Apport de la cinétique de croissance entre le deuxième et le troisième trimestre dans l'amélioration de la sensibilité du dépistage échographique des petits pour l'âge gestationnel chez la primipare à bas risque

Marie Quicray

▶ **To cite this version:**

Marie Quicray. Apport de la cinétique de croissance entre le deuxième et le troisième trimestre dans l'amélioration de la sensibilité du dépistage échographique des petits pour l'âge gestationnel chez la primipare à bas risque. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02868423

HAL Id: dumas-02868423

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02868423

Submitted on 15 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département MEDECINE

Année 2019 **N°**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2019

par

Marie QUICRAY

Née le 24/05/1990 à Mont-Saint-Aignan

Apport de la cinétique de croissance entre le deuxième et le troisième trimestre dans l'amélioration de la sensibilité du dépistage échographique des Petits pour l'Age Gestationnel chez la primipare à bas risque

Président du jury : Monsieur le Professeur Loïc MARPEAU
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Eric VERSPYCK
Membres du jury : Monsieur le Professeur Jacques BENICHOU
Madame la Docteure Anne LEFEBURE

Liste des PU PH (9 pages)

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

Remerciements

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Loïc Marpeau
Merci de me faire l'honneur d'être le président de mon jury de thèse.
Merci pour votre enseignement précieux lors des staffs du mercredi (également appelé *le Marpeau Show*) et au bloc opératoire. Je garderai en mémoire votre approche « contemplactive » de l'obstétrique.

A Monsieur le Professeur Eric Verspyck
Merci de m'avoir proposé ce sujet et d'avoir accepté que l'on travaille ensemble.
J'ai beaucoup appris et progressé lors de mon passage à l'UGP et au DAN à vos côtés. Merci de nous faire bénéficier de votre expertise obstétricale lors des staffs et des visites.

A Monsieur le Professeur Jacques Bénichou
Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Madame Caroline Thill
Merci de votre aide précieuse pour mes statistiques, votre disponibilité et votre gentillesse.

A chacun ses idoles

Certains vous parleront de Gandhi, de Martin Luther King ou de Neil Amstrong d'autres de Britney Spears ou encore de Kylian Mbappé. Je vous parlerai de mes super-héros : Anne, Corinne et Gérald.

Anne
C'est pour moi une immense joie de te compter parmi mon jury.
Tu fais partie des belles rencontres de mon internat. Une super chef à qui l'on a envie de ressembler. Merci pour ton enseignement, ta bonne humeur, ton écoute et ta sollicitude.
Je suis ravie d'intégrer ton équipe dès Novembre.

Corinne
Il n'y a pas de mots assez forts pour exprimer toute ma gratitude. Je garderai toujours à l'esprit que si j'ai pu décrocher cette spécialité -tant désirée- et si je suis « future » Gynécologue Obstétricienne c'est en partie grâce à toi, ton soutien et ta bienveillance.
Un énorme Merci.

Gérald – un deuxième père
Pour moi un mentor est quelqu'un qui a de l'avance sur le chemin que je souhaite suivre. Il a déjà réalisé ce que vous voulez être et il est en mesure de vous transmettre son expérience.
Eté 2012 – Mon mentor, c'est toi.
Gérald j'admire ton humilité, cette envie de transmettre ton savoir et ta gentillesse. Notre amitié, tes conseils et ton soutien indéfectible me sont précieux. Merci pour tout.

A ma famille

A Jousseline
Mon amour, la vie à tes côtés est facile, douce et remplie d'éclats de rire. Merci pour ton soutien de tous les jours.

A mes parents
Je souhaiterai remercier mes parents pour leur amour et leur soutien qui sont une source apparement inépuisable. Quand j'ai perdu toute assurance en ma réussite, vous avez gardé confiance en moi et m'avez portée jusqu'à ce concours.
Grâce à vous je suis une jeune femme épanouie et heureuse.

A mes sœurs – Sarah et Julie
Il n'y aurait pas assez de place pour évoquer tous nos plus beaux souvenirs, alors je me contenterai de vous rappeler que je vous aime.
Merci de votre aide pour cette thèse ! (orthographe, mise en forme de la présentation…).

A Badou
Une relation pleine d'amour et de tendresse. En toute subjectivité tu restes toujours fière de moi.

A Patoune
J'aime à croire que tu me guides toujours de là-haut.

A Papy-Claude et Moumoune
Merci pour ces beaux souvenirs à Bagnols-en-Forêt et d'être remontés en Normandie afin que l'on puisse profiter de vous plus souvent.

A ma belle famille – Annie, Guy, Maïté, Alexandre et le petit Gaspard
Merci de m'avoir si facilement intégrée à votre famille. Promis une fois thésée ça sera open bar de Frésubin pour Guy.

A mes amis de longue date

A Chachatte
Amies depuis presque vingt ans, pleins de souvenirs communs remontant à l'époque du collège jusqu'à aujourd'hui en passant par nos années de fac de médecine.
Une amitié indéfectible malgré ton départ pour Rennes pour l'internat.

A Brice
Mon Briçou, fut un temps où nous étions inséparables. Le temps a passé mais nous pouvons toujours compter l'un sur l'autre. Merci d'avoir été près de moi, de m'avoir soutenue et de m'avoir emmenée à ce fameux concert ! Je te dois énormément. Merci.

A Clochette
Merci clochette pour ces trois années de colocation chargées de bons souvenirs. C'est toujours un plaisir de te revoir quand tu reviens sur Rouen, toi et toute ta petite famille.

A tous ceux rencontrés durant mes années de médecine

A Emilio
Notre rencontre aux Herbiers restera gravée dans ma mémoire. On fera toutes nos années médecine ensemble, le groupe des Lapins du WEI, meilleur co-externe de Mal Inf avec Francki, balade en forêt où vous essayez de me faire rire désespérément, la Guadeloupe, les soirées traquenard à la fée...
Plus altruiste que toi ça n'existe pas, plus ponctuel sûrement...
« Eh bah Voila ».

Aux Filles – Justine, Alice, Anaïs
Mes souvenirs de faculté sont étroitement liés aux votres : soirées déguisées, sessions révisions à la BU avec gouter obligatoire, les stages, les vacances à Carnac et à Théoule.

Aux mecs - Francki, Cosme, Robin, Clément
Merci les garçons pour votre bonne humeur constante, le rire discret et communicatif de Clément, le regard vif de Robin, le petit bandeau dans les cheveux de Francki et le calme imperturbable de Cosme. C'est toujours un plaisir de vous retrouver.

