



[www.fondationparalysiecerebrale.org](http://www.fondationparalysiecerebrale.org) - Fondation reconnue d'utilité publique par décret du 4 juillet 2006

Depuis 2005 et la création de la Fondation Paralysie Cérébrale, destinée à donner plus d'ampleur à la recherche sur la paralysie cérébrale (PC) en France et en Europe, la compréhension des mécanismes de la PC ainsi que les pratiques ont beaucoup progressé. Ce n°27 des Cahiers de la Recherche, comme le suivant qui sera publié au printemps 2021, est consacré aux évolutions de la connaissance grâce à ces 15 dernières années de recherche.

### SOMMAIRE

1. De la paralysie cérébrale aux troubles du développement après lésion cérébrale précoce  
Dr Stéphane Chabrier
2. La prématurité, toujours un facteur de risque majeur de paralysie cérébrale  
Pr Stéphane Marret
3. Comment protéger le cerveau fragile ?  
Pr Olivier Baud
4. Saura-t-on un jour réparer le cerveau ?  
Pr Pierre Gressens
5. Améliorer diagnostic, pronostic et compréhension des mécanismes de la PC grâce à l'IRM  
Dr Lucie Hertz-Pannier
6. Favoriser la plasticité cérébrale des enfants par des interventions précoces ?  
Pr Mickaël Dinomais
7. Les registres de population, un enjeu pour la qualité des soins  
Dr Javier de la Cruz



### 1. De la paralysie cérébrale aux troubles du développement après lésion cérébrale précoce



#### INTERVIEW

#### Dr Stéphane Chabrier

Pédiatre, Médecine Physique  
et de Réadaptation  
CHU de Saint-Etienne

La définition de la paralysie cérébrale (PC) a évolué au cours du temps et continue d'alimenter des discussions. Le point avec le Dr Stéphane Chabrier, pédiatre.

#### Depuis quand la PC est-elle décrite ?

La PC est reconnue depuis environ 200 ans, même si on n'employait pas ce nom. Au début du 19<sup>e</sup> siècle, on parlait de paralysie congénitale (aujourd'hui on dirait congénitale) pour décrire cette forme de handicap.

Avec l'évolution de la médecine et des techniques, on a essayé d'en décrire la cause - la lésion - et le traitement, mais cela ne suffit pas.

On évolue aujourd'hui vers une approche plus globale, pas uniquement médicale mais également sociale : on replace la PC dans un contexte de vie et de développement. Elle est vue comme un trouble du

#### Avertissement

Ces Cahiers de la Recherche ont été écrits sur la base d'interviews téléphoniques réalisées pendant l'été 2020. Un grand merci à ces sept personnalités éminentes de la recherche sur la PC pour leur disponibilité.

## Les mots de la paralysie cérébrale à travers le temps

1827 - Jean-Baptiste Cazauvieilh, psychiatre, décrit la paralysie congéniale.

1834 - Claude François Lallemand, chirurgien, fait le lien entre les observations cliniques de Cazauvieilh et le résultat des autopsies qu'il mène sur des cerveaux.

1853 - William John Little, chirurgien, développe une expertise dans le traitement de déformations orthopédiques. Il identifie des formes de paralysie comme résultant de lésions cérébrales causées notamment par les naissances prématurées. On donnera son nom (syndrome de Little) à une forme de PC bilatérale dans les années 1960.

1877 - Pierre Marie, neurologue, décrit l'hémiplégie spasmodique infantile.

1888 - Sir William Osler contribue lors de conférences à répandre le terme de paralysie cérébrale. Les années suivantes, Sigmund Freud publie ses travaux sur la paralysie cérébrale infantile et en propose une des premières descriptions, incluant notamment les troubles associés à la paralysie.

Années 1950 - Guy Tardieu propose le nom d'infirmité motrice cérébrale (IMC) pour décrire des troubles majoritairement moteurs résultant d'une lésion cérébrale précoce non évolutive.

1964 - Martin Bax décrit la PC comme un trouble du mouvement et de la posture résultant d'une lésion dans le cerveau immature.

Jusqu'aux années 2000, la lésion cérébrale précoce domine les définitions. Mais les progrès en imagerie cérébrale, en neurologie et l'évolution des notions de santé et de handicap dans les travaux de l'OMS font émerger le besoin d'une approche plus globale, et pas uniquement médicale, des besoins de la personne (Peter Rosenbaum, notamment).

2007 - L'ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) établit que les besoins résultant des interactions de la personne avec son environnement décrivent mieux son état de santé que le seul diagnostic médical.

2015 - Michele Shusterman, mère d'une enfant atteinte de PC, théorise la notion plus large de trouble du développement post-cérébrolésion et défend l'idée d'une définition qui intègre la définition historique de la PC (autour de la lésion cérébrale précoce) et celle de l'ICF.

développement, qui concerne un enfant donné dans un contexte donné.

Beaucoup restent encore focalisés sur la lésion cérébrale en attendant la « réparation » du cerveau. Mais se limiter à la lésion et à ses conséquences motrices est réducteur : le développement de l'enfant ne dépend pas que de cette lésion, il passe aussi par ses jeux au parc.

### C'est une approche assez originale ?

En effet, et elle est encore peu reconnue même chez les médecins : la santé est plus globale que l'absence de maladie, et les soins ne sont qu'une partie du développement.

