

**Université de Bordeaux**  
**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2019

Thèse n°3176

**Thèse pour l'obtention du DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**  
**DES GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 18 Octobre 2019

Par **Alizée BERTHELOT**, née le 26 Mars 1990 à Vannes (56)

---

**SURVEILLANCE ECHOGRAPHIQUE DES FŒTUS EN SITUATION DE  
RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTERIN VASCULAIRE PAR MESURE  
DE L'INDEX SYSTOLIQUE DE L'ISTHME AORTIQUE : FAISABILITE,  
EVALUATION ET IMPLICATIONS.**

---

**Directrice de Thèse**

Madame le Docteur Julie THOMAS

**Rapporteur**

Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur Loïc SENTILHES.....Président  
Monsieur le Professeur Dominique DALLAY.....Juge  
Monsieur le Professeur Jean-Benoît THAMBO.....Juge  
Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE.....Juge  
Monsieur le Docteur Frédéric COATLEVEN.....Juge  
Madame le Docteur Julie THOMAS.....Juge

## REMERCIEMENTS

*À notre Maître et Président du Jury,*

***Monsieur le Professeur Loïc SENTILHES***

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

*Chef de service de Gynécologie-Obstétrique*

*Maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux*

*Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Vos connaissances et votre dynamisme universitaire sont un exemple pour moi.*

*Je vous remercie de m'accueillir au sein de votre service très prochainement et espère être à la hauteur de la confiance que vous m'accordez.*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon plus grand respect et de ma reconnaissance.*

*À notre Maître et Rapporteur,*

***Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE***

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

*Chef de service de*

*Hôpital Paule de, CHU de Toulouse*

*Je vous remercie encore de m'avoir fait l'honneur d'être le rapporteur de ce travail.*

*Soyez assuré de mon admiration et de mon respect profond.*

À notre Maître et juge,

**Monsieur le Professeur Dominique DALLAY**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

*Ancien chef de service de Gynécologie-Obstétrique*

*Maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux*

*Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.*

*Votre passion pour notre discipline, votre expérience obstétricale et votre gentillesse ont été une source de motivation.*

*C'est toujours un plaisir de discuter avec vous lors de vos passages à la maternité.*

*Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

À notre Maître et Juge,

**Monsieur le Professeur Jean-Benoît THAMBO**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier*

*Chef de service de*

*Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Toulouse*

*Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.*

*Veillez trouver ici le témoignage de mon respect.*

À notre Juge,

**Monsieur le Docteur Frédéric COATLEVEN**

*Praticien Hospitalier, Gynécologue-Obstétricien*

*Coordinateur du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal*

*Service de Gynécologie-Obstétrique*

*Maternité du Centre Aliénor d'Aquitaine, CHU de Bordeaux*

*Tu me fais l'honneur de juger cette thèse.*

*Merci de m'avoir confié la réalisation de ce travail.*

*Tu m'as transmis ta passion de l'obstétrique, de la médecine fœtale et fais prendre conscience de la chance que nous avons d'exercer cette merveilleuse spécialité.*

*Ton enthousiasme, ta soif de connaissance et ton parcours sont un modèle pour moi.*

*Alors, même si parfois nos journées se transforment en enferrrrr sur terrrrrrre, je suis très heureuse et rassurée de débiter cette nouvelle étape de ma vie professionnelle à tes cotés.*

*Car, en plus d'avoir partagé tous ces bons moments, tu as toujours été là pour m'aider à faire face dans les situations difficiles.*

*Grâce à toi, les follicules antraux (ou plutôt « en trop ») et la fœtoscopie n'ont plus de secret pour moi.*

*Ta confiance et ton enseignement ont contribué au futur médecin que je vais devenir.*

*Sois assuré de mon profond respect et de mon amitié.*

À notre juge et Directrice de Thèse

**Madame le Docteur Julie THOMAS**

*Praticien Hospitalier, cardiopédiatre*

*Service de cardiologie infantile*

*Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux*

*Merci de m'avoir confié la réalisation de ce travail.*

*J'ai eu le privilège de pouvoir travailler à tes côtés, ce qui m'a permis de découvrir le monde passionnant de la cardiologie fœtale.*

*Grâce à ta pédagogie sans failles (et il en faut pour expliquer l'hémodynamique fœtale à un obstétricien !!), j'ai énormément appris dans ce domaine.*

*Tu m'as aidé à relever ce défi et à donner le meilleur de moi-même.*

*Ce serait pour moi un plaisir de continuer à travailler avec toi pendant mon clinicat afin de poursuivre ces recherches passionnantes.*

*Sois assurée de mon admiration et de mon profond respect.*

À ma famille,

*A mes parents, sans qui je ne serai jamais devenue la personne que je suis aujourd'hui. Vous m'avez toujours soutenue dans tous mes projets même si parfois ils vous semblaient farfelus et ne vous enchantaient pas trop (Madagascar, la Roumanie en car, mon départ à Bordeaux...). Grâce à vous mes années de médecine ont été un plaisir.*

*À ma Maman, tu as toujours été présente à chaque étape de ma vie. Tu m'as inculqué les valeurs du partage et de l'amour. Tu as tenté de me transmettre les valeurs du rangement et de l'organisation mais ça j'y travaille toujours...Gaza a pris le relai, tu peux enfin te reposer !*

*A mon Papa, tu as toujours été là pour moi, même si tu ne parles pas beaucoup, je ressens ton amour et ta bienveillance à chaque fois que nous nous retrouvons. Il me tarde le printemps pour naviguer à tes côtés dans le golf du Morbihan.*

*J'admire votre complicité après toutes ces années de mariage et l'amour que vous nous avez porté.*

*À mon petit frère Maxou le pou, à tous les moments et soirées que nous avons partagé. A la fierté que je ressens en voyant ton parcours professionnel ces dernières années. Tu m'impressionnes de par ton charisme et ta persévérance. Tu sais que tu pourras toujours compter sur moi.*

*A mes mamy, Yolande et Monique, vous m'avez toujours apporté beaucoup d'amour et chaque moment passé avec vous est précieux. A ce week-end que vous êtes venus passer à Bordeaux avec moi et qui était si bien. Je vous attends de pied ferme pour refaire l'expédition ouibus Rosporden-Bordeaux !*

*A mamy Yolande, à ces repas de famille où tu as toujours mille trucs à nous raconter, à toutes ces recettes délicieuses que tu nous réalises à chaque fois, à cette manie de vouloir toujours gagner le débat qui nous fait tant rire.*

*A mamy Monique, à ta douceur et à ces étés passés à la ferme avec vous.*

*A mes papy, Joseph et Jean-Paul qui ne peuvent malheureusement plus partager tous ces moments de joie avec nous. Vous resterez toujours présents. Je regrette de ne*

*pas pouvoir passer ces moments importants de ma vie avec vous. J'espère que vous êtes fiers de moi là-haut.*

*À la famille Bourhis, aux tontons (Serge, Vincent, Xavier, Willy, Bruno), aux tatas (Hortense, Corinne, Sophie, Gwen), à tous ces moments passés ensemble qui me sont si chers, à Noël à Quilhouarn, aux couzinades, au récif...*

*A mes cousins Bourhis, Yann, Manon, Alex, Laëtitia, Célia, Evan, Laurenn, Eva, Marine, Carl, Mathis et Sacha. A tous ces moments passés ensemble, à ces couzinades, au ventre qui glisse, à nos noëls arrosés où nous devons ramener les papas, aux excursions aux Glénands où nous devons également ramener les papas !!*

*A toi Yann qui a choisi le même chemin que nous et qui est en pleine préparation de l'internat ! Je te souhaite plein de courage, tu vas voir après c'est génial !! Je suis sûre que tu vas cartonner !! On t'attend à Bordeaux !!!*

*A la famille Berthelot, tonton Olivier, Léo et Anthony, à ces noëls chez mamy, à ces déjeuners dans le restaurant de Homard à la pointe du Raz, à ces vacances d'été à faire de la pétanque et des cabanes à n'en plus finir.*

*A mon ouin, à ce premier jour où je t'ai vu et où j'ai su. Au bonheur et au soutien que tu m'apportes au quotidien. A notre si grande différence qui fait notre force, à notre complicité, à ta curiosité sans faille qui me fait découvrir tous les jours des nouvelles choses, à tous nos voyages, à ta découverte de la Bretagne qui t'a adopté, à tous nos futurs projets de vie...au fait que tu me rendes heureuse chaque jour.*

*A Line, Jean, Mathilde et Fabien, merci de m'avoir accueilli dans votre famille avec tant de bienveillance.*

À mes ami.e.s bretons,

À ma meilleure amie, Ionion, tu es une des personnes les plus importantes de ma vie, nous avons toujours tout traversé ensemble du lycée à notre première année de médecine et à l'internat. Les fameuses pool party chez les Belz, nos vacances à l'autre bout du monde, nos soirées passées à refaire le monde ( et faire des tableaux « pour ou contre » tu sais pourquoi), les fous-rires, les étourderies, les cartes bleues et carte d'identité perdues puis retrouvées, nos parents si inquiets de nous voir partir voyager toutes les deux, les 10 tours de l'île avant de retrouver notre sac à dos, ta joie et bonne humeur au quotidien, ta passion et ton don pour la médecine que j'admire tant. Tu seras une médecin généraliste en or. Ta rencontre avec V, le ton de ta voix quand tu me l'as raconté, puis le jour où tu m'as annoncé que tu allais être maman, les nombreuses mouillettes à chaque fois qu'on se retrouve et qu'on se quitte (malgré les moqueries de Caza et V). Le bonheur que me procure d'être ton amie au quotidien, la joie et la fierté que vous me faites de m'avoir choisi pour être la marraine de Royal Baby P.

A V, notre radiologue, au bonheur de t'avoir rencontré, à tous ces moments passés ensemble. Merci de rendre Marion si heureuse, je vous souhaite tout le bonheur du monde tous les trois.

A F, également radiologue évidemment, à tous ces moments passés ensemble depuis la sixième, notre période footex, le car en Italie où tu te cachais sous les manteaux, les soirées à Quiberon, le planteur à l'hacienda, les coupes de champagne dans ton jacuzzi au lever du soleil, à tous ces week-end bordelais passés ensemble, à ces soirées mémorables où même à deux nous enflammions le dancefloor, à toutes ces vidéos compromettantes que tu as à mon sujet (!), à ce malin plaisir que tu prends à me rendre bourrique à chaque fois que l'on se voit. Merci d'être là, je te souhaite le meilleur.

A Riko, à nos fous-rires en cours de latin, aux soirées au Paddy, aux vacances à Bénodet, aux croisières que tu nous organises à chaque fois avec brillo. A ta persévérance que j'admire tant, je te souhaite plein de bonheur dans ta nouvelle vie en Suisse.

A Pilou, à toutes ces années passées ensemble, aux soirées, au tour de belle île où tu trimballais tes « gourdes », à la course poursuite avec les flics, aux taquineries que tu ne cesses de m'envoyer, à ta gentillesse, et à ton génie surtout !

Je te souhaite plein de bonheur avec notre chère Bab qu'on adore !

A Morgan, à notre rencontre en seconde, aux TP d' SVT, aux street buisson, au stop avec ton sac koala jusqu'à saint avé city, à nos périples en R5, aux match de tennis,



*aux soirées à Quiberon, à nos fous rires, à ta joie de vivre si communicative. Reviens nous vite d'Australie !*

*A Jerry, à tous ces étés belle-ilois, à ton enthousiasme à nous faire redécouvrir ton île à chaque fois, aux Ti punch !! Je te souhaite plein de bonheur avec Solenn.*

*A Claire D et Claire Breizh, nos globe trotteuses, à tous nos week-end de trainééééées, nos discussions, nos fous-rires, j'aimerais vous avoir plus proche de nous.*

*Et à tout le funkybook, à Larace, à Denis, à la motte, Gass, Claire, Valérian.*

*A Cécé, à la joie de te retrouver à chaque fois, à nos voyages, à nos croisières, à ce bain de minuit en Croatie où on a tant ri.*

*A Laura V, à ton boody check, à ta bonne humeur et ta folie.*

*A Laure, à ta spontanéité, à nos fous rires, à nos étourderies, au plaisir de passer de merveilleux moments avec toi.*

*A Marie F, à ces années passées à Rennes en colocation, à nos voyages, à ta gentillesse et ta bienveillance, tu me manques.*

*A Solenne, au moment précieux passés ensemble, à ta joie de vivre et ta générosité.*

*A Xavier et Guilhem qui vous rendent heureuses chaque jour.*

*A Poupy et cloclo, à nos sessions sous colles, à nos semestres pré-ECN de foliie, je n'aurai jamais tenu le coup sans vous !!*

*À mes ami.e.s d'internat,*

*A mon Gram ou Brota , mon jambon d'amour, à ce premier jour où on s'est rencontré aux choix de stages et où on ne s'est plus jamais quitté. A notre premier semestre à Pau, à notre découverte de la gynécologie ensemble avec Véro. A tous ces plans diaboliques élaborés à Mont de Marsan, à ces lendemains difficiles où tu ne cessais de me reprocher les folies de la veille. A ces concours de plats à 5h du matin, à ces soirées, à tes conseils si précieux, à tous nos stages passés ensemble, à toutes nos colocations, au bonheur que j'ai de devenir co-chef avec toi et Auré prochainement.*

*A Véro, à cette première année d'internat de folie à tes côtés, à tous nos bons moments passés ensemble.*

*Aux diiiiiindes de Bordeaux, à nos soirées passées à refaire le monde autour de bons diners.*

*A ADP, à toutes nos dinderies, à ton retard habituel qui me fait tant rire, à tous nos fous-rires et nos coups de gueule, aux séjours à Kerné, à tous nos débriefs, à nos craquages chez des petits hauts et Sessun. Merci d'être toujours là pour moi.*

*A Kimmy, à la chance que j'ai eu de te rencontrer à Montardon au milieu de tous ces affreux ^^, à tous ces diners composés de gras et de rouquin, à nos discussions autour d'un bon petit thé, à ta douceur et ta mignonnerie. A l'admiration que je te porte d'avoir réussi à tout gérer ces derniers temps, ton travail, ta relation avec Nico, le soutien sans faille que tu apportes à ta maman et ta famille dans ces moments difficiles. J'espère que tout va aller mieux, en tout cas sache que je serai toujours là pour toi.*

*A Chocho, mon âme sœur de liche et de soirées, à notre rencontre à Mont de Marsan , à toutes ces soirées où on a tant ri, aux thés, à ton humour délicieux, soit heureuse à Bayonne !*

*A Louise, à Caro, à Elo, au plaisir de vous avoir rencontré, à tous nos moments passés ensemble.*

*A Sarah, à ta gentillesse et ta sensibilité, à nos petits thés et après shopping, à nos futurs cours de poterie enfin !!!*

*A Flor, à notre connaissance à Mont de Marsan où tu n'as cessé de me surprendre, à ton tempérament de feu, à toutes nos soirées, à nos sessions footings, à ta bonne humeur et ta motivation permanente, et surtout à ce bon vieux rafiki, le plus warrior des poissons rouges qui a survécu aux fêtes de Mont de et à son aquarium ricard ! vivement qu'on se retrouve à Bordeaux !*

*A Timotey, à tous nos moments passés ensemble, merci de rendre Flor comblée, tu nous l'as transformé en petit agneau !*

*A JB, mon petit BN, à notre amitié, à notre don pour la procrastination, à nos soirées passées à refaire le monde devant une bouteille de rouge, à ton petit cœur qui saigne. Merci pour ton soutien et ta bonne humeur dans la dernière ligne droite.*

*A Charleyyyyyy, porque noooo, aux soirées à Périgueux avec la Laguna qui nous parle italien mais dont le compteur n'affiche pas les vitesses. A ta folie et ta spontanéité, à ta joie de vivre, à ton courage et ta persévérance d'avoir tout recommencer pour obtenir ce que tu veux, au fait que tu sois toujours chaoooo pour nous rejoindre malgré les kilomètres, à notre amitié trop styleiiiiiii.*

*A Lolo, une de mes plus belles rencontres de Bordeaux, à ta passion pour les escape game, à ton hospitalité qui nous a évité de vivre sous les ponts, à toutes nos soirées et diners, tu es comme un fils pour nous fiiiiils !*

*A la pau à pau family, A Yass, A Bricou, à toutes nos expéditions dans ton camion, à tous nos moments passés ensemble, à ton aversion pour les soirées raclettes, je voudrai qu'on se voit plus souvent !*

*A Cricri ou plutôt Chrisfuckkk, à notre premier semestre à Pau, aux soirées, à la coloc au foyer, à ta gentillesse et bienveillance. Sois heureux avec Isabelle ! ( ça a l'air bien parti elle a quand même réussi à t'emmener ailleurs que dans un pays développés !).*

*A la Graloc : Fédé, JB, Besnard, Toto, Greg et Kimmy : à un des plus beaux hivers de ma vie : du gras, du rouquin, du ski, le poulet du dimanche midi, les soirées balooooooooonee.*

*A mes colocs actuels de Bayonne, à Pierre, à tes bons diners, à toutes nos discussions, à Fédé, à ton impossibilité de tenir en place et ton dynamisme. Vivement que cette thèse soit finie et qu'on profite un peu !!*

*A Eliette, ma découverte de cet été, grâce à toi ce semestre d'été s'est transformé en les feux de l'amour, aux soirées chez vous, à nos combos footing piscine, je suis trop contente de te retrouver à Bordeaux !!! merci de m'avoir changer les idées quand j'avais besoin de souffler !!*

*A Marion L, à toutes nos sessions du dimanche : footing un peu et brunch surtout, à toutes nos soirées chez thérèse à refaire le monde et a élaboré des plans diaboliques, à tous nos fous rires, vivement qu'on se retrouve cet hiver !*

*A mes co-internes,*

*A ma CC d'amour, la plus jolie des mamans, une de mes plus belles rencontres, à toutes nos discussions, à notre symbiose, à nos déjeuners de zooz, à ton soutien sans faille, à ta gentillesse et bienveillance. J'aurai tellement aimé que tu sois avec nous pour le post-internat.. !! compte sur nous pour venir te voir à Bayonne. A Doudou, merci de la rendre si heureuse et comblée. A petit Paul, bienvenue dans la vie, avec des parents comme ça, tu vas voir ça va être incroyable !*

*A Auré, je suis si heureuse de débiter mon post internat avec toi et gram, je n'aurai pas pu rêver mieux, à tous nos coups de gueule et nos éclats de rire, à tous ces bons moments passés ensemble au quotidien et au travail, à notre passion commune pour le cœur foetale incroyaaaable. A toutes ces journées d'enferrrrr qu'on a surmonté ensemble ! Merci d'être toujours là pour moi. A Guilhem, au bonheur et à l'équilibre que tu apportes à Auré chaque jour.*

*A Mélissa, à ce premier semestre au CHU où tu nous as pris sous ton aile, à nos semestres ensemble, aux sessions shopping, à nos soirées, je suis très heureuse de débiter ce clinicat à tes côtés.*

*A Sophie R, à mes dernières gardes au CHU avec toi où tu m'as beaucoup appris, à tous les bons moments passés ensemble.*

*À Marie S, à nos nombreux débriefs, à tout ce que tu m'as appris, à toutes les fois où tu m'as remonté le moral, à nos nuits de garde où tu m'as tellement appris, à nos soirées, à ton parcours professionnel qui me fait rêver, tu le sais tu es mon idooooole.*

*À MCS et Fred L, à nos stages passés ensemble, à la joie que j'ai eu de vous avoir comme chef de clinique, à nos soirées et surtout merciiii de nous transmettre votre bureau poubelle où nous allons être si bien avec gram.*

*À Hugo, je suis très heureuse de te retrouver pour le clinicat et d'apprendre à te connaître.*

*A tous les PH qui m'ont tant appris, Clémence, Denis, Pierre, Marianne, Marie V, Stéphanie B, Angie N, Mathieu, Claire, Marie H. A Hélène, Clémentine B, Cécile B.*

*A Alex et Marine, à nos semestres passés à DDIANE ensemble, à nos coups de gueule et bitchages, à nos fous rires, à toutes ces préparations de staff de l'enferrrrr, je suis trop contente de vous retrouver !!*

*A Virginie et Popo, à votre bonne humeur quotidienne, à la joie de vous voir chaque matin, vous nous êtes indispensables et grâce à vous les missions de DDIANE sont un peu moins un calvaire.*

*A mes co-internes de promo, LMD, TIF, Audrey M, Marie G, à tous nos bons momenst passés ensemble.*

*Aux plus jeunes, à Mathilde M., à Audrey N., à Audrey M., à Laura B, à Laura H., à Olivier, à Marie H., à Sophie F., à Laurie, à Marlène, à Xavier, à Julie M, à Camille M, à Ambre D, Alizée F, Marie H, Sophie H, Nais G, Mathilde M, Sophie F, Ines N, Elisa...*

*A Camille C, à nos débriefings, à nos périple en bretagne, à nos marrades, au fait que je sois trop heureuse d'avoir réussi à te convaincre à faire cette merveilleuse spécialité qui te va si bien !! Soit heureuse avec César !!*

*Aux équipes de mes différents stages,*

*À toute l'équipe de Sage-Femme qui me donne confiance en moi en garde, à Laure, Camille, Mathilde K., Jess, Coralie, Marine A, Jessica G, Sandrine, Amandine, Alexandra, Anaïs, Nathalie S, Eva D, Mélissa S, Marie B (merci pour tous ces cafés du matin quand j'ai les yeux en trous de pine !!) et j'en oublie... les gardes seraient beaucoup moins animées sans vous. Aux Auxi qui nous chouchotent. À Marie et Mumu sans qui mes nuits aux urgences auraient été un enfer.*

*À l'équipe du service de Gynécologie-Obstétrique du Centre Hospitalier de Pau, à l'équipe de sages-femmes qui m'ont tout appris de la physiologie.*

*À l'équipe du Centre Hospitalier de Mont-de Marsan, merci pour votre bonne humeur, merci de pour votre confiance alors que j'étais encore jeune semestre.*

*À l'équipe de la Polyclinique de Navarre. Aux Drs Acharian, Rose et Laclau-Lacrouts, merci de m'avoir tant appris en chirurgie gynécologique.*

*À l'équipe de l'institut Bergonié, merci de nous avoir tant appris en chirurgie. A Mathieu G, le vrai chirurgien de l'équipe qui fait peur aux infirmières, à Agnieszka à ta gentillesse et ta douceur, à Sara S avec ton Marathon pour les nuls, aux infirmières qui ont rendu ce stage génial, à Marion L., à Steph, à Lise, à Hosanne, à Anne-Laure et à Audrey. A nos chefs, Grégoire D, Audrey M, Pascaline, Sophie A, à nos déjeuners dans le cloître.*

*A l'équipe de Bayonne, à Sophie G, Lionel B, Christelle, Hélène, Sophie L, Aurélie, Tania, Maxime, Petra, Aurore, Mme CHABANIER, merci pour votre enseignement, votre pédagogie et tous ces bons moments passés ensemble. Vous nous avez beaucoup appris dans tous les domaines. Vous allez me manquer !*

*Aux sages-femmes et AP de Bayonne : Carole, Sophie, aux Alices mer et montagne, Magalie, Céline, Julie, Esther, Solenne, Corinne, Martta...*

*Aux secrétaires, aux infirmières, aux auxiliaires de puéricultures, aux aides-soignantes qui facilitent notre quotidien parfois difficile.*

*À tous celles et ceux que j'oublie mais qui comptent.*

# TABLE DES MATIERES

<i>I. CONTEXTE SCIENTIFIQUE</i> .....	16
A. LE RETARD DE CROISSANCE INTRA UTERIN (RCIU) : définition, étiologie et épidémiologie. ....	16
B. BASES GENERALES DE PHYSIOLOGIE CARDIAQUE .....	19
C. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU RETENTISSEMENT CARDIO-CIRCULATOIRE CHEZ LE FŒTUS EN SITUATION DE RCIU PAR INSUFFISANCE PLACENTAIRE.....	20
D. PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION FŒTALE : PARTICULARITE DE L'ISTHME AORTIQUE.....	22
<i>Paramètre à l'étude : index ISI</i> .....	23
E. RATIONNEL DE L'ETUDE .....	24
F. BIBLIOGRAPHIE .....	25
<i>II. ARTICLE N° 1 :</i> .....	27
<i>III. ARTICLE N°2</i> .....	51
<i>IV. SERMENT D'HIPPOCRATE</i> .....	80

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

ACM : Artère Cérébrale Moyenne

AO : Artère Ombilicale

CA : Canal Artériel

CNGOF : Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français

DV : Ductus Venosus

FO : Foramen ovale

G : Grammes

HR : Hazard Ratio

IAo : Isthme Aortique

ICP : Index cérébro-placentaire

IFI : Index Flux Isthmique

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

IP : Index de Pulsatilité

IR : Index de Résistance

ISI : Index Systolique de l'Isthme aortique

MFIU : Mort fœtale In Utero

OR : Odds Ratio

PAG : Petit poids pour l'Age Gestationnel

RCF : Rythme Cardiaque Foetal

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SA : Semaines d'Aménorrhées

VD : Ventricule Droit

VES : Volume d'Ejection Systolique

VG : Ventricule Gauche

# I. CONTEXTE SCIENTIFIQUE

## A. LE RETARD DE CROISSANCE INTRA UTERIN (RCIU) : définition, étiologie et épidémiologie.

Le retard de croissance intra utérin (RCIU) est un trouble de la croissance fœtale. Il a été défini par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) par un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) (poids fœtal estimé inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile par la courbe de référence Hadlock) associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique (1) (arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale, ou altération du bien être fœtal).

