HAL
open science

Facteurs pronostiques du devenir neurologique des enfants atteints de traumatisme crânien non accidentel (TCNA) : une étude rétrospective, multicentrique, de cohorte

Fanny Regeffe

To cite this version:

Fanny Regeffe. Facteurs pronostiques du devenir neurologique des enfants atteints de traumatisme crânien non accidentel (TCNA) : une étude rétrospective, multicentrique, de cohorte. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03297063

HAL Id: dumas-03297063

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03297063

Submitted on 23 Jul 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2021

FACTEURS PRONOSTIQUES DU DEVENIR NEUROLOGIQUE DES ENFANTS ATTEINTS DE TRAUMATISME CRÂNIEN NON ACCIDENTEL (TCNA) : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE, MULTICENTRIQUE, DE COHORTE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Fanny REGEFFE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 09/07/21

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mr le Professeur Thierry DEBILLON

Membres :

Mr le Professeur Hugues PATURAL

Mr le Docteur Guillaume MORTAMET, directeur de thèse

Mme le Docteur Anne MILLET

Mme le Docteur Anne-Pascale MICHARD-LENOIR

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2021

FACTEURS PRONOSTIQUES DU DEVENIR NEUROLOGIQUE DES ENFANTS ATTEINTS DE TRAUMATISME CRÂNIEN NON ACCIDENTEL (TCNA) : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE, MULTICENTRIQUE, DE COHORTE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Fanny REGEFFE

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 09/07/21

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mr le Professeur Thierry DEBILLON

Membres :

Mr le Professeur Hugues PATURAL

Mr le Docteur Guillaume MORTAMET, directeur de thèse

Mme le Docteur Anne MILLET

Mme le Docteur Anne-Pascale MICHARD-LENOIR

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Remerciements

Aux membres du Jury

Au **Pr Thierry DEBILLON,**

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et d'avoir participé à ma formation de pédiatrie.

Au **Dr Guillaume MORTAMET**,

Merci infiniment d'avoir accepté de me superviser dans ce travail en cours de route. Je te remercie tout particulièrement pour ta présence et ta disponibilité qui m'ont été d'une aide précieuse. Merci également pour ta patience, tes conseils bienveillants, ta réactivité, ton investissement et ton soutien dans les moments de doutes. Merci pour ton aide pour la rédaction de cette thèse qui s'est toujours déroulée dans la bonne humeur. Ta sérénité, ta pédagogie, ton humilité, ta rigueur et ton esprit de synthèse sont un exemple à suivre.

Au **Dr Anne MILLET,**

Qui est à l'origine de ce travail et qui a permis la réalisation de cette étude. Merci de m'avoir fait confiance en me confiant ce sujet de thèse passionnant. Je te remercie pour ton accompagnement, ta patience, ta rigueur, ta bienveillance et ton empathie.

Au **Dr Anne Pascale MICHARD LENOIR**,

Merci d'avoir accepté de faire partie des membres du jury de ma thèse. Merci pour votre aide bibliographique concernant la partie sociale de ce travail.

Au **Pr Hugues PATURAL,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Durant mon externat à St Etienne, vous avez débuté ma formation et m'avez transmis cette passion pour la pédiatrie.

Aux professionnels de santé

A tous **les médecins, infirmières, puéricultrices, auxiliaires de puéricultures,**

Merci d'avoir participé à ma formation. De Thonon-les-Bains en passant par Chambéry puis Grenoble, j'ai rencontré des personnes formidables, dévouées à leur métier et pleine d'empathie.

Aux **Dr JUBIN, Dr PELERIN et Dr BEAL**,

Merci m'avoir si bien accueillie et intégrée dans vos consultations d'allergologie pédiatrique. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. Apprendre à vos côtés a été un véritable plaisir.

Aux **Pr JAVOUHEY et Dr TRAPES,**

Merci de m'avoir accueillie dans les services de réanimation pédiatrique de Lyon et St-Etienne pour effectuer mon recueil de données. Merci d'avoir accepté de participer à cette étude.

Au **Dr BELLIER,**

Merci pour votre précieuse aide méthodologique et statistique. Elle a été indispensable à la réalisation de ce travail. Merci pour tout le temps que vous m'avez accordé.

Au **Pr SCOLAN**,

Merci pour votre aide concernant la partie médico légale et judicaire de ce travail.

A mes co-internes et autres belles rencontres de l'hôpital

A toutes les assistantes que j'ai rencontrées durant mon internat (Claire, Elise, Sophie, Blandine, Julia, Marie, Charlotte, Alison, Ellen),

Merci pour votre bienveillance, votre pédagogie, votre bonne humeur, votre patience à toute épreuve et votre écoute attentive qui m'ont été indispensables. Merci pour tout le savoir que vous m'avez transmis.

A mes tout premiers co internes de l'internat de Thonon les Bains : Marie, Lisette, Solène, Maud, Antoine, Franck, Pauline, Laure, Mathieu, Claire, Charlotte, Apolline etc…

Nous étions des bébés internes en 1er semestre et grâce à vous, mes débuts dans l'internat ont été plus faciles. J'ai passé six mois formidables entre ski, raclette, soirées au lac, apéritifs et randonnées !

A toute l'équipe de l'internat été 2018 de Grenoble : Marie, Laurène, Léa, Benoit, Antonin, Thibault, Emilien, Benjamin, Pierre Louis, Marion, Laura, Antoine, David ect…

Vivre à l'internat à vos côtés pendant six mois a été un réel plaisir ! Le confort n'était pas toujours au rendez-vous mais l'ambiance était là !

A tous les co internes de l'internat Hivers 2020 de Chambéry : Caro, Lucy, Mélanie, Léa, Mathilde, Thibault, Nils, Marine, Julien, Sofia, Siam ect…

Malgré le Covid nous en auront bien profité pendant six mois. Ce ne sont que de bons souvenirs et des moments agréables à vos côtés !

A toute l'équipe de dermatologie et d'allergologie,

Merci de m'avoir si bien accueillie dans votre service et de m'avoir permis d'approfondir ma formation d'allergologie à vos côtés. Je remercie en particulier Alexis et Kabil de m'avoir tant appris. Votre patience, votre bonne humeur et votre pédagogie étaient un plaisir au quotidien ! Cette expérience aura été enrichissante pour moi, tant sur le plan professionnel que sur le plan personnel et humain.

A tous mes co internes de dermato : Thao, Pauline, Marie, Margot, Clémentine, Elodie, Lisa, Fawaz,

Merci pour tout ce que vous m'avez appris en dermatologie. J'ai beaucoup progressé grâce à vous. J'ai aussi appris à vivre autrement à vos côtés. Ces six mois avec vous resteront inoubliables dans mon internat de pédiatrie (sans oublier nos soirées apéro-jeux au QG et ma secrétaire préférée Aurélie).

A Amélie,

Tu as été ma toute première co-interne du CHU. Merci pour ta bienveillance, ta gentillesse, ton oreille attentive et tous les conseils que tu m'as donnés. Tu as tout fait pour me rassurer, me donner confiance et simplifier mon début d'internat. Encore un grand merci à toi !

A Ellen et Claire,

Mon stage en réanimation pédiatrique n'aurai pas eu la même saveur sans votre présence. Merci pour votre soutien dans les moments difficiles et pour tous les conseils bienveillants que vous m'avez donnés. Vous êtes de très belles personnes.

A mes amis

A ma Dianette,

Tu es LA rencontre de mon internat. Je crois qu'on aura tout vécu ensemble : les crises de rire et de larmes, les doutes, les joies, les peines, les remises en question mais aussi énormément de bons moments avec nos soirées, nos vacances, nos petits déjeuners de lendemain de gardes, nos discussions philosophiques pendant des heures… Dianette et Fanouille, c'est le duo inséparable ! Je ne te remercierai jamais assez pour tout le soutien que tu m'as apporté. Les stages à tes cotés étaient les plus durs mais les plus beaux car nous étions ensemble et je savais que quoi qu'il arrive je pourrais toujours compter sur toi. J'ai découvert un petit bout de femme avec un cœur énorme, à la fois rigolote, sensible, courageuse, sincère, authentique et pleine de joie de vivre. Tu es devenue une véritable amie pour moi !

A la bande de copains : Jen, Guitou, Elo, Ju, Mael, Adri , Pich , Yo, Deud , Caro , Julie , Nico,

Merci pour votre amitié et tous ces moments partagés ensemble depuis tant d'années. Chaque moment passé à vos côtés sont inoubliables, riches en rigolades et sincérité. Même si les années passent et que nous vieillissons, nous restons de grands enfants ! Vous comptez beaucoup pour moi !

A Jenny,

On ne compte plus les années depuis le collège ! Ma meilleure amie, ma confidente, merci d'avoir été toujours présente malgré la distance. Je sais que je peux toujours compter sur toi dans n'importe quelle situation. Merci pour tous ces moments de complicité, de fous rires, de discussions, de conseils et de réconfort. Un seul regard suffit pour qu'on se comprennent. Tu es mon binôme, celle qui me connait comme personne !

A Justine, Amandine, Julie,

On s'est rencontré sur les bancs de la P1 ou au lycée et 12 ans plus tard, nous sommes toujours là. Je suis ravie d'avoir fait mes études à vos côtés. La première année de médecine m'aura offert trois superbes amies ! J'espère que malgré la distance et nos emplois du temps bien chargés, nous trouverons toujours du temps pour s'organiser nos petits week-ends de retrouvailles.

A Manon,

Ma copine du bout du monde**.** Depuis le lycée on a toujours été là l'une pour l'autre. Malgré la distance (quelle idée d'aller habiter en nouvelle Zélande aussi…) nous n'avons rien perdu de notre complicité. J'admire ton courage, ta force de caractère et ta détermination. J'aurai aimé t'avoir à mes côtés plus souvent.

A ma famille

A ma petite Maman et mon petit Papa,

Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi ! Merci pour tous les sacrifices, le soutien sans faille et surtout l'amour inconditionnel que vous me portez. Vous avez toujours cru en moi et m'avez toujours encouragée dans les moments difficiles. C'est peu dire si je vous disais que c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui ! Merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculquées. Merci d'être toujours là pour moi quoi qu'il arrive dans ma vie. Vous êtes des parents formidables et un exemple pour moi dans la vie. Je vous aime infiniment.

A Emilie, ma petite sœur adorée,

Merci pour toutes ces merveilleuses années passées à tes côtés. Merci pour ton soutien inconditionnel et ta présence dans toutes les étapes de ma vie. Notre complicité, nos fous rires et notre amour sont infaillibles. Je ne te dirai jamais assez à quel point je suis fière de toi. Je t'aime.

A Guillaume,

On dit que la vie est faite de surprises et notre rencontre restera la plus inattendue et la plus belle ! Tellement de chemin parcouru à tes cotés depuis toutes ces années et encore pleins de beaux projets en perspective. Merci pour ton amour, ta présence, ton soutient, ta bonne humeur, ton écoute, tes attentions, ton humour, tes bons petits plats, ton aide sur ce travail et bien évidement ta patience ! Vivre à tes cotés est un bonheur au quotidien. Tu es un homme extraordinaire. Je passe avec toi parmi les plus beaux moments de ma vie que ce soit ici ou à l'autre bout du monde. Tu es ma force, mon tout, je t'aime !

A mes grands-parents,

Merci pour tous ces bons moments que nous avons passés ensemble depuis que je suis enfant. Merci de m'avoir toujours choyée.