Aux filles de ma promo - Hélène, Lise, Cécile, Juliette et Pauline
Hélène : tu resteras mon meilleur public, peu exigeante sur la qualité de mes blagues. J'étais ravie que l'on se retrouve pour l'ultime semestre ! Goûter Yukaisé, texto de mi parcours de garde séniorisée, du soutien de périnée quand nécessaire et beaucoup de bons moments.
Lise : ça a toujours été un plaisir d'être en stage avec toi, au Havre puis au Belvédère, même si j'ai gagné la curette d'or ! C'est toujours un plaisir de te voir avec la petite Adèle.
Juliette : Co-interne pendant un an et demi ça laisse de nombreux souvenirs... premier passage au CHU, Urologie au CHU puis Elbeuf. Je n'oublierai jamais notre prise en charge de Monsieur Priapisme aux urgences, un grand moment.
Cécile : Sache que je ne te tiens pas rigueur de m'avoir snobée jusqu'au 9ème semestre…
C'est toujours un plaisir de te voir, de partager une queue de sirène ou deux, d'aller promener tes chiens ou de boire un petit thé dans ta caravane…
Pauline : A chacun de mes passages à la Mater, Paupau est au rendez-vous ! Cela a toujours été un plaisir de travailler avec toi et merci d'avoir égayé notre dernière répartition de garde en amenant le petit Sacha.

A tous mes copains du Havre
LH c'est un peu comme le Nord : tu pleures deux fois, la première en arrivant (en découvrant le placard à balais qui te servira de chambre et les spécimens qui seront tes futurs colocataires pendant 6 mois) et lorsque tu t'en vas.
Cette vie à l'internat s'est s'apparentée à vivre en colonie de vacances pendant 6 mois : la petite Rade, les soirées au Macumba, les améliorés à préparer pour 30 personnes, les sushis entre filles, manger de la mouette 3 fois par semaine…

A LH se forgent de belles amitiés : **Astrid**, **Clémence**, **Marine** et **Zoé**. Je vous kiffe les Zouzs. Je n'oublierai pas nos déguisements, nos danses endiablées et nos séances détox à la zumba.

A mes co-internes
Je ne pourrai pas tous les citer, mais je n'en oublierai aucun. Mes stages se sont toujours passés dans un bonne entente et je vous en remercie.
« *On n'est pas payé cher, mais qu'est-ce que l'on rigole* ».

Les co-internes d'Evreux : Hélène, Sarah, Mélina, Laura, Marine, Elodie, Florent, et Thomas.
Une ambiance de folie. J'ai adoré mon premier semestre avec vous.

Les « champions de la gynéco » : Doriane, Aude, Justine, Margot, et Kevin.
J'ai été ravie de partager ces 6 mois avec vous tous, bonne ambiance, bonne rigolade avec Kévin le tombeur de sage femme.

Mathilde.M : Garde ta joie de vivre et tes idées artistiques douteuses (collier de spéculums…).

Clara.D : « *c'est la rigolade* ». Tu étais toujours disponible pour aider une gynécologue tâtonnant dans le monde obscure de l'urologie.

Anthony.G : Antho, un de mes meilleurs co-interne ! Merci de m'avoir transmis tes trucs et astuces d'urologue.

Barbara : J'ai vraiment apprécié faire ta connaissance au Belvédère. Garde cette gentillesse qui te caractérise si bien.

Jeanne : Tu es une interne formidable et cela ne fait aucun doute. Tu allies douceur et compétence, ne change pas.

Pauline.T : Tortue Ninja ! Je garde un très bon souvenir de nos 6 mois : « *Pauline tu m'as pas dit qu'on avait hospitalisé ton mec ?* », le « jeux Pinterest » avec Benoit en salle de pause – on en avait les larmes aux yeux, les blocs à deux, les blind test des derniers blocs…

Antoine.N : Le marseillais débarque en Normandie ! Dans sa valise : un carnet rose à paillettes et des chaussettes licornes. Merci pour ta bonne humeur.

Antoine.S : Scatta tu restes la meilleure source d'inspiration des blagues d'Antho. Qui aime bien châtie bien. Nous on t'aime beaucoup c'est tout. Merci pour ta patience.
Tu es toujours prêt à filer un coup de main à tes co-internes, #onsesertlescoudes.
Cependant j'ai une mauvaise nouvelle pour ton gouter, je crois qu'ils ont arrêté la production de petits fourrés au chocolat…

Anthony.F : Merci pour ta bonne humeur, ton comique de répétition dont je ne me lasse pas, ta playlist (Lorie, Mylène...) et ton interprétation magistrale de « *j'peux chanter une p'tite chanson ?* ».

Cucu : « Kiki et Cucu » le binôme de l'UGP, pour les comptes rendus ça filait droit, pour l'échographie je t'appeler au secours…
Tu étais la force tranquille de notre binôme, merci de ta zein-attitude.

Florence, Paul Henri, Marie Otta, Clémence
Merci pour tous les bons moments passés ensemble en stage, en DU, en congrès ou au Vixen...

Caroline, Amina
Au plaisir de se recroiser au cours de votre internat.

Aux équipes d'Evreux, du Havre et du Belvédère
J'ai passé une première année d'internat dans une ambiance au top entre co-internes et chefs. Merci de nous avoir appris les bases de notre futur métier qui nous servent tous les jours.
J'espère encore apprendre beaucoup en revenant au Havre en salle de naissance durant les deux prochaines années.
Le Belvédère fut vraiment un stage obstétrical important au cours de mon internat. L'équipe de sages femmes accompagne avec bienveillance les premiers pas en solo des internes.

A la Mater du CHU
Merci à l'ensemble de l'équipe : les chefs bien sûr mais aussi les infirmières et infirmiers, les sages femmes et les IBODES pour m'avoir entourée lors de mes trois passages au CHU.
Stages très formateurs où l'on resort grandi à chaque fois.
Spéciale dédicace à Vévé : Merci de me prêter ton épaule lors de sorties de gardes difficiles, merci de nous faire rire, merci d'avoir été mon Quasimodo, merci pour la vidéo des orties... Ne change pas, c'est comme ça qu'on t'aime ! #balancetonVévé

A l'équipe d'Elbeuf
J'ai vraiment apprécié travailler avec vous dans une ambiance agréable avec une équipe féminine soudée toujours bienveillante. Heureusement, un sursaut de Testostérone reste présente avec le Dr Pia.
C'est avec grand plaisir que j'intègre votre équipe début Novembre, non sans appréhension du grand saut. Un grand merci à Marie Pierre et Anne pour m'avoir soutenue dans l'obtention de ce poste partagé.

A l'équipe d'urologie du CHU
Merci pour ce voyage en Terre presque inconnue. L'ambiance «carabin» m'a toujours plue, j'étais servie. Merci pour votre patience et de nous avoir intégré à l'équipe au même titre que les autres internes, c'était très appréciable.

A l'équipe de chirurgie viscérale d'Elbeuf
Merci de m'avoir initiée à la chirurgie digestive et vasculaire dans la bonne ambiance.
Merci Benoit pour ton accompagnement et ton enseignement au bloc. Je garde un très bon souvenir de mon stage avec vous.
Au plaisir de vous revoir bientôt.

