées, voire peu ou pas corrélées, comme la présence d'une hémorragie intra-ventriculaire, l'estimation de la différence de proportion s'est faite avec un bootstrap à biais corrigé accéléré (bootstrap BCa) décrit par Efron en 1987 (93). Cette méthode permet de prendre en compte la corrélation de l'*outcome* entre les jumeaux et les triplets ainsi que la corrélation de leur exposition.

○ Analyses portant sur le sulfate de magnésium

Pour les analyses d'exposition au sulfate de magnésium, des modèles logistiques quasibinomiaux ajustés et non ajustés ont été construits. Ces modèles sont basés sur l'hypothèse d'une corrélation parfaite entre les expositions des jumeaux, prennent en compte la corrélation de l'*outcome* des jumeaux et permettent d'estimer des odds ratio et d'ajuster sur des covariables. Ils nécessitent un nombre suffisant d'événements (au moins quelques dizaines), surtout lorsqu'il y a des ajustements. Ces modèles ne prennent pas en compte le fait que le taux de gémellarité puisse différer selon le groupe d'exposition.

L'analyse portant sur l'évaluation des bénéfices du sulfate de magnésium comportait deux sous-analyses, après exclusion des *out born* :

- Analyse avant-après ajustée sur des covariables choisies *a priori* (terme et corticoïdes). L'hypothèse était la réduction, par l'administration anténatale de sulfate de magnésium, du risque de paralysie cérébrale chez les enfants survivants. Cette analyse a été faite dans le modèle quasibinominal avant-après ajusté. La période après a été déterminée à partir du 1er janvier 2010 et l'analyse était en intention de traiter au sens où tout sujet à partir de 2010, était considéré comme exposé, peu importe qu'il ait effectivement reçu du sulfate de magnésium ou pas.
- Non-infériorité sur la mortalité globale. Là aussi, un modèle quasibinominal ajusté a servi. La borne de non infériorité correspondait à un odds ratio de 1.05, ce qui correspondrait approximativement à un décès supplémentaire pour deux paralysies cérébrales évitées.
- Chacune de ces deux analyses a été faite au seuil de significativité bilatéral à 5%.

En analyse de sensibilité, des modèles quasibinomiaux ont été réalisés, comparant les sujets *in born* ayant effectivement reçu du sulfate de magnésium à ceux n'en ayant pas reçu (analyse *per protocol*) avec un ajustement sur l'année, considérée comme catégorielle.

11. Annexe 11 : Répartition par année des grands prématurés nés et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen entre 2007 et 2015.

Tableau 16 : Motifs d'exclusion par année parmi les grands prématurés hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen entre 2007 et 2015.

Année	Nouveau-nés arrivés vivants en néonatalogie	Nouveau-nés transférés dans un autre centre de niveau III	Nouveau-nés atteints de syndrome polymalformatif
	n	n (%)	n (%)
2007	186	4 (2)	0 (0)
2008	213	14 (7)	4 (2)
2009	206	18 (9)	4 (2)
2010	196	2 (1)	0 (0)
2011	237	2 (1)	1 (0,5)
2012	217	11 (5)	3 (1)
2013	196	11 (6)	2 (1)
2014	205	5 (2)	2 (1)
2015	196	6 (3)	4 (2)
Total	1852	73 (4)	20 (1)

Les valeurs sont exprimées en n (%).

Tableau 17 : Répartition des décès et des perdus de vue parmi les grands prématurés nés et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen entre 2007 et 2015.

Année	Nouveau-nés	Décès	Nouveau-nés vivants à l'âge de 2 ans	Perdus de vue
	n	n (%)	n	n (%)
2007	182	14 (7,7)	168	7 (4,2)
2008	195	11 (5,6)	184	30 (16,3)
2009	184	14 (7,6)	170	20 (11,7)
2010	194	15 (7,7)	179	10 (5,6)
2011	234	17 (7,3)	217	20 (9,2)
2012	203	15 (7,4)	188	22 (11,7)
2013	183	16 (8,7)	167	16 (9,6)
2014	198	17 (8,6)	181	14 (7,7)
2015	186	19 (10,2)	167	9 (5,4)
Total	1759	138 (7,8)	1621	148 (9,1)

Les valeurs sont exprimées en n (%).

Tableau 18 : Perdus de vue à l'âge de 2 ans par année parmi les grands prématurés hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen entre 2007 et 2015.

Année	Perdus de vue après analyse de la console	Données récupérées sur dossier	Données récupérées par téléphone	Perdus de vue persistants
	n	n (%)	n (%)	n(%)
2007	9	2 (22)	0 (0)	7 (78)
2008	39	9 (23)	0 (0)	30 (77)
2009	27	7 (26)	0 (0)	20 (74)
2010	11	1 (9)	0 (0)	10 (91)
2011	48	6 (13)	22 (46)	20 (42)
2012	45	9 (20)	14 (31)	22 (49)
2013	50	8 (16)	26 (52)	16 (32)
2014	39	0 (0)	25 (64)	14 (36)
2015	27	0 (0)	18 (67)	9 (33)
Total	295	42 (14)	105 (36)	148 (50)

Les valeurs sont exprimées en n (%).