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir si bien accueillie et adoptée parmi vous. Vous êtes une deuxième famille pour moi.

Table des matières

Liste des abréviations 14
Résumé 15
Abstract 17
Introduction 19
Matériels et Méthodes 20
A) Conception de l'étude et population (Méthodologie) 20
a. Critères d'éligibilités, d'inclusion et d'exclusions 20
b. Définitions 21
B) Méthode de recueil des données 22
a. Nature des données recueillies : 23
C) Analyse statistique 23
Résultats 26
A) Description de la population 26
a. Flow chart 26
Figure 1 : Diagramme de flux 27
Tableau 1 : Description de la population générale de l'étude 28
Tableau 2 : Bilan clinique, paraclinique initial et prise en charge thérapeutique 29
Tableau 3 : Suivi de l'enfant 30
Tableau 4 : Données médico légale : 31
B) Analyse des facteurs pronostiques 32
a. Analyse univariée 32
Figure 2: Analyse en composante principale focalisée facteurs de risque initiaux cliniques et paracliniques associés à un mauvais devenir neurologique défini par le score POPC à la sortie d'hospitalisation 32
b. Analyse multivariée 33
Tableau 5 : Facteurs pronostiques initiaux cliniques et paracliniques associés à un mauvais devenir neurologique défini par le score POPC à la sortie d'hospitalisation et à 2 ans (Test de student) 35
c. Répartition du score POPC au cours du suivi neurologique 36
Figure 3 : Répartition du score POPC au cours du suivi neurologique 36
Figure 4 : Evolution du score POPC à la sortie d'hospitalisation selon les variables quantitatives 36
Tableau 6 : Etude de la corrélation entre le POPC à 2ans selon le placement et la durée du placement 37
Discussion 38
A) Principaux résultats 38
B) Comparaison aux autres études de la littérature 38

a. Séquelle neurologique à court, moyen et long terme : 38
b. Facteurs pronostiques du devenir neurologique : 39
c. Devenir social et judiciaire 41
C) Perspectives futures 41
a. Prévention 41
b. Prise en charge 41
c. Limite et avantage de l'étude 42
Conclusion 43
Tables et figures 43
Bibliographie 44
Annexe 45
Tableau 7 : Materiel supplémentaire 46

Liste des abréviations

ACR arrêt cardio respiratoire

ATCD Antécédents

BEP brevet d'étude professionnel

CAP certificat d'aptitude professionnel

CHU Centre Hospitalier Universitaire

CECIC comité d'éthique des centres d'investigations clinique

CSP Catégorie Socio Professionnelle

DTC doppler trans crânien

EEG ElectroEncéphaloGramme

GOS Glasgow Outcome Scale

HAS Haute Autorité de Santé

HB hémoglobine

HED hématome extra dural

HR Hémorragie Rétinienne

HSA Hémorragie Sous Arachnoïdienne

HSD Hématome Sous Dural

HTIC Hypertension Intra Crânienne

IME institut médico-éducatif

IP index de pulsatilité

OPP ordonnance de placement provisoire

PC Périmètre crânien

PMSI programme de médicalisation des systèmes d'information

POPC Pediatric Overall Performance Category

SA Semaine d'Aménorrhée

TCNA Traumatisme Crânien non accidentel

USCP unité de soins continue pédiatrique

AUTEURS : F. REGEFFE, G. MORTAMET

FACTEURS PRONOSTIQUES DU DEVENIR NEUROLOGIQUE DES ENFANTS ATTEINTS DE TRAUMATISME CRÂNIEN NON ACCIDENTEL (TCNA): UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE, MULTICENTRIQUE, DE COHORTE

Résumé

Contexte : Chaque année, les services de réanimation pédiatrique prennent en charge des nourrissons suspects de traumatismes crâniens non accidentels pour lesquels le pronostic neurologique à moyen et long terme est mal connu. Pourtant, les traumatismes crâniens non accidentels (TCNA) représentent la première cause de lésions cérébrales chez l'enfant de moins d'un an et sont responsables de déficiences neurosensorielles sévères.

Objectif : L'objectif principal était d'identifier les facteurs de risque initiaux cliniques et paracliniques associés à un mauvais devenir neurologique, défini par le score POPC à la sortie d'hospitalisation chez les enfants victimes d'un TCNA.

Matériels et méthodes : Une étude descriptive rétrospective réalisée entre Janvier 2012 et Janvier 2020 dans 3 centres hospitaliers universitaires de la région Rhône-Alpes. Les enfants de moins d'un an hospitalisé pour un TCNA certain ou probable, selon les recommandations HAS 2012/2017, ont été inclus.

Résultats : Au total 117 patients ont été inclus (âge moyen 4.3 mois et +/- 2.5, 61% garçons, sexe ratio 1.5). Le score moyen de Glasgow était de 11 à l'admission. L'IRM cérébrale retrouvait un hématome sous-dural (n=112, 96%), une rupture des veines-ponts (n=80, 68%), des lésions d'anoxo-ischémie (n= 45, 38%) et une atrophie cérébrale secondaire (n=32, 27%). Une hémorragie rétinienne était retrouvée dans 79% (n=92) des cas. Lors du suivi à 2 ans, 23 enfants étaient polyhandicapés (20%). Les principales séquelles neurologiques étaient un déficit moteur (n=28, 26%), une épilepsie (n=34, 31%), un retard de développement psychomoteur (n=38, 35%) et des troubles du comportement avec hyperactivité (n=36, 33%). Sur le plan ophtalmologique, 37% (n=40) des nourrissons souffraient de séquelles visuelles.

En analyse multivariée, les variables associées à un mauvais devenir neurologique à la sortie d'hospitalisation sont : la présence d'un arrêt cardio-respiratoire, un score de Glasgow bas, la présence à l'imagerie d'une ischémie cérébrale, d'une atrophie cérébrale et la nécessité d'une ventilation invasive. Après analyse hiérarchique, la présence d'un arrêt cardio-respiratoire et le score de Glasgow bas sont les deux principaux facteurs de mauvais pronostics neurologiques.

Conclusion : Cette étude met en évidence les différentes séquelles à court terme chez les enfants victimes de TCNA et montre l'importance de l'identification précoce des facteurs de risque de mauvais devenir neurologique afin de surveiller de façon encore plus étroite ces enfants. En effet, la connaissance des facteurs de risque de mauvais devenir neurologique est capital pour améliorer la prise en charge initiale et le suivi des enfants victimes de TCNA. Étant donné l'importance et la variabilité des séquelles, un suivi multidisciplinaire est indispensable afin de dépister au plus tôt les difficultés neurocognitives et de mettre en place précocement des aides rééducatives et sociales adaptées.

Mots clés : traumatisme crânien non accidentel, devenir neurologique, facteurs pronostiques, séquelles, devenir social et judicaire, bébé secoué.

Filière : Pédiatrie.

Abstract

Background: Infants with suspected or confirmed Abuse Head Trauma (AHT) are commonly admitted in Paediatric Intensive Care Units (PICUs) at early stage of the disease and AHT remains the leading cause of brain injury in infants. However, the neurological outcome of these patients is scarcely described.

Aim: This study aims to describe a cohort of patients with AHT and to identify early risk factors associated with a poor neurological outcome.

Methods: A multi-center retrospective study was conducted over a 8-years period (from January 2012 to December 2020). Children under one-year-old admitted in PICU with a certain or probable diagnosis of AHT were included. The neurological outcome was assessed by Paediatric Overall Performance Category score (POPC) at discharge from hospital and at 2 years.

Results: A total of 117 patients (mean age 4.3 (+/- 2.5) months, 61% boys) from 3 PICUs were included in our cohort. The average Glasgow score at admission was 11. Cerebral imagery found a subdural hematoma in 112 (96%), a tadpole sign in 80 (68%), a diffuse hypoxic brain injury in 45 (38%) and a cerebral atrophy in 32 (27%). Retinal haemorrhages were found in 92 (79%) patients. At 2 years follow up, 23 patients (20%) had multiple severe disabilities (20%). The main neurological sequelae were neurodevelopmental (n=38, 35%) or hyperactivity disorder (n=36, 33%), epilepsy (n=34, 31%) and motor deficit (n=28, 26%). A total of 40 patients (37%) suffered from ophthalmologic sequelae. After multivariate analysis, the factors associated with a poor neurological outcome on discharge from hospital were a cardio-respiratory arrest before or during stay, a low Glasgow score at admission, the presence of cerebral ischemia or atrophy on imaging and the need for invasive ventilation. After analysis according to the hierarchical model, only the presence of cardiorespiratory arrest and the low Glasgow score stand out as factors of poor outcome.

Conclusion: This study highlights the wide range of sequelae in children with AHT and the importance of a multidisciplinary follow-up, especially in children with early risk factors of poor neurological outcome. Knowledge of the risk factors for a bad neurological outcome is essential to improve the initial care and follow-up of children who are victims of AHT. Given the importance and the variability of the sequelae, multidisciplinary follow-up is essential to detect neurocognitive difficulties as early as possible and to set up appropriate rehabilitation and social assistance at an early stage.

Key word: Non accidental head trauma, neurological outcome, paediatric trauma brain injury, shaken baby syndrome, Neurodevelopmental follow-up

Introduction

Les traumatismes crâniens non accidentels (TCNA) concernent 120 à 240 nourrissons par an en France (1). Ils représentent la première cause de lésions cérébrales chez le moins d'un an et sont responsables de déficiences neurosensorielles sévères (1,2). Ces lésions cérébrales sont la conséquence d'une accélération décélération de la tête du nourrisson. Un œdème cérébral survient alors ainsi que des hématomes sous-duraux en lien avec une rupture thrombose des veines-ponts. Ces lésions peuvent être responsables de lésions anoxo-ischémiques (2,1,3) avec un risque de séquelles neurologiques graves (4,5).

La prise en charge des victimes de TCNA se doit d'être pluridisciplinaire (médico-socio-judiciaire). Sur le plan social, étant donné que cette situation nécessite un signalement judiciaire dans les cas de TCNA avérés (3), cela crée une potentielle conséquence de délocalisation de l'enfant en dehors de sa cellule familiale. Ce contexte social défavorable ne peut qu'aggraver le pronostic de ces enfants. Sur le plan judiciaire, le manque de collaboration entre le système judiciaire, social et médical rend le suivi très complexe, ce qui a un impact potentiellement important sur le nombre de séquelles et leurs retentissements.

Les données sont pauvres dans la littérature en raison de la faible prévalence du suivi, puisque 13% des enfants ont un suivi régulier alors que 30% présentent un handicap sévère allant du déficit intellectuel majeur à la tétraplégie spastique (5,4,6).

L'objectif principal de ce travail est d'identifier les facteurs de risque initiaux cliniques et paracliniques associés à un mauvais devenir neurologique chez les enfants victimes d'un traumatisme crânien non accidentel.

Matériels et Méthodes

A) Conception de l'étude et population

Nous avons réalisé une étude rétrospective de cohorte, multicentrique et descriptive dans la région Rhône-Alpes. Cette étude a été validée par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation des différents CHU car elle répond à la méthodologie de référence MR004.