Dans le modèle social qui est notamment prôné par l'OMS, la santé et le développement se construisent sous l'influence de l'environnement, tout autant que de la cause du handicap, on parle alors de salutogénèse. Du fait de la lésion cérébrale, l'enfant part avec un handicap, mais son chemin développemental suit les règles de celui des autres enfants. C'est un modèle de résilience.

### Cette manière de définir la PC a-t-elle une influence sur la recherche ?

Considérer la PC comme un trouble du développement et pas uniquement comme un trouble moteur conduit à avoir une approche plus transversale de l'état de santé, tout en préservant l'approche longitudinale du développement. Mais ce n'est pas tranché. Certains souhaitent que cette notion de trouble du développement apparaisse dans la définition de la PC, tandis que d'autres sont à l'aise avec la définition actuelle sur laquelle le système de prise en charge est construit. Mais considérer la personne sans la confronter à son environnement ne peut faire complètement sens. Et tant qu'on ne sait pas réparer la lésion à l'origine de la PC, on n'a pas le choix.

Pour améliorer le développement de tous les enfants, il faut intervenir au niveau de la société toute entière et améliorer l'état de santé global de toute la société. Tout autant que l'aspect "guérir" de la médecine (ce que les Anglais appellent "cure"), on doit prendre en compte le soin ("care"). Aider les plus vulnérables dépend de tous.

Il ne faut donc pas se focaliser sur l'aspect moteur de la PC : certes, c'est l'image la plus facile à se représenter et la déficience motrice apparaît comme la plus facile à compenser. Mais ce n'est pas forcément ce qui gêne le plus la participation de la personne concernée. Pour une personne qui a des difficultés à se repérer dans l'espace, à quoi cela sert-il de marcher si

elle ne sait pas où elle va ?

On ne doit donc plus parler de troubles « associés » pour les troubles autres que moteurs, car cela les fait passer au second plan, tant dans le soin que pour la recherche. Le développement est un tout : tout se développe en même temps, et tout s'influence - c'est l'œuf et la poule. Ce qui détermine le développement de la personne se joue donc à trois niveaux et la vision purement médicale ne suffit pas pour l'aborder : au niveau individuel, il y a la lésion, au niveau familial la richesse et la qualité des interactions telles que le partage de la lecture, et au niveau de la société, tout ce qui relève du politique (l'école, les transports, le design des villes, etc.) Tous ces éléments sont déterminants ●

## 2. La prématurité, toujours un facteur de risque majeur de paralysie cérébrale



INTERVIEW

Pr Stéphane Marret

Pédiatre

Service de Pédiatrie néonatale et réanimation - Neuropédiatrie

Fédération interhospitalière du neurodéveloppement Eure-Seine  
CHU Rouen-Normandie

**Malgré des progrès dans la prise en charge des nouveau-nés notamment prématurés, on n'observe pas de diminution parallèle du risque de PC chez ces enfants. Les explications du Pr Stéphane Marret, pédiatre.**

**La prévalence de la PC diminue d'une manière générale, mais vous dites que les chiffres concernant la prématurité ne sont pas bons.**

En effet, c'est ce que nous prouvent les résultats d'Epipage 2 (cf encadré page suivante). Depuis 2008/2010, nous observons une baisse du nombre global de naissances en France, avec un taux de nouveau-nés grands prématurés constant autour de 1,5 ou 2%.

Pour ces derniers, la survie s'améliore puisque certains centres savent prendre en charge des enfants à partir de 24-25 semaines d'aménorrhée (SA). Mais ces enfants extrêmement prématurés sont très à risque de séquelles et notamment de difficultés neurodéveloppementales. Parmi les 60% qui vont survivre, seulement 30% connaîtront un développement sans séquelles. Et 5% des enfants nés avant 32 SA ont une PC, ces enfants représentant 40% des enfants avec PC.

### Comment l'expliquer ?

Il y a eu des progrès considérables dans la prise en charge des enfants grands prématurés, celle-ci est moins agressive et permet une autonomie respiratoire et alimentaire de plus en plus précoce, mais cela ne diminue pas le risque de troubles du neurodéveloppement. Parmi ceux-ci, la PC est la moins fréquente, mais c'est la plus grave.

### On dit pourtant que la prévalence de la PC chez ces enfants diminue.

Il faut être précis et relativiser cette donnée, même si elle reste vraie. On observe en effet depuis 20 ans une diminution de la prévalence de la PC chez les enfants prématurés. Dans la 1<sup>ère</sup> population d'Epipage (enfants nés en 1997), près de 9% des enfants nés à moins de 32 SA présentaient une PC. Ce chiffre est tombé à 5,4% pour les enfants nés en 2011.

Mais cette baisse concerne les formes les moins sévères de PC (grade 1 dans la classification GMFCS de la fonction motrice). Les formes modérées à sévères restent importantes, autour de 2-3%. Les stratégies de protection du cerveau ont progressé, mais il reste des séquelles fréquentes.

### Dépistage et prise en charge ont pourtant progressé.

En effet, on dépiste aujourd'hui mieux et plus tôt, car on a appris à mieux examiner les enfants. Mais le dépistage n'est pas uniforme sur tout le territoire et les progrès restent insuffisants.

Savoir détecter les signes fins de trouble



du développement moteur a permis d'abaisser l'âge du diagnostic et de débiter une prise en charge plus précoce, ce qui réduit les séquelles secondaires comme l'hypertonie ou les problèmes articulaires. La PC est diagnostiquée tôt, car les troubles moteurs et sensoriels se détectent tôt, mais elle s'accompagne chez les enfants prématurés d'un risque accru de troubles du comportement mineurs - ou plus rarement majeurs comme l'autisme - et de troubles du développement cognitif.