12. Annexe 12 : Données obstétricales et néonatales des 1621 grands prématurés nés au CHU de Rouen non décédés selon l'année.

Tableau 19 : Données obstétricales et néonatales selon l'année des grands prématurés nés au CHU de Rouen entre 2007 et 2010 et non décédés.

N = 1621	2007 n (%)	2008 n (%)	2009 n (%)	2010 n (%)
	n = 168	n = 184	n = 170	n = 179
Données obstétricales				
Grossesse				
Simple	129 (76,8)	130 (70,7)	122 (71,8)	120 (67)
Gémellaire	39 (23,2)	45 (24,5)	48 (28,2)	48 (26,8)
Triple	0 (0)	9 (4,9)	0 (0)	11 (6,1)
CAN	151 (89,9)	162 (88)	151 (88,8)	153 (85,5)
MgSO4	33 (19,6)	26 (14,1)	26 (15,3)	116 (64,8)
Chorioamniotite	17 (10,1)	14 (7,6)	6 (3,5)	4 (2,2)
Données néonatales				
Out born	14 (8,3)	17 (9,2)	22 (12,9)	27 (15,1)
Terme (SA)				
[30 - 32]	105 (62,5)	123 (66,8)	105 (61,8)	114 (63,7)
[27 - 29]	52 (31)	49 (26,6)	56 (32,9)	50 (27,9)
[24 - 26]	11 (6,5)	12 (6,5)	9 (5,3)	15 (8,4)
Terme (SA)				
moy ± ET	29,9 ± 2	30 ± 2	29,9 ± 1,9	29,8 ± 1,9
24	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)
25	5 (3)	1 (0,5)	1 (0,6)	2 (1,1)
26	6 (3,6)	11 (6)	7 (4,1)	13 (7,3)
27	11 (6,5)	17 (9,2)	13 (7,6)	11 (6,1)
28	25 (14,9)	19 (10,3)	15 (8,8)	19 (10,6)
29	16 (9,5)	13 (7,1)	28 (16,5)	20 (11,2)
30	20 (11,9)	24 (13)	22 (12,9)	33 (18,4)
31	40 (23,8)	43 (23,4)	40 (23,5)	37 (20,7)
32	45 (26,8)	56 (30,4)	43 (25,3)	44 (24,6)
Sexe				
M	103 (61,3)	108 (58,7)	77 (45,3)	99 (55,3)
F	65 (38,7)	76 (41,3)	93 (54,7)	80 (44,7)
RCIU	15 (8,9)	24 (13)	15 (8,8)	15 (8,4)
PN (g)				
≥ 1500	62 (36,9)	73 (39,7)	72 (42,4)	65 (36,3)
[1000 - 1500[71 (42,3)	87 (47,3)	67 (39,4)	86 (48)
< 1000	35 (20,8)	24 (13)	31 (18,2)	28 (15,6)
Apgar à 5 min				
[7 - 10]	145 (86,3)	152 (82,6)	131 (77,1)	146 (81,6)
[4 - 6]	17 (10,1)	25 (13,6)	34 (20)	24 (13,4)
[0 - 3]	6 (3,6)	7 (3,8)	5 (2,9)	9 (5)
Complications néonatales				
IMF	13 (7,7)	9 (4,9)	7 (4,1)	4 (2,2)
ECUN	2 (1,2)	7 (3,8)	3 (1,8)	4 (2,2)
HIV				
Non	162 (96,4)	170 (92,4)	155 (91,2)	169 (94,4)
Grade I	2 (1,2)	8 (4,3)	11 (6,5)	6 (3,4)
Grade II	1 (0,6)	3 (1,6)	1 (0,6)	2 (1,1)
Grade III	3 (1,8)	3 (1,6)	2 (1,2)	2 (1,1)
Grade IV	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)
LMPV	7 (4,2)	6 (3,3)	7 (4,1)	3 (1,7)
DBP à 36 SA	22 (13,1)	17 (9,2)	22 (12,9)	21 (11,7)

Les valeurs sont exprimées en n (%) sauf le terme moyen (moyenne ± écart-type).

CAN : corticothérapie anténatale ; MgSO4 : sulfate de magnésium ; SA : semaines d'aménorrhées ; sexe : M : masculin, F : féminin ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; PN : poids de naissance en grammes ; IMF : infection maternofoetale ; HIV grade I, II, III, IV : hémorragie intraventriculaire selon la classification de Papile, LMPV : leucomalacie périventriculaire ; DBP à 36 SA : dysplasie bronchopulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée.

Tableau 20 : Données obstétricales et néonatales selon l'année des grands prématurés nés au CHU de Rouen entre 2011 et 2015 et non décédés.