Cette étude ayant un caractère rétrospectif, elle ne nécessite pas de passage devant un Comité de Protection des Personnes. Un avis éthique a été demandé et obtenu par le Comité d'Ethique du Centre d'Investigation Clinique de Clermont-Ferrand le 25/05/21 (IRB 5891).

a. Critère d'inclusion et d'exclusions

Les enfants potentiellement éligibles à l'étude étaient les nourrissons de moins d'un an avec suspicion de TCNA. Nous avons inclus dans l'étude tous les nourrissons :

- Âgés de moins d'un an au moment du diagnostic
- Atteint de TCNA certain et/ou probable selon les recommandations de l'HAS 2017 (3)
- Hospitalisés dans un service de réanimation pédiatrique ou une unité de soins continue pédiatrique (USCP) entre Janvier 2012 et Janvier 2020 dans des CHU de Grenoble, Saint Etienne et Lyon
- Ceux ayant eu un signalement judiciaire.

Les enfants présentant des lésions cérébrales antérieures ou une maladie neurologique préalable, ceux pour lesquels aucun signalement judicaire n'a pas été fait (information préoccupante uniquement) ou encore ceux pour lesquels les parents ou représentant légaux s'opposaient à l'utilisation des données médicales ont été exclus.

b. Définitions

Le mauvais devenir neurologique a été défini par un score Pediatric Overall Performance Category (POPC) strictement supérieur à 2 à la sortie d'hospitalisation et à 2 ans de suivi.

Le score POPC défini par Fiser en 2000 (7) décrit le niveau d'handicap physique ou cérébral et de dépendance. Il se compose de six niveaux définis ainsi :

- POPC =1 : niveau cérébral normal, capable d'activités normales de la vie de tous les jours
- POPC =2 : déficit mineur : conscient, alerte, capable d'activités appropriées pour l'âge, retard scolaire. Handicap physique mineur compatible avec une vie normale
- POPC =3 : déficit modéré : conscient, capable d'activité indépendante de la vie de tous les jours, classe d'éducation spéciale
- POPC =4 : déficit sévère : conscient, dépendant pour les activités de tous les jours
- POPC =5 : coma ou état végétatif : absence d'interaction avec l'environnement
- POPC = 6 : Décès.

Le score POPC était recueilli dans les comptes rendus d'hospitalisation ou côté de façon objective par l'investigateur principal en cas de donnée manquante.

Selon la haute autorité de santé un traumatisme crânien non accidentel est défini comme :

- « Certain » s'il y a présence d'hématome sous-dural (HSD) plurifocaux avec caillot à la convexité traduisant la rupture de veines-ponts ou HSD plurifocaux et hémorragies rétiniennes quelles qu'elles soient ou HSD unifocal avec lésions cervicales et/ou médullaires.

- Et/ou « probable » s'il y a présence d'HSD plurifocaux même sans aucune autre lésions ou HSD unifocal avec hémorragie rétiniennes limitées au pôle postérieur ou hémorragie rétinienne touchant la périphérie et/ou plusieurs couches de la rétine, qu'elles soient uni ou bilatérales pour lequel un signalement judiciaire a été effectuée.

Dans cette étude, le diagnostic d'hypertension intracrânienne (HTIC) a été retenu lorsque les doppler transcrâniens retrouvaient des IP (index de pulsatilité) supérieures à 1.2 ou qu'il y avait présence d'une triade de Cushing clinique (bradycardie, hypertension, bradypnée).

La présence de troubles hémodynamiques a été retenue lorsqu'il y avait une tachycardie associée à une hypotension artérielle (+/- 2 déviation standard par rapport aux normes pour l'âge) et/ou nécessité d'un remplissage vasculaire.

La notion de malaise grave a été retenu en cas de malaise associé à des troubles hémodynamiques, lorsqu'il y a eu recourt à l'intubation, ou lorsque le score de Glasgow initial était inférieur à 7.

Nous avons retenu le diagnostic d'enfant vivant polyhandicapé lorsque le score POPC était supérieur ou égale à 4. Nous avons également retenu les antécédents impliqués dans les pleurs fréquents du nourrisson et ceux pouvant influencer le développement neurocognitif : reflux gastro œsophagien, colique du nourrisson, constipation chronique, allergie aux protéines de lait de vache, maladie des membranes hyalines, cardiopathie, pyélonéphrite.

B) Méthode de recueil des données

Les patients éligibles ont été listés à partir des données PMSI avec les codes suivants selon la classification CIM 10 : G00-G99, S00-T98, V01-Y98. Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients (informatiques et plus ou moins manuscrites pour les dossiers plus anciens) par un seul intervenant (FR).

Le devenir des enfants était évalué à la sortie de l'hôpital et 2 ans après l'hospitalisation à partir des comptes rendus d'hospitalisation des services ayant pris en charge l'enfant après sa sortie de réanimation et à partir des comptes rendus de consultation spécialisées. Les données médico-légales ont été obtenues après analyse du registre des morts subites du nourrisson de

chaque CHU. Les données concernant le devenir social et judiciaire de ces enfants ont été obtenues en interrogeant les pouponnières et les tribunaux de la région Rhône-Alpes.

a. Nature des données recueillies :

Nous avons recueilli des données démographiques (âge, sexe, date de naissance, lieu de prise en charge, mode de garde, professions des parents, présence de fratrie) et cliniques (antécédents, anamnèse, examen clinique, durée d'hospitalisation, HTIC, sédation, traitement anticonvulsivant, neurochirurgie, intubation, séquelles ophtalmologiques et neurologiques) lors de l'admission en réanimation pédiatrique et lors du suivi à 2 ans.

Pendant l'hospitalisation, les données paracliniques (hémoglobine, résultats de l'imagerie cérébrale, fond d'œil, doppler transcrânien, électroencéphalogramme et autres examens d'imagerie) et cliniques ont été recueillies.

Les données relatives au devenir neurocognitif, les données sociales (placement (situation/délai/durée/lieu)), les données judiciaires (signalement judiciaire, ordonnance de placement provisoire, réunion pluridisciplinaire, jugement, restriction de visite, personne responsable identifiée), les données médico-légales et les données relatives au suivi médical ont aussi été recueillies.

C) Analyse statistique

L'évaluation préalable du nombre d'enfants qui ont les critères d'inclusion avait fait apparaitre en moyenne 25 enfants par an dans la région Rhône-Alpes. Pour obtenir un nombre d'enfants suffisant pour analyser leurs devenirs neurologiques, il fallait avoir au moins 100 enfants suivi à 2 ans.

La moyenne et l'écart-type ont été utilisés comme statistiques descriptives pour les variables quantitatives après vérification de la normalité de la distribution attestée par un test

de Shapiro-Wilk, sinon une médiane et un écart interquartile ont été utilisés. Pour les variables qualitatives, un effectif et un pourcentage ont été exprimés pour chacune.

Pour l'analyse du critère de jugement principal, une analyse multidimensionnelle de type analyse en composante principale focalisée sur le score POPC a été réalisée en incluant l'ensemble des caractéristiques cliniques et paracliniques de l'enfant. Ensuite, une analyse univariée a été faite par test de Student pour les variables qualitatives, ou à défaut par test de Wilcoxon et par un test de corrélation de Pearson pour les variables quantitatives, ou à défaut par un test de Spearman.

Cette analyse univariée a été complétée par une analyse multivariée via un modèle de régression linéaire avec ajustement sur les facteurs de confusions qui sont des données de gravités initiales : POPC à la sortie d'hospitalisation, score de Glasgow initial, présence d'un arrêt cardio-respiratoire, triade de cushing, hypertension intracrânienne, convulsions, troubles hémodynamiques, anomalies pupillaires, ventilation invasive, prise en charge neurochirurgicale.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à 5% pour l'ensemble des analyses qui ont été réalisées selon le modèle hiérarchique et le schéma séquentiel suivant pour limiter l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests statistiques :

- Score de Glasgow à l'admission
- Présence d'un arrêt cardio-respiratoire à l'admission
- Présence d'hypertension intracrânienne durant l'hospitalisation
- Présence de la triade de Cushing pendant l'hospitalisation
- Prise en charge neurochirurgicale
- Nécessité d'une ventilation invasive
- Présence d'un engagement cérébral à l'imagerie
- Présence d'une atrophie cérébrale à l'imagerie
- Présence de lésion ischémique à imagerie

- Présence d'un déficit moteur initial
- Présence d'hémorragies rétiniennes
- Durée d'hospitalisation en réanimation
- Présence d'un œdème cérébral
- Anomalie des doppler transcrâniens
- Présence de convulsions
- Présence de troubles hémodynamiques
- Présence d'anomalies pupillaires
- Age de l'enfant au moment du TCNA
- Taille du périmètre crânien à l'admission
- Présence de lésions osseuses associées
- Antécédent de prématurité.

Aucun remplacement des données manquantes n'a été effectué. Les logiciels statistiques utilisés étaient Jamovi© (Version 1.6.8.0) et RStudio (Version 1.3.959, © 2009-2020 RStudio, PBC).

Résultats

A) Description de la population

a. Flow chart

Sur la période d'inclusion, 141 enfants étaient éligibles à l'étude (Figure 1).

Parmi eux, 19 patients étaient non incluables car ils ne présentaient pas les critères d'éligibilité (absence de TCNA, accident domestique). 25 enfants ont été exclus de l'étude soit 35% de l'effectif total. Les motifs d'exclusions étaient les suivants :

- Syndrome de Di Gorge avec retard de développement psychomoteur (n=1)
- Hydrocéphalie évolutive (n=1)
- Délétion du chromosome 13 de découverte fortuite avec anomalie du développement psychomoteur (n=1)
- Encéphalopathie anoxo-ischémique avec hématome sous-dural périnatal (n=1)

Parmi les patients exclus, seuls 2 avaient un diagnostic différentiel de TCNA (2.8%) : un nourrisson était atteint d'acidurie glutarique de type 1, l'autre enfant avait une maladie osseuse constitutionnelle.

Au total, 117 enfants ont été inclus dans l'étude : 28 au CHU de Grenoble (24%), 66 au CHU de Lyon (56%) et 23 au CHU de Saint Etienne (20%) (Tableau 1). Les données descriptives de la population étudiée sont présentées dans le tableau 1 alors que les données cliniques et paracliniques sont détaillées dans le tableau 2.