Selon l'enquête nationale périnatale de 2016, le taux d'enfants suivis en anténatal pour un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) ou un RCIU est estimé en France à 5,4 %. A la naissance, 10,8 % des fœtus présentent un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile sur l'ensemble des naissances vivantes tous termes confondus (2).

Le RCIU vasculaire serait lié à une insuffisance vasculaire placentaire. Il est défini par un RCIU isolé, lorsque le bilan étiologique systématique a exclu une origine génétique, chromosomique, syndromique, ou toute autre cause qui ne serait pas due à une insuffisance vasculaire placentaire d'origine maternelle. C'est l'analyse anatomopathologique du placenta qui permet le diagnostic de certitude (3). L'atteinte vasculaire maternelle est classiquement considérée comme la cause la plus fréquente de RCIU représentant 61 à 66% des RCIU selon Aviram et al (4).

En anténatal, le RCIU est associé à un risque de mort fœtale in utero (5,6). Dans une cohorte prospective autrichienne incluant 219 RCIU, la mortalité prénatale des RCIU tous termes confondus était de 6,4% avec une mortalité postnatale de 1,5% (6).

A la naissance outre le risque de décès, ces nouveau-nés peuvent présenter un risque d'asphyxie périnatale ainsi que des troubles métaboliques (hypothermie, hypoglycémie). Par la suite, ces patients sont à risque de complications pulmonaires (bronchodysplasie), digestives (entérocolites) et neurologiques (hémorragie intraventriculaire)(1). L'augmentation du risque de mortalité néonatale est 2 à 4 fois



plus élevée chez les nouveaux nés PAG, aussi bien pour les prématurés que pour les nouveaux nés à terme (7). Chez les nouveau-nés à terme, les travaux de Mc Intire et Al (8) rapportaient une augmentation d'un facteur 10 de la mortalité néonatale entre les nouveaux nés eutrophes dont le taux de mortalité néonatale était estimé à 0.03% comparés aux RCIU (estimation du poids fœtal inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile) dont le taux de mortalité néonatale était de 0.3%.

Chez les prématurés, les données issues de la cohorte française EPIPAGE (9) (cohorte prospective sur 8 ans, incluant 2846 enfants PAG nés vivants) révélaient pour les enfants PAG nés entre 24 et 28 SA, une mortalité néonatale de 62%, et ceux nés entre 29 et 32 SA, un taux de mortalité néonatale de 10.5% (**Tableau 1**)

**Tableau 1. Données issues de la cohorte EPIPAGE sur la mortalité néonatale selon l'âge gestationnel à la naissance et le poids fœtal estimé en percentile (9)**

	Mortalité néonatale			P-value
	poids < centile 10 (PAG)	centile 10 < poids < centile 20	poids > centile 20	
Nés entre 24 et 28 SA	62%	42%	30%	p < 0,01
Nés entre 29 et 32 SA	10,50%	4,20%	4,80%	p < 0,01

Le risque global de mortalité périnatale (taux de décès survenant in utero au-delà de 23 SA jusqu'au 28<sup>ème</sup> jour de vie) est par ailleurs démontré par plusieurs études :

- Dans l'étude prospective multicentrique de Cruz Lémini et al. (10), la mortalité périnatale totale rapportée était de 17.3% (27/156) dans une population de fœtus avec RCIU précoce (avant 34 SA). Dans cette même étude, la mortalité était fortement corrélée à l'âge gestationnel : estimée à (i) 93% chez les fœtus de moins de 26SA ; (ii) 29% pour les fœtus âgés de 26 à 28SA ; et, (iii) inférieure à 3% pour les fœtus de plus de 28SA.
- Dans une cohorte rétrospective autrichienne (6), la mortalité périnatale était de 8% tous termes confondus pour les fœtus RCIU versus 1% pour les PAG (OR 8,3 IC 95% [2.4-28.7]). À noter, que la plupart des décès survenaient en anténatal (82%).

D'autres études ont également montré que parmi les nombreux facteurs cliniques et échographiques existants, l'âge gestationnel constituait le facteur déterminant de mortalité périnatale le plus fort dans ce contexte de PAG (7,11,12).

Les données issues de la cohorte française EPIPAGE 2 (13) (cohorte prospective débutée en 2011 incluant plus de 8000 enfants nés prématurément de 22 à 34 SA) ont montré un taux de naissance d'enfants vivants de 47,8 % pour les enfants nés entre 22 et 26 SA, de 89,3 % de 27 à 31 SA et de 97,7 % entre 32 et 34 SA. Dans cette même cohorte, le taux de survie sans comorbidités sévères était de 52,4 % pour les enfants nés entre 22 et 26 SA, de 93,6 % de 27 à 31 SA et de 98,9 % entre 32 et 34 SA.

L'étude de cette population a également montré que, parmi les enfants nés avec un petit poids pour l'âge gestationnel (< 10<sup>ème</sup> percentile), ceux qui étaient suivis pour une suspicion de RCIU avait un taux de MFIU de 12% alors que ceux pour lesquels le RCIU était méconnu en prénatal avait un taux de mortalité de 30,7 %. Ceci confirmait bien l'importance d'une surveillance rapprochée pour ces fœtus en situation précaire permettant une diminution du taux de mortalité.

En comparaison avec les résultats de la cohorte EPIPAGE 1 réalisée en 1997 (9), la proportion de nouveau-nés vivants sans comorbidité sévère en 2011 a augmenté de 14,4% (p <0,001) entre 25 et 29 semaines et de 6% (p <0,001) entre 30 et 31 semaines, mais n'a pas changé de façon significative pour ceux nés à moins de 25 semaines (13).

Ceci explique que la décision d'extraction fœtale est fortement conditionnée par les risques d'une mort fœtale in utero et les risques de mortalité post-natale liés à la prématurité induite. C'est pourquoi des études ont été menées afin de stratifier ce risque.

Par exemple, l'étude de Cruz-Lemini et al. (10) a évalué 5 paramètres Doppler de fonction cardio-circulatoire (DV, artère ombilicale, artère cérébrale moyenne, Index de Flux Isthmique aortique (IFI) et index de performance myocardique) pour la prédiction de survenue d'un décès périnatal. Dans cette série étudiant 157 fœtus en situation

de RCIU, pour les fœtus nés entre 26 et 28 SA, la mortalité du groupe avec flux Doppler au Ductus Venosus (DV) anormal était de 60% contre 18% pour le groupe de même âge gestationnel avec un flux Doppler au DV normal. De plus, seul le DV avait permis une stratification du risque de mortalité. Cette étude confirme ainsi l'utilité du Doppler au DV pour l'évaluation du risque de MFIU en situation de RCIU précoce.

## **B. BASES GENERALES DE PHYSIOLOGIE CARDIAQUE**

Le débit cardiaque est le produit de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection ventriculaire. Trois éléments conditionnent le volume d'éjection ventriculaire : la pré-charge et la post-charge du ventricule ainsi que la contractilité myocardique.

La pré-charge conditionne le volume télé-diastolique et donc le degré d'étirement des fibres myocardiques avant la contraction. En accord avec la loi de Starling, la force développée par la contraction dépendra de ce degré d'étirement des fibres myocardiques. Jusqu'à une certaine limite, plus grand sera l'étirement des fibres myocardiques avant la contraction, plus grande sera la force développée au cours de la contraction. Chez l'adulte, c'est cette augmentation de la force de contraction qui permet une augmentation du volume éjecté par le ventricule. Ce phénomène participe à l'adaptation des volumes éjectés par chacun des 2 ventricules en conditions physiologiques.

La post-charge représente la contrainte à laquelle le myocarde est soumis pendant la contraction. Pour une force de contraction donnée, le volume éjecté sera d'autant plus grand que la post-charge est faible. La contractilité représente la force intrinsèque de contraction des fibres myocardiques.

Le cœur fœtal répond de manière différente du cœur adulte à des modifications de la pré- ou de la post-charge. Globalement, la compliance du myocarde fœtal est inférieure à celle du myocarde adulte. Cette moindre compliance explique le fait que le myocarde fœtal ne dispose que d'une faible capacité à répondre à une

augmentation de la pré-charge par une augmentation du volume éjecté. De la même manière, sa contractilité est inférieure à celle du myocarde adulte. Sa capacité à maintenir constant le volume éjecté en cas d'augmentation de la post-charge sera donc plus limitée (14).

### **C. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DU RETENTISSEMENT CARDIO-CIRCULATOIRE CHEZ LE FŒTUS EN SITUATION DE RCIU PAR INSUFFISANCE PLACENTAIRE.**

Chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire, on observe divers mécanismes d'origine causale ou adaptative susceptibles d'impacter directement ou indirectement la fonction cardiaque.

L'augmentation des résistances placentaires en lien avec le trouble placentaire originel et la réduction du débit ombilical d'autre part engendrent une hypoxie fœtale chronique. On assiste à une redistribution des flux qui vise à privilégier la circulation cérébrale et coronarienne aux dépens des organes sous-diaphragmatiques. Il en découle des modifications de l'hémodynamique fœtale d'une manière variable selon le degré de sévérité du RCIU :

- La réduction du débit ombilical engendre une privation fœtale chronique en éléments nutritifs et en oxygène.
- La redistribution de la circulation vers les territoires coronariens et cérébraux se fait par l'augmentation du shunt Droit-Gauche au niveau du foramen ovale. On peut donc supposer la présence d'une diminution de la pré-charge du ventricule droit (VD) et d'une augmentation ou d'une stabilité de celle du ventricule gauche (VG) par rapport à son état antérieur.
- Il existe dans des proportions diverses un phénomène de vasodilatation cérébrale qui agit comme un mécanisme de protection cérébrale (brain sparing effect). Cette vasodilatation cérébrale engendre des effets distincts sur chacun des ventricules :

- La baisse des résistances cérébrales constitue une baisse de la post-charge du ventricule gauche.
- La vasodilatation cérébrale entraîne une augmentation du retour veineux systémique par la veine cave supérieure générant par ce biais une élévation du remplissage de l'oreillette droite et donc une élévation de la pré-charge du ventricule droit.
- La vasoconstriction systémique et des artères pulmonaires (acidose) augmentera la post-charge du VD.
- L'état d'hypoxie chronique peut entraîner une altération de la fonction cardiaque et de la performance des 2 ventricules. Ainsi, la fonction diastolique (remplissage) est souvent la première atteinte avec apparition d'une cardiomégalie. Si le trouble se majore, d'autres anomalies peuvent survenir : (i) une atteinte cardiaque autonome avec cytolysse myocytaire secondaire à l'hypoxie et à l'acidose, (ii) des fuites valvulaires fonctionnelles (tricuspide, mitrale), (iii) des anomalies de la contractilité myocardique et, (iv) des troubles du rythme (bradycardie).

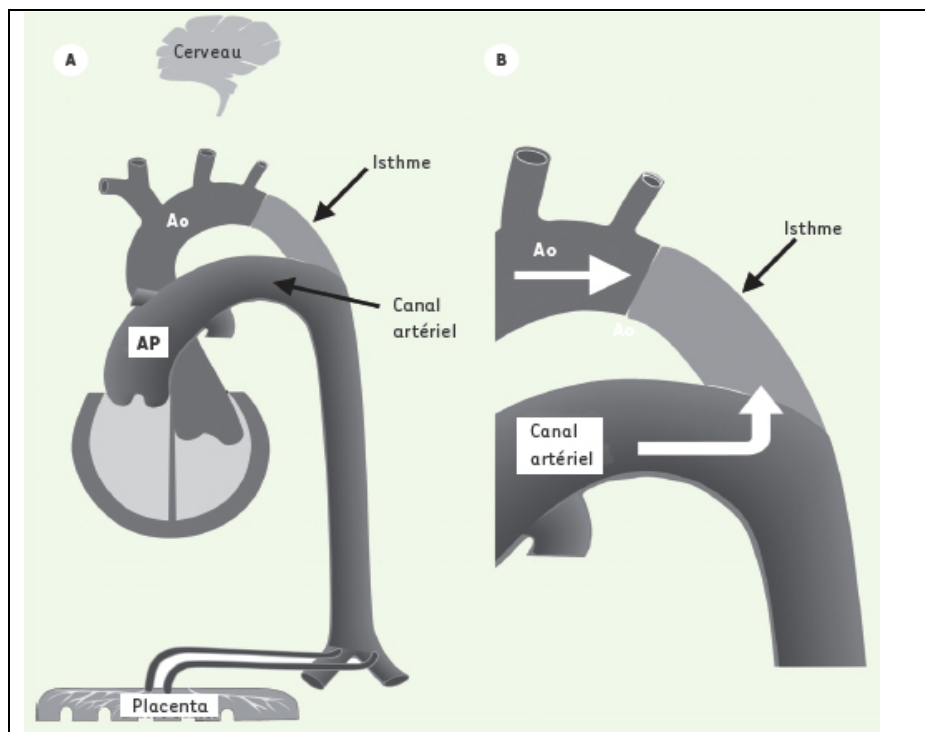
L'ordre d'apparition de ces mécanismes compensatoires et surtout la chronologie du retentissement cardiaque restent encore aujourd'hui un phénomène mal défini.

Il est pourtant admis que le retentissement cardiaque est corrélé à la précarité de la tolérance fœtale à l'hypoxie chronique. Comme détaillé plus haut, les anomalies Doppler du DV sont prédictives du risque de MFIU et sont donc utilisées pour déterminer le moment opportun pour l'extraction fœtale en cas de RCIU (1). La présence d'un flux pathologique sur le signal Doppler du Ductus Venosus (onde A nulle ou rétrograde) témoigne d'une augmentation de la pression veineuse centrale, conséquence de l'altération de la performance myocardique des ventricules. Néanmoins, tous les autres critères de la fonction cardio-circulatoire (IR et IP de l'artère ombilicale et de l'artère cérébrale moyenne) n'ont pas montré de corrélation individuelle significative au risque de mortalité (7).

## D. PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION FŒTALE : PARTICULARITE DE L'ISTHME AORTIQUE.

La position de l'isthme aortique (IAo) au sein de la circulation cardiaque fœtale organisée en parallèle est particulière. Il se situe à la confluence des arcs vasculaires aortique et pulmonaire, autrement dit à la convergence des flux provenant de chacun de ces 2 arcs et constitue donc un lien entre le ventricule droit et le ventricule gauche (15). Ainsi, le flux systolique à l'isthme aortique constituerait un marqueur de l'équilibre à la fois des performances systoliques de chacun des ventricules et des résistances vasculaires cérébrales et placentaires (16). (**Figure 1**).

En systole, le ventricule gauche éjecte son volume à travers l'arc aortique, générant un flux antérograde traversant l'isthme. A l'inverse, le ventricule droit éjecte son volume dans l'aorte ascendante à travers le canal artériel, constituant ainsi une influence rétrograde sur le flux à l'isthme.



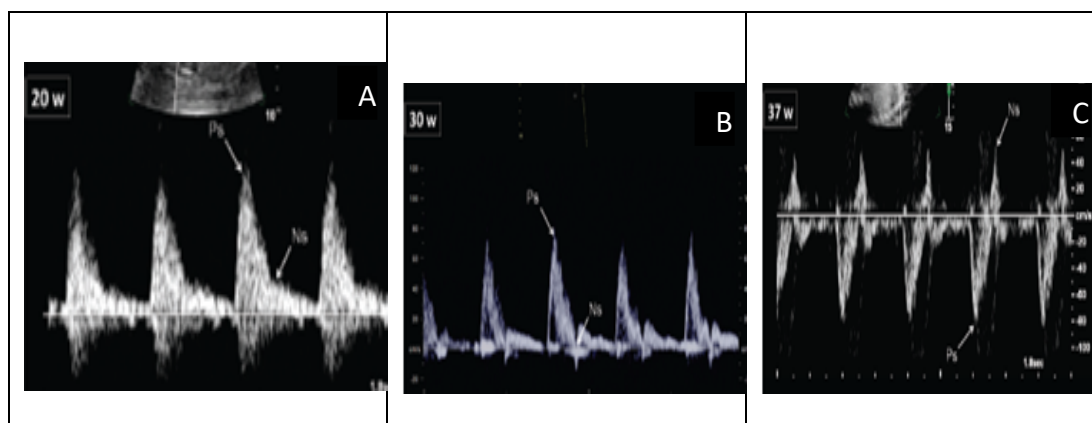
**Figure 1** (15) :

*Schéma de la circulation fœtale depuis les ventricules droit et gauche jusqu'à l'aorte descendante montrant la position de l'isthme à la confluence des 2 arcs vasculaires aortique (Ao) et pulmonaire (AP).*

## Paramètre à l'étude : index ISI

Un Index du flux Systolique à l'Isthme (ISI) a précédemment été décrit avec des valeurs de référence dans une population de fœtus eutrophes âgés de 18 à 38 SA (16). L'ISI correspond au rapport entre le nadir des vitesses télésystoliques (numérateur) et le pic des vitesses systoliques (dénominateur). La courbe de l'ISI (**Figure 2**) au cours d'une grossesse normale décrit une courbe en plateau jusqu'aux alentours de 28 SA puis elle suit une décroissance progressive à partir de 28 SA jusqu'à la fin de la grossesse. La composante rétrograde du flux en télésystole se majore, et ceci, de manière proportionnelle à l'apparition normale au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la prédominance physiologique du VD.

$$\text{ISI} = \frac{\text{Nadir des vitesses télésystoliques (cm/s)}}{\text{Pic des vitesses systoliques (cm/s)}}$$



**Figure 2.** Exemples de spectres de flux Doppler à l'isthme aortique chez le fœtus eutrophe en fonction de l'âge gestationnel. À 20 semaines d'aménorrhées, le flux est antérograde sur toute la systole, les vitesses minimales télésystoliques (Nadir Ns) sont positives (A). À 30 semaines, on observe une encoche télésystolique : les vitesses télésystoliques (Ns) diminuent et atteignent la ligne de base (B). En fin de grossesse, on observe un bref flux rétrograde en télésystole, les vitesses minimales deviennent négatives par rapport aux vitesses du pic (Ps) (C). (w : weeks of gestation, Ps : vitesses au Pic systolique, Ns : vitesses minimales télésystoliques ou Nadir).

## E. RATIONNEL DE L'ETUDE

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) par insuffisance placentaire d'origine vasculaire constitue une des causes principales de mortalité périnatale (17). L'évaluation de la tolérance fœtale est encadrée par des recommandations émises pour le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français et repose sur des arguments cliniques et échographiques (1) qui témoignent d'un état circulatoire précaire. Néanmoins, le degré de corrélation existant entre les indices Doppler de la fonction cardio-vasculaire et leur lien avec la mortalité périnatale est encore très controversé. En effet, la compréhension des différents mécanismes d'adaptation cardio-vasculaire des fœtus en situation de retard de croissance intra-utérin est encore imprécise. Seul un diagnostic précoce permettant une surveillance adaptée et une induction de la naissance au meilleur moment peuvent réduire le nombre de décès périnataux et d'enfants atteints de troubles neuro-développementaux. Le timing de l'induction de naissance est donc un enjeu crucial dans ces situations en particulier lorsque le RCIU survient avant 32 SA.

Un index de flux systolique à l'isthme aortique (ISI) a récemment été décrit dans une population de fœtus eutrophes de manière rétrospective par Chabaneix et al et a permis de décrire la distribution normale de l'ISI en fonction de l'âge gestationnel et de montrer que le nadir était corrélé au débit cardiaque droit et le pic au débit cardiaque gauche (16). Ce nouvel index pourrait donc refléter les performances ventriculaires fœtales et nous aider dans la compréhension des mécanismes d'adaptation à l'hypoxie chronique.

La description de notre cohorte prospective bicentrique comportant 96 cas de RCIU d'origine vasculaire apparus avant 32 SA semble donc être pertinente pour l'étude de la distribution des valeurs de l'ISI chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce comparée à celle des fœtus eutrophes dans le but de mieux comprendre les mécanismes hémodynamiques mis en œuvre lors de l'adaptation cardiovasculaire. Cette cohorte nous a également permis de rechercher s'il existait une association entre ces modifications de l'ISI et la survenue d'une mauvaise issue périnatale à court terme.



## F. BIBLIOGRAPHIE

1. Ego A. Recommandations pour la pratique clinique. Définitions : petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra utérin. J Obstet Gynecol Biol Reprod 2013 ; 42, 872-894.
2. Blondel B et al. Coordination national des enquêtes nationales. J Gynecol Obst Biol Reprod 2016 ; 41 : 151-66.
3. P Marcorelles. Recommandations pour la pratique Clinique. L'examen du placenta dans le retard de croissance intra-utérin. J Obstet Gynecol Biol Reprod 2013 ; 42,996-1007.
4. Aviram R, T BS, Kidron D. Placental aetiologies of foetal growth restriction : clinical and pathological differences. Early Hum Dev 2010 Jan ;86(1):59-63.
5. Gardosi et al. Maternal and fetal risks factors for stillbirth : population based study. BMJ 2013 Jan 24;346:f108.
6. Von Beckerath AK et al, Perinatal complications and long term neurodevelopmental outcome of infants with intra uterine growth restriction. Am J Obstet Gyneco. 2013 Feb;208(2):130.
7. Flamant C, Devenir précoce et prise en charge néonatale du nouveau-né petit pour l'âge gestationnel Recommandations pour la pratique clinique, Journal de Gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. 2013.
8. Mc Intire DD et al., Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med 1999; 340: 1234.
9. Guellec S et al. Neurological outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. Pediatrics 2010 ;127:e883-91.