On a beaucoup dit que les lésions en cause dans la PC étaient non progressives. C'est un mauvais terme que l'on peut critiquer depuis que les notions développementales sont apparues. La PC se caractérise par des troubles du développement sensoriel et perceptif en premier lieu, qui vont perturber le développement moteur et cognitif.

### Dans quels domaines constate-t-on des progrès ?

La meilleure compréhension des mécanismes de la PC nous a donné des pistes pour améliorer le pronostic de développement des enfants.

Si la kinésithérapie préventive très précoce (avant l'âge de six mois) n'a pas prouvé son efficacité chez les enfants grands prématurés à risque de PC, en revanche des stratégies médicamenteuses sont plus intéressantes. Notamment, le sulfate de magnésium prescrit à la mère en menace d'accouchement prématuré a montré un effet neuroprotecteur. De même, le risque de leucomalacie périventriculaire a été réduit par l'administration de corticoïdes, même si des questions subsistent sur le rapport bénéfices/risques de ces molécules.

Mais des espoirs reposent surtout sur des programmes de soutien et d'intervention, une guidance parentale précoce, des soins néonataux à mettre en place à domicile avant la fin de l'hospitalisation pour favoriser un meilleur développement de l'enfant et minimiser ses limitations.

Le suivi des familles et l'accompagnement sont primordiaux pour prévenir les ruptures de parcours, les séquelles graves étant souvent liées au retard de diagnostic. C'est l'enjeu des plateformes de coordination et d'orientation mises en place notamment dans le cadre du plan autisme de 2017, vers qui les médecins généralistes et de PMI doivent pouvoir orienter les enfants dès que des troubles du développement sont repérés, et qui vont ensuite passer la main aux équipes de professionnels du handicap tels que les CAMSP (Centres d'Action Médico-Sociale Précoce) ●

## 3. Comment protéger le cerveau fragile ?



INTERVIEW

Pr Olivier Baud

Pédiatre

Néonatalogie - Hôpitaux universitaires de Genève

Laboratoire Développement et Croissance - Université de Genève

**Prévenir la paralysie cérébrale repose pour une grande part sur la protection du cerveau dans les phases où il est soumis à un risque, comme nous l'explique le Pr Olivier Baud, pédiatre.**

**Pouvez-vous nous rappeler quels sont les grands « moments » de la protection du nouveau-né à risque ?**

Pour prévenir la survenue d'une PC, le premier impératif est d'essayer de prévenir ses causes principales. Cela passe donc en premier lieu par une prévention de la prématurité, notamment par une meilleure information des femmes pendant leur grossesse sur les risques psychosociaux liés au mode de vie, et sur les signes d'alerte pouvant conduire à une consultation.

Viennent ensuite la prévention et la prise en charge des événements qui peuvent survenir pendant le travail, comme les asphyxies périnatales, ou certaines causes qui sont non-prévisibles comme

**Epipage 2, étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels,** est une étude nationale qui vise à mieux connaître le devenir des enfants prématurés. Lancée en 2011, elle suit des enfants nés en 2011 avant 35 semaines d'aménorrhée, de la naissance jusqu'à l'âge de 12 ans.

Epipage 2 fait suite à Epipage 1, qui avait été menée en 1997 par la même équipe dans neuf régions de France.

un décollement du placenta, une rupture utérine ou une procidence du cordon ombilical. Les équipes doivent donc être prêtes à prendre en charge ce genre de situation.

Pour la partie néonatale, on doit prévenir tout ce qui est lié aux infections, aux inflammations qui peuvent avoir un effet délétère sur le cerveau en développement. Enfin, nous avons besoin d'un bon réseau de suivi des enfants pour ne pas les perdre de vue avant leur entrée à l'école.

En France, les réseaux de suivi régionaux sont bien organisés mais la prise en charge des troubles du développement n'est pas toujours optimale, avec notamment un retard dans l'initiation des interventions de type psychomotricité, physiothérapie ou orthophonie.

### Une fois que la PC est constatée, que peut-on faire ?

Lorsque la PC survient et est confirmée, c'est-à-dire dans une période qui va de 1-2 ans à 4-5 ans, on va veiller à dépister tout autre trouble que moteur (cognitif, neurodéveloppemental, etc.) et chercher à prévenir les troubles associés à une mauvaise prise en charge de la PC.

### Quels sont les changements intervenus dans la prévention ces 15 dernières années ?

Il y a 15 ans, la PC était un peu « l'arbre qui cache la forêt ». Mais aujourd'hui, la PC est moins fréquente et les troubles moteurs moins sévères, démasquant ainsi les autres troubles (du développement, du langage, psychologiques, etc.) que l'on observe plus parce qu'on les recherche mieux et plus tôt.

Les interventions sont donc différentes : le soutien en physiothérapie ou psychomotricité est moins important et on traite un enfant dans la globalité de son développement, non seulement moteur mais aussi cognitif et comportemental.

### En matière de recherche, qu'est-ce que cela change ?

Le spectre de la recherche est différent. Il y a 15 ans, on cherchait à réduire l'atteinte cérébrale par voie médicamenteuse essentiellement. Aujourd'hui, on regarde la microstructure globale du cerveau, ou la fonction. On a une vision physiologique plutôt que pharmaceutique, on regarde le trouble du développement global : diminuer l'inflammation de la substance blanche, augmenter la plasticité cérébrale, améliorer la création de synapses, activer les réseaux de neurones...