A l'équipe de Becquerel
Merci à toute l'équipe du bloc opératoire et aux chefs pour ces 6 mois ultra formateurs.
Ce fut un plaisir de vous suivre en consultation. J'ai beaucoup appris.
Agathe : « *c'est trop stylé* », ce fut un plaisir de partager tes blocs.
Julien : Merci pour tout, le bloc bien sûr, j'ai adoré opérer avec toi. Merci aussi pour les cours, la Compagnie créole, The chanson : « Mmmmmmhhh Mmmmmh Aaaaahhh », les verres du mardi soir et de m'avoir trouvée le meilleur surnom de tout mon internat. Signé Gillou.

Liste des Abréviations

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

EPF : Estimation de Poids Fœtal

HTA : Hypertension artérielle

IGF : Insulines-like Growth Factors

LCC : Longueur Crânio-Caudale

LF : Longueur Fémorale

PA : Périmètre Abdominal

PAG : Petit pour l'Age Gestationnel

PC : Périmètre Céphalique

PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RR : Risque Relatif

SA : Semaine d'Aménorrhée

T2 : 2ème trimestre

T3 : 3ème trimestre

Plan

Remerciements..... 11
Liste des Abréviations..... 16
Plan..... 17
1. Introduction :..... 18
1.1 Généralités sur le Retard de Croissance Intra-Utérin et les Petits pour l'Age Gestationnel...18
1.1.1 Définitions..... 18
1.1.2 Physiopathologie..... 19
1.1.3 Étiologies..... 24
1.1.4 Modalité de dépistage..... 26
1.1.5 De nouveaux outils : courbe ajustée versus courbe perspective..... 28
1.2 Problématique de santé publique et enjeux du dépistage du Petit pour l'Age Gestationnel...37
1.3 Objectifs de l'étude :..... 39
1.3.1 Hypothèses..... 39
1.3.2 Objectifs de l'étude..... 40
2. Matériel et méthode..... 41
2.1 Type de l'étude..... 41
2.2 Critères d'inclusion..... 42
2.3 Critères d'exclusion..... 42
2.4 Critères de jugement..... 42
2.4.1 Critère de jugement principal..... 42
2.4.2 Critères de jugement secondaires..... 43
2.5 Recueil des données..... 43
2.6 Tests Statistiques..... 44
3. Résultats..... 46
3.1 Caractéristiques de la population étudiée..... 50
3.2 Etat des lieux de la sensibilité et spécificité de l'échographie du troisième trimestre pour le dépistage des PAG..... 51
3.3 Critère de jugement principal..... 53
3.3.1 Modélisation de courbes ROC..... 53
3.3.2 Courbe ROC pour le dépistage des PAG..... 54
3.3.3 Courbe ROC pour le dépistage des PAG sévères..... 56
3.3.4 Interprétation du critère de jugement principal..... 59
3.4 Critères de jugement secondaires..... 60
4. Discussion..... 62
5. Conclusion..... 70
Bibliographie..... 71

1. Introduction :

1.1 Généralités sur le Retard de Croissance Intra-Utérin et les Petits pour l'Age Gestationnel

1.1.1 Définitions

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est une complication obstétricale correspondant à une croissance insuffisante du fœtus. Il est défini par une croissance inférieure au 10ème percentile, soit un fœtus appartenant aux 10% des fœtus les plus petits à âge gestationnel égal.

Il existe deux grands types de RCIU définis par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) comme tel (1) :

- Le Petit Poids pour l'Age Gestationnel (PAG) est défini par un poids isolé (estimation pondérale in utero ou poids de naissance) inférieur au 10ème percentile. Il est dit sévère lorsque le poids est inférieur au 3ème percentile.

- Le Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) correspond :
  - Soit à l'arrêt ou l'infléchissement de la croissance (au moins deux mesures à minimum trois semaines d'intervalle), que le fœtus soit PAG ou non.
  - Soit un PAG associé à des signes d'altération du bien-être fœtal (anomalies des dopplers foetaux, oligoamnios, baisse des mouvements actifs foetaux).

Les fœtus PAG constituent un groupe hétérogène car ce sont soit des enfants constitutionnellement petits en bonne santé, soit d'authentiques RCIU pathologiques (2) (*image 1*).
Les PAG d'origine constitutionnelle ont typiquement une dynamique de croissance conservée, des dopplers foetaux normaux et une quantité de liquide amniotique en rapport avec le volume foetal.

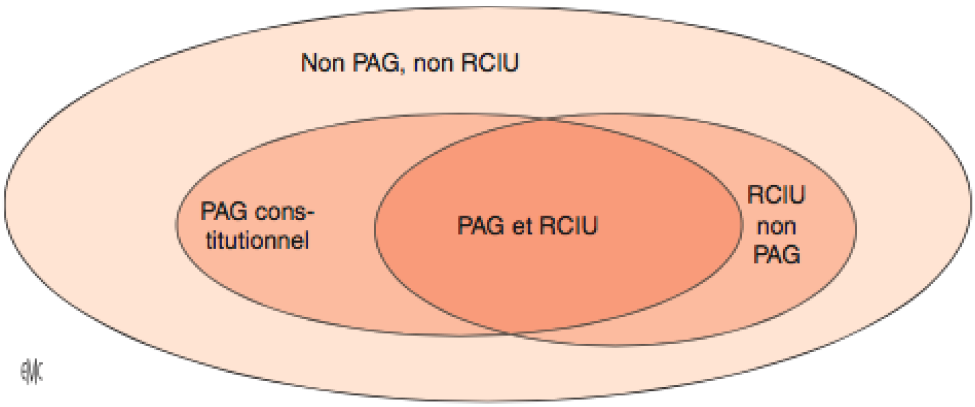


Image 1 : Les fœtus PAG peuvent être des PAG d'origine constitutionnelle ou liés à un RCIU. Ne pas méconnaitre les fœtus dont l'estimation de poids est supérieure au 10ème percentile, mais qui présente une authentique cassure de la courbe de croissance (RCIU non PAG).

En pratique cette frontière entre le fœtus PAG sain et le fœtus PAG correspondant à un RCIU vrai reste très floue alors même que leur devenir néonatal est totalement différent.
Ainsi le fœtus PAG sain peut poursuivre sa croissance in-utéro et n'a pas de sur-risque de morbi-mortalité néonatale à la naissance. A contrario le fœtus PAG correspondant à un RCIU vrai est lié à la survenue de complications néonatales graves à la naissance. Ce dernier nécessite donc une surveillance accrue au cours de la grossesse et une prise en charge obstétricale particulière.

1.1.2 Physiopathologie

Ce chapitre a pour but d'évoquer succinctement les mécanismes physiologiques de la croissance fœtale normale afin de mieux comprendre la physiopathologie et les conséquences associées à une croissance anormale.