Figure 1 – Diagramme de flux

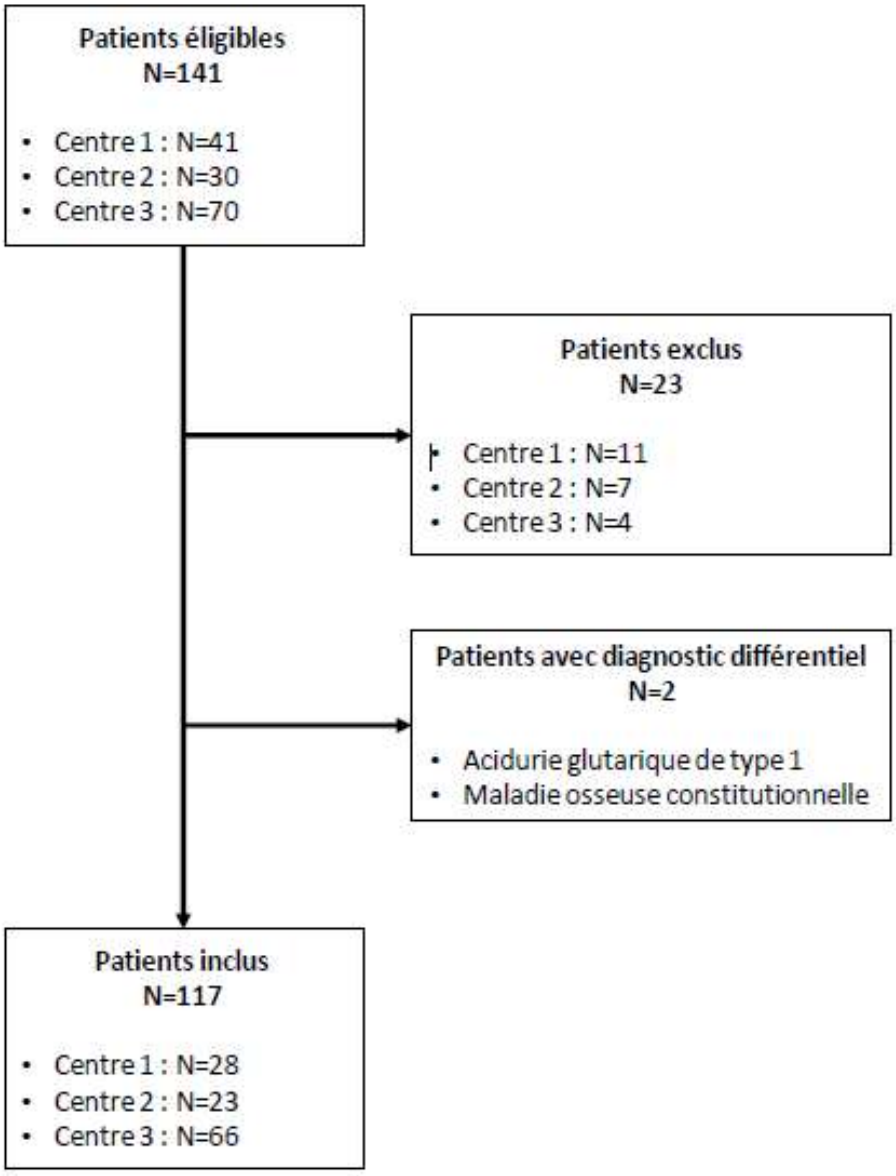


Tableau 1 – Description de la population générale de l'étude

	Centre 1 (n=28)	Centre 2 (n=23)	Centre 3 (n= 66)	Total (n=117)
Données administrative				
Sexe masculin, n (%)	16 /28 (57)	15/23 (65)	40 /66 (60)	**71/ 117 (61)**
Age (mois), Moyenne (ET)	4.9 (2.4)	3.9 (2.6)	4.1 (2.5)	**4.3 (2.5)**
Contexte social				
Dernier diplôme obtenu par les parents				
Mère				
Enseignement supérieur, n (%)	0/4 (0)	0/7 (0)	4/28 (14)	**4/39 (10)**
Niveau baccalauréat, n (%)	0/5 (0)	1/7 (14)	4/28 (14)	**6/39 (15)**
Niveau CAP BEP, pas de diplôme, n (%)	3/4 (75)	6/7 (86)	19/28 (67)	**28/39 (72)**
Père				
Enseignement supérieur, n (%)	0/5 (0)	0/7 (0)	1/24 (4)	**1/36 (3)**
Niveau baccalauréat, n (%)	0/5 (0)	1/7 (14)	5/24 (21)	**6/36 (16)**
Niveau CAP BEP, pas de diplôme, n (%)	5/5 (100)	6/7 (86)	18/24 (75)	**29/36 (80)**
Dernier emploi des parents				
Père				
Inactif, n (%)	3/6 (50)	3/8 (37)	8/24 (33)	**14/38 (37)**
Ouvrier, n (%)	3/6 (50)	4/8 (50)	8/24 (33)	**15/38 (39)**
Employé, n (%)	0/6 (0)	1/8 (13)	6/24 (25)	**7/38 (18)**
Cadre, profession intellectuel supérieure, n(%)	0/6 (0)	0/8 (0)	2/24 (8)	**2/38 (5)**
Mère				
Inactif, n (%)	5/6 (83)	6/9 (67)	12/28 (43)	**23/43 (53)**
Ouvrier, n (%)	0/6 (0)	1/9 (11)	4/28 (14)	**5/43 (12)**
Employé, n (%)	0/6 (0)	2/9 (22)	5/28 (18)	**7/43 (16)**
Cadre, profession intellectuel supérieure, n(%)	0/6(0)	0/9 (0)	2/28(7)	**2/43 (5)**
Famille connue des services sociaux, n(%)	11/28 (39)	8/23(35)	13/66(20)	**32/117 (27)**
Parents séparés, n (%)	4/28 (14)	1/23 (4)	7/66(11)	**12/117 (10)**
Age des parents (ans)				
Mère (ans), Moyenne (ET)	28.4 (5.2)	24.6 (2.9)	23.4 (2.4)	**26 (4.4)**
Père (ans), Moyenne (ET)	29.6 (4.1)	27.17 (3.1)	25.8 (4.4)	**27.5 (3.9)**
Fratrie, n (%)	11/28 (54)	11/23 (48)	40/66 (61)	**66/117 (56)**
Rang dans la fratrie, n (%)				
1e, n (%)	15/28 (54)	12/23 (52)	29/66 (44)	**56/117 (48)**
2e, n (%)	9/28 (32)	9/23 (39)	29/66 (44)	**47/117 (40)**
3e ou plus, n (%)	4/28 (14)	2/23 (9)	8/66 (12)	**14/117 (12)**
Nombre d'enfant dans la fratrie, Moyenne (ET)	1.8 (0.9)	1.6 (0.8)	1.77 (1.1)	**1.7 (0.9)**
Mode de garde				
Domicile, n (%)	16/28 (57)	19/23 (83)	44/66 (67)	**79/117 (67)**
Nourrice, n (%)	11/25 (44)	4/23 (17)	20/66 (30)	**35/117 (30)**
Crèche, n (%)	1/28 (4)	0/23 (0)	2/66 (3)	**3/117 (3)**
Autres enfants gardés par la nourrice, n(%)	11/25 (44)	3/23 (13)	16/66 (24)	**30/114 (26)**

ATCD personnel et familiaux				
ATCD de prématurité, n (%)	6/28 (21)	2/23 (9)	11/66 (17)	**19/117 (16)**
ATCD de grossesse multiples, n (%)	4/28 (14)	1/23 (4)	6/66(9)	**11/117 (9)**
ATCD pédiatrique, n (%)	3/28 (11)	9/23 (39)	22/66 (33)	**34/117 (30)**
Prise de toxique, n (%)	5/28 (18)	5/23 (22)	7/66 (11)	**17/117 (15)**
Notion de pleurs fréquent à l'interrogatoire, n (%)	9/28 (32)	7/23 (30)	19/66 (29)	**35/117 (30)**
Notion de traumatisme antérieur non intentionnel, n (%)	10/28 (36)	4/23 (17)	11/66 (17)	**25/117 (21)**

N indique le nombre de données disponibles. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et les pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par les moyennes et les écarts types.
ATCD : antécédent, CAP : certificat d'aptitude professionnelle, BEP : brevet d'étude professionnelle

Tableau 2 – Bilan clinique, paraclinique initial et prise en charge thérapeutique des patients victimes de TCNA

	Centre 1	Centre 2	Centre 3	Total
Lieu de survenu du malaise				
Domicile, n (%)	16/28 (57)	18/23 (78)	49/66 (74)	**83/117(71)**
Nourrice, n (%)	11/28 (39)	4/23 (17)	17/66 (26)	**32/117 (37)**
Autre, n (%)	1/28 (4)	1/23 (4)	0/66 (0)	**2/117 (2)**
Bilan clinique à l'admission				
Changement de couloir de PC, n (%)	15/28 (54)	16/23 (70)	33/66 (50)	**64/117 (55)**
Fontanelle antérieure bombée, n (%)	18/28 (64)	16/23 (70)	30/66 (45)	**64/117 (55)**
Troubles hémodynamiques, n (%)	17/28 (62)	6/23 (26)	25/66 (38)	**48/117 (41)**
Convulsions, n (%)	17/28 (61)	9/23 (39)	35/66 (53)	**61/117 (52)**
Glasgow à l'admission, Moyenne (ET)	10.8 (4.2)	11.1 (4.4)	10.5 (3.7)	**10.7 (3.9)**
Déficit moteur, n (%)	2/28 (7)	2/23 (9)	5/66 (8)	**9/117 (8)**
HTIC				
Anomalie pupillaires, n (%)	7/28 (25)	8/23 (35)	22/66 (33)	**37/117 (32)**
Triade de Cushing, n (%)	5/28 (18)	1/23 (4)	12/66 (18)	**18/117 (15)**
Malaise grave, n (%)	18/28 (64)	10/23(43)	33/66 (50)	**61/117 (52)**
Manœuvre de réanimation, n (%)	13/28 (46)	8/23 (35)	26/66 (39)	**47/117 (40)**
ACR, n (%)	3/28 (11)	4/23 (17)	5/66 (8)	**12/117 (10)**
Impact crânien visible, n (%)	2/28 (7)	0/23 (0)	6/66 (9)	**8/117 (7)**
Autre lésion cutanée de maltraitance, n (%)	10/28 (36)	9/23 (39)	21/66 (32)	**40/117 (34)**
Bilan paraclinique initial				
Anémie (Hb <10g/L), n (%)	24/28 (86)	14/23 (61)	48/66 (73)	**86/117 (74)**
DTC anormaux à l'admission (IP<1.2), n(%)	22/27 (81)	6/10 (60)	48/60 (80)	**76/97 (78)**
Hémorragie rétinienne, n (%)	21/28 (75)	15/23 (65)	56/66 (85)	**92/117 (79)**
EEG anormal à l'admission, n (%)	25/26 (96)	16/22 (72)	54/65 (83)	**95/113 (84)**
Lésions osseuses associées, n (%)	10/28 (36)	6/23 (26)	21/66 (32)	**37/117 (32)**
Echographie abdominale anormale, n (%)	2/13 (15)	2/7 (29)	2/27 (7)	**7/47(15)**
Délais de prise en charge par rapport au début des symptômes (jour), Moyenne (ET)	1.4 (5.6)	2.0 (1.8)	1.36 (4.6)	**1.23 (4.5)**
Donnée d'imagerie initiale				
HSD, n (%)	28/28 (100)	20/23 (87)	64/66 (97)	**112/117 (96)**
Diamètre HSD (mm), Moyenne (ET)	9.3 (4.5)	8.2 (4.5)	8.9 (9.1)	**8.9 (7.4)**
Fracture du crâne, n (%)	3/28 (11)	1/23 (4)	9/66 (14)	**13/117 (11)**
HSA, n (%)	17/28 (61)	14/23 (61)	37/66 (56)	**68/117 (58)**

HED, n (%)	0/28 (0)	1/23 (4)	2/66 (3)	**3/117 (3)**
Ruptures des veines pont, n (%)	24/28 (86)	19/23 (83)	37/66 (56)	**80/117 (68)**
Prise en charge thérapeutique				
Présence HTIC, n (%)	25/28 (89)	17/23 (73)	51/66 (77)	**93/117 (79)**
Ventilation invasive, n (%)	22/28 (79)	12/23 (52)	36/66 (55)	**70/117 (60)**
Diagnostic différentiel, n (%)	0/28 (0)	2/23 (9)	3/66 (5)	**5/117 (4)**
Devenir				
Durée d'hospitalisation en réanimation, Moyenne (ET)	14.1 (7.2)	8.9 (7.1)	8.1 (5.2)	**9.7 (6.5)**
Durée de ventilation invasive (jour), Moyenne (ET)	5.1 (5.4)	3.4 (5.5)	3.6 (4.3)	**3.9 (4.8)**
Durée d'hospitalisation totale, Moyenne (ET)	32.8 (14.5)	21.1 (14.8)	18.2 (9.2)	**22.1 (13.3)**
Décès, n (%)	0/28 (0%)	4/23(17%)	5/66 (8%)	**9/117(8%**

N indique le nombre de données disponibles. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et les pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par les moyennes et les écarts types.