Par exemple, on sait que les cellules souches ont un intérêt dans la neuroprotection, mais on ne les voit plus comme des cellules pour remplacer ou réparer. On les envisage désormais comme régulatrices de leur environnement, qui vont stimuler d'autres mécanismes.

Le grand changement est celui-ci : on ne cherche plus la molécule miracle pour protéger le cerveau. On sait que la lésion cérébrale périnatale est complexe, non mono-génique, et une molécule seule ne peut avoir qu'un effet très partiel. On a donc des stratégies plus globales.

### Quelles sont les pratiques aujourd'hui ?

Avec les différentes interventions, on cherche à rétablir l'état physiologique du cerveau le plus proche de la normale pour contrer l'état de stress de l'enfant. Ce que l'on appelle le NIDCAP\*, les soins de développement qui incluent le peau à peau, la personnalisation des soins, l'implication des familles, la mise en place d'un environnement sonore et lumineux moins agressif pour l'enfant, semblent apporter un bénéfice sur le devenir des grands prématurés, même si on ne sait pas exactement comment. On peut faire l'hypothèse que ces interventions stimulent certains neurones ocytocinergiques, qui vont réduire l'inflammation et les hormones de stress.

Pour les enfants nés à terme, l'hypothermie fait désormais partie des standards de soins, dans les pays où la formation des soignants le permet. On sait aussi que l'allaitement maternel a un effet neuroprotecteur, il fait donc partie des recommandations.

Des pistes de recherches telles que la prise d'omega-3, de DHA ou d'EPO pendant la grossesse se sont révélées décevantes, mais, comme l'allaitement, ces molécules peuvent être envisagées dans le « cocktail » de mesures à adopter pour réduire les risques. Ce que l'on sait finalement aujourd'hui, c'est que le processus qui conduit à la PC est multifactoriel et complexe.

\* *Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program*

### D'où viendront donc les progrès ?

Il se peut que dans 15 ans on ait encore une nouvelle vision des interventions et c'est pour cela que la recherche doit se poursuivre.

On manque notamment de grandes études qui nous aideraient à déterminer avec des niveaux de preuve suffisants ce qui apporte un bénéfice cliniquement substantiel, et à établir des standards de soins. Ainsi, des essais randomisés sont en cours sur une piste qui serait l'association de l'hypothermie à des molécules ou d'autres types d'interventions.

Ce qui semble le plus probable est que les pistes d'amélioration viendront non pas d'une réelle nouveauté, mais plutôt d'une optimisation de ce que l'on sait déjà faire : réduire les facteurs de stress, de douleur et d'inflammation par l'amélioration du confort de l'enfant, limiter la iatrogénie\* (alléger la ventilation du nouveau-né prématuré par exemple), réduire la séparation parent/enfant ou les infections nosocomiales...

On sait que l'amélioration des soins de manière générale est facteur de prévention. Plutôt qu'attendre une nouveauté, est-on sûr que l'on pratique de manière optimale ce que l'on connaît déjà ?

\* *La iatrogénie désigne les effets néfastes sur la santé d'une intervention médicale ou médicamenteuse* ●

## 4. Pourra-t-on un jour réparer le cerveau ?



INTERVIEW

Pr Pierre Gressens

Neuropédiatre  
Directeur de l'unité de recherche  
NeuroDiderot

Inserm, Université de Paris,  
Hôpital Robert Debré

À l'origine de la PC, la lésion cérébrale est l'objet d'études spécifiques sources de nombreuses attentes : saura-t-on un jour réparer le cerveau lésé ? Le point avec le Pr Pierre Gressens, spécialiste de la neuroprotection et des atteintes cérébrales du nouveau-né.

## Réparer le cerveau, est-ce la bonne manière de poser la question ?

Réparer le cerveau n'est pas une fin en soi, ce qu'il est important de traiter ce sont les troubles qui affectent la vie de la personne. Cependant, on progresse dans la connaissance des possibilités d'intervention au niveau de la lésion.

Jusqu'au début des années 1990, on pensait qu'on ne pouvait rien faire une fois que le cerveau était touché, et le travail se concentrait donc vers la prise en charge des dommages causés. Puis on a évolué vers l'idée d'essayer de limiter leur étendue.

Le début des années 2000 a marqué un vrai tournant avec les débuts de l'hypothermie (sur les nouveau-nés à terme), qui permet de fortement diminuer le risque de séquelles même si on n'empêche pas tout. On considère que pour 1 enfant « sauvé », 10 auront des séquelles, ce qui est très imparfait mais meilleur que pour d'autres pathologies. L'effort de recherche continue donc, notamment sur des hypothèses d'associations « hypothermie + molécule » dans les heures qui suivent la naissance.

Aujourd'hui, on a donc trois approches :

- prévenir la lésion cérébrale
- empêcher la progression des lésions une fois que celles-ci ont eu lieu, on est là dans l'aigu
- et enfin réparer.

## Existe-t-il de nouveaux champs de recherche ?

Pour les enfants qui n'ont pas eu accès à l'hypothermie, pour qui elle n'était pas indiquée ou chez qui elle n'a pas eu d'effet, on pense aujourd'hui qu'il y a des possibilités d'intervenir plus tard.

On a tiré des enseignements de l'étude des traumatismes chez l'adulte, qui nous a montré que, contrairement à ce que l'on croyait, la pathologie n'était pas « fixée » mais continuait d'évoluer.