La croissance foetale n'est un processus que partiellement connu. Il est complexe et multifactoriel.
La croissance foetale est régulée par des facteurs génétiques, hormonaux et environnementaux d'origine foetale, maternelle et placentaire.
Ainsi le RCIU témoigne d'une altération de la nutrition du fœtus dont les origines sont multiples.

a) **Cinétique de la croissance foetale**

La croissance d'un fœtus s'effectue en plusieurs phases (3):

- par multiplication cellulaire, étape d'hyperplasie jusqu'à 16 semaines d'aménorrhée (SA),
- par augmentation de la taille des cellules, étape d'hypertrophie à partir de 32SA,
- et par une conjugaison de ces deux mécanismes dans la période intermédiaire.

La croissance pondérale du fœtus est maximale au milieu du troisième trimestre.
C'est à cette période que le fœtus constitue ses réserves énergétiques qui lui sont nécessaires pour supporter le travail et lui permettre une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Il constitue deux types de réserves énergétiques : le glycogène et les graisses. Ce stockage résulte d'une part de l'apport placentaire de glucose, d'acides aminés et de lipides, et d'autre part de l'effet anabolisant de l'insuline.

A proximité du terme la croissance foetale ralentit, ce phénomène est attribué à la limitation de la fonction placentaire et/ou à la taille de l'utérus.
Ainsi on retrouve des caractéristiques communes aux courbes de croissance intra-utérine : elles ont une forme générale sigmoïde, comportant une zone de croissance linéaire entre 24SA et 37-39SA, puis montrent ensuite un infléchissement de la courbe de croissance intra-utérine (*image 2*).

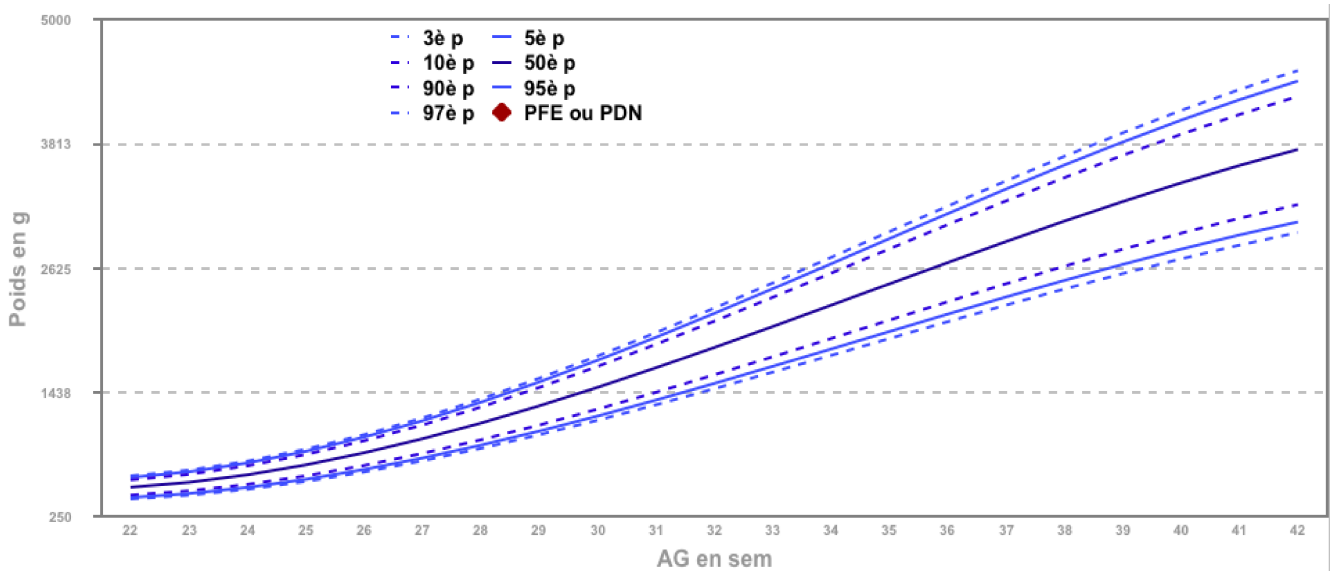


Image 2 : Courbe d'estimation de poids foetal

Conventionnellement lorsque le retard de croissance apparaît avant ou au cours du 2ème trimestre, il est dit précoce. La restriction de la croissance va concerner l'ensemble des organes du fœtus. Les RCIU précoces ne représentent que 25 % des RCIU (2) (4).
La grande majorité des RCIU apparait au 3ème trimestre de la grossesse (75 %). Ils sont essentiellement liés à une insuffisance utéro-placentaire.
En situation de privation énergétique le fœtus préserve son métabolisme énergétique aux dépens de sa croissance. De plus il met en place des mécanismes d'adaptation permettant de préserver les organes nobles (cerveau, coeur). L'atteinte des organes est alors asymétrique.
Le stockage des graisses est la fraction du poids foetal qui diffère le plus selon le caractère normal ou insuffisant de la croissance intra-utérine.

b) Rôle du placenta et transport des nutriments

C'est à partir du quatrième mois que le placenta prend en charge la croissance foetale.
Il est la pierre angulaire des échanges fœto-maternels (5). En effet le placenta a une place essentielle dans la croissance foetale de par sa taille, sa structure, son hémodynamique et son activité endocrine conditionnant l'apport des nutriments au fœtus et l'adaptation du métabolisme maternel à la grossesse.

La circulation utéro-placentaire est indispensable à un apport optimal de nutriments et d'oxygène au foetus. Ces échanges sont conditionnés en amont par la circulation utérine, par le placenta, puis en aval par la circulation ombilicale.
Le flux maternel parvient dans la chambre intervilleuse via les artères spiralées. Puis le transfert s'effectue grâce au syncytiotrophoblaste qui est composé d'une face maternelle avec la membrane microvillositaire et d'une face foetale avec la membrane basale sur lesquelles sont disposés de nombreux transporteurs de nutriments (image3).