HTIC : hypertension intracrânienne, ACR : arrêt cardio respiratoire, DTC : doppler transcrânien, HSD : hématome sous dural, HSA : hémorragie sous arachnoïdienne, HED : hématome extra dural, EEG : électro encéphalogramme , Hb : hémoglobine

Dans notre cohorte, 23 enfants (20%) présentaient un polyhandicap lors du suivi à 2 ans. Les différentes séquelles sont détaillées dans le tableau 3.

Tableau 3 – Suivi de l'enfant

	Centre 1	Centre 2	Centre 3	Total
Vivant polyhandicapé, n (%)	6/28 (21)	4/23 (17)	13/66 (20)	**23/117 (20)**
Suivi neuro pédiatrique, n (%)	25/28 (89)	17/19 (89)	54/61 (88)	**96/108 (88)**
Age lors de la première consultation (mois), Moyenne (ET)	8.4 (3.5)	6.5 (1.9)	6.3 (2.7)	**6.9 (2.9)**
Suivi neurochirurgical, n (%)	23/28 (82)	9/19(48)	42/61 (69)	**74/108 (68)**
Rééducation, n (%)	14/28 (50)	9/19 (48)	26/61 (43)	**49/108 (45)**
Kinésithérapie, n (%)	17/28 (61)	11/19 (55)	27/61 (44)	**55/108 (51)**
Séquelle neurosensorielle				
Déficit moteur, n (%)	4/28 (15)	7/19 (37)	17/61 (28)	**28/108 (26)**
Microcéphalie, n (%)	0/28 (0)	3/19 (16)	1/61 (2)	**4/108 (4)**
Epilepsie, n (%)	11/28 (40)	8/19 (16)	15/61 (25)	**34/108 (31)**
Retard de développement psychomoteur, n (%)	11/28 (40)	6/19 (32)	21/61 (25)	**38/108 (35)**
Trouble du comportement, n (%)	11/28 (40)	8/19 (42)	17/61 (28)	**36/108 (33)**
Age de l'acquisition de la marche (mois), Moyenne (ET)	15.8 (2.1)	16.6 (3.3)	19.7 (9.4)	**17.3 (5.8)**
Séquelles visuelles, n (%)	13/28 (46)	6/19 (32)	21/61 (28)	**40/108 (37)**
Cécité, n (%)	0/13 (0)	2/6 (33)	0/21 (0)	**2/40(5)**
Amblyopie, n (%)	5/13 (38)	1/6(17)	9/21 (43)	**15/40 (37)**
Strabisme, n (%)	8/13 (62)	3/6 (50)	12/21 (57)	**23/40 (57)**
Age de la dernière consultation (mois), Moyenne (ET)	24.6 (16.2)	26.9 (24.5)	35.6 (24.7)	**31.1 (23.1)**

N indique le nombre de données disponibles. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et les pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par les moyennes et les écarts types.

Lors de l'hospitalisation, une réunion de concertation pluridisciplinaire (n=117, 100%) et une expertise médico-légale (n=117, 100%) ont été demandés. (Tableau 4)

Une ordonnance de placement provisoire a été mise en place pour 72% des enfants (n=77).

Le principal lieu de placement était la pouponnière avec une durée moyenne de placement de 11.1 mois (ET 17.7).

Après le jugement, 47% des enfants restaient en pouponnière (n=37).

Sur le plan judicaire, la personne responsable du TCNA n'a pas été identifiée dans 71% des cas (n=75) avec un non-lieu prononcé. Le père était responsable du secouement dans 16% des cas (n=17).

Enfin, l'analyse des registres de morts inattendues des nourrissons de Grenoble et Saint-Etienne a mis en évidence que depuis 2012 sur les 70 autopsies réalisées, 7 retrouvaient un décès par TCNA (10%).

Tableau 4 – Données médico-légales

	Centre 1	**Centre 2**	**Centre 3**	**Total**
OPP, n (%)	17/28 (61)	15/17 (88)	45/61(73)	**77/106 (72)**
Lieu de placement				
Pouponnière, n (%°)	13/17 (76)	4/15 (27)	21/45 (47)	**38/77 (49)**
Famille d'accueil, n (%)	1/17 (6)	4/15 (27)	2/45 (5)	**7/77 (9)**
Autre, n (%)	3/17 (17)	7/15 (46)	22/45 (49)	**32/77 (41)**
Durée de placement (mois), Moyenne (ET)	6.1 (8.1)	15.1 (17.2)	14.3 (23.9)	**11.1 (17.7)**
Restriction de visite, n (%)	11/22 (50)	13/19 (68)	28/61 (46)	**52/102 (49)**
Déchéance de l'autorité parentale, n (%)	0/28 (0)	0/23 (0)	0/66 (0)	**0/117**
Lieu de vie après le premier placement				
Domicile des parents, n (%)	2/8 (25)	7/23 (30)	8/47 (17)	**17/78 (21)**
Pouponnière, n (%)	3/8 (38)	4/23 (17)	30/47 (63)	**37/78 (47)**
Famille d'accueil, n (%)	2/8 (25)	4/23 (17)	3/47 (6)	**9/78 (11)**
IME, n (%)	1/8 (12)	8/23 (35)	6/47 (13)	**15/78 (19)**

N indique le nombre de données disponibles. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et les pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par les moyennes et les écarts types.

OPP : ordonnance de placement provisoire, IME : institut medico-éducatif

B) Analyse des facteurs pronostiques

a. Analyse univariée

A la sortie d'hospitalisation :

En analyse univariée, les facteurs de risque de présenter un mauvais devenir neurologique à la sortie d'hospitalisation étaient la présence à l'admission d'un arrêt cardio-respiratoire ($p<0.001$), de troubles hémodynamiques ($p<0.001$), d'anomalies pupillaires($p<0.001$), d'HTIC ($p=0.002$) et d'hémorragies rétiniennes ($p=0.04$) à l'admission (Tableau 5). La présence à l'imagerie cérébrale d'une atrophie cérébrale secondaire ($p<0.001$), de lésions d'ischémie ($p<0.001$), d'un œdème cérébral ($p<0.001$) ou d'un engagement cérébral ($p<0.001$) étaient également des facteurs de mauvais pronostics. Les nourrissons ayant eu une ventilation invasive au cours de l'hospitalisation ont un devenir neurologique plus sombre ($p<0.001$).

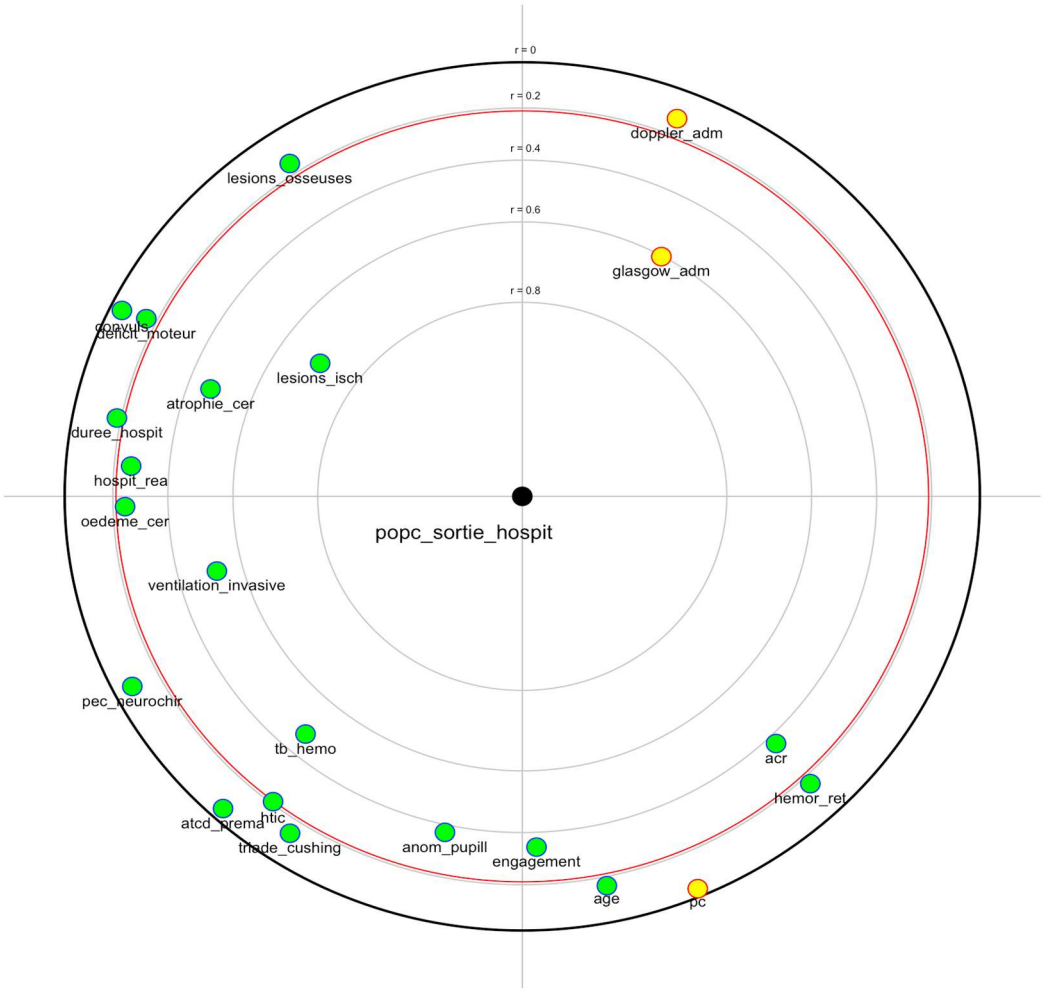
Il existe une corrélation significative entre le score de Glasgow et le POPC à la sortie d'hospitalisation (Figure 3).

A 2 ans de l'admission en réanimation :

A deux ans, les facteurs de risque étaient la présence d'un arrêt cardio-respiratoire, de trouble d'hémodynamique, d'anomalie pupillaire, d'HTIC, d'un score de Glasgow bas, d'atrophie cérébrale, d'ischémie cérébrale, d'un engagement cérébral d'un œdème cérébral, et la nécessité d'une ventilation invasive ($p<0.05$).

La présence d'hémorragies rétiniennes n'est pas significativement liée au score POPC à 2 ans ($p=0.085$) alors que celui-ci était significativement corrélé au POPC à la sortie d'hospitalisation. L'ensemble des facteurs de risque de mauvaise évolution neurologique sont représentés sur la figure 2.

Figure 2 – Analyse en composante principale focalisée : facteurs de risque initiaux cliniques et paracliniques associés à un mauvais devenir neurologique défini par le score POPC à la sortie d'hospitalisation



Le cercle rouge représente la limite de significativité (r=0.2). Plus une variable est proche du centre du cercle plus elle est statistiquement corrélée au POPC.

Les variables notées en vert évoluent dans le même sens que le POPC, les variables en jaunes évoluent en sens inverse.