En transposant chez l'enfant, on peut penser que si le cerveau continue de bouger et d'évoluer, il existe sans doute une fenêtre d'intervention. On pourrait utiliser cette plasticité et intervenir à distance de la lésion (par des médicaments, pas uniquement la rééducation) pour l'améliorer. On sait que la rééducation fonctionne sur les mécanismes cérébraux, et si on les connaissait mieux on pourrait aider la rééducation à être encore plus efficace.

Des études ont eu lieu dans les années 1970, elles ont montré que la rééducation améliorait le fonctionnement moteur et cognitif des enfants de milieu défavorisé. Nous savons que la stimulation de l'en-

fant au sein de la famille est primordiale, mais tous les enfants ne naissent pas dans un milieu socio-culturel idéal, et la rééducation permet de « récupérer » ces enfants moins chanceux. Aujourd'hui, il faudrait intégrer la rééducation dans les études pour pouvoir mieux connaître ses mécanismes afin d'amplifier son efficacité : jusqu'à quel âge doit-on intervenir ? Quels médicaments associer ? Les cellules souches peuvent-elles jouer un rôle ?

## Quels sont les autres sujets d'étude ?

Nous avons trois grands axes de recherche :

### 1. Les mécanismes de la lésion

Jusqu'à présent, on mettait en cause le manque d'oxygène. On sait aujourd'hui que l'origine est multifactorielle. Il nous faut donc identifier tous les facteurs de risque, et parmi ceux-ci l'inflammation qui est le « nouvel ennemi » en cause dans beaucoup de pathologies. Mais l'inflammation a aussi des effets bénéfiques, il faut donc la moduler. Pour cela, on s'oriente vers une médecine personnalisée, au niveau de la cellule.

### 2. Les molécules

Outre la mélatonine qui est un candidat sérieux, quelles autres molécules pourraient intervenir ? Seules ou en association avec l'hypothermie ? À quel moment après la naissance ?

### 3. Les cellules souches

Les cellules souches sont celles qui ouvrent la voie de la réparation du cerveau. Une étude européenne impliquant 12 laboratoires est en cours sur le sujet. Le sujet n'est pas nouveau, mais de premiers espoirs avaient été douchés : beaucoup de cellules souches meurent en effet une fois greffées. Elles repèrent la lésion et y migrent, mais disparaissent. Cependant, on a pu observer une amélioration fonctionnelle, car ces cellules souches stimulent les cellules locales. On les envisage donc plutôt comme des cellules « aidantes » et non « remplaçantes ». Il existe donc un vrai potentiel théorique, qui doit faire l'objet de recherche, notamment pour déterminer pendant combien de temps après la lésion on peut agir.

Nous avons l'espoir de passer aux essais chez l'homme au sein du projet européen, en associant également la fondation australienne Cerebral Palsy Alliance qui a accepté de respecter nos étapes de validation. Il est impératif de disposer d'un protocole valide et optimisé qui évite de devoir stopper les essais à cause d'accidents, et de prendre du retard dans un domaine qui présente un vrai potentiel, comme cela a été le cas pour la

thérapie génique.

Dans les cinq ans qui viennent, nous devrions mettre en place des essais chez le nouveau-né à terme, puis chez le prématuré en 2025.

Il va donc se passer des choses dans les 15 prochaines années ●

## 5. Améliorer diagnostic, pronostic et compréhension des mécanismes de la PC grâce à l'IRM



INTERVIEW

**Dr Lucie Hertz-Pannier**

Pédiatre, radiologue

NeuroSpin, CEA, INSERM

Université de Paris

**Les progrès en imagerie médicale ont permis de grandes avancées dans la compréhension des mécanismes cérébraux, et donc dans la compréhension de pathologies comme la PC. Le point avec le Dr Lucie Hertz-Pannier, spécialiste de l'imagerie du développement cérébral.**

### Quels ont été les principaux progrès permis par l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) ?

L'arrivée de l'IRM a été une vraie révolution. Jusqu'alors, on n'avait pas (ou peu) de moyens techniques de voir le cerveau de l'enfant ; on disposait certes de l'échographie, mais elle n'a pas la même puissance. Or l'amélioration de la connaissance du développement très précoce du cerveau des enfants typiques nous a donné la capacité de voir ce qui n'était pas physiologique chez les autres enfants, et donc d'affiner notre capacité de diagnostic.

C'est l'IRM qui a réellement permis de comprendre les principaux changements du cerveau chez l'enfant : sa croissance, l'organisation des réseaux de neurones, comment ces réseaux se myélinisent (ce qui permet la transmission de l'influx nerveux), etc.

En ce qui concerne la PC en particulier, ces nouvelles connaissances nous ont permis une bien meilleure compréhension des

anomalies cérébrales susceptibles de conduire à une PC. On sait ainsi, par exemple, que tous les AVC néonataux n'entraînent pas une PC car tous ne touchent pas le système moteur.

Cette amélioration du diagnostic et du pronostic, qui résulte de l'association systématique de l'imagerie aux données cliniques, permet une meilleure guidance des parents et surtout une prise en charge précoce, bénéfique pour l'avenir de l'enfant. Aujourd'hui, mieux qu'avant, on est capable de dire aux parents si leur enfant est susceptible de développer un handicap moteur et/ou s'il y aura plus que cela. On voit plus, on voit mieux, et on sait regarder si l'anomalie est focale (c'est-à-dire localisée) ou étendue. Avec des mesures plus fines, on a aussi appris à détecter des anomalies du cerveau à distance de la lésion - le cerveau fonctionnant en réseaux à longue distance.