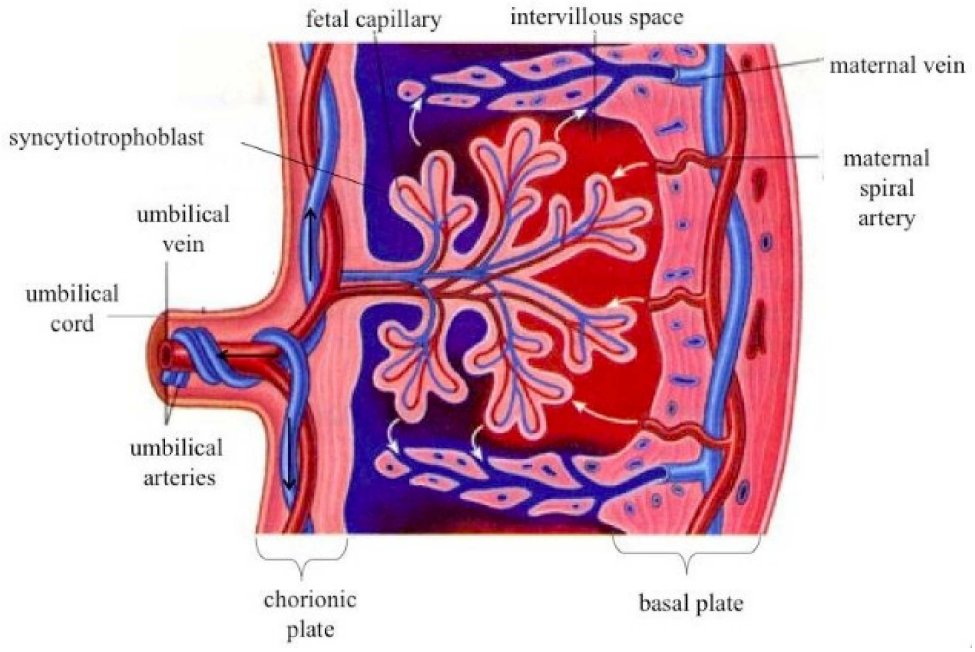


Image 3 : Schéma des chambres intervilleuses placentaires

Ce transport placentaire est influencé par de nombreux facteurs :

- le flux sanguin influence le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone,
- le transfert du glucose dépend du gradient de concentration maternofoetale,
- certaines hormones maternelles (insuline, leptine, adinopectine…) influencent le transport placentaire, et sont elles-mêmes liées à l'état nutritionnel maternel. Ainsi en cas de dénutrition maternelle le transport placentaire de nutriments est diminué.

De nombreuses hormones sont produites par le placenta comme la leptine, les insulines-like growth factors (IGF), l'hormone lactogène placentaire (hLP) et la growth hormone placentaire (GH).
Il est probable qu'elles jouent un rôle dans la croissance foetale puisqu'il a été mis en évidence que l'expression de l'IGF-1 et l'IGF-2 est diminuée dans le placenta en cas de retard de croissance.
D'autre part il existerait une corrélation positive entre le poids de naissance et le taux de l'hormone lactogène placentaire et de la growth hormone placentaire dans le sang maternel.

L'anomalie de placentation et les lésions endothéliales des vaisseaux placentaires sont les causes les plus fréquentes de restriction de croissance foetale.
L'insuffisance utéro-placentaire serait due à une anomalie de placentation par anomalie d'invasion trophoblastique (modifications histologiques et morphologiques au niveau des artères spiralées).

Ce défaut d'invasion entraîne un certain nombre de phénomènes vasculaires comme l'absence de vasodilatation des vaisseaux nourriciers du placenta, l'oblitération vasculaire par du matériel trophoblastique (emboles trophoblastiques), des lésions de l'endothélium vasculaire et l'altération de l'équilibre entre les facteurs vasodilatateurs et vasoconstricteurs entraînant une vasoconstriction.
L'altération des échanges placentaires qui en résulte réduit l'apport d'oxygène et de nutriments au foetus.
Ce dernier va alors privilégier en priorité son métabolisme énergétique aux dépens de sa croissance et de sa constitution de réserves en glycogène. On observe alors une redistribution du flux sanguin foetal vers les organes nobles consommateurs d'oxygène (cerveau, coeur, surrénales).
Lorsque ces mécanismes d'adaptation sont dépassés une hypotrophie foetale apparaît. Elle est associée à une hypoxie voire à une acidose et une production de lactates.

Au point de vu maternel, la « maladie » endothéliale entraine une cascade d'événements à l'origine des complications vasculaires gravidiques. Elles revêtent de nombreuses formes cliniques, isolées ou associées : HTA gravidique, Pré-éclampsie, Hellp syndrome …

c) Facteurs hormonaux foetaux

L'insuline et les IGF foetaux ont un rôle majeur dans la croissance foetale en agissant sur la prolifération cellulaire et sur la différenciation tissulaire.
Le pancréas du fœtus sécrète de l'insuline en réponse au flux de glucose et d'acides aminés dès la 20ème semaine d'aménorrhée. Cette sécrétion est régulée par la glycémie foetale. L'insuline foetale n'a aucun rôle dans la régulation de la glycémie foetale qui dépend uniquement du transfert placentaire mais elle a un effet anabolisant.
De plus elle interagit avec les deux facteurs IGF-1 et IGF-2 qui jouent un rôle majeur dans la croissance foetale. L'IGF-2 est un puissant promoteur de la croissance foetale sécrété par la plupart des tissus fœtaux.

Par ailleurs la présence des androgènes fœtaux masculins pourrait expliquer la différence de poids observée entre les garçons et les filles.

d) Génétique et croissance

L'épigénétique, c'est à dire les gènes soumis à empreinte, a un rôle important dans le développement et la fonction placentaire.

La particularité des gènes soumis à empreinte est leur expression à partir d'un seul allèle maternel ou paternel. La plupart de ces gènes sont impliqués dans la croissance foetale et placentaire ainsi que dans le contrôle du cycle cellulaire et le métabolisme. Ce profil d'expression particulier permet de contrôler le flux de nutriments au fœtus. Les gènes exprimés uniquement par l'allèle paternel favorisent l'apport de nutriments alors que ceux exprimés par l'allèle maternel ont l'effet inverse.

Les mécanismes épigénétiques sont des mécanismes biochimiques qui permettent de modifier le niveau d'expression d'un gène sans modification de la séquence de l'ADN.

Par exemple, la région chromosomique 11p15 comprend de nombreux gènes soumis à empreinte fortement impliqués dans la croissance foetale et postnatale, dont le gène igf2 exprimé uniquement par l'allèle paternel.

1.1.3 Étiologies

Les causes de RCIU sont multiples et peuvent être associées entre elles (2).

Les pathologies vasculaires sont l'étiologie la plus fréquente (35-50%). Le RCIU vasculaire est souvent associé mais de façon inconstante à une pré-éclampsie, et/ou des anomalies du doppler utérin et/ou des anomalies des dopplers foetaux.

On estime que 10 à 20 % des RCIU ont une cause foetale : anomalie chromosomique, syndrome malformatif, infections maternofoetales...

Ainsi un tiers des RCIU reste soit mal expliqué soit certaines causes de RCIU restent difficiles à affirmer à l'échelon individuel, exemple : le tabagisme.

Les différentes étiologies du RCIU ont été synthétisées dans le tableau 1 ci-dessous.