N = 1621	2011 n (%)	2012 n (%)	2013 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)
	n = 217	n = 188	n = 167	n = 181	n = 167
Données obstétricales					
Grossesse					
Simple	151 (69,6)	121 (64,4)	126 (75,4)	127 (70,2)	100 (59,9)
Gémellaire	63 (29)	64 (34)	41 (24,6)	52 (28,7)	67 (40,1)
Triple	3 (1,4)	3 (1,6)	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)
CAN	193 (88,9)	170 (90,4)	147 (88)	172 (95)	159 (95,2)
MgSO4	161 (74,2)	144 (76,6)	131 (78,4)	155 (85,6)	149 (89,2)
Chorioamniotite	5 (2,3)	6 (3,2)	6 (3,6)	6 (3,3)	15 (9)
Données néonatales					
Out born	29 (13,4)	25 (13,3)	24 (14,4)	17 (9,4)	8 (4,8)
Terme (SA)					
[30 - 32]	142 (65,4)	113 (60,1)	99 (59,3)	112 (61,9)	97 (58,1)
[27 - 29]	58 (26,7)	58 (30,9)	54 (32,3)	55 (30,4)	51 (30,5)
[24 - 26]	17 (7,8)	17 (9)	14 (8,4)	14 (7,7)	19 (11,4)
Terme (SA)					
moy ± ET	29,9 ± 1,9	29,7 ± 2	29,7 ± 2,1	29,8 ± 2,1	29,7 ± 2,2
24	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,2)
25	2 (0,9)	7 (3,7)	6 (3,6)	8 (4,4)	3 (1,8)
26	15 (6,9)	9 (4,8)	7 (4,2)	5 (2,8)	14 (8,4)
27	15 (6,9)	10 (5,3)	16 (9,6)	14 (7,7)	11 (6,6)
28	23 (10,6)	24 (12,8)	19 (11,4)	19 (10,5)	18 (10,8)
29	20 (9,2)	24 (12,8)	19 (11,4)	22 (12,2)	22 (13,2)
30	39 (18)	32 (17)	20 (12)	29 (16)	22 (13,2)
31	48 (22,1)	32 (17)	33 (19,8)	30 (16,6)	25 (15)
32	55 (25,3)	49 (26,1)	46 (27,5)	53 (29,3)	50 (29,9)
Sexe					
M	111 (51,2)	109 (58)	96 (57,5)	88 (48,6)	85 (50,9)
F	106 (48,8)	79 (42)	71 (42,5)	93 (51,4)	82 (49,1)
RCIU	21 (9,7)	22 (11,7)	16 (9,6)	19 (10,5)	16 (9,6)
PN (g)					
≥ 1500	89 (41)	74 (39,4)	59 (35,3)	73 (40,3)	62 (37,1)
[1000 - 1500[88 (40,6)	80 (42,6)	76 (45,5)	70 (38,7)	74 (44,3)
< 1000	40 (18,4)	34 (18,1)	32 (19,2)	38 (21)	31 (18,6)
Apgar à 5 min					
[7 - 10]	180 (82,9)	167 (88,8)	134 (80,2)	149 (82,3)	131 (78,4)
[4 - 6]	26 (12)	17 (9)	26 (15,6)	27 (14,9)	31 (18,6)
[0 - 3]	11 (5,1)	4 (2,1)	7 (4,2)	5 (2,8)	5 (3)
Complications néonatales					
IMF	3 (1,4)	8 (4,3)	9 (5,4)	3 (1,7)	7 (4,2)
ECUN	3 (1,4)	6 (3,2)	2 (1,2)	5 (2,8)	2 (1,2)
HIV					
Non	197 (90,8)	166 (88,3)	155 (92,8)	172 (95)	135 (80,8)
Grade I	14 (6,5)	15 (8)	8 (4,8)	4 (2,2)	22 (13,2)
Grade II	0 (0)	1 (0,5)	2 (1,2)	1 (0,6)	3 (1,8)
Grade III	4 (1,8)	4 (2,1)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (1,8)
Grade IV	2 (0,9)	2 (1,1)	1 (0,6)	2 (1,1)	4 (2,4)
LMPV	5 (2,3)	4 (2,1)	1 (0,6)	3 (1,7)	0 (0)
DBP à 36 SA	32 (14,7)	38 (20,2)	34 (20,4)	31 (17,1)	25 (15)

Les valeurs sont exprimées en n (%) sauf le terme moyen (moyenne ± écart-type).

CAN : corticothérapie anténatale ; MgSO4 : sulfate de magnésium ; SA : semaines d'aménorrhées ; sexe : M : masculin, F : féminin ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; PN : poids de naissance en grammes ; IMF : infection maternofoetale ; HIV grade I, II, III, IV : hémorragie intraventriculaire selon la classification de Papile, LMPV : leucomalacie périventriculaire ; DBP à 36 SA : dysplasie bronchopulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée. 105

13. Annexe 13 : Facteurs de risque de décès chez les grands prématurés nés au CHU de Rouen entre 2007 et 2015.

Tableau 21 : Facteurs de risque de décès néonatal chez les grands prématurés nés au CHU de Rouen entre 2007 et 2015, données obstétricales et néonatales. N = 1759.