### Comment la lésion influe-t-elle sur le développement du cerveau ?

Le cerveau est un réseau complexe de régions. Et, comme des instruments de musique qui jouent une symphonie, les réseaux fonctionnels se synchronisent. L'IRM nous a permis de mieux comprendre cette organisation et dans quel ordre les séquences se mettent en place dans le cerveau typique. En observant les anomalies subtiles, on peut en déduire leurs répercussions à distance.

Le cerveau en développement maintient sa capacité de s'organiser autrement en cas de lésion précoce, c'est la plasticité cérébrale. Pendant le développement du cerveau, les deux hémisphères « se parlent », sont connectés : si l'un défaille, cela aura forcément des répercussions sur l'autre. L'IRM et ses outils de mesure permettent de « voir » les connexions entre les différentes régions et comment elles s'organisent et se réorganisent en fonction de la lésion.

La recherche en imagerie coûte cher : elle nécessite des images réalisées selon le même protocole, sur des machines semblables, avec la même expertise clinique.

Les études rétrospectives réalisées à partir d'images cliniques différentes présentent nécessairement des biais.

Voir l'altération des connexions autour de la lésion permet de mieux comprendre quelles sont ou seront les difficultés de l'enfant.

### Par exemple ?

On peut dire que si la lésion altère les réseaux du langage dans un hémisphère (le gauche le plus souvent chez les droitiers), l'enfant va pouvoir développer son langage dans l'autre hémisphère mais cela va se faire au dépens d'autres fonctions. La plasticité a des limites, sans cela il n'y aurait pas de handicap.

La conjugaison de l'atteinte de plusieurs systèmes va empêcher certains apprentissages, et donc le développement de certaines capacités. Cette connaissance permet de guider le pronostic, et donc d'aller plus vite vers des programmes de rééducation précoces.

Mais il reste beaucoup à comprendre, notamment la variabilité des atteintes selon les individus (je parle souvent de « 50 nuances de PC »). L'idéal serait une médecine personnalisée, on en est encore loin mais on a fait des progrès.

### Est-ce que l'IRM permet d'évaluer les interventions thérapeutiques, telles que la rééducation par exemple ?

Maintenant que l'on comprend mieux les mécanismes, on peut chercher à voir quelles sont les modifications induites au niveau cérébral par une rééducation.

De manière pragmatique, on n'a pas besoin d'imagerie pour dire si une rééducation fonctionne : une rééducation a des objectifs, sont-ils atteints ou pas ?

En revanche, l'imagerie va nous permettre d'évaluer mieux qu'avant ce qui se passe dans le cerveau : quels sont les changements observés dans la myéline ou les cellules neuronales lorsque l'on fait de la rééducation, permettant ainsi de comprendre pourquoi cette rééducation est efficace ou pourquoi elle marche chez l'un mais pas chez l'autre.

L'imagerie est un outil pour comprendre ce qui se passe, et analyser la variabilité entre les méthodes ou entre les patients.

### Quelles sont les pistes de recherche pour l'avenir ?

Nous avons aujourd'hui des bases fermes, mais encore très incomplètes, de la connaissance du cerveau de l'enfant.

Les recherches actuelles utilisent des méthodes de big data (grandes données) et d'intelligence artificielle pour améliorer la sensibilité et la robustesse des outils.

De grandes bases de données pédiatriques se constituent, en Europe, en Amérique, et au Royaume-Uni, qui rassemblent plusieurs centaines voire milliers d'enfants de tous âges, avec un développement typique mais aussi avec des troubles du neurodéveloppement dont la PC fait partie. On peut y inclure des données variées et complémentaires (cliniques, biologiques, génétiques, d'imagerie, etc.) dont l'association est très fertile. Ces big data sont accessibles à tous les chercheurs (open data), ce qui permet des études plus riches et plus robustes pour détecter de nouveaux marqueurs pronostiques ou de suivi thérapeutique, à l'aide de méthodes d'intelligence artificielle comme les réseaux de neurones profonds ●

## 6. Favoriser la plasticité cérébrale des enfants par des interventions précoces ?



INTERVIEW

**Pr Mickael Dinomais**

Médecine Physique et de Réadaptation pédiatrique

CHU-Les Capucins Angers

Les progrès dans la connaissance de la plasticité cérébrale encouragent à intervenir précocement chez le petit enfant pour la favoriser, comme nous l'explique le Pr Mickael Dinomais.

### Comment fonctionne la plasticité cérébrale ?

La plasticité cérébrale désigne la capacité du cerveau à se (ré)organiser en créant des réseaux de neurones, connectés entre eux par des synapses, pour soutenir les fonctions (motricité, langage, etc.)

Cela se fait naturellement lors de la maturation du cerveau, ou après une lésion cérébrale. La plasticité naturelle est possible toute la vie, mais elle semble plus intense pendant les 1 000 premiers jours de la vie.