Étiologies maternelles		Étiologies placentaires et cordonales	Étiologies fœtales	Idiopathique
Terrain prédisposant	Pathologies maternelles			
- **Âge** maternel jeune ou avancé. - Niveau socio-économique défavorisé. - **Parité** : Primiparité ou très grande multiparité (>8). - **Antécédent obstétrical** de RCIU, de Pré-éclampsie.	- **Pathologie hypertensive gravidique** : HTA gravidique, Pré-éclampsie (PE), éclampsie, HELLP syndrome. - **Pathologies vasculaires chroniques** : HTA chronique, diabète 1 et 2 pré existant avec atteinte vasculaire, néphropathies chroniques, lupus érythémateux disséminé, thrombophilies avérées, SAPL. - **Hypoxie chronique** : cardiopathies cyanogènes, insuffisance respiratoire sévère. - **Hémopathies** (anémie ou polyglobulie). - **Intoxications** : tabac, alcool, drogues (cocaïne, héroïne…), médicaments (Beta bloquant, immunosuppresseurs…). - **Malnutrition :** Pathologies intestinales chroniques (maladie coeliaque), IMC < 18,5 kg/m2, faible gain pondéral pendant la grossesse. - **Malformations utérines**, fibromes.	- **Insuffisance utéroplacentaire** (souvent associée aux pathologies vasculaires maternelles gravidiques). - **Troubles de la placentation** : décollement trophoblastique, infarctus placentaires, inflammation chronique (villite), hémangiome placentaire, anomalie de l'insertion (placenta circumvallata). - **Anomalie chromosomique** : mosaïque confinée au placenta (trisomie 16). - **Anomalies cordonales**: artère ombilicale unique, insertion vélamenteuse du cordon.	- **Anomalies chromosomiques** : Aneuploïdies (trisomies 13, 18, 21, monosomie X…), Anomalies chromosomiques de structure, Disomies uniparentales - **Syndromes polymalformatifs et syndromes génétiques**. - **Maladies osseuses constitutionnelles**. - **Infections foeto-maternelles** : cytomégalovirus, varicelle, parvovirus B19, paludisme. - **Grossesses multiples**	

Tableau 1 : Étiologies du RCIU

1.1.4 Modalité de dépistage

En France, les recommandations du CNGOF en matière de dépistage de PAG datent de 2013 (1). Elles sont résumées ci dessous :

Pré Requis

La croissance foetale est traduite en percentile et ce dernier est dépendant du terme de grossesse. Il est donc impératif de vérifier la date de début de grossesse. On dit que le terme est certain s'il est défini par la longueur crânio-caudale entre 11 et 14SA.

Dépistage clinique

La mesure de la hauteur utérine garde sa place dans le dépistage à partir de 22SA. Cette mesure permet de suspecter un foetus PAG avec un défaut de croissance apparaissant entre les échographies du deuxième et du troisième trimestre ou après celle du troisième trimestre.

Par conséquent une hauteur utérine anormale motivera la réalisation d'une échographie supplémentaire.

Dépistage échographique

En France les échographies du deuxième et du troisième trimestre sont recommandées chez toutes les femmes enceintes.

L'échographie du deuxième trimestre a pour objectif principal de détecter les malformations foetales. Du point de vue de la croissance foetale elle permet la détection des PAG précoces.

L'échographie du troisième trimestre se réalise autour de 32SA. Elle permet un « dépistage systématique » des foetus PAG par la surveillance de la croissance fœtale.

Les choix de la variable (EPF ou PA), du référentiel et du seuil de positivité servant de norme sont déterminants dans l'optimisation des performances diagnostiques.

Choix de la variable

Les paramètres biométriques échographiques définis par le Comité technique d'échographie à mesurer lors de l'échographie du deuxième et troisième trimestre sont : le périmètre céphalique (PC), le périmètre abdominal (PA), et la longueur fémorale (LF).

Ils permettent le calcul de l'estimation de poids fœtal (EPF) qui est, avec le périmètre abdominal, le paramètre le plus pertinent pour le dépistage (6).

Choix de la formule et de la courbe

Il convient d'utiliser de préférence la formule d'EPF de Hadlock à 3 paramètres (PC, PA et LF) : Log10 EPF = 1,326+0,0107 PC + 0,0438 PA + 0,158 LF (PAxLF). Cette formule de Haldlock est la plus utilisée à travers le monde et en France (7).

On estime que pour l'immense majorité des patientes (95 %) il existe une marge d'erreur maximale de plus ou moins 20 % sur l'estimation de poids fœtal.

De 18 à 41SA les courbes recommandées sont des courbes « dites de référence » modélisées à partir des données françaises et multicentriques du Collège français d'échographie fœtale.

Choix du seuil

Comme nous l'avons vu précédemment, le seuil diagnostic d'un fœtus PAG communément admis est une EPF inférieure au 10ème percentile.

1.1.5 De nouveaux outils : courbe ajustée versus courbe perspective

Affirmer qu'un fœtus est en dessous du 10ème percentile n'a de sens que si la population de référence est appropriée.

En France les courbes de poids foetal in utero recommandées par le CNGOF pour le dépistage sont obtenues à partir de mesures échographiques rétrospectives effectuées en population générale chez un grand nombre de fœtus. Ces dernières n'excluant que les enfants mort-nés ou ceux porteurs de malformations congénitales(7) (8).

Ce sont des courbes descriptives également appelées courbe de référence.

Elles sont le reflet de l'état de santé de la population étudiée et présentent une distribution des mesures anthropométriques pour chaque âge gestationnel.

Ces courbes ne prennent pas en compte les différences physiologiques liées au sexe foetal, à la parité, à l'origine ethnique et au morphotype maternel qui sont des facteurs connus influençant la croissance foetale.

Prenons un exemple simple afin d'illustrer cette aberration.

La taille moyenne d'un homme adulte est de 172cm au Japon et de 185cm au Monténégro. Si on utilisait les courbes de taille monténégrines pour classer les Japonais, on pourrait conclure, évidemment à tort, que la moitié des Japonais est en dessous du 10ème percentile.

Pourtant ce qui apparaît comme incongru dans cet exemple correspond à ce qui est fait en pratique lors du dépistage systématique des fœtus PAG.

Maintenant appliquons cela aux courbes dites « de référence ».

Sachant que les garçons sont plus gros que les filles, mathématiquement les courbes en population générale sur-représentent les filles parmi les nouveaux-nés classés PAG alors qu'un certain nombre de ces filles sont en réalité eutrophes. Inversement certains garçons sont classés à tort comme eutrophiques alors qu'il s'agit de véritable PAG.

De même nous pouvons aisément comprendre que le fœtus d'une mère A de « petit gabarit » (163cm, 55kg) et celui d'une mère B de « grand gabarit » (173cm, 90kg) n'ont pas le même potentiel de croissance. Ainsi pour un poids foetal identique au même terme, le fœtus de la mère A sera eutrophe alors que le fœtus de la mère B sera un authentique PAG (*Image 4 et 5*).