10. Cruz-lemeni et al. Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther* 2012 ; 32:116-1.
11. Mc Intire DD et al., Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340: 1234.
12. Guellec S et al. Neurological outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics* 2010 ; 127 : e883-91.
13. Ancel PY, Goffinet F, and the EPIPAGE-2 Writing Group. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011 Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):230-238.
14. Jouannic J.M, Fermont L, Brodaty G. Mise au point sur la circulation foetale. *Journal de gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2004 ; 33 :291-296
15. Fouron JC. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 22: 441–447.
16. Chabaneix J et al. Profiling left and right ventricular proportional output during fetal life with a novel systolic index in the aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014Aug;44(2):176-81.
17. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Gratacos E: Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010;121:2427–2436.

## II. ARTICLE N° 1 :

### Suivi longitudinal de l'Index Systolique à l'Isthme Aortique (ISI) chez le fœtus en situation de RCIU vasculaire : évolution comparée aux fœtus normaux et faisabilité.

#### ABSTRACT

##### **Objectif.**

Evaluer de manière exploratoire la faisabilité et décrire la distribution de l'évolution au cours de la grossesse des valeurs de l'Index Systolique à l'Isthme aortique (ISI) chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce comparée à la distribution de l'ISI au cours de la grossesse chez le fœtus eutrophe.

##### **Méthodes.**

Il s'agissait d'une étude exploratoire de cohorte prospective longitudinale bicentrique. De juin à novembre 2017 et de novembre 2018 à juin 2019, les fœtus présentant un RCIU d'allure vasculaire apparu précocement avant 32 SA étaient inclus. Chaque fœtus a bénéficié, au décours de l'échographie habituelle de suivi du RCIU, d'une mesure Doppler pulsé du flux à l'isthme aortique. Les vitesses du pic systolique (pic) et du nadir télésystolique (nadir) ont été recueillies à partir du spectre Doppler, l'ISI correspondant au ratio nadir/pic. Les valeurs d'ISI ont été comparées aux valeurs d'ISI obtenues dans une population de fœtus eutrophes sans pathologie structurale ou infectieuse inclus de 25 à 39 SA. Une surveillance fœtale échographique habituelle évaluait l'état cardio-circulatoire (Doppler de l'artère ombilicale, de l'artère cérébrale moyenne et du Ductus Venosus) et la quantité de liquide amniotique.

##### **Résultats.**

96 fœtus en situation de RCIU vasculaire ont été inclus. L'âge gestationnel moyen d'apparition du RCIU et d'inclusion dans l'étude était respectivement de 26,3 SA ( $\pm 3,8$ ) et de 30,3 SA ( $\pm 3,8$ ). Le terme de naissance moyen était de 34 SA ( $\pm 4$ ) et le poids de naissance moyen de 1613g ( $\pm 683$ ) avec un Audipog médian au 0,9<sup>ème</sup> percentile (0,1-3,5). Le délai médian entre le dernier ISI réalisé et la naissance était de 6 jours ( $\pm 18,6$ ). La distribution des valeurs d'ISI et leur évolution en fonction de l'âge gestationnel était significativement différente dans le groupe des fœtus en situation de RCIU par rapport aux fœtus eutrophes ( $p < 0.001$ ). La distribution des valeurs du dernier ISI chez les fœtus avec RCIU comparée aux valeurs normales de l'ISI chez les fœtus eutrophes au cours de la grossesse a permis d'identifier 3 groupes : le groupe 1  $ISI < centile 3$  ( $n=27$  soit 28%), le groupe 2  $ISI normal$  ( $n=51$  soit 53%) et le groupe 3  $ISI > centile 97$  ( $n= 18$  soit 19%).

La valeur de l'ISI semblait se modifier du fait de modification des valeurs des vitesses au nadir alors que les valeurs du pic semblaient rester dans les valeurs attendues pour le terme mais cette corrélation n'était pas statistiquement significative ( $p = 0.655$ ).

Dans le groupe 1  $ISI < centile 3$ , il y avait une augmentation statistiquement significative d'anomalies Doppler du flux à l'artère ombilicale (diastole nulle ou rétrograde) par rapport au fœtus ayant un ISI normal ( $p < 0.001$ ) et aux fœtus ayant un ISI supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile ( $p < 0.001$ ). De la même façon, il existait une augmentation significative d'anomalie du flux Doppler au Ductus Venosus (onde A nulle ou négative) dans le groupe 1  $ISI < centile 3$  par rapport au groupe 2  $ISI normal$  ( $p < 0.001$ ) et au groupe 3  $ISI > centile 97$  ( $p < 0.001$ ).

##### **Conclusion.**

Les valeurs de l'ISI semblent se modifier au cours de la grossesse dans une situation de RCIU vasculaire précoce avec anomalies Doppler par rapport à l'évolution observée chez le fœtus eutrophe, ceci étant le témoin de modifications hémodynamiques fœtales.

## INTRODUCTION

Les fœtus en situation de retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire présentent des mécanismes d'adaptation cardio-vasculaire dont la compréhension reste imprécise. L'un des premiers mécanismes adaptatifs mis en place est la vasodilatation cérébrale fœtale permettant une diminution des résistances cérébrales et donc une redistribution préférentielle du flux sanguin vers le ventricule gauche via le foramen ovale afin de maintenir un apport suffisant en oxygène au cerveau (1, 2, 3). En cas d'hypoxie chronique persistante, une majoration progressive du débit sanguin à travers le Ductus Venosus (DV) permettra à une grande partie du sang oxygéné de la veine ombilicale de court-circuiter le passage hépatique et de rejoindre directement le cœur gauche au travers du foramen ovale, favorisant ainsi l'oxygénation des organes nobles (cœur et cerveau) (4,5). Le seuil adaptatif peut malgré tout être dépassé et mener au dysfonctionnement cardiaque. L'insuffisance cardiaque aboutit à une élévation des pressions de remplissage traduite par l'apparition d'une onde A nulle ou négative sur le spectre Doppler enregistré au DV. L'analyse qualitative de la vélocité de cette onde A sur le spectre Doppler pulsé au DV est la mesure échographique anténatale classiquement utilisée pour déceler l'apparition d'une défaillance cardiaque fœtale. Il s'agit d'un critère décisif dans l'induction de la naissance des fœtus en situation de RCIU (6).

La position de l'isthme aortique (IAo) au sein de la circulation cardiaque fœtale organisée en parallèle est particulière. Il se situe à la confluence des arcs vasculaires aortique et pulmonaire, autrement dit à la convergence des flux provenant de chacun de ces 2 arcs et constitue donc un lien entre le ventricule droit et le ventricule gauche (7). Ainsi, le flux systolique à l'isthme aortique constituerait un marqueur de l'équilibre à la fois des performances systoliques de chacun des ventricules ainsi que de l'équilibre des résistances vasculaires cérébrales et placentaires (7).

Chez le fœtus en situation de RCIU, l'augmentation des résistances placentaires, la diminution des résistances cérébrales et l'altération progressive des fonctions ventriculaires influenceraient les vélocités enregistrées sur le spectre Doppler du flux à l'isthme aortique (et donc la valeur et l'évolution de l'ISI).

Jusqu'à aujourd'hui et à notre connaissance, l'analyse des flux Doppler à l'isthme aortique a porté sur le flux dans sa globalité (Index de Pulsatilité (IP), Index de Résistance (IR), Index de Flux Isthmique (IFI)) en s'attachant à particulièrement prendre un compte la diastole (8). La modification du flux diastolique à l'isthme aortique décrit par certains auteurs semblerait survenir 24 à 48 heures avant la survenue d'une onde A nulle ou négative au Ductus Venosus (9,10). Au vu de ces différentes notions, nous avançons l'hypothèse que des modifications de l'ISI pourraient refléter une décompensation circulatoire débutante et ainsi être utile à l'évaluation de la tolérance hémodynamique fœtale dans ces cas de RCIU vasculaire.

L'objectif principal de l'étude est de décrire l'évolution de la distribution des valeurs de l'Index Systolique à l'Isthme aortique (ISI) au cours de la grossesse chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce comparée à la distribution de l'ISI au cours de la grossesse chez le fœtus eutrophe.

Les objectifs secondaires consistent en l'évaluation qualitative et quantitative de la faisabilité de l'analyse et l'étude du lien entre les paramètres Echo-Doppler fœtaux et les modifications de l'ISI chez ces fœtus en situation de RCIU.

## MATERIELS ET MÉTHODES

De juin à novembre 2017 et de novembre 2018 à juin 2019, une étude exploratoire de cohorte observationnelle prospective longitudinale bicentrique a été menée en Aquitaine dans deux centres de type III sur toutes les patientes consécutives dont le fœtus présentait un RCIU précoce d'allure vasculaire.

La population à l'étude concernait les fœtus présentant un RCIU d'origine vasculaire précoce, défini par une estimation du poids fœtal inférieur ou égal au 3<sup>ème</sup> percentile selon les courbes de référence Hadlock en l'absence d'autre cause de RCIU (infectieuse, chromosomique, syndromique ou associé à des anomalies congénitales structurelles) et par une apparition avant 32 semaines d'aménorrhées (SA).

Dans cette population pathologique, les fœtus inclus étaient issus de grossesses évolutives monofoetales dont la datation avait été déterminée par la mesure de la longueur cranio-caudale (LCC) fœtale lors de l'échographie du premier trimestre et devaient être en situation de RCIU précoce sévère défini comme précédemment. La présence d'une grossesse gémellaire ou multiple, une infection fœtale, une anomalie chromosomique ou structurelle constituaient les critères d'exclusion.

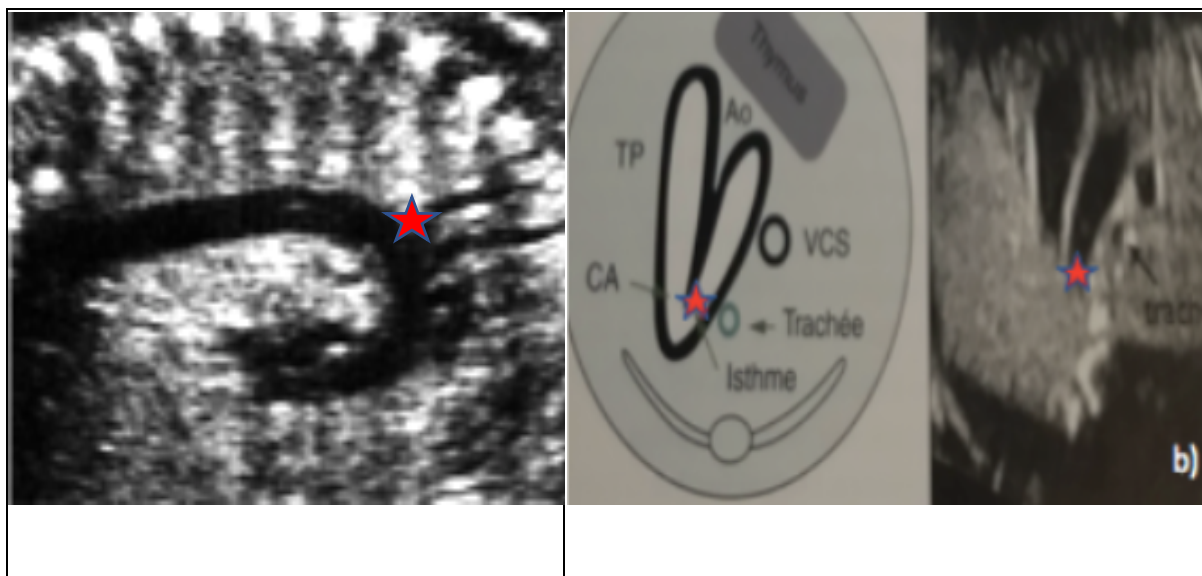
La cohorte constituant le groupe contrôle dit « normal » comprenait des grossesses monofoetales ne présentant pas d'anomalie de croissance, d'anomalies infectieuses, de malformations, ou d'anomalie circulatoire. Le caractère normal du poids était confirmé en post-natal (étude antérieure en cours de publication) (11).

Pour chaque fœtus en RCIU d'origine vasculaire, éligible à l'étude, une analyse échographique en mode Doppler pulsé du flux à l'isthme aortique était réalisée en plus des éléments de la surveillance habituelle.

Les examens étaient tous réalisés sur appareils Voluson E8 ou E10 (General Electric Healthcare, Chicago, Etats-Unis) avec une sonde abdominale convexe multifréquence de 4MHz, patiente installée en décubitus dorsal. L'estimation du poids fœtal était obtenue par la formule de Hadlock grâce aux mesures du périmètre abdominal, du périmètre céphalique et de la longueur fémorale. Pour chaque fœtus, une évaluation cardio-vasculaire habituelle était effectuée : un Doppler ombilical (DO) réalisé à l'insertion placentaire (IR, IP et évaluation qualitative du spectre classant la

diastole en positive, nulle ou reverse flow) , un Doppler de l'Artère Cérébrale Moyenne (ACM) (IR, IP et calcul de l'index cérébro-placentaire), un Doppler au Ductus venosus ( DV) (évaluation qualitative du spectre Doppler définissant l'onde A comme positive (normale), nulle ou négative (anormale)), un Doppler des artères utérines (évaluation qualitative du spectre et recherche d'un notch), un calcul de l'indice de Phelan à la recherche d'un oligo ou anamnios et un calcul de l'index cardio-thoracique.

Concernant la mesure de l'ISI, le spectre Doppler recherché était obtenu par l'échantillonnage du Doppler pulsé positionné à l'isthme aortique après adaptation de la fenêtre de tir. Deux coupes échographiques étaient réalisées: (i) une coupe sagittale de la crosse aortique, fenêtre Doppler positionnée juste au-dessus de l'abouchement du canal artériel (CA), au pied de l'artère sous-clavière gauche (**Figure 1a**) selon la technique décrite par Chabaneix et al.(12) et, (ii) une coupe de Yagel (transverse du thorax) passant par les cosses aortique et du CA, fenêtre Doppler positionnée à l'extrémité de la crosse aortique quelques millimètres avant la portion verticale proximale de l'aorte descendante (**Figure 1b**).



**Figure 1. Aspect en échographie fœtale de la crosse aortique et positionnement de l'échantillon Doppler pour l'étude du flux à l'isthme aortique en Doppler pulsé.**

(a) En vue sagittale. On visualise nettement la crosse donnant les troncs supra-aortiques. L'isthme aortique est situé entre le pied de l'artère sous-clavière et l'abouchement du canal artériel. L'échantillon Doppler sera placé au pied de la sous-clavière. (b) Coupe transverse thoracique haute visualisant les cosses du canal artériel et celle de l'aorte se rejoignant en arrière au niveau de l'aorte ascendante. L'isthme aortique sur cette vue, est situé quelques millimètres avant l'abouchement de la crosse aortique à l'aorte ascendante. (TP :tronc pulmonaire, CA : canal artériel, Ao : aorte, VCS : veine Cave Supérieure)

Avant tout tir Doppler, une boucle d'acquisition de la vue sélectionnée était réalisée pour validation du positionnement de la fenêtre Doppler.

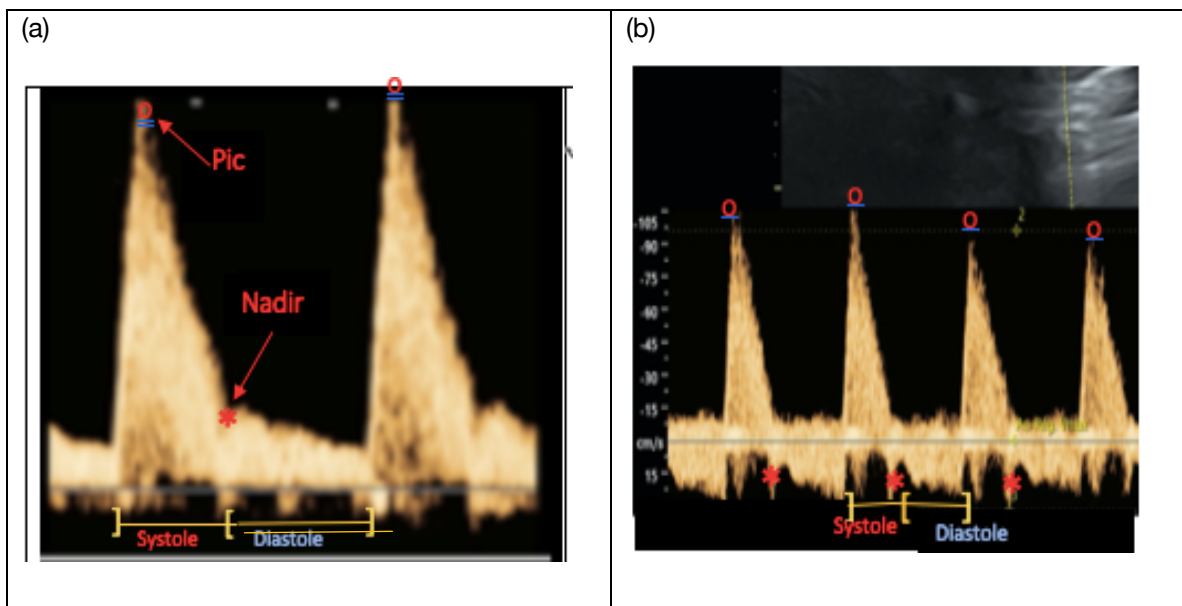
Dans tous les cas, l'angle de tir du Doppler n'excédait pas 30°. Le signal Doppler était enregistré à une vitesse de balayage moyenne, la mesure étant lancée en dehors des mouvements respiratoires fœtaux.

L'analyse portait sur la phase systolique du spectre Doppler enregistré à l'isthme aortique. Le pic correspondait à la vitesse maximale mesurable en proto-systole, le nadir à la vitesse systolique minimale observée en fin de systole (télé-systole). Notons que les phases du cycle cardiaque pouvaient être confirmées par le bruit Doppler lié à l'ouverture et à la fermeture de la valve aortique (**Figure 2**).

Les mesures des vitesses du pic et du nadir ont été réalisées sur 3 cycles cardiaques différents. L'ISI a été calculé par le rapport du nadir sur le pic et les valeurs ISI, pic et nadir retenues étaient la moyenne issue de ces 3 mesures (**Figure 2**).

Pour chaque échographie, le spectre du canal artériel (CA) était également relevé afin de ne pas le confondre avec celui de l'isthme dont la morphologie est toutefois spécifique et reconnaissable.





**Figure 2. Exemples de spectre de flux Doppler à l'isthme aortique au terme de 26 SA :**

(a) Chez le fœtus eutrophe avant 28 SA sans anomalie Doppler, le flux systolique à l'isthme aortique est antérograde sur toute la systole : le spectre Doppler atteint une vitesse maximale en proto/mésosystole (Pic °.) puis les vitesses décèlent rapidement avant d'atteindre un minimal en télésystole (Nadir \*) pour amorcer en diastole une pente de décroissance plus lente. Le nadir correspond aux vitesses situées à la jonction de ces 2 pentes. Notons que les phases du cycle cardiaque peuvent être confirmées par le bruit Doppler lié à l'ouverture « ] » et à la fermeture « [ » de la valve aortique (clics). Avant 28 SA chez le fœtus eutrophe, les vitesses au nadir sont positives, ainsi que le flux diastolique.

(b) Chez le fœtus en situation de RCIU vasculaire avec anomalie Doppler de type reverse flow au niveau de l'artère ombilicale, les vitesses au nadir (\*) en fin de systole deviennent négatives, les vitesses du pic restent élevées, proches des valeurs normales ; notons ici que le flux est rétrograde tout le long de la diastole.

La présence d'un flux diastolique isthmique antérograde ou rétrograde était également relevée.

L'ensemble des spectres a été relu à posteriori par un échocardiographe anténatal (JCT) afin de s'assurer de leur conformité selon les critères suivants : position de l'échantillon Doppler, angle de tir, aspect du spectre compatible avec un flux d'isthme.

Chez 30 fœtus du groupe RCIU, deux observateurs ont mesuré l'ISI en aveugle afin d'évaluer la reproductibilité inter-observateur de la mesure et ceci à deux reprises. L'étude de la reproductibilité a été réalisée en début d'inclusion puis à 3 mois afin d'étudier si l'opérateur progressait après avoir bénéficié d'une formation au tir

Doppler par JCT. Les décisions d'issue de grossesse (interruption médicale de grossesse, extraction, surveillance) ont été prises suivant les recommandations nationales par un médecin différent de celui ayant réalisé l'analyse des flux Doppler à l'isthme aortique et en aveugle des résultats concernant l'ISI.

### **Analyses statistiques.**

Les variables continues sont décrites par leur moyenne et écart-type. Les variables catégorielles sont décrites par leurs effectifs et pourcentage pour chaque catégorie.

La comparaison des caractéristiques maternelles et fœtales a été réalisée pour les 3 groupes de distribution de l'ISI (dernière valeur réalisée avant la naissance) : le groupe 1 regroupant les fœtus présentant un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile, le groupe 2 regroupant les fœtus présentant un ISI normal compris entre le 3<sup>ème</sup> et le 97<sup>ème</sup> percentile, et le groupe 3 regroupant les fœtus présentant un ISI supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile.

Les différences potentielles entre les groupes pour les variables continues ont été testées à l'aide du test T de student ou du test non paramétrique de Mann-Whitney avec la correction de Bonferroni. Les variables catégorielles ont été testées à l'aide du test du Chi 2 ou du test non paramétrique de Fisher exact. Le seuil de signification statistique a été fixé à  $p < 0.05$ . Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS® (SPSS inc, Chicago, Version 17.0).

### **Cadre éthique**

A chaque inclusion, le consentement verbal était recueilli après information claire loyale et appropriée, puis tracé dans le dossier médical informatisé.