N = 1759	Survivant n (%)	Décédé n (%)	Différence absolue de risque [IC 95%]	p
Données obstétricales				
Grossesse				
Simple	1126 (91,8)	101 (8,2)	0	
Gémellaire	467 (93)	35 (7)	-1,26% [-4,01 à 1,87%]	1,00
Triple	28 (93,3)	2 (6,7)	-1,56% [-8,46 à 18,79%]	1,00
CAN				
Non	63 (82,3)	35 (17,7)	0	
Oui	1458 (93,4)	103 (6,6)	-11,08% [-17,16 à -5,93%]	< 0,0001
Chorioamniotite				
Non	1542 (92,6)	124 (7,4)	0	
Oui	79 (84,9)	14 (15,1)	7,61% [1,14 à 16,23%]	0,42
Données néonatales				
Out born				
Non	1438 (92,4)	118 (7,6)	0	
Oui	183 (90,1)	20 (9,9)	2,27% [-1,66 à 7,25%]	1,00
Terme (SA)				
[30 - 32]	1010 (98,3)	17 (1,7)	0	
[27 - 29]	483 (89,6)	56 (10,4)	8,73% [6,14 à 11,71%]	<0,0001
[24 - 26]	128 (66,3)	65 (33,7)	32,02% [25,29 à 39,27%]	<0,0001
Sexe				
M	876 (91,9)	77 (8,1)	0	
F	745 (92,4)	61 (7,6)	-0,51% [-3,02 à 2,07%]	0,69
RCIU				
Non	1458 (93,8)	96 (6,2)	0	
Oui	163 (79,5)	42 (20,5)	14.31% [8,87 à 20,49%]	0,001
PN (g)				
≥ 1500	629 (99,1)	6 (0,9)	0	
[1000 - 1500[699 (96)	29 (4)	3,04% [1,38 à 4,88%]	0,015
< 1000	293 (74)	103 (26)	25,07% [20,71 à 29,77%]	< 0,0001
Apgar à 5 min				
[7 - 10]	1335 (94,9)	72 (5,1)	0	
[4 - 6]	227 (87,6)	32 (12,4)	7,24% [3,3 à 11,99%]	0,001
[0 - 3]	59 (63,4)	34 (36,6)	31,44% [21,88 à 41,97%]	0,001

Les valeurs sont exprimées en n (%). IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque $p < 0,05$.

CAN : corticothérapie anténatale ; MgSO₄ : sulfate de magnésium ; SA : semaine d'aménorrhée ; sexe : M : masculin, F : féminin ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; PN : poids de naissance en grammes.

Tableau 22 : Facteurs de risque de décès néonatal chez les grands prématurés nés au CHU de Rouen entre 2007 et 2015, complications néonatales. N = 1759.

N = 1759	Survivant n (%)	Décédé n (%)	Différence absolue de risque [IC 95%]	p
Complications néonatales				
IMF				
Non	1558 (92,1)	133 (7,9)	0	1,00
Oui	63 (92,6)	5 (7,4)	-0,51% [-5,48 à 8,05%]	
ECUN				
Non	1587 (92,8)	124 (7,2)	0	0,0004
Oui	34 (70,8)	14 (29,2)	21,92% [10,4 à 35,84%]	
HIV				
Non	1481 (96,3)	57 (3,7)	0	0,001
Oui	140 (71,4)	56 (28,6)	24,87% [18,75 à 31,47%]	
Inconnu	0	25		
HIV				
Non	1481 (96,3)	57 (3,7)	0	0,007
Grade I	90 (90)	10 (10)	6,29% [1,47 à 13,64%]	
Grade II	14 (82,4)	3 (17,6)	13,94% [-0,25 à 40,52%]	
Grade III	24 (58,5)	17 (41,5)	37,76% [23,04 à 53,53%]	
Grade IV	12 (31,6)	26 (68,4)	64,71% [46,82 à 78,58%]	
Inconnu	0	25		
LMPV				
Non	1585 (99,1)	14 (0,9)	0	1,00
Oui	36 (94,7)	2 (5,3)	4,39% [0,01 à 15,24%]	
Inconnu	0	122		
DBP à 36 SA				
Non	1379 (99,6)	6 (0,4)	0	0,005
Oui	242 (97,6)	6 (2,4)	1,99% [0,47 à 4,66%]	
Inconnu	0	126		

Les valeurs sont exprimées en n (%). IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque $p < 0,05$.

IMF : infection materno-fœtale ; ECUN : entérocolite ulcéronécrosante ; HIV grade I, II, III, IV : hémorragie intraventriculaire selon la classification de Papile ; LMPV : leucomalacie périventriculaire ; DBP à 36 SA : dysplasie bronchopulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée.

14. Annexe 14 : Données obstétricales et néonatales et caractéristiques cliniques des patients ayant une paralysie cérébrale au CHU de Rouen de 2007 à 2015.