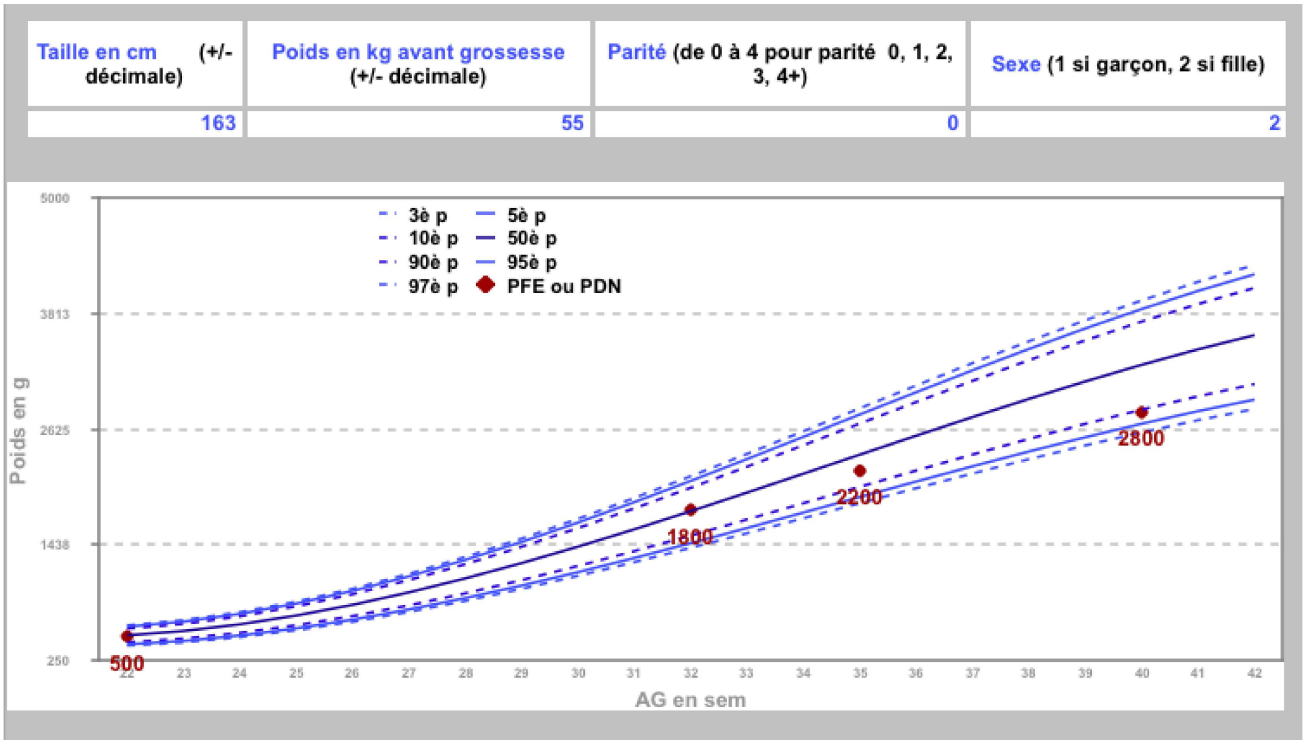


Image 4 : Mère A, EPF = 2200g à 35SA. Foetus eutrophe.

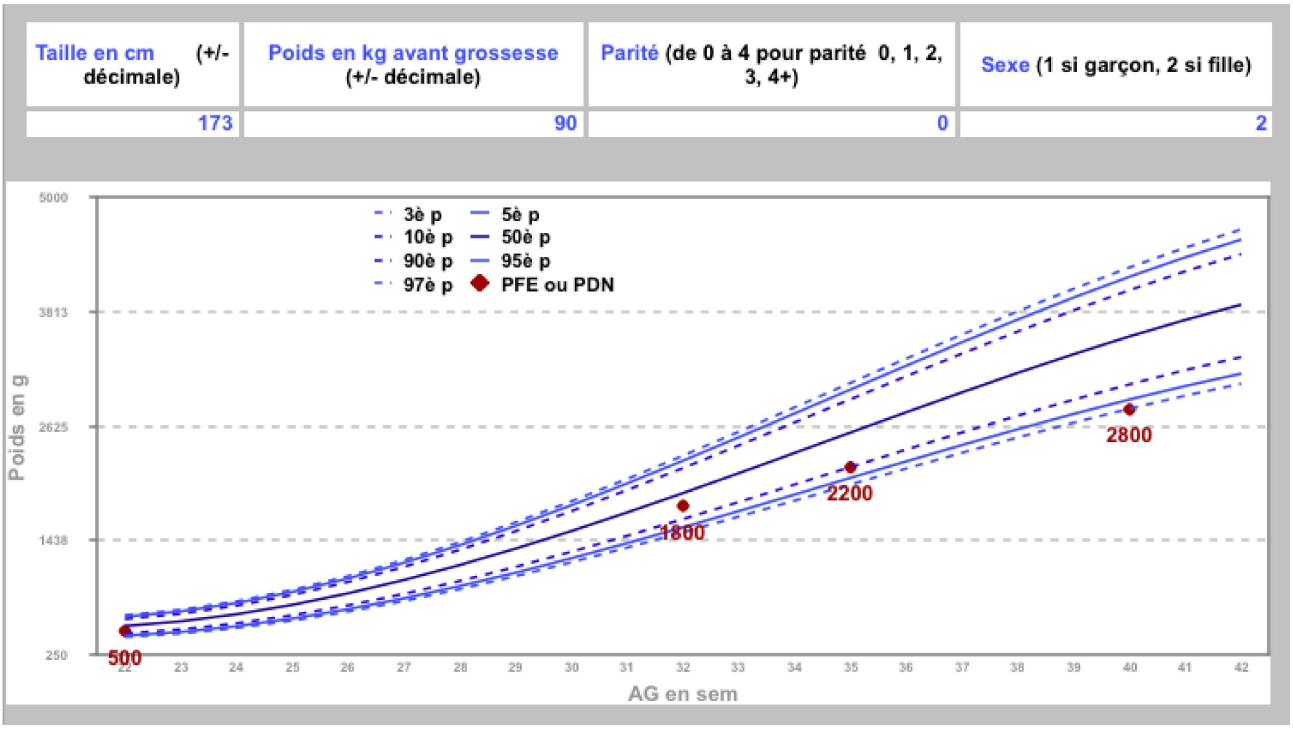


Image 5 : Mère B, EPF = 2200g à 35SA. Foetus PAG au 10ème percentile.