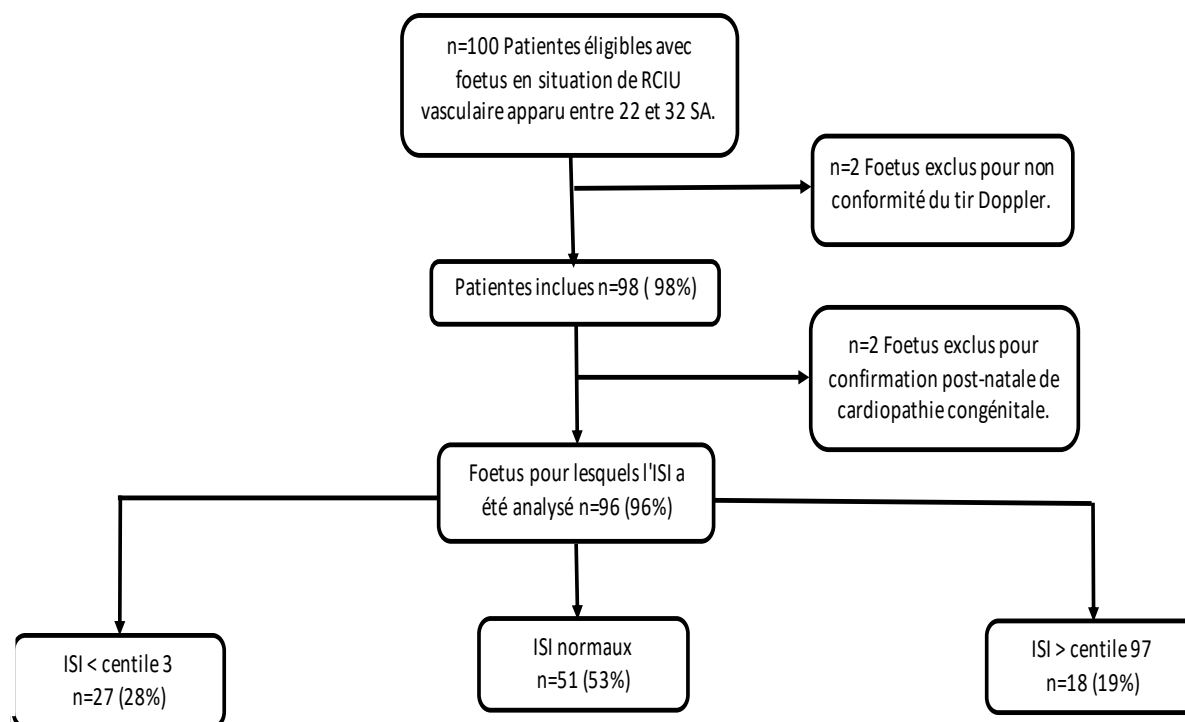
Le protocole de l'étude a été validé par le comité d'éthique de protection des personnes du CHU de BORDEAUX.

## RESULTATS

Cent fœtus ayant présenté un RCIU vasculaire précoce ont été inclus de 22 à 39 SA. Quatre patientes ont été exclues, deux pour diagnostic post-natal de cardiopathie et deux pour non-conformité des spectres de l'isthme aortique.

Les vitesses des pics, nadirs et le ratio ISI ont été analysés chez 96 fœtus (**Figure 3**). Cent quarante-sept calculs de l'index ISI ont été réalisés pour l'ensemble des 96 patientes incluses. Cinquante-neuf patientes (62%) ont bénéficié d'un seul calcul de l'ISI durant le suivi échographique et 37 (38%) ont eu un suivi longitudinal avec plusieurs calculs de l'index systolique au cours du temps.

Le délai médian entre la dernière mesure de l'index ISI et la naissance était de 6 jours ( $\pm 18,6$ ). Pour 30 patientes (31%), la mesure avait été réalisée dans les 48h précédents la naissance et pour 15 d'entre elles (16%) le jour même de la naissance.



**Figure 3 : Diagramme de flux : Répartition de la dernière valeur ISI mesurée avant la naissance dans notre population étudiée.**

## **Caractéristiques générales de la population étudiée.**

Les caractéristiques maternelles et fœtales sont identifiées dans les **Tableaux 1 et 2**. L'âge gestationnel moyen d'apparition du RCIU et d'inclusion dans l'étude était respectivement de 26,3 SA ( $\pm 3,8$ ) et de 30,3 SA ( $\pm 3,8$ ). Le terme de naissance moyen était de 34 SA ( $\pm 4$ ) et le poids de naissance moyen de 1613g ( $\pm 683$ ) avec un AUDIPOG médian au 0,9<sup>ème</sup> percentile (0,1-3,5). Sur 89 des 96 fœtus inclus, l'anatomopathologie placentaire a confirmé la présence de lésions d'insuffisance vasculaire placentaire d'origine maternelle (infarctus, artériopathie déciduale, amas syncytiaux ou chorangiose villositaire).

Au cours du suivi, 4 (4,2%) morts fœtales in utero (MFIU) ont été constatées et 3 (3,1%) interruptions médicales de grossesse (IMG) pour RCIU sévère et précoce ont été réalisées. Un décès néonatal est survenu chez 3 nouveaux-nés (3,1%). 13 patientes ont présenté une pré-éclampsie (13,5%), 3 un HELPP Syndrome (3,1%) et une patiente a présenté un hématome rétro-placentaire.

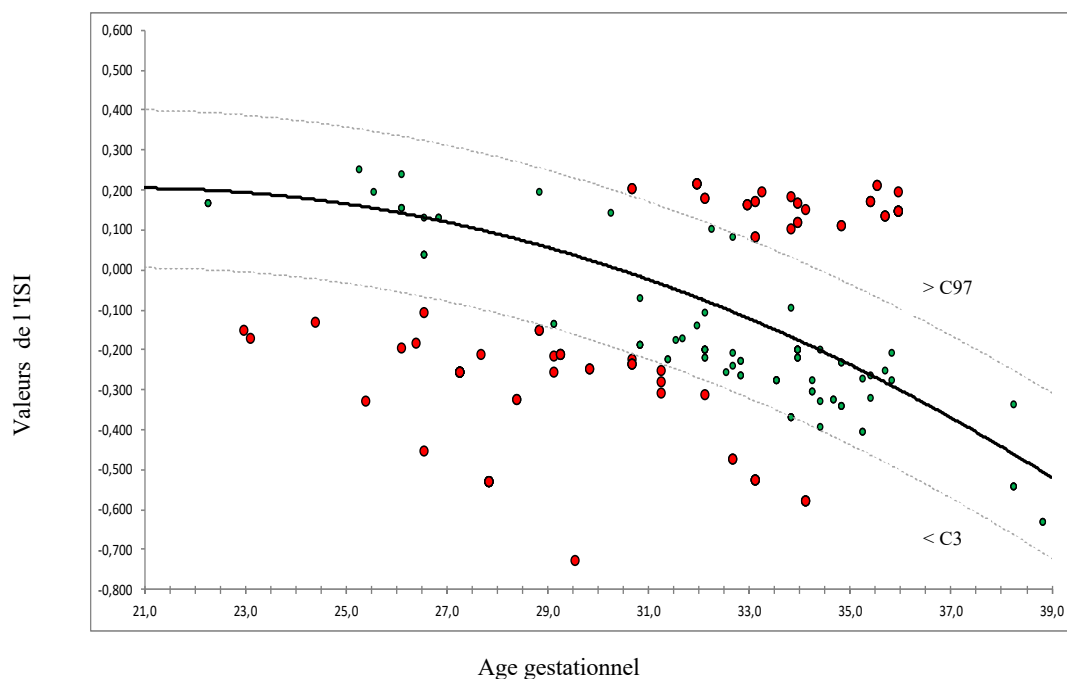
## **Comparaison de la distribution des valeurs de l'ISI au cours de la grossesse chez les fœtus en situation RCIU par rapport aux fœtus eutrophes.**

Les valeurs de l'ISI ont été comparées aux valeurs de l'ISI mesurées chez des fœtus eutrophes. La distribution de l'ISI chez les fœtus en RCIU était différente de celle des fœtus eutrophes pour le même âge gestationnel ( $p < 0.001$ ). Lors de la dernière mesure de l'ISI réalisée avant l'issue de grossesse (**Figure 4**) : 27 fœtus (28%) avaient un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile, 51 (53%) un ISI normal et 18 (19%) un ISI supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile.

La variation des valeurs de l'ISI semblait corrélée à des modifications du nadir systolique alors que les valeurs du pic systolique restaient celles attendues pour le terme.

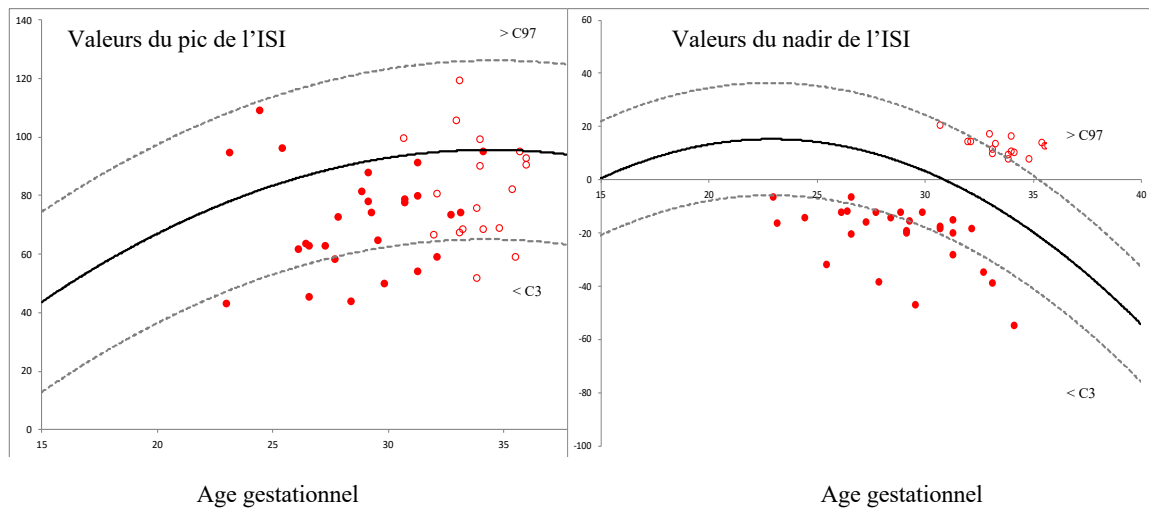
En effet, dans les cas où l'ISI mesuré était en dehors des limites de la normale, l'étude de la distribution des valeurs du pic et du nadir montrait une distribution aléatoire pour les valeurs de pic alors que les valeurs du nadir étaient répartis en deux groupes

bien distincts : inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile ou proche de la limite inférieure de la normale lorsque l'ISI était inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile et supérieure au 97<sup>ème</sup> percentile ou proche de la limite supérieure de la normale lorsque l'ISI était supérieure au 97<sup>ème</sup> percentile (**Figure 5**). Mais l'analyse statistique n'a pas montré de corrélation significative entre les variations du nadir en dehors de la normale (inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile ou supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile) et des variations de l'ISI en dehors de la normale ( $r = -0,046$  ;  $p = 0,655$ ).



- ISI normal
- ISI en dehors des limites de la normale : inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile ou supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile

**Figure 4 : Distribution des dernières valeurs de l'ISI mesurées avant l'issue de grossesse chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire comparée au normogramme établi chez les fœtus eutrophes.**



- Fœtus ayant des valeurs de l'ISI inférieures au 3<sup>ème</sup> percentile
- Fœtus ayant des valeurs de l'ISI supérieures au 97<sup>ème</sup> percentile

**Figure 5 : Distribution des valeurs de vitesses du pic et du nadir chez les fœtus présentant des valeurs de l' ISI en dehors de la normale (inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile ou supérieure au 97<sup>ème</sup> percentile).**

### **Caractéristiques fœtales et cardio-circulatoire dans le groupe 1 *ISI < centile 3* (n=27 soit 28%).**

Le terme moyen d'apparition du RCIU était de 24,8 SA ( $\pm 3,2$ ) (**Tableau 2**), le terme de naissance moyen était de 30 SA ( $\pm 4,1$ ), le poids de naissance médian était de 981,2 grammes ( $\pm 627$ ) et l'Audipog médian au centile 0,2 (0-1,7).

Les valeurs de vitesse du nadir semblaient diminuer, inférieures au 3<sup>ème</sup> percentile ou proches de la limite inférieure de la normale alors que les vitesses du pic systolique étaient dans les valeurs attendues pour le terme (**Figure 5**). L'étude Doppler cardio-circulatoire de ces fœtus (**Tableau 2**) montrait des valeurs d'index cérébro-placentaire (ICP) le plus souvent inférieures à 1 (chez 63% des fœtus), il y avait une diastole nulle ou un reverse flow à l'insertion placentaire dans plus de la moitié des cas (52%) et 4 fœtus avaient un Doppler pathologique au DV (15 %). Le flux diastolique à l'isthme aortique était rétrograde dans 40,7 % des cas. Pour les fœtus ayant bénéficié d'un suivi longitudinal, l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile précédait l'apparition de l'onde A négative.

### **Caractéristiques fœtales et cardio-circulatoire dans le groupe 3 $ISI > \text{centile } 97$ (n=18 soit 19%).**

Le terme moyen d'apparition du RCIU dans ce groupe était de 26,9 SA ( $\pm 3,8$ ), le terme de naissance moyen de 35,9 SA ( $\pm 2,4$ ), le poids de naissance médian de 1889 grammes ( $\pm 540$ ) et l'Audipog médian au 2<sup>ème</sup> percentile (0,4-4,6) (**Tableau 2**). Les valeurs de vélocité du nadir semblaient augmenter, supérieures au 97<sup>ème</sup> percentile ou proche de la limite supérieure de la normale alors que les vélocités du pic systolique étaient dans les valeurs attendues pour le terme (**Figure 5**). L'étude Doppler cardio-circulatoire de ces fœtus (**Tableau 2**), avait révélé une diastole ombilicale pathologique chez un seul fœtus (5,6%) et un ICP < 1 chez 8 des fœtus (44,4%). Le flux au Ductus Venosus était toujours normal (onde A). Le flux diastolique à l'isthme aortique était toujours antérograde.

### **Comparaison des caractéristiques fœtales et cardio-circulatoires en fonction des valeurs de l'ISI (groupe 1 $ISI < \text{centile } 3$ , groupe 2 $ISI \text{ normal}$ , groupe 3 $ISI > \text{centile } 97$ ) (Tableau 2).**

L'analyse a révélé pour les fœtus ayant un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile, une augmentation statistiquement significative d'anomalies Doppler du flux à l'artère ombilicale (diastole nulle ou rétrograde) par rapport au fœtus ayant un ISI normal ( $p < 0.001$ ) et aux fœtus ayant un ISI supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile ( $p < 0.001$ ). De la même façon, il existait une augmentation significative d'anomalie du Flux Doppler au Ductus Venosus (onde A nulle ou négative) dans le groupe 1  $ISI < \text{centile } 3$  par rapport au groupe 2  $ISI \text{ normal}$  ( $p < 0.001$ ) et au groupe 3  $ISI > \text{centile } 97$  ( $p < 0.001$ ). La présence d'une redistribution cérébrale (ICP<1) était significativement différente dans les groupes  $ISI < \text{centile } 3$  et  $ISI > \text{centile } 97$  par rapport au groupe  $ISI \text{ normal}$  ( $p < 0.001$ ) mais il n'y avait pas de différence pour l'ICP entre les groupes  $ISI < \text{centile } 3$  et  $ISI > \text{centile } 97$  (respectivement 62% et 44,4 %,  $p = 0.341$ ).

Un flux isthmique diastolique rétrograde était significativement plus présent dans le groupe 1  $ISI < \text{centile } 3$  par rapport au groupe 2  $ISI \text{ normal}$  ( $p < 0.001$ ) et au groupe 3  $ISI > \text{centile } 97$  ( $p = 0.002$ ).

La présence d'une cardiomégalie était plus fréquemment retrouvée dans le groupe 1 *ISI < centile 3* par rapport au groupe 2 *ISI normal* ( $p = 0.005$ ) et au groupe 3 *ISI > centile 97* ( $p = 0.002$ ).

De plus, le terme de naissance et le poids de naissance étaient significativement plus bas dans le groupe 1 *ISI < centile 3* par rapport au groupe 2 *ISI normal* (respectivement  $p < 0.001$  et  $p < 0.001$ ) et au groupe 3 *ISI > centile 97* (respectivement  $p < 0.001$  et  $p < 0.001$ ).

### **Reproductibilité et faisabilité.**

L'étude de la reproductibilité inter observateur réalisée sur 30 fœtus retrouvait un coefficient de corrélation intra classe de 0,750 (IC 95 % ; 0,536-0,874) initialement. A 3 mois du début de l'inclusion, le coefficient de corrélation était à 0,996 (IC 95 % ; 0,992-0,998).

Concernant la faisabilité de l'étude, les coupes transversale et sagittale ont été obtenues dans tous les cas malgré les difficultés que peuvent représenter sur le plan échographique la situation de RCIU (oligoamnios, fœtus de petite taille). Pour deux fœtus, les valeurs ont été exclues du fait d'une confusion avec le spectre du canal artériel. Par ailleurs, la mesure de l'ISI ne prolongeait que sensiblement la durée de l'examen et était donc réalisable dans le même temps que l'échographie de suivi.



**Tableau 1 : Caractéristiques maternelles de la population étudiée et en fonction des différents groupes des valeurs de l'ISI chez ces 96 fœtus en RCIU vasculaire.**

- Groupe 1 *ISI < centile 3* : Fœtus dont la valeur de l'ISI est inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile.
- Groupe 2 *ISI normal* : Valeur de l'ISI normale entre le 3<sup>ème</sup> et le 97<sup>ème</sup> percentile.
- Groupe 3 *ISI > centile 97* : Valeur de l'ISI supérieure au 97<sup>ème</sup> percentile.

Caractéristiques maternelles	ISI				P-value ISI 1-3 vs 2
	Pop tot (n=96)	Normal (2) (n=51)	< C 3 (1) (n=27)	> C 97 (3) (n=18)	
	n (%) ou $\mu$ ( $\sigma$ )				
<b>Age en années</b>	28.3 (6.3)	28 (6.1)	28.4 (6.5)	29.8 (6.4)	0.486
<b>IMC maternel</b>	24 (5.3)	23 (4.2)	26.4 (6.6)	23 (4.9)	0.074
- IMC < 18	7 (8.2)	4 (9.5)	2 (7.4)	1 (6.3)	0.693
- IMC 25-30	24 (28.2)	13 (31)	9 (34.6)	2 (11.1)	0.629
- IMC > 30	13 (15.3)	3 (7.1)	7 (26.9)	3 (18.8)	0.035
<b>Tabagisme actif</b>	22 (23.7)	17 (35.4)	2 (7.4)	2 (11.1)	0.003
<b>Malformation utérine</b>	5 (5.2)	1 (2)	1 (3.7)	3 (16.7)	0.133
<b>Primigeste</b>	50 (51.8)	28 (29.2)	10 (10.4)	12 (12.5)	0.628
<b><u>Antécédents maternels</u></b>					
- SAPL/auto-immun	4 (4.2)	2 (3.9)	1 (3.7)	1 (5.6)	0.898
- Thrombophilie	1 (1.1)	0 (0)	1 (3.7)	0 (0)	0.285
- Néphropathie	2 (2.1)	1 (2)	1 (3.7)	0 (0)	0.929
- Diabète type 1	3 (3.1)	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)	0.061
- HTA chronique	8 (8.3)	2 (3.9)	5 (18.5)	1 (5.6)	0,096
<b><u>Antécédents obstétricaux</u></b>					
- RCIU vasculaire	22 (22.9)	11 (21.6)	8 (29.6)	3 (16.7)	0.738
- HTA gravidique	4 (4.2)	1 (2)	2 (7.7)	1 (5.6)	0.250
- Pré-éclampsie	15 (15.6)	7 (13.7)	4 (14.8)	4 (22.2)	0.585
- HELLP syndrome	5 (5.2)	2 (3.9)	1 (3.7)	2 (11.1)	0.546
- HRP	2 (2.1)	0 (0)	2 (7.4)	0 (0)	0.135
- Eclampsie	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	1 (5.6)	0.285
- MFIU	7 (7.3)	6 (11.8)	1 (3.7)	0 (0)	0.073
<b><u>Grossesse actuelle</u></b>					
- Obtenue par AMP	3 (3.1)	2 (3.9)	1 (3.7)	0 (0)	0.635
- Trisomie placentaire	2 (2.1)	0 (0)	1 (3.7)	1 (5.6)	0.123
- Nouveau conjoint	9 (9.4)	6 (11.8)	2 (7.4)	1 (5.6)	0.375
- HELPP syndrome	3 (3.1)	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)	0.686
- Pré-éclampsie	13 (13.5)	6 (11.8)	6 (22.2)	1 (5.6)	0.686

**Tableau 2 : Caractéristiques fœtales de la population étudiée et en fonction des différents groupes des valeurs de l'ISI chez ces 96 fœtus en RCIU vasculaire.**

- Groupe 1  $ISI < \text{centile } 3$  : Fœtus dont la valeur de l'ISI est inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile.
- Groupe 2  $ISI \text{ normal}$  : Valeur de l'ISI normale entre le 3<sup>ème</sup> et le 97<sup>ème</sup> percentile.
- Groupe 3  $ISI > \text{centile } 97$  : Valeur de l'ISI supérieure au 97<sup>ème</sup> percentile.

Caractéristiques fœtales	ISI				P-value			
	Pop tot (n=96)	Normal (2) (n=51)	< centile 3 (1) (n=27)	> centile 97 (3) (n=18)	ISI1-3 vs 2	ISI1 vs 2	ISI3 vs 2	ISI1 vs 3
	<i>n (%) ou <math>\mu</math> (<math>\sigma</math>)</i>							
Terme d' apparition RCIU en SA	26.3 (3.8)	26.9 (3.8)	24.8 (3.2)	26.9 (4.3)	0.109	0.011	0.973	0.081
Terme à l' inclusion en SA	30.3 (3.8)	28.0 (6.1)	28.4 (6.5)	29.8 (6.4)	0.486	0.754	0.345	0.518
Insertion cordonale vélamenteuse	10 (10.4)	4 (7.8)	5 (18.5)	1 (5.6)	0.379	0.160	0.747	0.210
<b>Analyse cardio-circulatoire</b>								
- Diastole nulle ou RF à l'insertion	15 (15.6)	0 (0)	14 (51.9)	1 (5.6)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
- ICP < 1	30 (31.2)	5 (10.2)	17 (62.9)	8 (44.4)	<0.001	<0.001	<0.001	0.341
- Présence de notch	44 (45.8)	15 (31.3)	22 (81.5)	7 (41.2)	<0.001	<0.001	0.457	0.006
- Onde A nulle ou négative	5 (5.2)	1 (2)	4 (14.8)	0 (0)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
- Oligoamnios	19 (19.7)	4 (7.8)	13 (48.1)	2 (11.1)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
- Diastole négative à l'isthme	15 (15.2)	4 (7.8)	11 (40.7)	0 (0)	0.025	<0.001	0.229	0.002
- Cardiomégalie	26 (27)	10 (23.8)	14 (58.3)	2 (11.1)	0.157	0.005	0.259	0.002

## DISCUSSION

Notre étude confirme donc l'existence, dans notre groupe, de modifications de la distribution des valeurs de l'ISI au cours de la grossesse chez les fœtus en situation de RCIU d'allure vasculaire par rapport aux fœtus eutrophes. Elle montre également que cette distribution est étroitement corrélée aux modifications hémodynamiques observées par l'étude Doppler usuelle.

Chez les fœtus eutrophes, l'ISI est stable pendant toute la première partie de la grossesse, jusqu'à 28 SA pour Chabaneix et al (n=260) (12), et jusqu'à 31 SA dans la cohorte rétrospective (n=62) de Jurjevic et al (13). Au-delà, ces deux études ont révélé que l'ISI se négativait et que ceci était surtout lié à l'émergence d'un flux rétrograde en télésystole qui génère des vitesses négatives au nadir ou se rapprochant de la ligne de base.