Numéro	Age de la marche	Type	Localisation	Score de Palisano	Epilepsie	Appareillage	Troubles du comportement	Score cognitif
43	29	Spastique	Hémi-parésie	3	non	non	non	2
84	23	Spastique	Hémi-parésie	2	non	oui	non	/
86	NP	Spastique	Diplégie	5	oui	oui	oui	4
90	72	Spastique	Diplégie	3	non	oui	non	1
137	NP	Spastique	Diplégie	3	non	oui	non	2
173	24	Spastique	Diplégie	1	non	non	oui	2
197	NP	Spastique	Diplégie	4	non	oui	non	2
250	30	Spastique	Diplégie	2	non	oui	non	2
276	NP	Spastique	Quadriplégie	4	non	oui	non	1
290	24	Spastique	Diplégie	2	non	oui	non	2
343	18	Spastique	Diplégie	1	non	non	oui	2
381	19	Spastique	Hémi-parésie	2	non	oui	non	1
395	25	Spastique	Diplégie	1	non	non	oui	2
403	37	Ataxie		2	non	non	non	2
415	NP	Spastique	Diplégie	5	non	oui	non	4
417	24	Spastique	Diplégie	1	non	oui	non	2
463	NP	Spastique	Diplégie	4	oui	oui	oui	3
467	NP	Spastique	Quadriplégie	5	oui	oui	non	/
490	24	Spastique	Diplégie	2	non	oui	non	1
504	24	Spastique	Hémi-parésie	1	non	non	non	1
518	20	Spastique	Diplégie	1	non	non	non	2
556	21	Spastique	Hémi-parésie	1	non	oui	non	1
561	27	Spastique	Diplégie	1	non	non	oui	2
582	NP	Spastique	Diplégie	3	non	oui	non	2
649	_	Spastique	Diplégie	1	non	non	oui	2
771	19	Spastique	Hémi-parésie	1	non	oui	oui	1
787	36	Spastique	Hémi-parésie	1	non	non	non	2
811	21	Spastique	Diplégie	1	non	oui	non	2
812	NP	Spastique	Diplégie	4	oui	oui	non	3
876	NP	Spastique	Quadriplégie	4	non	oui	non	3
928	16	Spastique	Hémi-parésie	1	non	oui	non	3
983	21	Ataxie		2	non	non	non	2
987	34	Spastique	Diplégie	2	non	non	oui	2
988	30	Ataxie		1	non	non	non	1
997	30	Spastique	Hémi-parésie	2	oui	non	non	3
1054	NP	Ataxie		3	non	oui	non	3
1156	NP	Spastique	Quadriplégie	5	oui	oui	oui	3
1158	NP	Spastique	Diplégie	5	oui	oui	non	4
1192	24	Ataxie		3	non	oui	non	2
1287	NP	Spastique	Diplégie	4	oui	oui	non	3
1312	_	Spastique	Diplégie	3	non	non	oui	2
1313	26	Spastique	Diplégie	2	non	oui	non	2
1323	NP	Spastique	Diplégie	5	non	oui	non	2
1414	15	Spastique	Diplégie	2	non	oui	non	1
1437	NP	Spastique	Tétraparésie	5	oui	oui	non	4
1438	13	Spastique	Hémi-parésie	1	non	non	non	1
1462	25	Spastique	Diplégie	2	non	oui	non	1
1482	22	Spastique	Hémi-parésie	1	non	non	non	2
1551	18	Spastique	Hémi-parésie	2	non	non	non	1
1561	19	Spastique	Hémi-parésie	1	non	non	non	/
1562	NP	Spastique	Tétraparésie	4	non	oui	non	/
1615	18	Spastique	Hémi-parésie	2	non	oui	non	1
1646	NP	Spastique	Diplégie	4	non	oui	non	1
1734	NP	Spastique	Diplégie	2	non	non	non	2
1752	24	Spastique	Hémi-parésie	2	non	oui	non	3

Age de la marche en mois ; NP : marche non possible ; _ : marche possible mais âge non connu ; / : donnée manquante