L'analyse en composante principale focalisée permet aussi de mesurer le degré d'association entre les variables. En effet, plus les variables sont proches sur le cercle, plus elles sont associées.

b. Analyse multivariée

Après analyse multivariée avec ajustement sur les facteurs de confusion (qui sont des caractéristiques de gravités initiales), les variables associées à un mauvais devenir neurologique à la sortie d'hospitalisation sont les suivantes :

- La présence d'un arrêt cardio respiratoire ($p<0.001$), un score de Glasgow bas ($p<0.001$),

- La présence à l'imagerie d'une ischémie cérébrale ($p<0.001$), d'une atrophie cérébrale ($p<0.001$),
- La nécessité d'une ventilation invasive ($p= 0.027$).

Les variables associées à un mauvais devenir neurologique à 2 ans sont un score de Glasgow bas ($p=0.004$), le recourt à une intervention neurochirurgicale ($p=0.005$), la présence à l'imagerie une ischémie cérébrale ($p<0.001$) ou d'une atrophie ($p=0.020$).

Après analyse selon le modèle hiérarchique, seule la présence d'un arrêt cardio- respiratoire et le score de Glasgow bas ressortent comme des facteurs de mauvais pronostic.

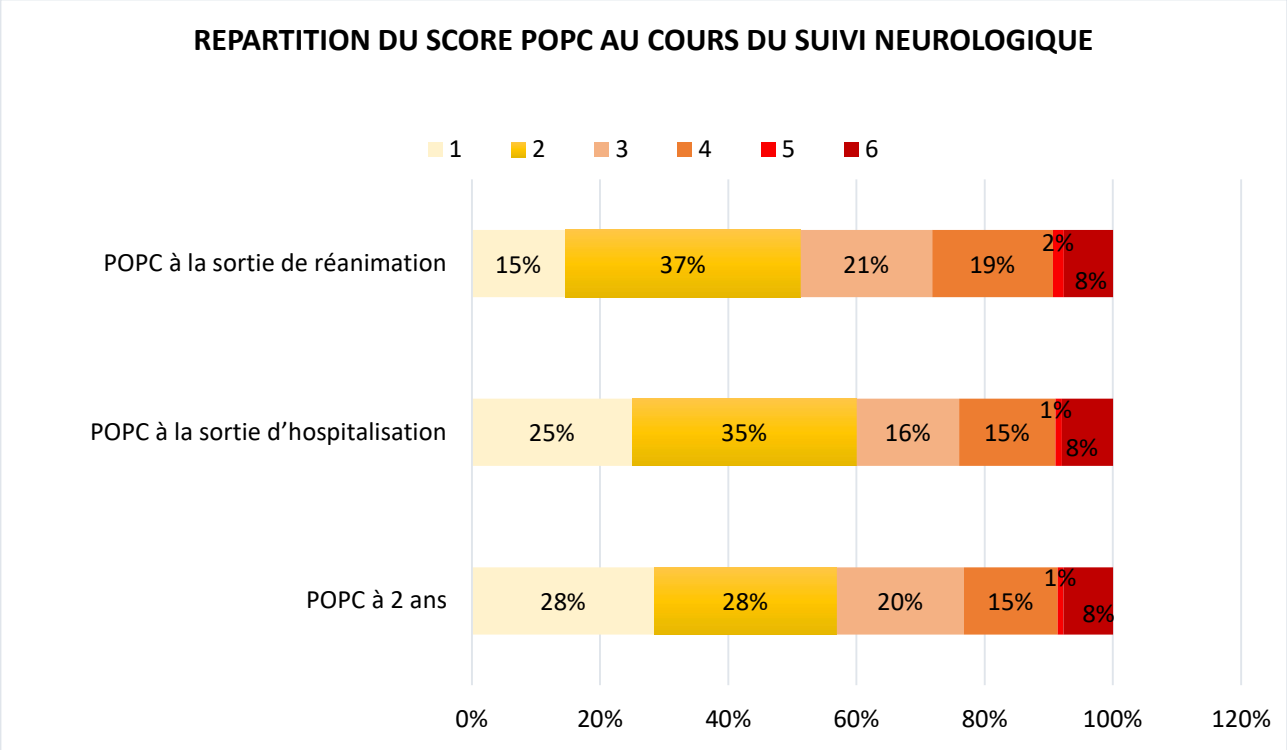
Tableau 5 – Facteurs pronostiques initiaux cliniques et paracliniques associés à un mauvais devenir neurologique défini par le score POPC à la sortie d'hospitalisation et à 2 ans (Test de student)

Variables qualitatives / quantitatives	A la sortie d'hospitalisation				Lors du suivi à 2 ans			
	Oui/Non	**Score moyen POPC à la sortie d'hospitalisation** Moyenne (écart type)	**P valeur univariée**	**P valeur multivariée**	**Oui/Non**	**Score moyen POPC à 2 ans** moyenne (écart type)	**P valeur univariée**	**P valeur multivariée**
Antécédent de prématurité	Oui n=19	2.68(1.42)	0.670	0.715	Oui n=19	2.58 (1.39)	0.455	0.639
	Non n=98	2.53 (1.44)			Non n=93	2.31 (1.42)		
Age du TCNA (en mois)			0.779				0.668	
Examen clinique à l'admission :								
Arrêt cardio-respiratoire	Oui n=12	4.75(1.86)	**<0.001**	**<0.001**	Oui n=11	4.55 (2.07)	**<0.001**	0.197
	Non n=105	2.30 (1.14)			Non n=101	2.12 (1.10)		
Trouble Hémodynamique	Oui n=48	3.42 (1.60)	**<0.001**	0.815	Oui n=47	3.11 (1.64)	**<0.001**	0.382
	Non n=69	1.96 (0.915)			Non n=65	1.82 (0.900)		
Convulsions	Oui n=61	2.67(1.17)	0.359	0.776	Oui n=60	2.45 (1.10)	0.458	0.787
	Non n=56	2.43 (1.67)			Non n=52	2.25 (1.71)		
Déficit moteur	Oui n=9	3.00(1.22)	0.334	0.170	Oui n=9	2.44 (1.24)		0.796
	Non n=108	2.52 (1.44)			Non n=103	2.35 (1.43)	0.848	
Anomalie pupillaire	Oui n=37	3.49 (1.71)	**<0.001**	0.254	Oui n=34	3.38 (1.72)	**<0.001**	0.184
	Non n=80	2.13 (1.04)			Non n=78	1.91 (0.969)		
Triade de Cushing	Oui n=18	2.89 (1.37)	0.284	0.524	Oui n=18	2.61 (1.42)	0.408	0.477
	Non n=99	2.49 (1.44)			Non n=94	2.31 (1.41)		
Hypertension intra crânienne	Oui n=93	2.76 (1.47)	**0.002**	0.428	Oui n=89	2.53 (1.48)		0.217
	Non n=24	1.75 (0.897)			Non n=23	1.70 (0.876)	**0.011**	
Lésion osseuse associée	Oui n=37	2.84 (1.36)	0.147	0.212	Oui n=37	2.57 (1.39)		0.395
	Non n=80	2.42 (1.45)			Non n=75	2.25 (1.42)	0.270	
Glasgow à l'admission			**<0.001**	**<0.001**			**<0.001**	**0.004**
Résultats des examens paraclinique								
Hémorragie rétinienne	Oui n=92	2.70(1.50)	**0.041**	0.319	Oui n=88	2.48 (1.48)	0.085	0.427
	Non n=25	2.04 (0.978)			Non n=24	1.92 (1.06)		
Doppler trans crânien à l'admission	Normal n=23	2.22 (1.09)	0.100	0.296	Normal n=21	1.95 (1.07)	0.076	0.871
	Anormal n=74	2.77 (1.48)			Anormal n=71	2.56 (1.44)		
Engagement cérébral	Oui n=10	3.60 (1.58)	**0.015**	0.087	Oui n=10	3.30 (1.77)	**0.026**	0.165
	Non n= 107	2.46 (1.38)			Non n=102	2.26 (1.35)		
Œdème cérébral	Oui n=46	3.13 (1.69)	**<0.001**	0.207	Oui n=43	2.86 (1.74)	**0.003**	0.327
	Non n=71	2.18 (1.09)			Non n=69	2.04 (1.06)		
Lésion ischémique	Oui n=45	3.67 (1.35)	**<0.001**	**<0.001**	Oui n=44	3.32 (1.41)	**<0.001**	**<0.001**
	Non n=72	1.86(0.969)			Non n=68	1.74 (1.02)		
Atrophie cérébrale secondaire	Oui n=32	3.53 (1.05)	**<0.001**	**<0.001**	Oui n=31	3.06 (1.12)	**<0.001**	**0.020**
	Non n=85	2.19 (1.38)			Non n=81	2.09 (1.42)		
Prise en charge initiale								
Prise en charge neurochirurgicale	Oui n=73	2.64 (1.18)	0.392	0.212	Oui n=72	2.39 (1.21)	0.751	**0.005**
	Non n=44	2.41 (1.77)			Non n=40	2.30 (1.74)		
Ventilation invasive	Oui n=70	3.20 (1.46)		**0.027**	Oui n=68	2.91 (1.50)	**<0.001**	0.169
	Non n=47	1.60 (0.614)	**<0.001**		Non n=44	1.50 (0.629)		
Durée totale d'hospitalisation			0.082				0.395	

N indique le nombre de données disponibles. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et les pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par les moyennes et les écarts types. Le score POPC est exprimé en moyenne et en écart type.

c. Répartition du score POPC au cours du suivi neurologique

Figure 3 – Répartition du score POPC au cours du suivi neurologique



Dans notre étude, 52% des enfants ont un POPC à la sortie de réanimation inférieur ou égale à 2. Au cours du suivi, on remarque que le POPC à la sortie d'hospitalisation est inférieur ou égale à 2 chez 60% d'entre eux et chez 56% des enfants lors du suivi à 2 ans.

Pour les enfants ayant un POPC > 2 à la sortie de réanimation il semblerait que malgré une amélioration transitoire entre la sortie de réanimation et la sortie d'hospitalisation, le POPC à la sortie de réanimation reste représentatif du devenir neuro développemental à 2 ans.

Figure 4 – Évolution du score POPC à la sortie d'hospitalisation selon le score de Glasgow

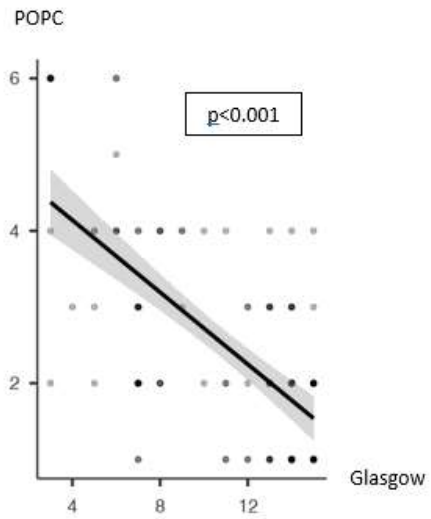


Tableau 6 – Etude de la corrélation entre le POPC à 2 ans selon le placement et la durée du placement

Variable	Oui/Non	Score moyen POPC à 2 ans	P valeur univariée	P valeur multivariée
Placement	Oui n=74 Non n= 31	2.27 (1.11) 2.03 (1.40)	0.358	0.333
Durée du placement (en mois)	Coefficient de corrélation de 0.462		**<0.001**	**0.003**

N indique le nombre de données disponibles. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et les pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par les moyennes et les écarts types.