Ce flux rétrograde retrouvé de façon physiologique chez les fœtus eutrophes est expliqué d'une part par la prépondérance ventriculaire droite au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse et, d'autre part, par la diminution des résistances vasculaires cérébrales durant la même période au moment où celles du placenta demeurent inchangées (14).

O.Martin et al (11) avaient décrit la distribution de l'ISI chez le fœtus en RCIU (n=22) démontrant des valeurs de vitesses au nadir différentes entre les fœtus eutrophes et ceux en situation de RCIU. Dans cette étude, lors de la comparaison du statut hémodynamique de ces fœtus, l'ISI était inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile chez les fœtus ayant un statut circulatoire précaire (diastole nulle ou reverse flow permanent à l'insertion placentaire, onde A négative au DV) alors qu'il était supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile chez les fœtus en situation d'hypoxie chronique compensée (ICP < 1 mais diastole positive à l'insertion placentaire et onde A positive au DV).

L'observation de la répartition des valeurs d'ISI dans notre cohorte de fœtus en RCIU au cours de la grossesse par rapport aux fœtus eutrophes permet d'identifier 3 situations : ISI dans les limites de la normale (ISI  $_{3<centile<97}$ ), ISI en dehors des limites de la normale avec un groupe de fœtus ayant des valeurs d'ISI inférieures aux limites

de la normale ( $ISI_{<centile\ 3}$ ) et un autre groupe de fœtus ayant des valeurs d'ISI supérieures aux limites de la normale ( $ISI_{>centile\ 97}$ ).

Avant 29 SA, pour la majorité des fœtus, les valeurs du dernier ISI mesuré avant l'issue de naissance sont en dehors de la normale et il s'agit toujours d'un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile. Aucun fœtus n'a de valeur d'ISI supérieure au 97<sup>ème</sup> percentile.

Les résultats rapportés dans notre cohorte sont cohérents avec les données de O.Martin et al ; un statut hémodynamique précaire du fœtus (diastole ombilicale ou onde A au DV pathologiques) étant associé à un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile et un état d'hypoxie chronique compensée (ICP < 1 mais diastole ombilicale et onde au DV positives) étant associé à un ISI supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile. De plus, l'analyse de la distribution des valeurs de l'ISI montre que les variations en dehors de la normale (inférieures au 3<sup>ème</sup> percentile ou supérieures au 97<sup>ème</sup> percentile) observées semblent répondre à des variations du nadir systolique sans modification du pic bien que le calcul du coefficient de corrélation entre la chute de l'ISI et la chute du nadir n'appuie pas de manière significative cette observation ( $p = 0.665$ ). Notons que les cas de valeurs du nadir considérées normales (affectant le coefficient de corrélation) sont finalement situées aux extrêmes de la gamme des valeurs considérées comme physiologiques.

L'étude de faisabilité montre que la mesure de cet index semble accessible par tout échographiste formé à l'examen morphologique fœtal après explications données sur le bon positionnement de la fenêtre Doppler, sur le réglage de la vitesse de balayage et sur l'aspect du spectre de l'ISI. Ceci permettrait l'acquisition d'une expertise supplémentaire pour l'évaluation cardio-circulatoire des fœtus pour les médecins obstétriciens. En effet, lors de l'étude de la reproductibilité, nous avons observé une amélioration de coefficient de corrélation après formation de l'opérateur avec une bonne reproductibilité finale des mesures (coefficient de corrélation à 0,996).

Nous supposons donc que les modifications hémodynamiques chez le fœtus en situation de RCIU génèrent, dans notre étude, des modifications des valeurs du nadir. L'étude de Chabaneix et al (12) avait décrit une corrélation entre le débit ventriculaire droit (VD) et les vitesses au nadir et le débit ventriculaire gauche (VG) et les vitesses

au pic. Chez le fœtus ayant des vitesses au nadir diminuées inférieures au 3<sup>ème</sup> percentile et donc un index ISI inférieur aux limites de la normale ( $ISI_{<centile\ 3}$ ), les modifications hémodynamiques doivent impacter en particulier la performance du ventricule droit.

Les événements hémodynamiques à l'origine de l'apparition d'une onde A rétrograde en télésystole (nadir nul puis négatif) et, par conséquent, de la négativation de l'ISI restent encore, à ce jour, incomplètement élucidés. L'interprétation de ces phénomènes chez le fœtus en situation de RCIU est donc à ce stade à la fois complexe et exploratoire.

Chabaneix et al (12) ont rapporté, comme précédemment dit, une corrélation entre les valeurs du nadir et le débit VD chez le fœtus eutrophe. Nous savons que le flux à l'isthme aortique est sous la dépendance de nombreux facteurs. Ainsi, en systole, le flux à l'isthme aortique est sous la dépendance de la performance de chacun des ventricules mais aussi de l'équilibre des résistances vasculaires situées de part et d'autre de l'isthme aortique (cérébrales en supra-diaphragmatiques, systémiques et placentaires en infra-diaphragmatiques).

Dans un contexte de RCIU, du fait de l'hypoxémie chronique, nous observons souvent un phénomène d'adaptation se traduisant par une redistribution du flux sanguin vers les territoires supra-diaphragmatiques comme peut en témoigner la survenue précoce d'une vasodilatation cérébrale (brain sparing effect). Le cœur agit toujours comme un exécutant, dont le seul but est d'assurer une perfusion tissulaire adaptée en réponse aux commandes qu'il reçoit.

Dans le RCIU, les mécanismes adaptatifs ont parfois des effets inverses sur les conditions de charge des ventricules. De plus, leur temporalité de survenue est très variable d'un individu à l'autre.

Le fœtus en situation de RCIU présente une anomalie placentaire qui engendre une augmentation d'impédance du tissu placentaire se traduisant par une augmentation des index de résistances à l'artère ombilicale. La redistribution circulatoire, qui semble s'installer précocement en situation de RCIU, s'accompagne également d'une augmentation des résistances vasculaires systémiques infra-diaphragmatiques (avec notamment une vasoconstriction mésentérique et rénale). Ces 2 éléments constituent

alors principalement une augmentation de la post-charge du ventricule droit qui éjecte son flux dans l'aorte descendante à travers le CA. Ceci pourrait expliquer l'aspect fréquent d'hypertrophie ventriculaire droite régulièrement observée dès les premiers stades de RCIU. La vasodilatation cérébrale génère une augmentation du retour veineux à la veine cave supérieure (VCS), qui se drainant préférentiellement dans les cavités droites, constitue une augmentation de la pré-charge du VD. Sur le VG, la vasodilatation cérébrale constitue une diminution de la post-charge. La pré-charge du VG est assurée par le débit à travers le foramen ovale.

A contractilité et compliance constante, l'augmentation de la pré-charge entraîne une augmentation du volume d'éjection systolique (VES) au prix d'une élévation des pressions de remplissage. A l'inverse l'augmentation de la post-charge entraîne une diminution du VES.

Dans le RCIU sévère, on observe souvent une altération de la compliance ventriculaire en lien avec l'hypertrophie ventriculaire, augmentant d'autant les pressions de remplissage, comme en témoigne la diminution des vitesses de l'onde A au DV. En outre, nous pouvons supposer que si le shunt à travers le foramen ovale n'est plus suffisamment efficace, la pré-charge du VG sera considérablement diminuée, alors que la pré-charge du VD ne cessera d'augmenter, augmentant d'autant le volume d'éjection du VD tant que la contractilité et la compliance le permettent.

Chez le fœtus ayant un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile, nous observons que le nadir semble se négativer plus précocement, témoignant d'une prépondérance du VD par rapport au VG plus précoce et plus marquée qu'en situation physiologique. Ce déséquilibre ventriculaire net au profit du ventricule droit pourrait donc être, à notre sens, reflété par une valeur de l'ISI inférieure 3<sup>ème</sup> percentile du fait de vitesses au nadir inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile. Nous pouvons toutefois imaginer que la diminution du shunt au Foramen Ovale (FO) surajoutée à l'hypoxémie globale ne permet pas d'assurer une vascularisation cérébrale mais aussi coronarienne suffisante. L'atteinte de la contractilité, générée par un défaut de perfusion coronarienne, pourrait dans ce

contexte précipiter l'état circulatoire dans une situation critique, pouvant aller jusqu'à la mort fœtale in utero.

A l'inverse, les fœtus, en RCIU conservant un ISI supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile, seraient peut-être ceux dont le flux de redistribution au travers du FO serait conservé, voire augmenté. Ainsi, contrairement à la prépondérance ventriculaire droite normalement observée en fin de grossesse chez le fœtus eutrophe, chez ces fœtus, la prépondérance du VD ne s'installerait pas. Les performances VG/VD garderaient un équilibre comparable à celui de début de grossesse leur permettant de compenser cette hypoxie chronique. Chez ces fœtus, les vitesses au nadir et les valeurs de l'ISI resteraient donc positives.

Plusieurs limites de cette étude doivent être considérées pour l'évaluation de sa pertinence clinique. L'échographie est un examen opérateur dépendant. Dans cette étude, le même opérateur a effectué l'ensemble des examens qui ont été validés par un échocardiographe anténatal confirmé. Néanmoins, un biais de mesure reste possible puisque l'opérateur a acquis de plus en plus d'expérience au fur-et-à-mesure des examens réalisés. Le nombre limité de suivi longitudinaux de l'index ISI pour un même fœtus nous limite dans l'interprétation de l'évolution de l'ISI au cours du temps par rapport aux autres caractéristiques cardio-circulatoire (apparition d'une onde A pathologique au DV ou d'une diastole ombilicale nulle ou rétrograde). Ceci est aussi dû au fait qu'un grand nombre de patientes ont poursuivi leur surveillance dans les hôpitaux périphériques où elles étaient initialement suivies et n'ont donc pas bénéficié d'autres mesures de l'ISI. Il pourrait être intéressant dans les études futures de suivre les patientes de manières plus rapprochées.

De plus, le nombre peu important de fœtus présentant un état cardio-circulatoire précaire (diastole nulle ombilicale ou reverse flow (n =15/96) et onde A négative au DV (n =5/96)) inclus nous limite également dans l'interprétation de l'évolution de l'ISI au cours du temps par rapport aux autres caractéristiques cardio-circulatoires.

Pour finir, si nous avons réalisé une étude systématique de l'hémodynamique cardiaque fœtale comprenant une analyse du comportement du foramen ovale et des performances ventriculaires droite et gauche, ceci nous aurait peut-être permis de mieux comprendre ces mécanismes d'adaptation propre à chaque fœtus.

## CONCLUSION

Chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce, une valeur de l'ISI en dehors des limites normales est le témoin de modifications hémodynamiques fœtales. Un index de l'ISI supérieure au 97<sup>ème</sup> percentile est retrouvé dans les situations d'hypoxie chronique compensée alors que l'ISI devient inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile dans les situations où l'état hémodynamique fœtale semble précaire avec dysfonction myocardique, en lien avec une situation d'hypoxie chronique qui n'est plus compensée.

Les valeurs de l'ISI semblent se modifier chez le fœtus en situation de RCIU du fait de variation des valeurs du nadir systolique reflétant l'équilibre des performances ventriculaires droites et gauches.

Nos résultats sont en faveur de l'efficacité potentielle de l'ISI dans la détection précoce d'une dysfonction myocardique débutante précédant des anomalies au Ductus Venosus chez les fœtus en situation d'hypoxie chronique. Lorsque l'ISI serait inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile, ceci traduirait un déséquilibre précoce des performances VD/VG au profit du VD.

Des travaux portant sur le comportement du foramen ovale dans ces situations de valeur d'ISI en dehors de la normale devront être réalisés afin de déterminer si le diamètre d'ouverture du foramen ovale pourrait jouer sur les modifications de pré-charge du VG et donc sur l'équilibre des performances ventriculaires permettant une compensation de cette hypoxie chronique.

La surveillance du flux isthmique au cours de l'évolution d'un RCIU pourrait donc jouer un rôle majeur dans la recherche de critères prénataux visant à prévenir les atteintes hypoxiques cérébrales et être une aide à la décision d'extraction dans ces situations de grande prématurité.

De prochaines études devront être réalisées afin de déterminer s'il existe une corrélation entre des valeurs anormales de l'ISI et une mauvaise issue périnatale.



## REFERENCES

1. Rizzo G, Arduini D. Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991 165: 876–882.
2. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995 173: 10–15.
3. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *Br J Obstet Gynaecol* 2004 111: 1031–1041.
4. Bellotti M, Pennatti G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2004 19: 1347–1358.
5. Kiserud T, Chedid G, Rasmussen S. Foramen ovals changes in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 141 – 146.
6. Ego A, Recommandations pour la pratique clinique. Définitions: petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra utérin. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013 ; 42, 872-894.
7. Fouron JC. The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 22: 441–447.
8. Tynan D, Alphonse J, Henry HD. The Aortic Isthmus: A Significant yet Underexplored Watershed of the Fetal Circulation. *Fetal Diagn Ther* 2016;40:81-93.
9. Rizzo G, Capponi A, Vendola M, Pietrolucci ME, Arduini D: Relationship between aortic isthmus and ductus venosus velocity waveforms in severe growth restricted fetuses. *Prenat Diagn* 2008;28:1042–1047.

10. Del Rio M et al. Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intra uterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 ; 31: 41.
11. Martin O, Chabaneix J, Proulx F, Cordier A, Coatleven F, Dallay D, Thambo J, Benachi A: IUGR fetuses and systolic aortic isthmus flow Doppler: values of the isthmic systolic index (ISI) (abstract P08.05). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:148.
12. Chabaneix J et al. Profiling left and right ventricular proportional output during fetal life with a novel systolic index in the aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014Aug;44(2):176-81.
13. Lulic Jurjevic R, Fouron J, Gendron R, Audibert F, Bujold E, Dubé J, Jaeggi E, Klam S, Mayer C: Indirect assessment of central blood flow dynamics and cerebral oxygenation in fetuses with placental circulatory insufficiency (abstract OP25.04). *Ultrasound Obstet Gy- necol* 2014;44:142.
14. Fouron JC. Flux dans l'isthme aortique fœtal : nouveau concept physiologique aux potentiels cliniques inexploités. *Médecine/sciences* 2007 ;23:950-6.

### III. ARTICLE N°2

#### Analyse du Flux Doppler systolique à l'isthme aortique chez le fœtus en situation de RCIU vasculaire : L'ISI peut-il aider à prédire les issues périnatales ? (cohorte ISI-RCIU)

##### ABSTRACT

###### **Objectif.**

Evaluer les associations entre les valeurs de l'Index Systolique à l'Isthme aortique (ISI) et la survenue d'une complication périnatale chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce. Comparer l'intérêt de la mesure de l'ISI avec les autres critères cliniques et échographiques usuels connus comme prédictifs de mauvaise issue périnatale.

###### **Méthodes.**

Etude comparative de type cas-témoin réalisée à partir d'une cohorte prospective longitudinale bicentrique (ISI-RCIU). De juin à novembre 2017 et de novembre 2018 à juin 2019, les fœtus présentant un RCIU précoce d'allure vasculaire ont été inclus entre 22 et 39 semaines d'aménorrhée (SA). Une surveillance fœtale échographique habituelle évaluait l'état cardio-circulatoire (Doppler de l'artère ombilicale, de l'artère cérébrale moyenne et du Ductus Venosus) et la quantité de liquide amniotique. Les issues périnatales étudiées comprenaient le mode de naissance, le terme de naissance, le poids de naissance, le score d'Apgar et le pH à la naissance. Les mauvaises issues de naissance étaient également relevées : mort fœtale in utero, interruption médicale de grossesse, décès néonataux (dans les 28 premiers jours de vie) et survenue d'une complication néonatale sévère (détresse respiratoire sévère, HTAP, bronchodysplasie, encéphalopathie, hémorragie intra-ventriculaire grade III ou IV, entérocolite nécrosante, nécessité de mise en hypothermie thérapeutique). Les cas regroupaient les fœtus ayant eu une mauvaise issue périnatale et les témoins étaient composés des fœtus ayant eu une bonne issue périnatale.

###### **Résultats.**

96 fœtus en situation de RCIU vasculaire ont été inclus. Le groupe 1  $ISI < centile\ 3$  comprenait 27 fœtus soit 28%, le groupe 2  $ISI\ normal$  51 fœtus soit 53% et le groupe 3  $ISI > centile\ 97$  18 fœtus soit 19%. La mortalité périnatale était de 11,5%. Tous les fœtus décédés présentaient un ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile ( $p < 0.001$ ). Les cas (mauvaise issue périnatale) ( $n = 32/96$ ) étaient significativement plus nombreux dans le groupe 1  $ISI < centile\ 3$  par rapport au groupe 2  $ISI\ normal$  et au groupe 3  $ISI > centile\ 97$  ( $p = 0.003$ ). Sur 18 fœtus (18,8%) extraits par césarienne en urgence pour anomalie du rythme cardiaque fœtal en dehors du travail, 10 d'entre eux (56%) présentaient un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile ( $p = 0.057$ ). L'analyse univariée a montré que la présence d'une onde A pathologique au DV ( $p = 0.02$ ), d'une diastole ombilicale pathologique ( $p < 0.001$ ), d'un flux diastolique rétrograde à l'isthme aortique ( $p < 0.001$ ), d'un ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile ( $p < 0.001$ ) et la survenue d'une ARCF sévère nécessitant une césarienne en urgence ( $p = 0.002$ ) étaient associés à une augmentation significative du risque de survenue d'une mauvaise issue périnatale. De même, une naissance prématurée avant 29 SA était associée à une augmentation significative du risque de mauvaise issue périnatale (OR 3,5 ; IC 95%, 1.4 – 8.5) ( $p = 0.005$ ) mais cette variable ne ressortait pas comme critère prédictif indépendant de mauvaise issue néonatale en analyse multivariée. En analyse multivariée, les variables présentant la plus forte valeur prédictive sur la survenue d'une mauvaise issue périnatale étaient l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile (OR 18,5 ; IC 95%, 6.1-56.2) et la survenue d'une anomalie du rythme cardiaque foetal (OR 18,9 ; IC 95%, 3.9-91.6). L'analyse de la performance diagnostique de prédiction d'une mauvaise issue périnatale en présence d'un ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile avant 29 SA retrouvait une sensibilité de 81,3% et une spécificité de 76,5%.

###### **Conclusion.**

Chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce, un index de l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile est associé à une mauvaise issue périnatale à court terme. La mesure de l'ISI pourrait s'intégrer dans la surveillance des fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce afin de détecter une décompensation myocardique débutante précédant les anomalies de l'onde A au Ductus Venosus.

## INTRODUCTION

Le retard de croissance intra utérin (RCIU) par insuffisance placentaire constitue une des principales causes de mortalité périnatale, de complications cardio-vasculaires (1) et de troubles neuro-développementaux (2). L'âge gestationnel est le plus important facteur prédictif de mortalité périnatale dans les situations de RCIU précoce (3, 4, 5).

L'évaluation de la tolérance fœtale est encadrée par des recommandations émises par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) et repose sur des arguments cliniques et échographiques qui témoignent d'un état circulatoire précaire (6).

Néanmoins, le degré de corrélation existant entre les indices Doppler de la fonction cardio-vasculaire et la mortalité périnatale est encore très controversé ; La compréhension des différents mécanismes d'adaptation cardio-vasculaire des fœtus en situation de RCIU étant encore imprécise. Le Doppler le plus prédictif d'une mortalité périnatale semble être l'onde A au Ductus Venosus (DV). Cependant, la performance de la mesure de l'onde A est toujours limitée par un taux de faux positifs relativement élevé et des sensibilités pour la mortalité périnatale allant de 30 à 70% (3, 4, 5, 7). Cela a conduit à mener des recherches sur d'autres indices Doppler cardiovasculaires qui pourraient aider à la compréhension des mécanismes hémodynamiques d'adaptation.

Jusqu'à présent, l'analyse Doppler à l'isthme aortique portait sur le flux dans sa globalité (Index de pulsatilité (IP), Index de Résistance (IR), Index de Flux Isthmique (IFI)) en tenant compte en particulier de la diastole. Bien que controversées, plusieurs publications ont montré qu'une augmentation de l'index de IP ou de l'IR, qu'un flux rétrograde diastolique à l'isthme ou un IFI diminué seraient corrélés à une évolution périnatale défavorable (7, 8, 9, 10, 11) et prédicteurs potentiels de troubles neuro-développementaux (12,13,14).

L'évolution de l'index systolique à l'isthme aortique (ISI) en fonction de l'âge gestationnel (3) chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce a récemment été comparée à l'évolution des valeurs d'ISI dans une population de fœtus eutrophes dans une analyse prospective et a conclu à une distribution anormale des valeurs d'ISI dans le groupe RCIU (Etude n°1). Dans cette étude, une valeur de l'ISI en dehors des limites la normale chez les fœtus en situation de RCIU était le témoin de modifications hémodynamiques fœtales. Un index de l'ISI supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile était retrouvé dans les situations d'hypoxie chronique compensée alors qu'une valeur inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile traduisait un état hémodynamique fœtale précaire décompensé avec dysfonction myocardique (présence de diastole ombilicale pathologique ou onde A nulle ou négative au DV).

A ce jour il n'existe pas de traitement pour le retard de croissance in utero, seul un diagnostic précoce permettant une surveillance adaptée et une induction de la naissance au meilleur moment peuvent réduire le nombre de décès périnataux et d'enfants atteints de troubles neuro-développementaux. Le timing de l'induction de naissance est donc un enjeu crucial dans ces situations et d'autant plus lors d'un terme précoce avant 32 SA où l'enjeu de la grande prématurité induite est important.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer les associations entre les différentes valeurs de l'Index Systolique à l'Isthme aortique (ISI) et la survenue d'une complication périnatale chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce.

Les objectifs secondaires sont de comparer l'intérêt potentiel de la mesure de l'ISI par rapport aux autres critères cliniques (survenue d'une anomalie sévère du rythme cardiaque fœtal (RCF) et échographiques usuels (diastole nulle permanente ou reverse flow à l'insertion placentaire de l'artère ombilicale et onde A nulle ou reverse au Ductus venosus (DV) connus comme prédictifs de mauvaise issue périnatale.

## MATERIELS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude comparative cas-témoin réalisée sur une cohorte prospective longitudinale bicentrique. De juin 2017 à novembre 2018 et de novembre 2018 à juin 2019, quatre-vingt-seize fœtus présentant un RCIU précoce d'allure vasculaire ont été inclus entre 22 et 39 semaines d'aménorrhée.

Dans ce groupe RCIU, ont été inclus les fœtus issus de grossesse évolutive mono-foetale dont la datation avait été déterminée par la mesure de la longueur cranio caudale fœtale lors de l'échographie du premier trimestre, avec apparition d'un RCIU précoce sévère (estimation du poids fœtal inférieur ou égale au centile 3 selon les courbes de référence Hadlock) et suspect d'origine vasculaire (défini comme l'absence d'une autre cause de RCIU qu'elle soit infectieuse, chromosomique, syndromique ou associé à des anomalies congénitales structurales). La présence d'une grossesse gémellaire ou multiple, d'une infection fœtale ou d'une anomalie chromosomique ou structurelle constituaient des critères d'exclusion.