Numéro	Année de naissance	Terme (SA)	Sexe	PN (g)	RCIU	PN < 1000g	PCN < 10è percentile	Apgar < 7 à 5 min	Lieu de naissance	CAN	MgSO4	Chorio- amniotite
43	2007	28	M	1000	0	0	0	/	out	0	0	0
84	2007	28	M	1450	0	0	0	0	in	1	0	0
86	2007	32	M	1810	0	0	0	0	in	1	0	0
90	2007	28	F	1170	0	0	0	1	in	1	0	0
137	2007	30	F	1720	0	0	0	0	in	1	0	0
173	2007	31	M	1470	0	0	0	0	in	1	0	0
197	2008	26	M	1000	0	0	0	1	in	1	0	0
250	2008	27	M	580	1	1	1	1	in	1	0	0
276	2008	27	F	1040	0	0	0	0	in	1	0	1
290	2008	31	F	1410	0	0	0	0	in	1	0	1
343	2008	28	M	870	0	1	0	0	in	1	0	0
381	2009	29	F	1577	0	0	0	0	in	1	0	0
395	2009	29	M	1200	0	0	0	0	in	1	0	0
403	2009	31	F	1790	0	0	0	0	in	1	0	0
415	2009	30	F	1170	0	0	1	0	in	0	0	0
417	2009	28	F	1180	0	0	0	1	in	1	0	1
463	2009	32	M	1810	0	0	0	1	in	1	0	0
467	2009	32	F	1700	0	0	0	0	in	1	0	0
490	2009	32	M	1970	0	0	0	1	in	1	0	0
504	2009	30	M	1430	0	0	0	0	in	1	0	0
518	2009	30	F	1050	0	0	0	0	in	0	0	0
556	2009	31	M	1610	0	0	0	1	in	1	1	0
561	2009	27	F	520	1	1	1	0	in	1	1	0
582	2010	27	F	1110	0	0	0	0	in	1	0	0
649	2010	30	F	1200	0	0	0	1	out	0	0	0
771	2011	32	M	1790	0	0	0	0	out	0	0	0
787	2011	27	F	550	1	1	1	1	in	1	1	0
811	2011	30	M	1020	1	0	1	0	out	1	0	0
812	2011	30	M	1800	0	0	0	1	in	1	1	0
876	2011	30	F	1305	0	0	0	1	in	1	1	0
928	2011	31	M	2020	0	0	0	0	out	1	0	0
983	2011	31	F	1460	0	0	0	0	in	1	1	0
987	2011	28	M	1015	0	0	0	0	out	1	0	0
988	2011	31	M	1760	0	0	0	0	in	1	1	0
997	2012	26	M	760	0	1	0	0	in	1	1	0
1054	2012	25	F	660	0	1	0	0	in	1	1	0
1156	2012	26	F	1120	0	0	0	0	in	1	1	0
1158	2012	32	F	1700	0	0	0	0	in	1	1	0
1192	2012	28	F	1125	0	0	1	1	in	1	1	0
1287	2013	31	M	1830	0	0	0	0	in	0	1	0
1312	2013	26	M	905	0	1	0	1	in	1	1	0
1313	2013	29	M	1400	0	0	0	0	in	1	1	1
1323	2013	30	M	1500	0	0	0	0	out	0	0	0
1414	2014	29	F	1250	0	0	0	0	in	1	1	0
1437	2014	30	M	1770	0	0	0	0	in	1	1	0
1438	2014	26	F	980	0	1	0	0	in	1	1	0
1462	2014	30	M	1740	0	0	0	1	in	1	1	0
1482	2014	29	F	1345	0	0	0	1	in	0	0	0
1551	2014	28	F	1190	0	0	0	0	in	1	1	1
1561	2014	28	F	890	0	1	0	1	in	1	1	0
1562	2014	24	F	610	0	1	0	0	in	0	0	0
1615	2015	26	M	1020	0	0	0	0	in	1	1	0
1646	2015	26	M	900	0	1	0	1	in	1	1	1
1734	2015	25	F	740	0	1	1	1	in	1	1	0
1752	2015	25	F	870	0	1	0	0	in	1	1	0

SA : semaines d'aménorrhées ; sexe : M masculin, F féminin ; PN : poids de naissance en grammes ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; PCN : périmètre crânien de naissance ; Lieu de naissance : in pour in born, out pour out born ; CAN : corticothérapie anténatale ; MgSO4 : sulfate de magnésium ; / : donnée manquante

Numéro	IMF	HIV	HIV I	HIV II	HIV III	HIV IV	LMPV	DBP 36 SA	ECUN
43	0	0	0	0	0	0	1	0	0
84	0	0	0	0	0	0	0	1	0
86	0	0	0	0	0	0	1	0	1
90	0	0	0	0	0	0	1	0	0
137	0	0	0	0	0	0	1	0	0
173	0	0	0	0	0	0	1	0	0
197	0	0	0	0	0	0	1	1	0
250	0	0	0	0	0	0	0	1	0
276	1	1	0	0	1	0	1	0	0
290	0	1	1	0	0	0	0	0	0
343	0	0	0	0	0	0	0	0	0
381	0	0	0	0	0	0	1	0	0
395	0	0	0	0	0	0	0	1	0
403	0	0	0	0	0	0	0	0	0
415	0	0	0	0	0	0	1	0	1
417	1	0	0	0	0	0	0	0	0
463	0	0	0	0	0	0	1	0	0
467	0	1	0	0	1	0	1	0	0
490	0	0	0	0	0	0	0	0	0
504	0	0	0	0	0	0	1	0	0
518	0	1	1	0	0	0	0	0	0
556	0	1	1	0	0	0	0	0	0
561	0	1	0	0	0	1	0	1	0
582	0	0	0	0	0	0	1	0	0
649	1	0	0	0	0	0	0	0	0
771	0	1	0	0	1	0	1	0	0
787	0	0	0	0	0	0	0	1	0
811	0	0	0	0	0	0	0	1	0
812	1	1	0	0	1	0	1	0	0
876	0	0	0	0	0	0	0	0	0
928	0	0	0	0	0	0	0	0	0
983	0	0	0	0	0	0	0	0	0
987	0	0	0	0	0	0	0	0	0
988	0	1	1	0	0	0	1	0	0
997	0	1	0	0	0	1	1	1	0
1054	1	1	0	0	1	0	0	0	0
1156	0	1	1	0	0	0	1	1	1
1158	0	0	0	0	0	0	1	0	0
1192	1	1	0	0	1	0	0	1	0
1287	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1312	0	1	0	1	0	0	0	1	0
1313	0	1	0	1	0	0	0	0	0
1323	0	0	0	0	0	0	1	0	0
1414	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1437	0	0	0	0	0	0	1	0	1
1438	0	0	0	0	0	0	1	0	0
1462	0	1	0	1	0	0	1	0	0
1482	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1551	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1561	0	0	0	0	0	0	0	1	0
1562	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1615	0	1	0	0	0	1	0	1	0
1646	1	1	0	1	0	0	0	0	1
1734	0	1	0	0	0	1	0	1	0
1752	0	1	0	0	0	1	0	1	0

IMF : infection maternofoetale ; HIV : hémorragie intraventriculaire ; HIV I, II, III, IV selon classification de Papile ; LMPV : leucomalacie périventriculaire ; DBP 36 SA : dysplasie bronchopulmonaire à 36 semaines d'aménorrhée ; ECUN : entérocolite ulcéronécrosante

15. Annexe 15 : Facteurs associés à la non-administration anténatale de sulfate de magnésium chez les 1054 patients *in born* nés à partir de 2010.