En ce qui concerne le placement, d'après le tableau 6, celui-ci n'influence pas significativement le POPC à 2 ans (p>0.001). Cependant, la durée de placement est corrélée à 46% (r=0.462) avec le POPC à 2 ans.

Discussion

A) Principaux résultats

Nous présentons ici une des premières études européennes analysant les facteurs pronostiques du devenir médical, social et judicaire des enfants victimes de TCNA. Nous avons montré que les séquelles neurologiques des TCNA sont fréquentes et variées tant sur le plan moteur que psycho-développemental ou encore ophtalmologique, sur le court et le long terme.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence des éléments associés à un pronostic neurologique sévère. Les deux facteurs pronostiques majeurs sont la présence d'un arrêt cardio-respiratoire et d'un score de Glasgow bas à l'admission en réanimation.

B) Comparaison aux autres études de la littérature

Les articles traitant des séquelles après un TCNA sont hétérogènes tant par la durée de suivi des patients (d'un mois à dix ans), que sur la gravité initiale de la population étudiée. Ils diffèrent également par les méthodes et les critères d'évaluation clinique. Le nombre de patients inclus dans ces études est généralement limité du fait du suivi long avec des taux de perdu de vue très élevés. (8,9,4,5)

a. Séquelle neuro à court, moyen et long terme :

Concernant le devenir à court terme post TCNA, nous avons mis en évidence dans notre cohorte qu'au bout de deux ans de suivi, 20% des enfants (n=23) sont vivants mais polyhandicapés. Les principales séquelles neurologiques que nous avons retrouvées étaient un déficit moteur (n=28, 26%), une épilepsie (n=34, 31%), un retard de développement psychomoteur (n=38, 35%) et des troubles du comportement (n=36, 33%). Sur le plan ophtalmologique, 37% (n=40) des nourrissons souffraient de séquelles visuelles. Ces résultats rejoignent une revue de la littérature incluant 837 enfants (10,11,4) dans laquelle il est décrit

qu'à court terme, 5% des enfants sont en état végétatif, 34% ont un handicap sévère, 25% ont un handicap modéré et seulement 13% d'entre eux ont une évolution favorable.

Peu d'études ont étudié le devenir à long terme de ces enfants compte tenu du nombre important de perdus de vue, variant de 48 à 80% à 5 ans post TCNA. (9,5,4,12)

Ces résultats sont en adéquation avec les nôtres puisque l'âge de la dernière consultation de suivi est en moyenne de 30 mois (ET=23.1), ce qui est insuffisant sachant l'apparition secondaire des séquelles à plus long terme.

Comme dans notre étude, les conséquences du traumatisme crânien à long terme (5 ans) concernent principalement la motricité, la vision, la cognition et le comportement. (5,8,9,13,14,15,16,4,10,17,14,18)

Antonetti 2018 (5) décrit que chez les enfants suivis depuis plus de 5 ans, seuls 8% à 32% d'entre eux ont un développement favorable.

La cognition est souvent la plus gravement touchée mais cela n'apparait que vers l'âge de 4 ans lorsque les normes d'intelligence standardisées et la cognition sont évaluables. (19,20,12,8)

Les troubles du comportement n'apparaissent souvent qu'entre la deuxième et la troisième année de vie. Ils sont probablement liés à une combinaison de lésions du lobe frontal, de déficits du langage et de facteurs environnementaux. (15,19,21,9,12)

b. Facteurs pronostiques du devenir neurologique :

La connaissance précoce des facteurs pronostiques est primordiale puisqu'elle aidera les cliniciens à identifier les enfants nécessitant une surveillance plus étroite. (8)

Dans la littérature, plusieurs études retrouvent les mêmes facteurs de mauvais pronostic que notre étude à savoir : un score de Glasgow faible <8, une durée prolongée de coma, la nécessité d'une intubation ou d'une réanimation cardio pulmonaire, la présence d'HTIC,

d'hémorragies rétiniennes étendues et de lésions cérébrales diffuses (atrophie sévère, ischémie, œdème cérébrale diffus, HSA, lésions parenchymateuse, lésions du tronc cérébrale, lésions axonale diffuses). (13,2,15,22,20,17,23,8,10,9,21,4,19,24,25)

Il s'agit de facteurs cliniques et paracliniques associés à la gravité du traumatisme crânien. En effet, la présence d'une difficulté respiratoire ou d'un ACR à l'admission peuvent entrainer des lésions cérébrales hypoxiques diffuses ce qui peut expliquer leur relation prédictive avec le neurodéveloppement.

La localisation des lésions cérébrales semble aussi avoir son importance, Talvik 2007 (16) montre que lorsqu'elles sont situées au niveau des noyaux gris centraux, du thalamus ou du tronc cérébral, elles sont associées à un plus mauvais devenir neurodéveloppemental.

Dans une étude récente, Badger 2020 (8) décrit comme facteurs prédisant un moins bon devenir neurodéveloppemental : une admission en USI (OR 49.2), une durée d'hospitalisation longue (OR 1.1), un séjour en réanimation long (OR 1.3), une prise en charge neurochirurgicale (OR 5.6) et un délai de prise en charge long (OR 3.9). Tous ces facteurs ne sont pas ressortis comme significatifs dans notre étude. Cependant, ils sont également associés à la gravité/sévérité clinique du traumatisme crânien.

Certaines études ont mis en évidence des facteurs démographiques et environnementaux associés à un risque plus élevé de TCNA et indicateurs de mauvais pronostic. En effet, le jeune âge (<6 mois) au moment du traumatisme, le sexe masculin, l'instabilité familiale, le faible niveau intellectuel, éducatif et socioéconomique des parents et la prématurité semblent être des facteurs de risque de TCNA. (17,25,10,24,21). Cependant, ces résultats sont controversés et ne sont pas partagés par tous les auteurs. (2,15,20)

Finalement, les résultats cognitifs et comportementaux sont certainement expliqués par une combinaison de conséquences de la lésion cérébrale précoce, des facteurs psychologiques et de l'environnement familial général dans lequel les enfants ont grandi. Un environnement

familial délétère influence le développement neurocognitif de l'enfant. La combinaison d'un statut socioéconomique plus faible et d'un manque de suivi pourrait avoir une influence négative sur les résultats à long terme de ces enfants. (21,9,24)

c. Devenir social et judiciaire

Dans la littérature médicale, peu d'études s'intéressent au devenir social et judicaire des enfants victimes de TCNA. Une seule série de cas décrit les aveux d'origine médico-légale. Dans cette étude de (26) les tremblements étaient décrits comme extrêmement violents (100%) et répétés (55%) de 2 à 30 fois (moyenne :10) parce qu'ils arrêtaient les pleurs du nourrisson (62, 5%). Aucune corrélation n'a été trouvée entre les secousses répétées et l'intensité de l'HSD. L'auteur du TCNA était dans 45% des cas le père ou le beau-père, dans 27% des cas la mère, et dans 21% la nourrice. Actuellement, seul 10.6% des enfants ont eu une indemnisation financière pour le préjudice. (4)

C) Perspectives futures

a. Prévention

Les TCNA sont une cause de mort traumatique et d'handicap acquis de l'enfant. Il existe un enjeu de santé publique quant à la prévention de ce syndrome lié à la gestion des pleurs du nourrisson. Une prévention primaire par une information des parents dès la sortie de la maternité pourrait être réalisée en France dans le but de diminuer l'incidence des TCNA.(9,3)

b. Prise en charge

Il existe une réelle nécessité d'orienter ces enfants vers un réseau de suivi adapté, multidisciplinaire, standardisé qui permettrait d'améliorer leur pronostic neurologique. Ce suivi systématique standardisé régional pourra être possible en raison de la création depuis 2019 d'un groupe de travail sur les enfants atteints de TCNA avec réunions pluriannuelles regroupant des personnes de différents milieux (judiciaire, médical, paramédical…). A terme, un suivi multidisciplinaire de ces patients permettra une meilleure prise en charge globale et donc, à

long terme, une baisse des déficits, une meilleure insertion sociale, une meilleure indemnisation pour le préjudice subit et des coûts de prises en charge sociétales moins élevés.

c. Limite et avantage de l'étude

Notre étude présente un certain nombre d'avantages. En effet, très peu d'études dans la littérature étudient à la fois les facteurs pronostiques et le devenir social et judicaire des enfants victimes de TCNA. De plus, nous avons réalisé une importante cohorte multicentrique régionale sur 8 ans avec peu de perdu de vue (n=19, 16%). Nous avons utilisé une analyse en composante principale focalisée qui est une méthode statistique innovante encore peu connue. Un des points forts de notre étude est l'analyse multivariée et hiérarchique avec ajustement sur les principaux facteurs de confusion afin de limiter les biais et l'inflation du risque alpha.

Cependant, notre étude présente quelques limites. Le POPC n'est pas un score fin pour définir les séquelles neurologiques mais il s'agit d'un score pragmatique facile d'utilisation en réanimation pédiatrique. Notre étude multicentrique à révélé des prises en charge hétérogènes entre les différents CHU inclus dans l'étude. Le caractère rétrospectif de l'étude nous a également exposé à des données manquantes lors du recueil de données. Les patients inclus dans cette étude font partie des TCNA les plus graves puisqu'ils sont tous admis en réanimation pédiatrique ou USC. Ceci constitue un biais de sélection. La présence de facteurs de confusions rend difficile à déterminer si le retard de développement résulte du TCNA ou de l'environnement pré ou post-traumatisme crânien. Les facteurs indicatifs de lésions cérébrales graves sont ceux associés à un moins bon devenir neurologique dans notre étude. La durée moyenne de suivi de 2 ans est insuffisante pour analyser le suivi neurodéveloppemental à long terme. Il serait nécessaire d'étudier un plus grand groupe de nourrissons à l'aide d'une recherche longitudinale prospective.

Conclusion

Les TCNA sont associés à un risque majeur de séquelles à court et long terme (visuelles, neurologique, cognitive et comportementale).

Nous avons mis en évidence dans notre étude qu'un arrêt cardio-respiratoire ou un Glasgow bas à l'admission constituent deux facteurs pronostiques majeurs du devenir neurologique. Par conséquent, un suivi systématique et prolongé est indispensable. La création d'un réseau de suivi pluridisciplinaire national (médical, paramédical, social et judicaire) pourrait être proposé pour ces nourrissons afin de dépister au plus tôt leurs difficultés neurologiques et surtout cognitives et ainsi mettre en place précocement les aides scolaires, rééducatives et sociales adaptées.

Enfin, une étude prospective et de grande ampleur serait nécessaire afin d'évaluer le pronostic global de cette population.

Bibliographie

1. Mian M, Shah J, Dalpiaz A, Schwamb R, Miao Y, Warren K, et al. Shaken Baby Syndrome: a review. Fetal Pediatr Pathol. juin 2015;34(3):169-75.

2. Vinchon M. Shaken baby syndrome: what certainty do we have? Childs Nerv Syst. oct 2017;33(10):1727-33.

3. HAS / Service des bonnes pratiques professionnelles / SOFMER / Juillet 2017 C. Haute Autorité de santé. 2017;46.

4. Lind K, Toure H, Brugel D, Meyer P, Laurent-Vannier A, Chevignard M. Extended follow-up of neurological, cognitive, behavioral and academic outcomes after severe abusive head trauma. Child Abuse Negl. janv 2016;51:358-67.