Les synapses sont très nombreuses pour atteindre un maximum de densité à l'âge de 6 ans, puis elles vont subir un élagage au cours de la maturation du cerveau où ne vont perdurer que les plus efficaces : les plus utilisées se stabilisent et deviennent de plus en plus efficaces, tandis que les autres, ainsi que le corps cellulaire des neurones qu'elles relient, s'auto-détruisent. Cette plasticité naturelle et son développement dépendent de facteurs génétiques et de facteurs externes comme les sollicitations externes : plus un réseau neuronal est sollicité et plus il devient efficace. S'engage alors un cercle vertueux : plus le réseau neuronal est performant, plus la fonction portée est efficace ; et plus la fonction est sollicitée, plus le réseau neuronal s'organise et est efficace.

On sait aujourd'hui que la plasticité cérébrale naturelle est dépendante de l'activité, et que pour apprendre à faire un geste et à le faire de manière efficace, il faut le répéter dans ses conditions réelles. On apprend à nager en étant dans l'eau, et non en imitant le découpage des gestes que montre le moniteur au bord de la piscine. On a montré que la plasticité post-lésionnelle répondait à cette même règle, et était elle aussi dépendante de l'activité.

### Que se passe-t-il après une lésion cérébrale ?

La PC résulte d'une lésion cérébrale précoce survenue avant l'âge de deux ans, quand la plasticité naturelle est importante. La plasticité post-lésionnelle, inhérente à la lésion, va impacter la plasticité naturelle en cours, les deux s'interpénétrant alors. Les capacités de plasticité post-lésionnelle dépendent, outre de l'activité, du moment de survenue de la lésion et du niveau de maturité du système touché : celui-ci sera d'autant plus plastique qu'il était immature au moment de la lésion. Or tous ne se développent pas au même rythme : le système moteur mature très tôt, le système du langage plus tardivement jusqu'à 6/7 ans, et les fonctions cognitives jusqu'à l'âge adulte.

Un AVC situé dans l'hémisphère gauche au niveau des zones du langage conduira possiblement à une aphasie chez l'adulte. Ce ne sera pas le cas si ce même AVC survient en période néonatale : au moment de la naissance, les réseaux du langage sont portés par les deux hémisphères (même si le gauche est déjà un peu plus spécialisé que le droit). Dans le cas de cette lésion précoce, les réseaux du langage portés par l'hémisphère droit, au lieu de disparaître, vont se renforcer et continuer à porter le langage. Mais si la lésion se produit après 7/8 ans, une fois le système du langage arrivé à maturité, on ne pourra pas revenir en arrière et le langage ne pourra pas être porté à droite. On parle de période critique quand le système a tellement mûri qu'il ne peut pas revenir en arrière en cas de lésion.

Le cerveau a donc des ressources de réorganisation, mais il ne peut pas tout et il reste très vulnérable dans sa période de développement. La lésion va ébranler ses fondations et rendre le reste de sa construction plus compliqué : les agressions sur un système auront des conséquences sur les autres réseaux neuronaux, et une lésion focale aura un impact diffus sur l'ensemble des réseaux neuronaux de l'enfant, différent selon le moment de la survenue de la lésion.

### Comment peut-on favoriser cette plasticité ?

Il existe plusieurs pistes de recherche. Une première concerne des molécules : les synapses faisant intervenir des molécules appelées neurotransmetteurs, on étudie l'utilisation de molécules qui puissent favoriser leur renforcement et leur potentialisation à long terme (c'est-à-dire capables de maintenir stables les synapses créées par l'activité).

On peut également intervenir par de la rééducation. La plasticité va par exemple être favorisée par la répétition du geste, qui doit être orienté vers un objectif et recevoir un feedback. Ce dernier peut être explicite (par le commentaire de l'instructeur) ou implicite (lorsqu'on se rend compte soi-même de ce qui fonctionne ou pas).

Une autre composante très importante est le plaisir et la gratification qui favorisent aussi la stabilisation des synapses. Si l'enfant prend du plaisir à ce qu'il fait, il devient de plus en plus performant, prend donc encore plus de plaisir et s'engage encore plus dans le geste. De plus, une bonne qualité de sommeil est nécessaire pour la stabilisation synaptique, et favorise donc la plasticité naturelle et post-lésionnelle.

Enfin, plus on intervient tôt, plus le potentiel de plasticité semble important, ce qui conduit à la rééducation précoce telle qu'expérimentée dans l'étude CAP<sup>1</sup> sur la méthode HABIT-ILE : des périodes de rééducation courtes et intenses, dirigées vers un but défini avec la famille, bénéficiant du feedback de deux thérapeutes.



Des doudous connectés pour stimuler précocement les tout-petits ?

### Comment optimiser la rééducation ?

On a besoin de mieux comprendre comment fonctionne la plasticité cérébrale (naturelle et après lésion), et comment la stimuler, pour arriver à cartographier et planifier des interventions adaptées à chaque enfant, c'est-à-dire des programmes de rééducation individuels et personnalisés en fonction de ses capacités et potentialités. Mais on n'a pas encore l'outil pour identifier parfaitement le potentiel et le profil de rééducation de chacun. Des méthodes d'exploration comme l'IRM, la MEG ou l'EEG nous permettront aussi un jour, j'espère, d'établir un pronostic de plasticité pour chaque enfant et de guider au mieux les rééducations ●

## 7. Les registres de population, un enjeu pour la qualité des soins



INTERVIEW

**Dr Javier de la Cruz**

Épidémiologiste

Hospital Universitario  
12 de Octubre, Madrid

Ces sources de données sont des outils précieux pour suivre l'évolution dans le temps du nombre et des caractéristiques d'une pathologie dans une population. L'éclairage du Dr Javier de la Cruz, épidémiologiste spécialiste de la PC.