Tableau 23 : Facteurs associés à la non-administration anténatale de sulfate de magnésium chez les grands prématurés nés *in born* au CHU de Rouen de 2010 à 2015. N = 1054.

N = 1054	Absence de MgSO4 n (%)	MgSO4 n (%)	Différence absolue de risque [IC 95%]	p
Terme (SA)				
[24 - 26]	23 (17,8)	106 (82,2)	0	
[27 - 29]	35 (10,6)	294 (89,4)	7,19% [-0,71 à 16,43%]	0,076
[30 - 32]	87 (14,6)	509 (85,4)	3,23% [-4,4 à 12,36%]	0,42
Grossesse				
Simple	98 (13,9)	605 (86,1)	0	
Gémellaire	44 (13,3)	286 (86,7)	0,61% [-5,67 à 5,94%]	0,85
Triple	3 (14,3)	18 (85,7)	-0,35% [-37,6 à 14,13%]	0,88
CAN				
Non	33 (66)	17 (34)	0	
Oui	112 (11,2)	892 (88,8)	54,84% [38,85 à 68,57%]	< 0,0001

Les valeurs sont exprimées en n (%). IC : intervalle de confiance ; valeur significative lorsque $p < 0,05$.

16. Annexe 16 : Analyses sur le sulfate de magnésium.

Tableau 24 : Analyse avant-après portant sur l'influence de l'administration anténatale du sulfate de magnésium sur la survenue d'une paralysie cérébrale à 2 ans, sans ajustement et avec ajustement sur le terme et la corticothérapie anténatale. N = 1438 nouveau-nés survivants nés in born (1212 grossesses).

N = 1438	Taux brut n/N (%)	Modèle non ajusté OR [IC 95%]	Modèle non ajusté p	Modèle ajusté OR [IC 95%]	Modèle ajusté p
Terme		0,76 [0,66 - 0,88]	0,0002	0,76 [0,66 - 0,87]	< 0,0001
CAN		0,39 [0,16 - 1,25]	0,072	0,43 [0,17 - 1,34]	0,1
Année					
≤ 2009	22/469 (4,7)	1		1	
≥ 2010	26/969 (2,7)	0,56 [0,30 - 1,04]	0,063	0,53 [0,29 - 0,98]	0,0408

Les variables sont exprimées en n/N (%). OR : Odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; valeur significative lorsque $p < 0,05$.

CAN : corticothérapie anténatale.

Tableau 25 : Analyse avant-après de non-infériorité portant sur l'influence de l'administration anténatale du sulfate de magnésium sur la mortalité, sans ajustement et avec ajustement sur le terme et la corticothérapie anténatale. N = 1556 nouveau-nés in born (1306 grossesses).

N = 1556	Taux brut n/N (%)	Modèle non ajusté OR [IC 95%]	Modèle non ajusté p	Modèle ajusté OR [IC 95%]	Modèle ajusté p
Terme		0,55 [0,49 - 0,61]	< 0,0001	0,56 [0,50 - 0,62]	< 0,0001
CAN		0,24 [0,14 - 0,42]	< 0,0001	0,31 [0,16 - 0,61]	0,0006
Année					
≤ 2009	33/502 (6,6)				
≥ 2010	85/1054 (8,1)	1,25 [0,82 - 1,95]		1,09 [0,69 - 1,77]	

Les variables sont exprimées en n/N (%). OR : Odds ratio ; IC 95% : intervalle de confiance à 95% ; valeur significative lorsque $p < 0,05$. La borne de non-infériorité correspond à un OR de 1,05.

CAN : corticothérapie anténatale.

RESUME

Introduction : La paralysie cérébrale est définie par un trouble moteur permanent imputable à des atteintes non progressives survenues sur le cerveau en développement. Elle représente la complication neurologique la plus sévère de la prématurité. Sa prévalence est estimée dans le monde à 2,11 pour 1000 naissances vivantes et a tendance à stagner sur les dernières années. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans chez les enfants nés prématurés avant 33 semaines d'aménorrhée (SA) et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen de 2007 à 2015. Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer le taux de survie à l'âge de 2 ans sans paralysie cérébrale dans cette population, de réaliser une description des caractéristiques cliniques des enfants atteints de paralysie cérébrale et d'analyser l'influence de facteurs néonataux et obstétricaux sur la survenue d'une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique au CHU de Rouen. Les nouveau-nés de moins de 33 SA, nés de 2007 à 2015, ont été inclus. Les données obstétricales, néonatales et à l'âge de 2 ans ont été recueillies à partir des dossiers informatiques et papiers. Pour les enfants nés à partir de 2011 non venus en consultation à l'âge de 2 ans, les parents ont été contactés pour réaliser un questionnaire téléphonique sur les acquisitions motrices de leur enfant.