Pour chaque fœtus en RCIU d'origine vasculaire, éligible à l'étude, une analyse échographique en mode Doppler pulsé du flux à l'isthme aortique était réalisée en plus des éléments de la surveillance habituelle. Les échographies étaient réalisées sur les appareils GE Voluson E8 ou E10 avec une sonde abdominale multifréquence de 4MHz. L'estimation du poids fœtal était obtenue par la formule de Hadlock grâce aux mesures du périmètre abdominal, du périmètre céphalique et de la longueur fémorale. A chaque fois, une évaluation circulatoire était également effectuée de façon systématique et comportait une mesure du Doppler ombilical réalisée à l'insertion placentaire (valeurs de l'IR, l'IP et évaluation qualitative du spectre qui permettait de classer la diastole en positive, nulle ou reverse flow), du Doppler de l'ACM (IR, l'IP et calcul de l'index cérébro-placentaire), du Doppler au Ductus venosus (évaluation qualitative du spectre Doppler décrivant les vitesses de l'onde A : positive (normale), nulle ou négative (anormale), du Doppler des artères utérines avec évaluation qualitative du spectre et recherche de la présence de notch, calcul de l'indice de Phelan et calcul de l'index cardio-thoracique.

La mesure de l'ISI était obtenue en échographie-Doppler par analyse du signal Doppler pulsé positionné à l'isthme aortique. Ce dernier était réalisé sur une coupe transverse dite de Yagel et sur la coupe sagittale de la crosse aortique en dehors des

mouvements respiratoires fœtaux et avec un angle de tir  $< 30^\circ$ . Les mesures des vitesses du pic et du nadir ont été réalisées sur 3 cycles cardiaques différents. L'ISI a été calculé par le rapport du nadir sur le pic, et les valeurs ISI, Pic et Nadir retenues ont été la moyenne issue de ces 3 mesures (**Figure 2**). Pour chaque échographie, le spectre du canal artériel était également fait afin de ne pas le confondre avec celui de l'ISI qui a une morphologie spécifique bien reconnaissable. La présence d'un flux diastolique isthmique antérograde ou rétrograde était également relevée.

L'ensemble des spectres a été relu à posteriori par un échocardiographe anténatal (JCT) afin de s'assurer de leur conformité selon les critères suivants : position de l'échantillon Doppler, angle de tir, aspect du spectre compatible avec un flux d'isthme.

Les fœtus inclus ont été classés en trois groupes en fonction de la valeur du dernier ISI mesuré avant la naissance : groupe 1  $ISI < \text{centile } 3$ , groupe 2  $ISI \text{ normal}$  et groupe 3  $ISI > \text{centile } 97$ . Les données utilisées pour la réalisation de ces groupes étaient celles issues de la dernière échographie réalisée avant la naissance. Les décisions obstétricales d'extraction fœtale étaient prises en insu du résultat de l'ISI. La prise en charge de la grossesse et du fœtus en situation de RCIU était assujettie aux décisions du staff obstétrical basées sur les recommandations émises par le Comité National de Gynécologie et d'Obstétrique Français de décembre 2013. La naissance a eu lieu au CHU ou dans un CH périphérique.

Les issues périnatales étudiées comprenaient le mode de naissance, le terme de naissance, le poids de naissance, le score d'Apgar et le pH à la naissance. Les mauvaises issues de naissance étaient également relevées : mort fœtale in utero, interruption médicale de grossesse, décès néonataux (dans les 28 premiers jours de vie) et survenue d'une complication néonatale sévère (détresse respiratoire sévère, HTAP, bronchodysplasie, encéphalopathie, hémorragie intra-ventriculaire grade III ou IV, entérocolite nécrosante, nécessité de mise en hypothermie thérapeutique). Les cas regroupaient les fœtus ayant eu une mauvaise issue périnatale. Le groupe témoin était composé des fœtus ayant eu une bonne issue périnatale.

Dans un premier temps, nous avons comparé les issues périnatales observées en fonction des trois groupes  $ISI < \text{centile } 3$ , groupe  $ISI \text{ normal}$  et le groupe  $ISI > \text{centile } 97$ .

Ensuite, nous avons réalisé une analyse cas/témoin afin de tester la survenue d'une mauvaise issue périnatale en fonction de la valeur de l'ISI.

Nous avons alors réalisé une analyse univariée et multivariée afin de comparer l'utilité de la mesure de l'ISI avec les autres critères cliniques et échographiques usuels connus comme prédictifs de mauvaise issue périnatale.

## **Analyses statistiques**

Les variables continues sont décrites par leur moyenne et écart-type. Les variables catégorielles sont décrites par leurs effectifs et pourcentage pour chaque catégorie. La comparaison des caractéristiques maternelles et fœtales a été réalisée pour les 3 groupes de distribution de l'ISI : le groupe 1 regroupant les fœtus présentant un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> centile, le groupe 2 regroupant les fœtus présentant un ISI compris entre le 3<sup>ème</sup> et le 97<sup>ème</sup> centile, et le groupe 3 regroupant les fœtus présentant un ISI supérieur au 97<sup>ème</sup> centile.

Les différences potentielles entre les groupes pour les variables continues ont été testées à l'aide du test T de student ou du test non paramétrique de Mann-Whitney avec la correction de Bonferroni. Les variables catégorielles ont été testées à l'aide du test du Chi 2 ou du test non paramétrique de Fisher exact.

Dans le but d'évaluer l'association de facteurs de risque potentiels avec la survenue d'une mauvaise issue néonatale, une étude cas-témoin a été réalisée avec le calcul des OR indépendants et de leur intervalle de confiance, pour variable dichotomisée. Dans un second temps, une analyse de régression logistique pas à pas en « backward » a été effectuée, avec pour facteur dépendant, la survenue d'une mauvaise issue néonatale et pour facteurs indépendants, l'apparition du RCIU avant 29 SA, le terme de naissance avant 29 SA, la présence d'une diastole ombilicale pathologique, d'une onde A nulle ou négative au Ductus Venosus, d'une vasodilatation cérébrale, d'un oligoamnios, d'une diastole rétrograde à l'isthme aortique, d'un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile tout terme confondu, un ISI inférieur au



3<sup>ème</sup> percentile survenu avant 29 SA et l'extraction en urgence pour anomalie du RCF sévère. Enfin, une analyse ROC a été réalisée afin de tester la valeur diagnostique-pronostique de l'ISI pour la survenue d'une mauvaise issue néonatale.

Le seuil de signification statistique a été fixé à  $p < 0.05$ .

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS® (SPSS inc, Chicago, Version 17.0).

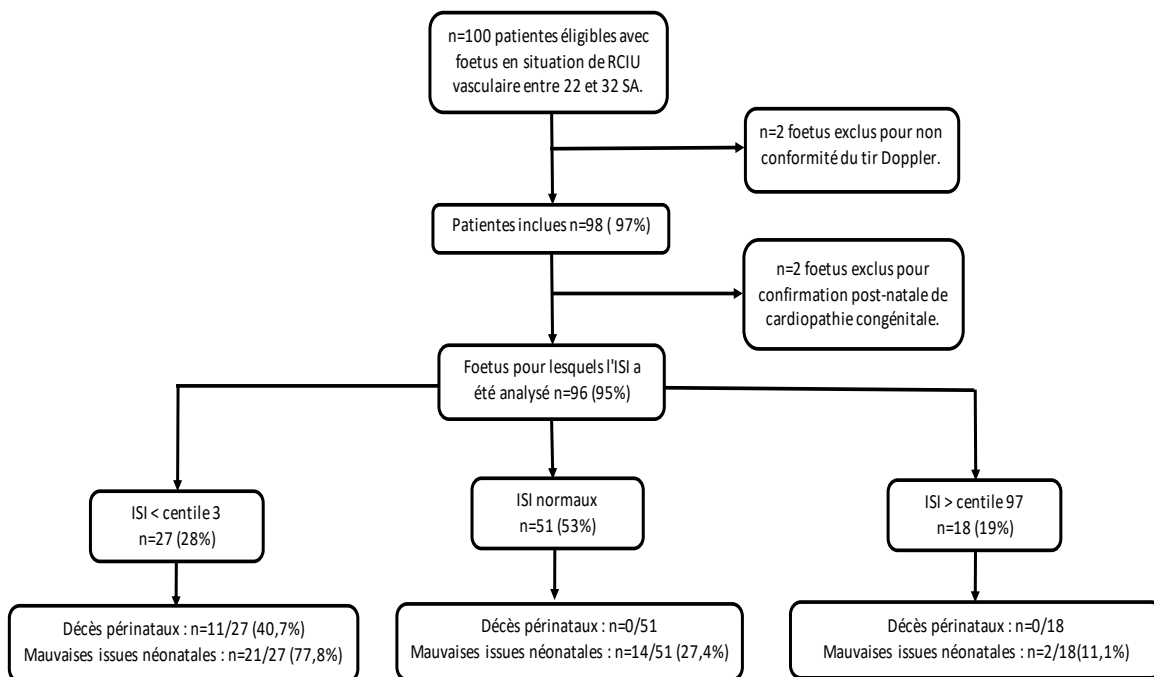
### **Cadre éthique**

A chaque inclusion, le consentement verbal était systématiquement recueilli après information claire loyale et appropriée et ceci était notifié dans le dossier médical informatisé. Le protocole de l'étude a été validé par le comité d'éthique de protection des personnes du CHU de BORDEAUX.

## RESULTATS

Cent fœtus ayant présenté un RCIU vasculaire précoce ont été inclus de 22 à 39 SA. Quatre patientes ont été exclues, deux pour diagnostic post-natal de cardiopathie et deux pour non-conformité des spectres de l'isthme aortique (**Figure 1**). Les vitesses des pics, nadirs et le ratio ISI ont été analysés chez 96 fœtus. Les 96 fœtus ont été classés selon leur distribution par rapport aux valeurs de référence normales d'ISI au cours de la grossesse en trois groupes en considérant la valeur du dernier ISI mesuré avant la naissance : groupe 1  $ISI < centile\ 3$  (n =27 soit 28%), groupe 2  $ISI\ normal$  (n = 51 soit 53%) et groupe 3  $ISI > centile\ 97$  (n = 18 soit 19%) (**Figure 1**).

Cent quarante-sept calculs de l'index ISI ont été réalisés pour l'ensemble des 96 patientes incluses. Cinquante-neuf patientes (62%) ont bénéficié d'un seul calcul de l'ISI durant le suivi échographique et 37 (38%) ont eu un suivi longitudinal avec plusieurs calculs de l'index systolique au cours du temps. Le délai médian entre la dernière mesure de l'index ISI et la naissance était de 6 jours ( $\pm 18,6$ ). Pour 30 patientes (31%), la mesure a été réalisée dans les 48h précédents la naissance et pour 15 d'entre elles (16%) le jour même de la naissance.



**Figure 1 : Diagramme de flux : Répartition de la dernière valeur ISI mesurée avant l'issue de la naissance dans notre population étudiée.**

## Caractéristiques générales de la population étudiée.

L'âge gestationnel moyen d'apparition du RCIU et d'inclusion dans l'étude était respectivement de 26,3 SA ( $\pm 3,8$ ) et de 30,3 SA ( $\pm 3,8$ ). Le terme de naissance moyen était de 34 SA ( $\pm 4$ ) et le poids de naissance moyen de 1613g ( $\pm 683$ ) avec un Audipog médian au 0,9<sup>ème</sup> percentile (0,1-3,5). Sur 89 des 96 fœtus inclus, l'anatomopathologie placentaire a confirmé la présence de lésions d'insuffisance vasculaire placentaire d'origine maternelle (infarctus, artériopathie déciduale, amas syncytiaux ou chorangiose villositaire). Treize patientes ont présenté une pré-éclampsie (13,5%), 3 un HELPP Syndrome (3,1%) et une patiente a présenté un hématome rétro-placentaire. Un déclenchement avait été proposé pour 77 patientes (83,7%), 42 patientes avaient accouché par voie basse (45,7%). Une césarienne en urgence pour anomalie du RCF ou anomalie Doppler sévère avait été réalisée pour 30 patientes (31,2%). Au cours du suivi, 11 décès périnataux ont été déplorés (11,5%) : 4 morts fœtales in utero (MFIU) (4,2 %), 3 interruptions médicales de grossesse (IMG) (3,1%) et 4 décès néonataux (4,2%).

## Issues périnatales en fonction des valeurs de l'ISI.

Il n'existait pas de différence significative entre les trois groupes  $ISI < centile 3$ ,  $ISI normal$  et  $ISI > centile 97$  concernant la voie d'accouchement (césarienne ou voie basse), la nécessité d'un déclenchement ou non, l'Apgar ou le pH de naissance (**Tableau 1**). En revanche, le terme d'apparition du RCIU était significativement plus précoce dans le groupe  $ISI < centile 3$  (24,8 SA ( $\pm 3,2$ )) par rapport au groupe  $ISI normal$  (26,9 SA ( $\pm 3,8$ )) ( $p = 0.011$ ). Le poids de naissance médian était significativement diminué de 981 grammes (g) ( $\pm 627$ ) dans le groupe 1  $ISI < centile 3$  contre 1853 g ( $\pm 529$ ) dans le groupe 2  $ISI normal$  et 1889g ( $\pm 540$ ) dans le groupe 3  $ISI > centile 97$  (respectivement  $p < 0.001$  et  $p < 0.001$ ). De même, le terme de naissance moyen était de 30 SA ( $\pm 4,1$ ) dans le groupe  $ISI < centile 3$  contre 35,4 SA ( $\pm 2,8$ ) dans le groupe  $ISI normal$  ( $p < 0.001$ ) et 35,9 ( $\pm 2,4$ ) dans le groupe  $ISI > centile 97$  ( $p < 0.001$ ), alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre le groupe  $ISI > centile 97$  et le groupe  $ISI normal$  concernant le terme d'apparition du RCIU ainsi que le terme et le poids de naissance.

**Tableau 1 : Issues périnatales en fonction des différents groupes des valeurs de l'ISI chez ces 96 fœtus en RCIU vasculaire.**

- Groupe 1  $ISI < \text{centile } 3$  : Fœtus ayant des valeurs de l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile.
- Groupe 2  $ISI \text{ normal}$  : Valeurs de l'ISI normale comprise entre le 3<sup>ème</sup> et le 97<sup>ème</sup> percentile.
- Groupe 3  $ISI > \text{centile } 97$  : Valeurs de l'ISI supérieure au 97<sup>ème</sup> percentile.

Résultats périnataux	Valeurs de l'ISI				P-value			
	Pop tot (n=96)	normal (2) (n=51)	< centile 3 (1) (n=27)	> centile 97 (3) (n=18)	ISI1-3 vs 2	ISI1 vs 2	ISI3 vs 2	ISI1 vs 3
n (%), $\mu$ ( $\sigma$ ) ou M (Q1 - Q3)								
<b><u>Pathologie maternelle</u></b>								
- Pré éclampsie	13 (13.5)	6 (12.2)	6 (23.1)	1 (5.9)	0.579	0.233	0.462	0.135
- HELPP Syndrome	3 (3.1)	0 (0)	3 (11.5)	0 (0)	0.060	0.015	-	0.146
- HRP	1 (1.1)	0 (0)	1 (3.8)	0 (0)	0.283	0.166	-	0.413
<b><u>Accouchement</u></b>								
- Déclenchement	77 (83.7)	42 (85.7)	19 (73.1)	16 (94.1)	0.576	0.181	0.360	0.083
- Accouchement voie basse	42 (45.7)	24 (49)	10 (38.5)	8 (47.7)	0.497	0.384	0.891	0.576
- Césarienne en urgence	41 (44.6)	22 (44.9)	16 (61.5)	3 (17.6)	0.945	0.170	0.046	0.004
* Pour anomalie Doppler sévère	6 (6.2)	2 (4.1)	4 (14.8)	0 (0)	0.025	0.001	0.398	0.011
* Pour ARCF (avant/pendant le travail)	25 (27.2)	12 (24.5)	12 (46.2)	1 (5.9)	0.537	0.055	0.096	0.005
<b><u>Naissance</u></b>								
- Terme de naissance	34 (4)	35.4 (2.8)	30 (4.1)	35.9 (2.4)	<0.001	<0.001	0.554	<0.001
- Poids de naissance en grammes	1613 (683)	1853 (529)	981 (627)	1889 (540)	<0.001	<0.001	0.812	<0.001
- AUDIPOG en centile	0.9 (0.1-3.5)	1.2 (0.3-4.0)	0.2 (0-1.7)	2 (0.4-4.6)	0.161	0.074	0.561	0.199
- Valeur APGAR à 5 minutes de vie	9.2 (1.6)	9.3 (1.6)	8.5 (2)	9.9 (0.3)	0.692	0.141	0.019	0.009
- Valeur du pH	7.3 (0.1)	7.2 (0.1)	7.3 (0.1)	7.3 (0.1)	0.456	0.354	0.868	0.516
<b><u>Mauvaise issue néonatale</u></b>								
- MFIU	4 (4.3)	0 (0)	4 (15.4)	0 (0)	0.029	0.004	-	0.089
- IMG	3 (3.3)	0 (0)	3 (11.5)	0 (0)	0.060	0.015	-	0.146
- Hypothermie thérapeutique	2 (2.2)	0 (0)	2 (8.7)	0 (0)	0.113	0.036	-	0.212
- Hémorragie intraventriculaire sévère	1 (1.1)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0.386	0.386	-	-
- Encéphalopathie	1 (1.1)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0.386	0.386	-	-
- Entérocolite nécrosante	2 (2.2)	2 (4.1)	0 (0)	0 (0)	0.196	0.325	0.397	-
- Assistance respiratoire	20 (24.1)	7 (15.9)	12 (52.2)	1 (6.3)	0.064	0.002	0.331	0.003
- HTAP	5 (5.2)	0 (0)	5 (18.5)	0 (0)	0.027	0.004	-	0.076
- Bronchodysplasie	14 (14.6)	3 (5.9)	11 (40.7)	0 (0)	0.007	<0.001	0.296	0.001
<b><u>Mortalité périnatale</u></b>	11 (11.5)	0 (0)	11 (40.7)	0 (0)	<0.001	<0.001	0.548	0.003

### Valeurs de l'ISI chez les fœtus décédés (n=11/96 soit 11,5%).

Tous les fœtus décédés avaient un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile. En outre, les décès étaient survenus à des termes précoces avant 29 SA (**Figure 2**). L'analyse cardio-circulatoire de ces fœtus retrouvait n = 8 (73 %) diastoles ombilicales pathologiques (nulle ou reverse flow permanent à l'insertion placentaire) et n = 3 (27%) ondes A négatives au Ductus Venosus. Le terme moyen d'apparition du RCIU chez ces fœtus décédés était de 22,7 SA ( $\pm 2,4$ ) et de naissance de 26,8 SA ( $\pm 1,6$ ) avec un poids médian à 529 g ( $\pm 145$ ) et un Audipog au 0,03<sup>ème</sup> percentile ( $\pm 0,08$ ).

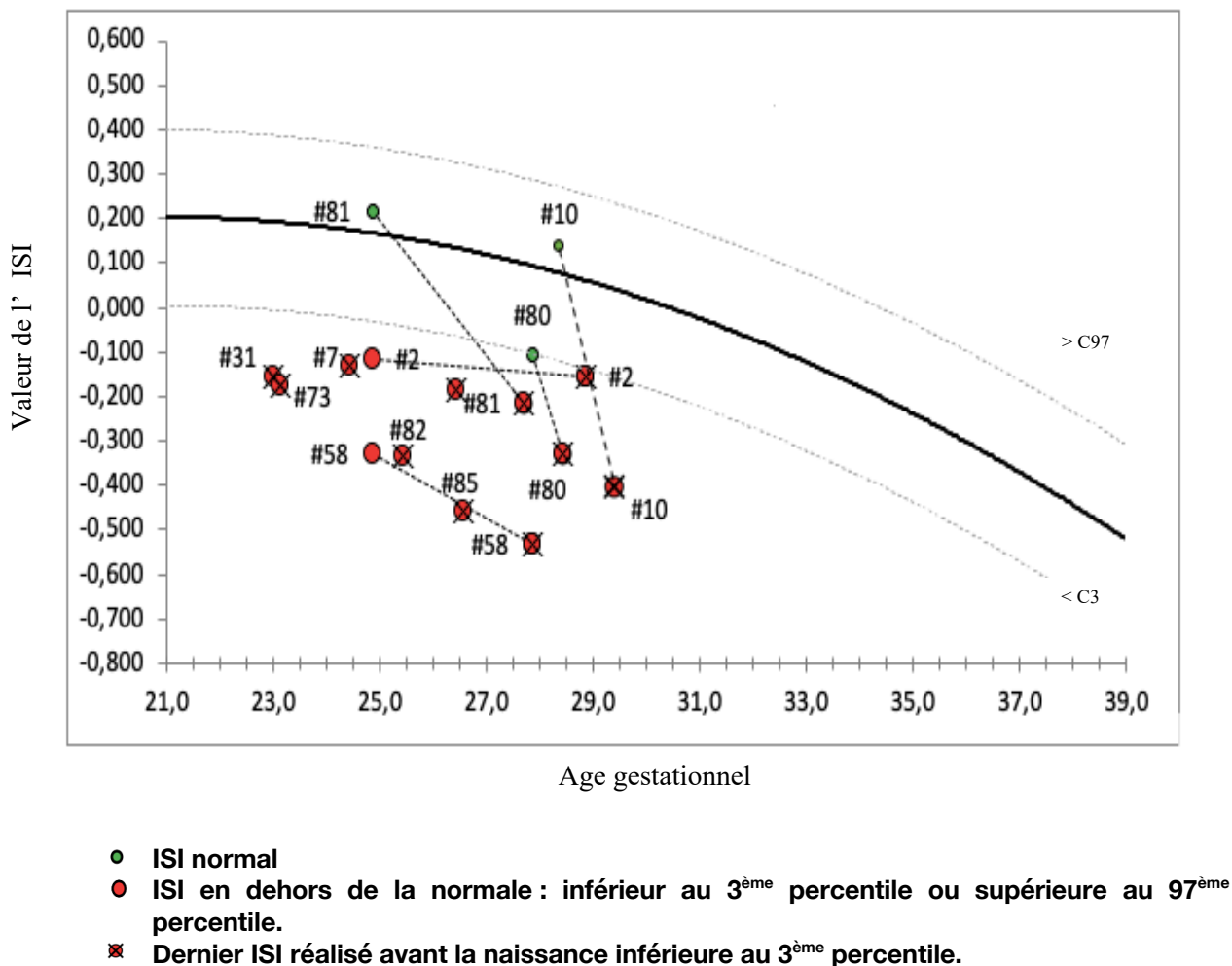


Figure 2 : Distribution des valeurs ISI chez les fœtus décédés

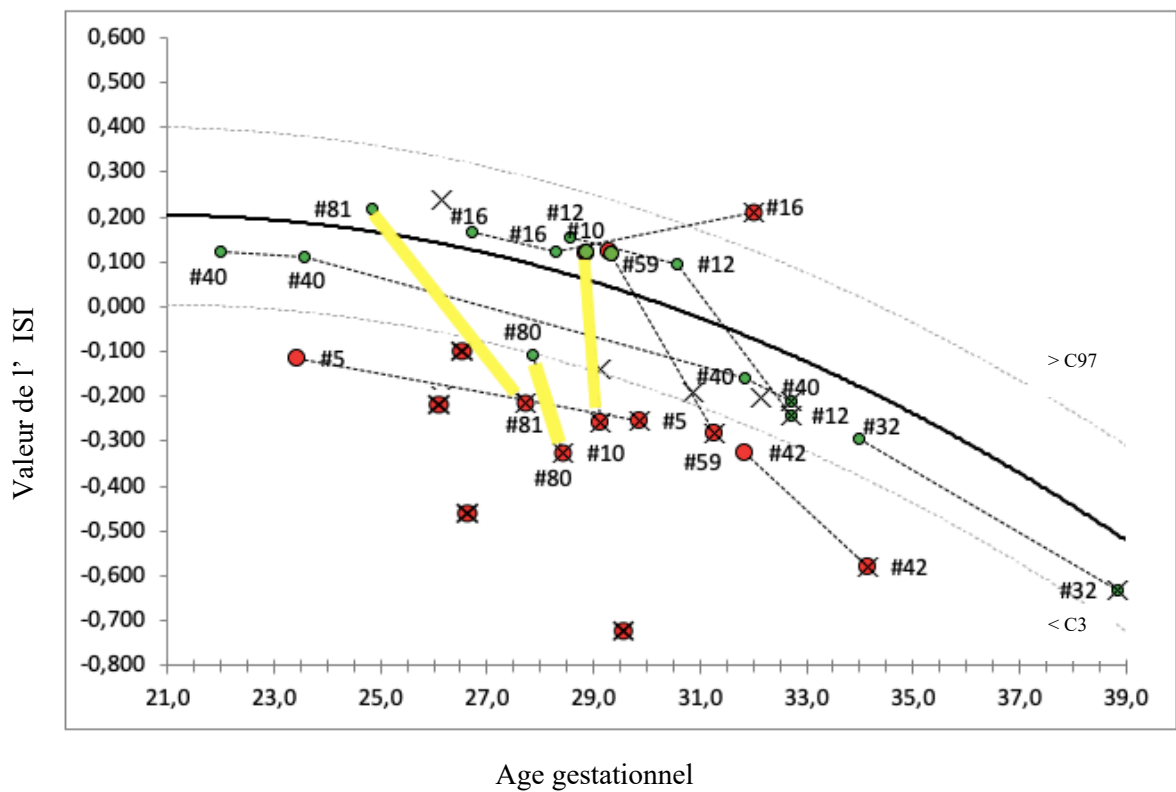
**Valeurs de l'ISI chez les fœtus extraits en urgence par césarienne pour anomalie du RCF en dehors du travail (n=18/96 soit 18,8%).**

La majorité de ces fœtus (61,1%) présentait un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile et ceci était à la limite de la significativité ( $p = 0.057$ ) (**Tableaux 2 et 3**) (**Figure 3**). L'analyse cardio-circulatoire de ces fœtus retrouvait chez 6 fœtus (34 %) une diastole ombilicale pathologique (nulle ou reverse flow permanent à l'insertion placentaire) et, chez 1 seul fœtus (5%) une onde A négative au Ductus venosus.