5. Antonietti J, Resseguier N, Dubus J-C, Scavarda D, Girard N, Chabrol B, et al. The medical and social outcome in 2016 of infants who were victims of shaken baby syndrome between 2005 and 2013. Arch Pédiatrie. janv 2019;26(1):21-9.

6. Caffey J. On the Theory and Practice of Shaking Infants: Its Potential Residual Effects of Permanent Brain Damage and Mental Retardation. Am J Dis Child. 1 août 1972;124(2):161.

7. Fiser DH, Long N, Roberson PK, Hefley G, Zolten K, Brodie-Fowler M. Relationship of Pediatric Overall Performance Category and Pediatric Cerebral Performance Category scores at pediatric intensive care unit discharge with outcome measures collected at hospital discharge and 1- and 6-month follow-up assessments: Crit Care Med. juill 2000;28(7):2616-20.

8. Badger S, Waugh M-C, Hancock J, Marks S, Oakley K. Short term outcomes of children with abusive head trauma two years post injury: A retrospective study. :17.

9. Chevignard MP, Lind K. Long-term outcome of abusive head trauma. Pediatr Radiol. 2014;11.

10. Barlow KM, Minns RA. Annual incidence of shaken impact syndrome in young children. :2.

11. Paget L-M. LES ENFANTS VICTIMES DE TRAUMATISMES CRÂNIENS INFLIGÉS PAR SECOUEMENT HOSPITALISÉS : ANALYSE EXPLORATOIRE DES DONNÉES DU PMSI / CHILDREN HOSPITALIZED FOLLOWING TRAUMATIC BRAIN INJURY FROM SHAKING: AN EXPLORATORY ANALYSIS OF PMSI DATA. :8.

12. Catroppa C, Godfrey C, Rosenfeld JV, Hearps SSJC, Anderson VA. Functional Recovery Ten Years after Pediatric Traumatic Brain Injury: Outcomes and Predictors. J Neurotrauma. nov 2012;29(16):2539-47.

13. Jayawant S, Parr J. Outcome following subdural haemorrhages in infancy. Arch Dis Child. 1 avr 2007;92(4):343-7.

14. Makaroff KL, Putnam FW. Outcomes of infants and children with inflicted traumatic brain injury. Dev Med Child Neurol [Internet]. juill 2003 [cité 12 avr 2021];45(07). Disponible sur: http://doi.wiley.com/10.1017/S0012162203000926

15. Barlow KM. Late Neurologic and Cognitive Sequelae of Inflicted Traumatic Brain Injury in Infancy. PEDIATRICS. 1 août 2005;116(2):e174-85.

16. Talvik I, Männamaa M, Jüri P, Leito K, Põder H, Hämarik M, et al. Outcome of infants with inflicted traumatic brain injury (shaken baby syndrome) in Estonia. Acta Paediatr. août 2007;96(8):1164-8.

17. Barlow K, Thompson E, Johnson D, Minns RA. The neurological outcome of non-accidental head injury. :9.

18. Stipanicic A, Nolin P, Fortin G, Gobeil M-F. Comparative study of the cognitive sequelae of school-aged victims of Shaken Baby Syndrome. Child Abuse Negl. mars 2008;32(3):415-28.

19. Bonnier C, Nassogne M-C, Evrard P. OUTCOME AND PROGNOSIS OF WHIPLASH SHAKEN INFANT SYNDROME; LATE CONSEQUENCES AFTER A SYMPTOM-FREE INTERVAL. Dev Med Child Neurol. 12 nov 2008;37(11):943-56.

20. Rhine T, Wade SL, Makoroff KL, Cassedy A, Michaud LJ. Clinical predictors of outcome following inflicted traumatic brain injury in children. 2012;73(4):6.

21. Lind K, Laurent-Vannier A, Toure H, Brugel D-G, Chevignard M. « Le syndrome du bébé secoué : les séquelles ? ». Arch Pédiatrie. avr 2013;20(4):446-8.

22. Bonnier C, Nassogne M-C, Saint-Martin C, Mesples B, Kadhim H, Sebire G. Neuroimaging of Intraparenchymal Lesions Predicts Outcome in Shaken Baby Syndrome. PEDIATRICS. 1 oct 2003;112(4):808-14.

23. Kelly P, John S, Vincent AL, Reed P. Abusive head trauma and accidental head injury: a 20-year comparative study of referrals to a hospital child protection team. Arch Dis Child. déc 2015;100(12):1123-30.

24. Keenan HT, Hooper SR, Wetherington CE, Nocera M, Runyan DK. Neurodevelopmental Consequences of Early Traumatic Brain Injury in 3-Year-Old Children. :10.

25. Wu A-L. Pediatric abusive head trauma in Taiwan: clinical characteristics and risk factors associated with mortality. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. :7.

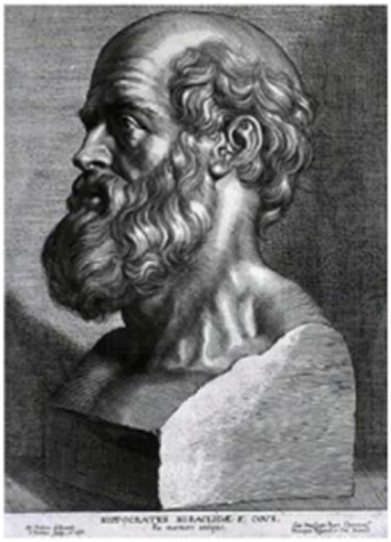
26. Scavarda D, Gabaudan C, Ughetto F, Lamy F, Imada V, Lena G, et al. Initial predictive factors of outcome in severe non-accidental head trauma in children. Childs Nerv Syst. nov 2010;26(11):1555-61.

Annexes

Tableau 7 – Matériel supplémentaire :

	Centre 1	Centre 2	Centre 3	Total
HSA, n (%)	17/28 (61)	14/23 (61)	37/66 (56)	**68/117 (58)**
Localisation				
Convexité, n (%)	3/17(18)	3/14 (21)	6/37 (17)	**12/68 (18)**
Faux du cerveau, n (%)	4/17 (23)	4/14 (28)	16/37 (43)	**24/68 (35)**
Tente du cervelet, n (%)	7/17 (41)	7/14 (50)	14/37 (37)	**28/68 (41)**
Fosse cérébrale postérieure, n (%)	3/17 (18)	0/14 (0)	1/37 (3)	**4/68 (6)**
HED, n (%)	0/28 (0)	1/23 (4)	2/66 (3)	**3/117 (3)**
Lésions de l'encéphale				
Hémorragie intra parenchymateuse, n (%)	12/28 (43)	9/23 (39)	11/66 (83)	**32/117 (27)**
Œdème cérébral, n (%)	19/28 (68)	13/23 (57)	14/66 (21)	**46/117 (39)**
Anoxo ischémie, n (%)	12/28 (43)	8/23 (35)	25/66 (38)	**45/117 (38)**
Engagement, n (%)	3/28 (11)	3/23 (13)	4/66 (6)	**10/117 (9)**
Rupture des veines ponts, n (%)	24/28 (86)	19/23 (83)	37/66 (56)	**80/117 (68)**
Atrophie cérébrale secondaire, n (%)	10/28 (36)	5/23 (22)	17/66 (26)	**32/117 (27)**
IRM médullaire, n (%)	28/28 (100)	7/23 (30)	52/66 (79)	**87/117 (74)**
Anormale, n (%)	8/28 (29)	1/7 (14)	3/52 (6)	**12/87 (14)**
Lésions rachidienne associées	3/28 (11)	0/7 (0)	1/52 (2)	**4/87 (5)**
Osmothérapie, n (%)	13/28 (46)	4/23 (17)	38/66 (57)	**55/117 (47)**
Monitoring PIC, n (%)	12/28 (43)	10/23 (43)	23/66 (35)	**45/117 (38)**
Convulsions				
Anticonvulsivant d'entretien, n (%)	24/28 (86)	7/23 (30)	53/66 (80)	**84/117 (71)**
Aucun, n (%)	4/28 (14)	16/23 (70)	13/66 (20)	**33/117 (28)**
Keppra, n (%)	20/28 (71)	2/23 (9)	30/66 (45)	**52/117 (44)**
Phenytoine, n (%)	0/28 (0)	0/23 (0)	0/66 (0)	**0/117 (0)**
Depakine, n (%)	3/28 (11)	4/23 (17)	17/66 (26)	**24/117 (20)**
Rivotril, n (%)	1/28 (3)	1/23 (4)	5/66 (7)	**7/117 (6)**
Anticonvulsivant d'EDM, n (%)	19/28 (68)	7/23 (30)	42/66 (64)	**68/117(58)**
Aucun, n (%)	9/28 (32)	16/23 (70)	24/66 (36)	**49/117(42)**
Prodilantin , n(%)	15/28 (53)	2/23 (9)	7/66 (11)	**24/117 (20)**
Gardénal, n (%)	4/28 (14)	5/23 (22)	22/66 (33)	**31/117 (26)**
Neurochirurgie, n (%)	23/28 (82)	15/23 (65)	52/66 (78)	**90/117(76)**
Ponction trans fontanellaire, n (%)	1/21 (5)	0/12 (0)	10/40 (25)	**11/90 (12)**
Drainage sous dural externe, n (%)	8/21 (38)	6/12 (50)	5/40(12)	**19/90 (21)**
Dérivation sous duro péritonéale, n (%)	6/21 (29)	7/12 (58)	30/40 (75)	**44/90 (48)**
Dérivation sous duro sous galéale, n (%)	2/21 (9)	0/12 (0)	0/40 (0)	**2/90 (2)**
Craniectomie, n (%)	1/21 (5)	1/12 (8%)	3/40 (7)	**5/90 (5)**
DVP, n (%)	1/21 (5)	1/12 (8)	2/40 (5)	**4/90 (4)**
DVE, n (%)	4/21 (19)	0/12 (0)	1/40 (2.5)	**5/90 (5)**

N indique le nombre de données disponibles. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et les pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites par les moyennes et les écarts types. HES : hématome extra dural, HSA : hémorragie sous arachnoïdienne, PIC : pression intra crânienne, DVE : dérivation ventriculaire externe, DVP : dérivation ventriculo péritonéale, EDM : état de mal convulsif



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THÈSE SOUTENUE PAR : Fanny REGEFFE

TITRE :

FACTEURS PRONOSTIQUES DU DEVENIR NEUROLOGIQUE DES ENFANTS ATTEINTS DE TRAUMATISME CRÂNIEN NON ACCIDENTEL (TCNA) : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE, MULTICENTRIQUE, DE COHORTE

CONCLUSION :

Les TCNA sont associés à un risque majeur de séquelles à court et long terme (visuelles, neurologique, cognitive et comportementale).

Nous avons mis en évidence dans notre étude qu'un arrêt cardio-respiratoire ou un Glasgow bas à l'admission constituent deux facteurs pronostiques majeurs du devenir neurologique. Par conséquent, un suivi systématique et prolongé est indispensable. La création d'un réseau de suivi pluridisciplinaire national (médical, paramédical, social et judicaire) pourrait être proposé pour ces nourrissons afin de dépister au plus tôt leurs difficultés neurologiques et surtout cognitives afin de mettre en place précocement les aides scolaires, rééducatives et sociales adaptées.

Enfin, une étude prospective et de grande ampleur serait nécessaire afin d'évaluer le pronostic global de cette population.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le : 04/06/2021

LE DOYEN

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Thierry DEBILLON