Résultats : La prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans dans notre population de grands prématurés était de 3,39%, IC 95% [2,58 – 4,38%] (soit 55 enfants sur les 1621 patients vivants à l'âge de 2 ans). Ce taux était stable sur les 9 années étudiées. Le taux de survie sans paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans était de 89,0%, IC 95% [87,4 – 90,5%]. Parmi les patients atteints de paralysie cérébrale, 90,9% présentaient une forme spastique. La diplégie était la localisation la plus fréquente (58%). 29,1% des enfants ayant une paralysie cérébrale ne pouvait pas marcher. L'âge médian d'acquisition de la marche était de 29 mois. Leur terme moyen de naissance était de 29 SA \pm 2 SA. 20 enfants (36,4%) avaient une imagerie cérébrale normale en période néonatale, 20 (36,4%) avaient eu une hémorragie intra-ventriculaire et 23 (41,8%) avaient une leucomalacie périventriculaire. Le principal facteur de risque significatif de paralysie cérébrale était la leucomalacie périventriculaire. Les autres facteurs de risque significatifs et indépendants de la leucomalacie périventriculaire étaient le terme de naissance entre 24 et 26 SA, le poids de naissance inférieur à 1000g, la mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (score Apgar < 7 à 5 minutes de vie), l'hémorragie intraventriculaire et la dysplasie bronchopulmonaire. L'administration anténatale de sulfate de magnésium avait un rôle protecteur.

Conclusion : Le taux de paralysie cérébrale était stable sur les 9 années étudiées. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de la paralysie cérébrale. Il est important de poursuivre les actions pour diminuer la morbidité néonatale et les recherches sur les stratégies de neuroprotection afin de diminuer les complications neurologiques liées à la prématurité.

MOTS CLES

Prématurité ; paralysie cérébrale ; épidémiologie ; prévalence ; facteurs de risque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : La paralysie cérébrale est définie par un trouble moteur permanent imputable à des atteintes non progressives survenues sur le cerveau en développement. Elle représente la complication neurologique la plus sévère de la prématurité. Sa prévalence est estimée dans le monde à 2,11 pour 1000 naissances vivantes et a tendance à stagner sur les dernières années. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans chez les enfants nés prématurés avant 33 semaines d'aménorrhée (SA) et hospitalisés en période néonatale au CHU de Rouen de 2007 à 2015. Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'évaluer le taux de survie à l'âge de 2 ans sans paralysie cérébrale dans cette population, de réaliser une description des caractéristiques cliniques des enfants atteints de paralysie cérébrale et d'analyser l'influence de facteurs néonataux et obstétricaux sur la survenue d'une paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle, descriptive, rétrospective et monocentrique au CHU de Rouen. Les nouveau-nés de moins de 33 SA, nés de 2007 à 2015, ont été inclus. Les données obstétricales, néonatales et à l'âge de 2 ans ont été recueillies à partir des dossiers informatiques et papiers. Pour les enfants nés à partir de 2011 non venus en consultation à l'âge de 2 ans, les parents ont été contactés pour réaliser un questionnaire téléphonique sur les acquisitions motrices de leur enfant.

Résultats : La prévalence de la paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans dans notre population de grands prématurés était de 3,39%, IC 95% [2,58 – 4,38%] (soit 55 enfants sur les 1621 patients vivants à l'âge de 2 ans). Ce taux était stable sur les 9 années étudiées. Le taux de survie sans paralysie cérébrale à l'âge de 2 ans était de 89,0%, IC 95% [87,4 – 90,5%]. Parmi les patients atteints de paralysie cérébrale, 90,9% présentaient une forme spastique. La diplégie était la localisation la plus fréquente (58%). 29,1% des enfants ayant une paralysie cérébrale ne pouvait pas marcher. L'âge médian d'acquisition de la marche était de 29 mois. Leur terme moyen de naissance était de 29 SA \pm 2 SA. 20 enfants (36,4%) avaient une imagerie cérébrale normale en période néonatale, 20 (36,4%) avaient eu une hémorragie intra-ventriculaire et 23 (41,8%) avaient une leucomalacie périventriculaire. Le principal facteur de risque significatif de paralysie cérébrale était la leucomalacie périventriculaire. Les autres facteurs de risque significatifs et indépendants de la leucomalacie périventriculaire étaient le terme de naissance entre 24 et 26 SA, le poids de naissance inférieur à 1000g, la mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (score Apgar < 7 à 5 minutes de vie), l'hémorragie intraventriculaire et la dysplasie bronchopulmonaire. L'administration anténatale de sulfate de magnésium avait un rôle protecteur.

Conclusion : Le taux de paralysie cérébrale était stable sur les 9 années étudiées. Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de la paralysie cérébrale. Il est important de poursuivre les actions pour diminuer la morbidité néonatale et les recherches sur les stratégies de neuroprotection afin de diminuer les complications neurologiques liées à la prématurité.

Mots clés : Prématurité ; paralysie cérébrale ; épidémiologie ; prévalence ; facteurs de risque.