**Tableaux 2 et 3: Distribution des ISI chez les fœtus extraits par césarienne pour ARCF avant le travail.**

n=18 Fœtus n°	Terme de naissance (SA)	Délai ISI-naissance (jours)	Groupe ISI
5	31,6	12	< c 3
8	29,6	0	< c 3
10	29,1	0	< c 3
12	33,3	4	normal
14	27,0	6	normal
16	32,6	4	> c 97
32	38,9	0	normal
40	33,4	5	normal
42	34,3	0	< c 3
43	26,9	2	< c 3
59	31,4	1	< c 3
70	31,9	7	normal
77	30,1	7	normal
79	32,1	0	normal
80	28,4	0	< c 3
81	27,9	1	< c 3
85	26,6	0	< c 3
95	27,1	7	< c 3
<b>Moyenne</b>	30,7	3	
<b>Médiane</b>	30,8	2	

	Population totale, n=96	ARCF (X), n=18	P-value
	n (%)	n (%)	
<b>ISI &lt; centile 3</b>	27 (28)	10 (56)	
<b>ISI normaux</b>	51 (53)	7 (39)	
<b>ISI &gt; centile 97</b>	18 (19)	1 (6)	p = 0,057

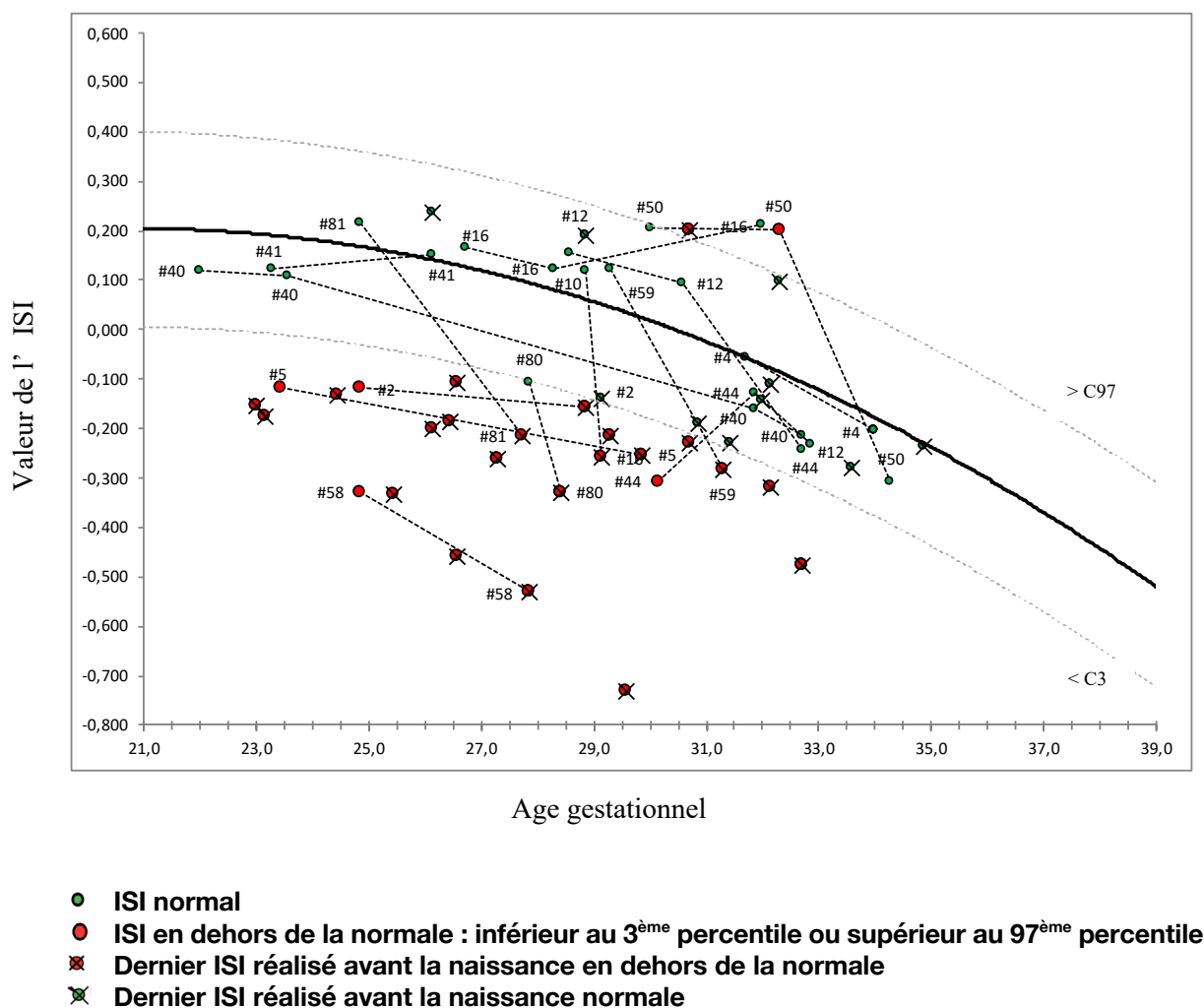


- ISI normal
- ISI en dehors de la normale : inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile ou supérieure au 97<sup>ème</sup> percentile
- ✕ Dernier ISI réalisé avant la naissance en dehors de la normale
- ✕ Dernier ISI réalisé avant la naissance normale
- Evolution ISI fœtus décédés
- Evolution ISI

**Figure 3 : Evolution des valeurs de l'ISI chez les fœtus extraits en urgence en dehors du travail pour anomalie du rythme cardiaque fœtal.**

## Analyse comparative cas-témoïn.

Les cas étaient représentés par les 32 fœtus ayant eu une mauvaise issue périnatale (soit 33%), les témoins par ceux qui avaient eu une bonne issue périnatale (n= 64/96 soit 67 %). La distribution des valeurs de l'ISI chez les fœtus ayant eu une mauvaise issue périnatale (cas) est montrée dans la **Figure 4 et le Tableau 4**.



**Figure 4 : Evolution des valeurs ISI pour les fœtus du groupe *cas* = mauvaise issue néonatale : MFIU, IMG, décès périnataux et complications sévères (encéphalopathie, hémorragie intra ventriculaire grade III et IV, entérocolite nécrosante, HTAP, bronchodysplasie et nécessité d'une assistance respiratoire).**



**Tableau 4 : Distribution des valeurs ISI chez les fœtus du groupe *cas* (mauvaise issue néonatale).**

	Population totale n=96	Cas n=32	P-value
	n (%)	n (%)	
ISI < centile 3	27 (28)	21 (66)	
ISI normaux	51 (53)	10 (31)	
ISI > centile 97	18 (19)	1 (3)	p = 0,003

Les caractéristiques maternelles étaient comparables quelle que soit l'issue périnatale, sauf pour les patientes ayant un diabète antérieur avec atteinte vasculaire, une HTA chronique ou un surpoids, patientes pour lesquelles le risque de survenue de mauvaise issue périnatale était significativement plus élevé avec respectivement  $p = 0.012$ ,  $p = 0.008$  et  $p = 0.008$ .

Le nombre de mauvaises issues périnatales était significativement augmenté chez les patientes ayant présenté une pré-éclampsie ( $p = 0.023$ ) et un HELPP syndrome ( $p = 0.017$ ) durant la grossesse (**Tableau 5**).

**Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques maternelles entre le groupe *témoin* (bonne issue néonatale) et le groupe *cas* (mauvaise issue néonatale).**

Caractéristiques maternelles	Issues périnatales			P-Value Cas vs Témoin
	Pop tot (n=96)	Cas n=32	Témoin n=64	
	n (%) ou $\mu$ ( $\sigma$ )			
<b>Age en années</b>	28.3 (6.3)	29.7 (6.8)	27.6 (6)	0.160
<b>IMC maternel</b>	24 (5.3)	26.3 (6)	22.8 (4.5)	0.008
- IMC < 18	7 (8.2)	1 (3.3)	6 (10.9)	0.224
- IMC 25-30	24 (28.2)	11 (36.7)	13 (23.6)	0.202
- IMC > 30	13 (15.3)	7 (23.3)	6 (10.9)	0.128
<b>Tabagisme actif</b>	22 (23.7)	6 (20)	16 (25.4)	0.568
<b>Malformation utérine</b>	5 (5.2)	1 (3.2)	4 (6.2)	0.546
<b>Primigeste</b>	50 (51.8)	6 (31.6)	27 (64.3)	0.018
<b><u>Antécédents maternels</u></b>				
- SAPL/auto-immun	1 (4.2)	1 (3.1)	3 (4.6)	0.730
- Thrombophilie	1 (1.1)	1 (3.1)	0 (0)	0.152
- Néphropathie	2 (2.1)	1 (3.1)	1 (1.6)	0.605
- Diabète type 1	3 (3.1)	3 (9.4)	0 (0)	0.012
- HTA chronique	8 (8.3)	6 (18.8)	2 (3.1)	0.008
<b><u>Antécédents obstétricaux</u></b>				
- RCIU vasculaire	22 (22.9)	11 (34.4)	11 (16.9)	0.054
- HTA gravidique	4 (4.2)	2 (6.3)	3 (4.6)	0.732
- Pré-éclampsie	15 (15.6)	7 (21.9)	8 (12.3)	0.220
- HELLP syndrome	5 (5.2)	2 (6.3)	3 (4.6)	0.732
- HRP	2 (2.1)	1 (3.2)	1 (1.6)	0.480
- Eclampsie	1 (1.1)	0 (0)	1 (1.6)	0.480
- MFIU	7 (7.3)	4 (12.5)	3 (4.6)	0.158
<b><u>Grossesse actuelle</u></b>				
- Obtenue par AMP	3 (3.1)	1 (3.2)	2 (3.1)	0.978
- Trisomie placentaire	2 (2.1)	1 (3.2)	1 (1.6)	0.579
- Nouveau conjoint	9 (9.4)	3 (9.7)	6 (9.2)	0.944
- HELPP syndrome	3 (3.1)	3 (9.4)	0 (0)	0.017
- Pré-éclampsie	13 (13.5)	9 (28.1)	6 (9.3)	0.023

La présence d'un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile était significativement associée à la survenue d'une mauvaise issue périnatale comparée aux fœtus ayant eu une bonne issue périnatale (respectivement 21 (66%) vs 6 (9%),  $p < 0.001$ ).

De même, la présence d'anomalies Doppler caractéristiques d'un état fœtal précaire (diastole ombilicale pathologique, onde A nulle ou négative au DV) étaient significativement associées à la survenue d'une mauvaise issue périnatale avec respectivement  $p < 0.001$  et  $p < 0.001$  (**Tableau 6**).

**Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques fœtales entre le groupe *témoin* (bonne issue néonatale) et le groupe *cas* (mauvaise issue néonatale).**

Caractéristiques fœtales	Pop tot (n=96)	Cas n = 32	Témoin n = 64	P- Value Cas vs Témoin
	n (%) ou $\mu$ ( $\sigma$ )			
Terme d' apparition du RCIU en SA	26.3 (3.8)	25.5 (3.2)	26.7 (4)	0.944
Terme à l' inclusion en SA	30.3 (3.8)	28.3 (3.1)	31.3 (3.8)	< 0.001
Insertion cordonale vélamenteuse	7 (7.3)	3 (9.4)	7 (10.9)	0.831
<b>Analyse cardio-circulatoire</b>				
- Diastole ombilicale pathologique	15 (15.6)	13 (40.6)	2 (3.1)	< 0.001
- ICP < 1	30 (31.2)	26 (81.2)	4 (6.2)	< 0.001
- Présence de notch	44 (45.8)	24 (75)	20 (31.2)	< 0.001
- Onde A nulle ou négative	5 (5.2)	5 (15.6)	0 (0)	< 0.001
- Oligoamnios	19 (19.7)	15 (46.9)	4 (6.3)	< 0.001
- Diastole négative à l'isthme	15 (15.2)	11 (34.4)	4 (6.5)	< 0.001
- Cardiomégalie	26 (27)	13 (40.6)	13 (20.3)	0.003
- Dernier ISI mesuré < centile 3	27 (28)	21 (65.6)	6 (9.4)	< 0.001

L'analyse univariée a montré que la présence d'une onde A pathologique au DV ( $p = 0.02$ ), d'une diastole ombilicale pathologique ( $p < 0.001$ ), d'un flux diastolique rétrograde à l'isthme aortique ( $p < 0.001$ ), d'un ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile ( $p < 0.001$ ) et la survenue d'une ARCF sévère nécessitant une césarienne en urgence ( $p = 0.002$ ) étaient associés à une augmentation significative du risque de survenue d'une mauvaise issue périnatale. De même, une naissance prématurée avant 29 SA était associée à une augmentation significative du risque de mauvaise issue périnatale avec un OR à 3,5 (IC 95%, 1.4 – 8.5) ( $p = 0.005$ ) mais cette variable ne ressortait pas comme critère prédictif indépendant de mauvaise issue néonatale en analyse multivariée (**Tableau 7**).

L'analyse multivariée a identifié l'ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile ( $p < 0.001$ ) et l'extraction en urgence pour anomalie du rythme cardiaque fœtal ( $p = 0.044$ ) comme étant des facteurs prédictifs indépendants d'une mauvaise issue périnatale avec respectivement des OR ajustés à 12,1 (IC 95%, 3.4-42.5) pour l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile et à 3,5 (IC 95%, 1.1-12.1) pour les fœtus ayant présenté une anomalie du RCF sévère nécessitant une césarienne en urgence (**Tableau 7**).

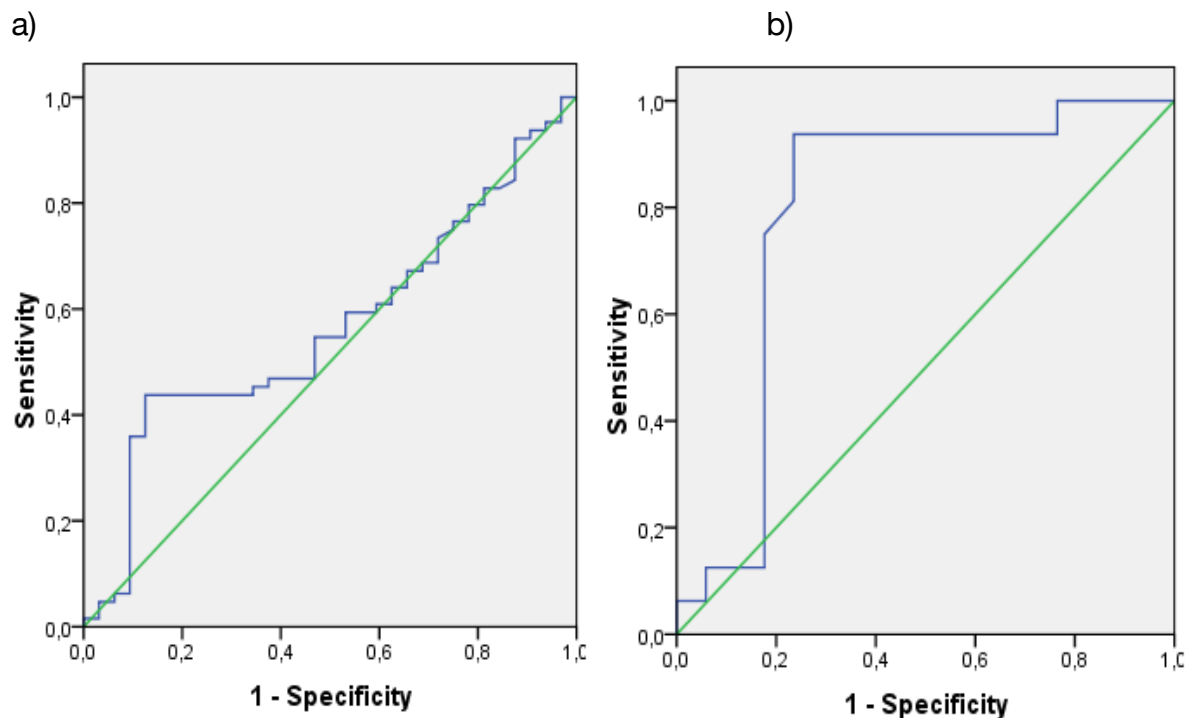
**Tableau 7 : Résultats des analyses univariée et multivariée.**

	Univariée		Multivariée	
	OR (IC95)	P-value	OR ajustés (IC95)	P-value
Naissance < 29 SA	3.5 (1.4-8.5)	0.005	-	-
Apparition du RCIU < 29 SA	2.2 (0.8-6.2)	0.123	-	-
Onde A pathologique au DV	9.1 (1.1-100)	0.02	-	-
Diastole ombilicale pathologique	20 (3.8-100)	< 0.001	-	-
ICP < 1	25 (6.7-100)	< 0.001	-	-
Oligoamios	14.3 (4-50)	< 0.001	-	-
Dernier ISI < centile 3	18.5 (6.1-56.2)	< 0.001	12.1 (3.4-42.5)	< 0.001
Dernier ISI < centile 3 avant 29 SA	7.2 (2.5-20.5)	< 0.001	5.3 (1.3-21.3)	0.018
Diastole négative à l'Iao	7.6 (2.2-26)	< 0.001	-	-
Césarienne pour ARCF sévère	4.4 (1.7-11.7)	0.002	3.5 (1.1-12.1)	0.044

Une analyse ROC de la mesure de l'ISI a été réalisée afin de tester la valeur prédictive de l'ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile sur la survenue d'une mauvaise issue périnatale. Elle a été étudiée pour deux situations : les fœtus en situation de RCIU tous termes confondus (= population totale) (**Figure 5a**) et ceux pour lesquels la dernière mesure de l'ISI avait été réalisée avant 29 SA (**Figure 5b**).

Pour les mesures de l'ISI réalisée avant 29 SA : l'aire sous la courbe ROC était de 0,796 (0.623-0.969), avec une sensibilité de 81,3 %, une spécificité de 76,5%, une valeur prédictive négative (VPN) à 63 % et une valeur prédictive positive (VPP) à 89,5%.

Pour l'ISI tous termes confondus, l'aire sous la courbe était de 0,565 (0.447-0.683), la sensibilité de 43,8 %, la spécificité de 81,3%, la VPP de 52 % et la VPN de 75 %.



**Figure 5 : Courbes ROC de performance diagnostique de l'ISI < 3<sup>ème</sup> percentile :**

**(a) Mesures ISI tous termes confondus**

**(b) Mesures ISI avant 29 SA**

## DISCUSSION

Il s'agit de la première étude prospective comparative de type cas-témoin réalisée sur ce sujet. Nous mettons en évidence une association entre les variations de la mesure de l'ISI et une mauvaise issue périnatale. Ce travail montre qu'une valeur de l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile, reflet d'un état hémodynamique précaire, est significativement associée à la survenue d'une mauvaise issue périnatale en analyse univariée et multivariée (OR ajusté : 12,1 (IC 95%, 3.4-42.5)). La performance diagnostique de l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile semble correcte avant 29 SA avec une sensibilité du test à 81,3 % pour une spécificité à 76,5 %. En revanche, au-delà de 29 SA, les performances de cette mesure de l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile diminuent avec une sensibilité à 43,8% pour une spécificité à 83,1%.

En l'absence de traitement in utero efficace (15, 16, 17, 18), la prise en charge obstétricale des fœtus en situation de RCIU sévère et précoce relève de la décision du terme le plus opportun pour induire la naissance. Cette décision intervient avant qu'une décompensation cardiaque fœtale ne survienne et, de préférence, après qu'une maturation pulmonaire fœtale et une neuro-protection par sulfate de magnésium aient été réalisées dans le souci de diminuer les complications néonatales liées à la grande prématurité. A ce jour, l'analyse du RCF et des caractéristiques échographiques cardio-circulatoires guident les praticiens dans la décision d'induction de naissance mais la séquence habituelle de détérioration de ces éléments n'est pas toujours respectée (19, 20, 21, 22). Pour la prise en charge des RCIU avant 32 SA, les recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français de 2013 préconisent un traitement conservateur même en cas de Doppler ombilical pathologique (diastole nulle permanente à l'insertion ou reverse flow) (grade B). Une diastole nulle ou reverse persistante au DV ou des anomalies du RCF sévères et répétées sont les seuls critères indépendants appuyant le choix de naissance des fœtus en situation de RCIU avant 32 SA (accord professionnel) (6). Par ailleurs, il est admis que la présence d'une onde A négative au DV est corrélée à un risque plus élevé d'acidose néonatale (5, 23, 24) et que le DV pathologique est corrélé à une augmentation de la mortalité, en particulier pour les fœtus nés entre 26

et 28 semaines (3). Dans notre cohorte, les situations d'ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile n'étaient pas associées à une augmentation de la survenue d'une acidose néonatale. Le plus souvent, la chute de l'ISI en dessous du 3<sup>ème</sup> percentile précédait les anomalies du RCF, les anomalies de flux au DV et la survenue d'une diastole ombilicale nulle ou reverse. Les deux paramètres ISI et onde A au Ductus Venosus semblent corrélés avec la détérioration progressive de la fonction cardiaque dans ces cas de RCIU sévère.