### Quel est le rôle d'un registre ?

Un registre est un recueil de données standardisé et maintenu sur la durée.



identification dans les bases médico-administratives n'est pas automatique : il n'y a pas de test ou de code diagnostique unique qui permette d'identifier toutes les personnes avec une PC. Il est donc indispensable de travailler à partir de plusieurs sources de données, d'interpréter les descriptions cliniques et d'appliquer des directives de codage de façon constante.

Derrière un registre, il y a toujours une équipe spécialisée et multidisciplinaire de professionnels dédiés en contact étroit avec des institutions et des réseaux de soignants, de chercheurs, et, dans le cas de la PC, avec tous ceux en relation avec les personnes concernées par une PC.

Pour avoir des données comparables entre registres, il a donc été important de développer un langage commun aux différentes disciplines médico-sociales impliquées : obstétrique, pédiatrie, réhabilitation, radiologie, épidémiologie, etc. Cet effort a été mené à la fin des années 1990 à l'initiative du Dr Christine Cans, du Pr Ingeborg Krägeloh-Mann et du Dr Ann Johnson. Elles ont été rapidement rejointes par les collègues des registres scandinaves et du reste de l'Europe, pour constituer le réseau SCPE (Surveillance de la Paralysie Cérébrale en Europe, présidé aujourd'hui par le Dr Catherine Arnaud, RHE31).

Ont d'abord été établis des critères d'inclusion, des algorithmes diagnostiques et des classifications des sous-types de PC, mais aussi des échelles fonctionnelles ou des critères dans le domaine de la neuro-imagerie qui ont permis de mettre en commun de grandes bases de données.

### Que nous ont appris ces registres ?

Les registres publient annuellement un rapport détaillé qui présente les données locales les plus récentes, mises en perspective de l'évolution dans le temps, ce qui constitue une ressource de grande valeur pour la planification des services socio-sanitaires.

SCPE nous a montré une diminution globale de la fréquence de la PC. L'évolution de la qualité des soins maternels et néonataux peut en partie expliquer cette baisse.

La base de données commune réunie par le réseau des registres européens a aussi permis d'analyser les caractéristiques de sous-groupes de patients et de mieux comprendre les causes, en relation avec les sous-types de PC, la prématurité, les naissances multiples ou les anomalies génétiques.

Les récentes données de neuroimagerie obtenues sur de grandes populations contribuent à établir la relation entre les lésions cérébrales et les manifestations fonctionnelles.

Ces développements permettent d'envisager des mesures pour réduire la sévérité des atteintes, pour orienter les personnes sur les thérapies les mieux adaptées à leur profil et pour mobiliser les ressources nécessaires.

### Comment pourrait-on encore augmenter l'utilité des registres ?

Ils gagneraient d'abord à être plus connus ! Ils seraient de bons points d'ancrage pour des programmes de soins, des études de recherche ou certaines décisions des services de santé et communautaires.

Les registres de la PC font un travail rigoureux et bénéficient d'une bonne évaluation dans le respect des lois de protection des données. Les renforcer leur permettrait d'évoluer et d'étendre leur influence.

Parmi les défis à relever par les registres, on peut notamment citer :

- continuer à améliorer la qualité des soins
- intégrer le suivi longitudinal (c'est-à-dire dans le temps) des personnes enregistrées, y compris des adultes
- établir des liens avec des biobanques et d'autres systèmes d'information.

L'inclusion des personnes concernées dans les conseils d'administration des registres conduit à réviser les objectifs, mesurer et informer sur ce qui est important pour elles. L'essentiel reste de continuer à parler le même langage ●

**La 2<sup>e</sup> partie de ce dossier sera publiée dans les Cahiers de la Recherche n°28 au printemps 2021. Elle sera consacrée au parcours de vie, de la naissance à l'âge adulte : rééducation, technologie, vie sociale, participation, etc.**

Les registres de population, dits "population-based", couvrent la population générale dans une zone géographique bien définie.

Un registre a une première utilité en matière de santé publique : il permet d'effectuer la surveillance de l'évolution dans le temps d'une pathologie dans une population, de proposer des actions et de planifier des ressources.

D'autre part, dans le domaine de la recherche, un registre établit un cadre pour contribuer à répondre à des questions : par exemple, quelle est l'origine de la PC ? Quelles sont ses conséquences ? Dans ce cas, l'épidémiologie aide à vérifier des hypothèses et à planifier des services.

### Comment sont nés les registres de la PC ?

Les premiers à avoir mis en place des registres de PC étaient des cliniciens qui avaient une vision de santé publique et s'interrogeaient sur la qualité des soins, au Danemark et en Suède. L'Australie a suivi, puis la France où deux registres des handicaps de l'enfant ont été établis dans les années 1990, à Grenoble (RHEOP, Registre des Handicaps de l'Enfant et Observatoire Périnatal\*), puis à Toulouse (RHE31, Registre des Handicaps de l'Enfant en Haute-Garonne\*\*).

La PC n'est pas une pathologie simple à enregistrer, car, plus qu'une maladie, c'est une condition, avec une diversité de présentations et d'étiologies. Dès les premiers registres, l'accent a été mis sur la qualité des données plutôt que sur leur quantité.

Un registre a un objectif d'inclusion complète de la population vis-à-vis de laquelle il est engagé. Dans le cas de la PC, la difficulté réside dans le fait que son

\* <https://rheop.univ-grenoble-alpes.fr>

\*\* <https://rhe31.org>