Plusieurs équipes ont étudiés le comportement du flux à l'isthme aortique chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire sévère et précoce. La présence d'un flux diastolique rétrograde à l'isthme aortique, un IP et un IR anormalement élevés ou un Index de Flux Isthmique (IFI) abaissé ont été décrits comme prédictifs de mauvaise issue néonatale à court et moyen terme par certaines équipes (7-14). Même si d'autres travaux ne confirmaient pas ces résultats (25, 26). Ces modifications à l'isthme aortique survenaient avant l'apparition d'une diastole ombilicale pathologique (nulle ou reverse) et les anomalies du Doppler au DV (7, 9,27,28).

L'étude multicentrique prospective menée par Cruz-Lemini et al en 2012 (29) sur 157 fœtus ayant présenté un RCIU précoce avait retrouvé une association significative des anomalies de l'IFI et de la mortalité périnatale ( $p = 0.020$ ).

La sensibilité et l'apport clinique de marqueurs hémodynamiques, tels que l'IP et l'IR de l'isthme aortique, dans le suivi de fœtus en RCIU, ont été analysés dans l'étude PORTO (19).

Il s'agissait d'une cohorte prospective multicentrique portant sur plus de 1100 fœtus en RCIU réalisée dans le but d'étudier la séquence de détérioration des Doppler réalisés dans ce contexte de RCIU (AO, ACM, DV, isthme aortique et index de performance myocardique) et leur lien avec une mauvaise issue périnatale. Les résultats ont montré que la séquence de détérioration classique des Doppler (AO puis ACM et DV) était retrouvée dans seulement 46% des cas mettant en évidence qu'il existe bien plusieurs séquences de détérioration possible en fonction des capacités d'adaptation individuelle à une hypoxie chronique. De plus, il n'avait pas été retrouvé de séquence de détérioration spécifiquement prédictive de mauvaise issue périnatale. Dans cette étude, l'IP et l'IR à l'isthme aortique n'étaient pas utiles à la

prédiction d'une mauvaise issue périnatale mais les fœtus inclus étaient en situation de RCIU non sévère, le plus souvent d'apparition tardive et avaient un état hémodynamique le plus souvent compensé. Par conséquent, leurs résultats ne pouvaient pas être appliqués aux cas de RCIU sévère d'apparition précoce nécessitant une naissance prématurée. Ces différents paramètres du flux à l'isthme aortique sont donc des outils de recherche pour l'évaluation du statut hémodynamique fœtal qui n'ont pas été adoptés en pratique clinique du fait d'absence de preuve scientifique suffisante.

L'équipe de Del rio et al (7) ont mis en évidence que la présence d'un flux diastolique rétrograde à l'isthme aortique était associée à la survenue d'une mauvaise issue périnatale (OR 15,2 ;  $p < 0.001$ ), l'analyse de la performance diagnostique retrouvait une sensibilité à 47,4 %, une spécificité à 96,9 %, une VPP à 90% et une VPN à 75,6%. La présence d'un IP anormalement élevé à l'isthme aortique était également associé à la survenue d'une mauvaise issue périnatale (aire sous la courbe : 0.77 ; IC 95%, 0.63-0.92 ;  $p < 0.005$ ).

Dans notre étude, avant 29 SA, la sensibilité de la présence d'un ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile était donc plus élevée (81,3% contre 47,4 %) mais ceci était au dépend de la spécificité qui était moins bonne (76,5% contre 96,9%).

L'ISI est un nouvel index systolique des performances ventriculaires. Il s'agit du seul indice de l'isthme aortique qui prend en compte dans son calcul les variations en télésystole correspondant à la mesure du nadir.

En effet, les autres indices (IFI, IR et IP) étudiaient principalement la diastole à l'isthme aortique et étaient donc le reflet de l'équilibre des impédances cérébrales et placentaires mais pas de la performance myocardique. En effet, durant la diastole, les deux valves semi-lunaires étant fermées (valves aortique et pulmonaire), seule persiste l'influence des impédances périphériques (cérébrales en supra-diaphragmatique et placentaires en infra-diaphragmatique) (30). Or, l'étude de Chabaneix et al (31) avait montré que la valeur du nadir était inversement corrélée au débit ventriculaire droit, ce qui nous avait fait supposer, dans notre précédente étude, que des valeurs anormales de l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile était le reflet d'un déséquilibre précoce des performances ventriculaires au profit du VD. Ces



modifications traduiraient donc une dysfonction myocardique précoce survenant avant que l'onde A au Ductus Venosus ne devienne pathologique. Une mesure de l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile nous permettrait donc de mettre en évidence les fœtus précaires plus à risque d'évoluer vers une mauvaise issue périnatale.

De même, nous avons mis en évidence dans notre étude que les fœtus extraits par césarienne en urgence pour anomalie du RCF en dehors du travail présentaient dans la majorité des cas un ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile même si ceci était à la limite de la significativité ( $p = 0.057$ ). En raisonnant de façon similaire, ceci pourrait être expliqué par le fait que ces fœtus, ayant un déséquilibre des performances ventriculaires au profit du VD, auraient une diminution du débit VG et donc une diminution de la perfusion tissulaire notamment coronarienne entraînant une hypoxie tissulaire et myocardique pouvant être responsable d'apparition de trouble du rythme cardiaque fœtal. Cette chute de l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile semblant survenir avant la survenue d'une anomalie du RCF, elle pourrait nous être utile à la décision d'extraction avant 32 SA afin de tenter de limiter l'acidose fœtale ( traduite par l'ARCF) surajoutée chez ces fœtus déjà fragile.

Plusieurs limites de cette étude doivent être considérées pour l'évaluation de sa pertinence clinique. Un des biais les plus important de notre travail est inhérent au fait que la mauvaise issue périnatale et la mortalité étudiées sont très liées à l'âge gestationnel au moment de la naissance avec une prématurité induite importante qui se surajoute à l'état précaire des fœtus en situation de RCIU sévère. Afin de tenter de s'affranchir du facteur confondant essentiel de notre étude, qui était cette grande prématurité induite, nous avons réalisé une analyse multivariée et donc ajusté notre variable étudiée sur l'âge gestationnel ( $< 29$  SA). Même si l'analyse univariée retrouvait une augmentation significative du risque de mauvaise issue périnatale pour ces fœtus nés prématurément avant 29 SA avec un OR à 3,5, ceci n'était pas retrouvé de manière indépendante lors de l'analyse multivariée. Malgré ce résultat, nous savons qu'un lien fort existe entre ces prématurités induites et une mauvaise issue périnatale. Mais dans notre étude, il semblerait que l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile soit un critère indépendant de mauvaise issue néonatale même avant 29 SA.

L'échographie est un examen opérateur dépendant. C'est pourquoi, dans cette étude, le même opérateur a effectué l'ensemble des examens qui ont été validés par un échocardiographe anténatal confirmé. Néanmoins, un biais de mesure reste possible puisque l'opérateur a acquis de plus en plus d'expérience au fur-et-à-mesure des examens réalisés. Le faible nombre de suivis longitudinaux réalisés nous limite dans l'interprétation de l'évolution de l'ISI au cours du temps par rapport aux autres caractéristiques cardio-circulatoires et à la survenue d'une anomalie du RCF. Il pourrait être intéressant, dans les études futures, de suivre les patientes de manières plus rapprochées. Aucune étude n'existant sur le sujet (ISI et mauvaise issue périnatale), il n'a pas été possible de confronter nos résultats avec la littérature. Ces résultats devront donc être corroborés par d'autres études de plus larges effectifs afin de confirmer ou d'infirmer nos hypothèses.

Il n'existe, pour le moment, aucun critère permettant de repérer de manière exacte et précise les fœtus en situation de RCIU vasculaire compensé à risque de décompensation. Cette décompensation surviendrait chez des fœtus n'étant plus capables de s'adapter à cette hypoxie chronique, c'est-à-dire de shunter le sang oxygéné par le foramen ovale afin de soulager les pressions présentes dans les cavités cardiaques droites et de favoriser la perfusion des organes nobles. L'ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile, potentiel reflet de déséquilibre des performances ventriculaires, pourrait prédire ce début de décompensation myocardique, et ainsi améliorer notre surveillance.

## CONCLUSION

L'ISI semble avoir intérêt potentiel dans la détection précoce d'une décompensation myocardique précédant les anomalies au Ductus Venosus et les anomalies du rythme cardiaque fœtal (et donc l'acidose foetale) chez les fœtus en situation de RCIU sévère. Il pourrait constituer un outil supplémentaire pour l'évaluation de la sévérité des modifications hémodynamiques fœtales dans ces situations d'hypoxie chronique par insuffisance placentaire. Le but de cette étude étant de chercher un critère prédictif de mauvaise issue périnatale non associé à une acidose néonatale afin de limiter les séquelles chez ces fœtus précaires.

La surveillance du flux isthmique au cours de l'évolution d'un RCIU pourrait donc jouer un rôle dans la recherche de critères prénataux visant à prévenir les atteintes hypoxiques cérébrales séquellaires d'une hypoxie chronique prolongée.

Ainsi, la présence d'une valeur de l'index ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile (notamment avant 29 SA) pourrait être prédictive d'une mauvaise issue périnatale à court terme et être un outil supplémentaire utile lors des décisions d'induction de naissance.

## REFERENCES

1. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, Ahmed A, Gratacos E: Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation* 2010;121:2427–2436.
2. Jang DG, Jo YS, Lee SJ, Kim N, Lee GS: Perinatal outcomes and maternal clinical characteristics in IUGR with absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:73–8.
3. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR: Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109:253–261.
4. Hernandez-Andrade E, Crispi F, Benavides-Serralde JA, Plasencia W, Diesel HF, Eixarch E, Acosta-Rojas R, Figueras F, Nicolaides K, Gratacos E: Contribution of the myocardial performance index and aortic isthmus blood flow index to predicting mortality in preterm growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:430–436.
5. Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS: Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152: 3–12.
6. Ego A, Recommandations pour la pratique clinique. Définitions: petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra utérin. *J Obstet Gynecol Biol Reprod* 2013 ; 42, 872-894.
7. Del Rio M, Martinez JM, Figueras F, Bena-sar M, Olivella A, Palacio M, Coll O, Puerto B, Gratacos E: Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in pre-term fetuses with severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:41.

8. Tynan D, Alphonse J, Henry HD. The Aortic Isthmus: A Significant yet Underexplored Watershed of the Fetal Circulation. *Fetal Diagn Ther* 2016;40:81-93.
9. Figueras F, Benavides A, Del Rio M, Crispi F, Eixarch E, Martinez JM, Hernandez-Andrade E, Gratacos E: Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:39-43.
10. Rizzo G, Capponi A, Vendola M, Pietrolucci ME, Arduini D: Relationship between aortic isthmus and ductus venosus velocity waveforms in severe growth restricted fetuses. *Prenat Diagn* 2008;28:1042-1047.
11. Fouron JC: The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:441-447.
12. Cruz-Martinez R, Figueras F, Tenorio V, Val- sky DV, Arranz A, Crispi F, Hernández-Andrade E, Gratacos E: Combination of the aortic isthmus with ductus venosus improves the prediction of neurological damage in early-onset intrauterine growth restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36: 40.
13. Fouron J-C, Gosselin J, Amiel-Tison C, Infante-Rivard C, Fouron C, Skoll A, Veilleux A: Correlation between prenatal velocity waveforms in the aortic isthmus and neurodevelopmental outcome between the ages of 2 and 4 years. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:630-636.
14. Fouron J-C, Gosselin J, Raboisson M-J, Lamoureux J, Tison C-A, Fouron C, Hudon L: The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:497-503.
15. Say L, Gülmezoglu A, Hofmeyr GJ: Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD000137.
16. Say L, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ: Maternal nutriment supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD000148.

17. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ: Betamimetics for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD000036.
18. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ: Plasma volume expansion for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000167.
19. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC: Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:539.
20. Mari G, Hanif F, Kruger M: Sequence of cardiovascular changes in IUGR in pregnancies with and without preeclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:377–383.
21. Turan S, Miller J, Baschat AA: Integrated testing and management in fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008;32:194–200.
22. Figueras F, Gratacós E: Stage based approach to the management of fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2014;34:655–659.
23. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. 1995. Fetal venous, intracardiac and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173: 10–15.
24. Rizzo G, Capponi A, Talone PE, Arduini D, Romanini C. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7: 401–410.
25. Ropacka-Lesiak M, Swider-Musielak J, Wójcicka M, Hamid A, Breborowicz GH: Retrograde diastolic blood flow in the aortic isthmus is not a simple marker of abnormal fetal outcome in pregnancy complicated by IUGR – a pilot study. *Ginekol Pol* 2014;85: 509–515.

26. Karakus R, Ozgu-Erdinc AS, Esercan A, Dogan MM: Doppler assessment of the aortic isthmus in intrauterine growth-restricted fetuses. *Ultrasound Q* 2015;31:170–174.
27. Rizzo G, Capponi A, Vendola M, Pietrolucci M, Arduini D. Doppler indices from inferior vena cava and ductus venosus in predicting pH and oxygen tension in umbilical blood at cordocentesis in growth retarded fetuses. *Ultrasound ObstetGynecol* 2008 ;7: 401–410.
28. Abdelrazzaq K, Yeniel AÖ, Ergenoglu AM, Yildirim N, Akercan F, Karadadaş N: Fetal aortic isthmus Doppler measurements for prediction of perinatal morbidity and mortality associated with fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:656–661.
29. Cruz-Lemini M, Crispi F, Van Mieghem T, Pedraza D, Cruz-Martínez R, Acosta-Rojas R, Figueras F, Parra-Cordero M, Deprest J, Gratacós E: Risk of perinatal death in early-onset intrauterine growth restriction according to gestational age and cardiovascular Doppler indices: a multicenter study. *Fetal Diagn Ther* 2012;32:116–122.
30. Fouron JC. Flux dans l'isthme aortique fœtal : nouveau concept physiologique aux potentiels cliniques inexploités. *Médecine/sciences* 2007 ;23:950-6.
31. Chabaneix J et al. Profiling left and right ventricular proportional output during fetal life with a novel systolic index in the aortic isthmus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014Aug;44(2):176-81.

## **IV. SERMENT D'HIPPOCRATE**

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



## ARTICLE N° 1 : Suivi longitudinal de l'Index Systolique à l'Isthme Aortique (ISI) chez le fœtus en situation de RCIU vasculaire : évolution comparée aux fœtus normaux et faisabilité.

### Objectif.

Evaluer de manière exploratoire la faisabilité et décrire la distribution de l'évolution au cours de la grossesse des valeurs de l'Index Systolique à l'Isthme aortique (ISI) chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce comparée à la distribution de l'ISI au cours de la grossesse chez le fœtus eutrophe.

### Méthodes.

Il s'agissait d'une étude exploratoire de cohorte prospective longitudinale bicentrique. De juin à novembre 2017 et de novembre 2018 à juin 2019, les fœtus présentant un RCIU d'allure vasculaire apparu précocement avant 32 SA étaient inclus. Chaque fœtus a bénéficié, au décours de l'échographie habituelle de suivi du RCIU, d'une mesure Doppler pulsé du flux à l'isthme aortique. Les vitesses du pic systolique (pic) et du nadir téléstolique (nadir) ont été recueillies à partir du spectre Doppler, l'ISI correspondant au ratio nadir/pic. Les valeurs d'ISI ont été comparées aux valeurs d'ISI obtenues dans une population de fœtus eutrophes sans pathologie structurale ou infectieuse inclus de 25 à 39 SA. Une surveillance fœtale échographique habituelle évaluait l'état cardio-circulatoire (Doppler de l'artère ombilicale, de l'artère cérébrale moyenne et du Ductus Venosus) et la quantité de liquide amniotique.

### Résultats.

96 fœtus en situation de RCIU vasculaire ont été inclus. L'âge gestationnel moyen d'apparition du RCIU et d'inclusion dans l'étude était respectivement de 26,3 SA ( $\pm 3,8$ ) et de 30,3 SA ( $\pm 3,8$ ). Le terme de naissance moyen était de 34 SA ( $\pm 4$ ) et le poids de naissance moyen de 1613g ( $\pm 683$ ) avec un Audipog médian au 0,9<sup>ème</sup> percentile (0,1-3,5). Le délai médian entre le dernier ISI réalisé et la naissance était de 6 jours ( $\pm 18,6$ ). La distribution des valeurs d'ISI et leur évolution en fonction de l'âge gestationnel était significativement différente dans le groupe des fœtus en situation de RCIU par rapport aux fœtus eutrophes ( $p < 0.001$ ). La distribution des valeurs du dernier ISI chez les fœtus avec RCIU comparée aux valeurs normales de l'ISI chez les fœtus eutrophes au cours de la grossesse a permis d'identifier 3 groupes : le groupe 1  $ISI < \text{centile } 3$  ( $n=27$  soit 28%), le groupe 2  $ISI \text{ normal}$  ( $n=51$  soit 53%) et le groupe 3  $ISI > \text{centile } 97$  ( $n=18$  soit 19%). La valeur de l'ISI semblait se modifier du fait de modification des valeurs des vitesses au nadir alors que les valeurs du pic semblaient rester dans les valeurs attendues pour le terme mais cette corrélation n'était pas statistiquement significative ( $p = 0.655$ ).

Dans le groupe 1  $ISI < \text{centile } 3$ , il y avait une augmentation statistiquement significative d'anomalies Doppler du flux à l'artère ombilicale (diastole nulle ou rétrograde) par rapport au fœtus ayant un ISI normal ( $p < 0.001$ ) et aux fœtus ayant un ISI supérieur au 97<sup>ème</sup> percentile ( $p < 0.001$ ). De la même façon, il existait une augmentation significative d'anomalie du flux Doppler au Ductus Venosus (onde A nulle ou négative) dans le groupe 1  $ISI < \text{centile } 3$  par rapport au groupe 2  $ISI \text{ normal}$  ( $p < 0.001$ ) et au groupe 3  $ISI > \text{centile } 97$  ( $p < 0.001$ ).

### Conclusion.

Les valeurs de l'ISI semblent se modifier au cours de la grossesse dans une situation de RCIU vasculaire précoce avec anomalies Doppler par rapport à l'évolution observée chez le fœtus eutrophe, ceci étant le témoin de modifications hémodynamiques fœtales.

## ARTICLE N°2 : Analyse du Flux Doppler systolique à l'isthme aortique chez le fœtus en situation de RCIU vasculaire : L'ISI peut-il aider à prédire les issues périnatales ? (cohorte ISI-RCIU)

### Objectif.

Evaluer les associations entre les valeurs de l'Index Systolique à l'Isthme aortique (ISI) et la survenue d'une complication périnatale chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce. Comparer l'intérêt de la mesure de l'ISI avec les autres critères cliniques et échographiques usuels connus comme prédictifs de mauvaise issue périnatale.

### Méthodes.

Etude comparative de type cas-témoin réalisée à partir d'une cohorte prospective longitudinale bicentrique (ISI-RCIU). De juin à novembre 2017 et de novembre 2018 à juin 2019, les fœtus présentant un RCIU précoce d'allure vasculaire ont été inclus entre 22 et 39 semaines d'aménorrhée (SA). Une surveillance fœtale échographique habituelle évaluait l'état cardio-circulatoire (Doppler de l'artère ombilicale, de l'artère cérébrale moyenne et du Ductus Venosus) et la quantité de liquide amniotique. Les issues périnatales étudiées comprenaient le mode de naissance, le terme de naissance, le poids de naissance, le score d'Apgar et le pH à la naissance. Les mauvaises issues de naissance étaient également relevées : mort fœtale in utero, interruption médicale de grossesse, décès néonataux (dans les 28 premiers jours de vie) et survenue d'une complication néonatale sévère (détresse respiratoire sévère, HTAP, bronchodysplasie, encéphalopathie, hémorragie intra-ventriculaire grade III ou IV, entérocolite nécrosante, nécessité de mise en hypothermie thérapeutique). Les cas regroupaient les fœtus ayant eu une mauvaise issue périnatale et les témoins étaient composés des fœtus ayant eu une bonne issue périnatale.

### Résultats.

96 fœtus en situation de RCIU vasculaire ont été inclus. Le groupe 1  $ISI < \text{centile } 3$  comprenait 27 fœtus soit 28%, le groupe 2  $ISI \text{ normal}$  51 fœtus soit 53% et le groupe 3  $ISI > \text{centile } 97$  18 fœtus soit 19%. La mortalité périnatale était de 11,5%. Tous les fœtus décédés présentaient un ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile ( $p < 0.001$ ). Les cas (mauvaise issue périnatale) ( $n=32/96$ ) étaient significativement plus nombreux dans le groupe 1  $ISI < \text{centile } 3$  par rapport au groupe 2  $ISI \text{ normal}$  et au groupe 3  $ISI > \text{centile } 97$  ( $p=0.003$ ). Sur 18 fœtus (18,8%) extraits par césarienne en urgence pour anomalie du rythme cardiaque fœtal en dehors du travail, 10 d'entre eux (56%) présentaient un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile ( $p=0.057$ ). L'analyse univariée a montré que la présence d'une onde A pathologique au DV ( $p=0.02$ ), d'une diastole ombilicale pathologique ( $p < 0.001$ ), d'un flux diastolique rétrograde à l'isthme aortique ( $p < 0.001$ ), d'un ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile ( $p < 0.001$ ) et la survenue d'une ARCF sévère nécessitant une césarienne en urgence ( $p=0.002$ ) étaient associés à une augmentation significative du risque de survenue d'une mauvaise issue périnatale. De même, une naissance prématurée avant 29 SA était associée à une augmentation significative du risque de mauvaise issue périnatale (OR 3,5 ; IC 95%, 1,4 – 8,5) ( $p=0.005$ ) mais cette variable ne ressortait pas comme critère prédictif indépendant de mauvaise issue néonatale en analyse multivariée. En analyse multivariée, les variables présentant la plus forte valeur prédictive sur la survenue d'une mauvaise issue périnatale étaient l'ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile (OR 18,5 ; IC 95%, 6,1-56,2) et la survenue d'une anomalie du rythme cardiaque fœtal (OR 18,9 ; IC 95%, 3,9-91,6). L'analyse de la performance diagnostique de prédiction d'une mauvaise issue périnatale en présence d'un ISI inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile avant 29 SA retrouvait une sensibilité de 81,3% et une spécificité de 76,5%.

### Conclusion.

Chez les fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce, un index de l'ISI inférieure au 3<sup>ème</sup> percentile est associé à une mauvaise issue périnatale à court terme. La mesure de l'ISI pourrait s'intégrer dans la surveillance des fœtus en situation de RCIU vasculaire précoce afin de détecter une décompensation myocardique débutante précédant les anomalies de l'onde A au Ductus Venosus.