Actuellement au sein des sociétés savantes d'échographie deux courants idéologiques s'affrontent : une approche individuelle de la croissance de chaque fœtus avec l'utilisation des courbes ajustées versus une norme internationale de la croissance foetale avec l'utilisation des courbes prescriptives(7).

a) Courbe ajustée

Depuis ces vingt dernières années, un nouveau concept apparait selon lequel la norme du poids foetal doit être définie individuellement pour chaque fœtus selon son potentiel de croissance (9).
Le développement de ces courbes de croissance individuelles dites « ajustées » (customized) permet de s'affranchir du biais de confusion lié aux courbes « en population générale » (10) (11).
Elles sont obtenues par modélisation mathématique de la croissance individuelle de chaque foetus en tenant compte des principaux déterminants physiologiques de croissance foetale : sexe foetal, parité, ethnie, taille et poids préconceptionnels maternels (12).

Ces courbes initialement développées au Royaume-Uni ont été adaptées aux populations de différents pays dont la France (13).

Le modèle français a été élaboré initialement à partir des données de l'Enquête nationale périnatale de 1998 (13) puis mises à jour récemment avec les données de la même enquête conduite en 2010 (14). Dans le modèle français l'origine ethnique n'est pas prise en compte faute de disponibilité de cette information.

De nombreuses études ont montré la supériorité des courbes ajustées pour prédire la survenue des fœtus PAG.
Ainsi l'étude multicentrique française d'Ego et al (13) a comparé les caractéristiques maternelles et l'incidence des complications obstétricales et néonatales selon que les nouveaux-nés ont été classés PAG par une courbe en population générale ou par une courbe ajustée sur le sexe foetal, la parité et le morphotype maternel. Sur un total de 56 606 nouveaux-nés, 47 227 (84,3%) ont été considérés comme eutrophes par les deux courbes (groupe A), 6823 (12,1%) ont été classés PAG par les deux courbes (groupe B), 1038 (1,8%) ont été classés PAG uniquement dans la courbe de population générale (groupe C), et 1518 (2,7%) ont été classés PAG uniquement par la courbe ajustée (groupe D).

Dans les tableaux 2 et 3 on constate que :

- Les nouveau-nés du groupe C ont un poids de naissance très inférieur à ceux du groupe A, ce qui explique qu'ils soient classés comme PAG par la courbe de population.
- Les mères du groupe C sont des femmes petites et menues (en moyenne 158cm et 49kg) versus les mères du groupe A (en moyenne 164cm, 61kg).
- Les femmes du groupe C sont également plus souvent nullipares que celles du groupe A (84 % versus 45 %).
- Il n'y a pas de différence significative entre le groupe A et C à propos de : l'incidence de l'HTA, de la PE, des césariennes avant travail, et de la mortalité foetale ou néonatale.

Au total cela signifie que les nouveau-nés du groupe C sont pour la plupart des enfants constitutionnellement petits mais sains.

Par ailleurs :

- Les enfants du groupe D ont un poids de naissance moyen inférieur à ceux du groupe A mais supérieur à ceux du groupe C. Cela explique qu'ils ont été jugés eutrophes par la courbe en population générale.

- Les mères du groupe D sont des femmes grandes et fortes (en moyenne 167cm et 72kg) et sont multipares dans 81 % des cas.
- Il existe une incidence de l'HTA et de la pré-éclampsie deux à trois fois plus élevée que dans les groupes A et C, et un risque significativement augmenté de césarienne avant le travail et de mortalité foetale ou néonatale.

Au total les nouveaux-nés du groupe D sont pour la plupart d'authentiques RCIU.
Cette étude nous montre également que l'utilisation des courbes ajustées permet d'augmenter la détection des PAG : 14,7 % versus 13,9 % avec les courbes en population générale. Elle permet au total le reclassement de 4,5 % des fœtus et fait apparaître que le groupe D (PAG uniquement détecté par la courbe ajustée) est une population de fœtus à risque avec des morbidités foeto-maternelles augmentées.

	A (n = 47 227)	B (n = 6823)	C (n = 1038)	D (n = 1518)	P (groupes C/D)
Taille moyenne (cm)	164	163	158,4	166,7	<0,001
Poids moyen (kg)	61	59	48,8	71,9	<0,001
Nullipares (%)	45	52	83,8	18,6	<0,001
Tabac (%)	21,5	40	36,8	34,0	NS
HTA + prééclampsie (%)	3,7	13,6	3,8	10,8	0,02
Poids de naissance moyen (g)	3350	2372	2718	2847	<0,001

HTA : hypertension artérielle ; NS : non significatif ; PAG : petits pour l'âge gestationnel.

Tableau 2 : Caractéristiques maternelles et incidences de l'HTA et de la pré éclampsie et poids de naissance moyen dans quatre groupes de nouveau-nés.

	Groupe C (n = 1038)	Groupe D (n = 1518)
Césarienne avant le travail	0,92 (0,72–1,17)	1,32 (1,11–1,58)
Enfants mort-nés	1,41 (0,36–4,60)	4,52 (2,47–8,14)
Mortalité périnatale	1,08 (0,43–2,51)	2,6 (1,62–4,14)

Tableau 3 : Incidence comparée des césariennes avant travail et de la mortalité périnatale dans les groupes C et D. Risque relatif et intervalle de confiance (IC) 95 % en comparaison avec les nouveau-nés du groupe A.

Ces résultats sont confortés par l'étude suédoise de Clausson et al (15) à propos de 326 377 fœtus, ayant un design similaire à l'étude française citée ci-dessus.
Les auteurs ont montré que les PAG détectés uniquement par la courbe ajustée étaient d'authentiques RCIU avec un risque plus élevé de mort foetale, de mort néonatale et de mauvaise adaptation néonatale (Apgar<4). Ils trouvaient également une réduction de la détection de faux positifs.
A contrario les PAG détectés seulement par la courbe en population générale ne constituaient pas une population à risque de complications foeto-maternelles néonatales. Ainsi ces fœtus sains sont soit eutrophes soit PAG constitutionnellement petits.
On peut également noter que l'utilisation de la courbe ajustée permettait de réduire la détection de faux positifs.

Au vu de ces publications et d'un avis favorable dans les recommandations 2013 du CNGOF nous avons choisi d'utiliser une courbe de croissance ajustée pour notre étude.

b) Courbe prescriptive

Les courbes prescriptives ou dites « standards » sont construites à partir de fœtus issus d'une population idéale : grossesses non pathologiques de mères en bonne santé.
Par définition elles excluent les patientes à haut risque de retard de croissance, les grossesses pathologiques et les patientes ayant un mauvais statut nutritionnel (obésité, maigreur, anémie carentielle) ou des antécédents médicaux notables (cancer, VIH...).

Le Consortium International pour la Croissance Fœtale et Néonatale du 21ème siècle - INTERGROWTH-21st - est un réseau mondial et multidisciplinaire de trois cent chercheurs et cliniciens. Ces professionnels déplorent le manque d'outils fondés sur des données probantes et internationalement applicables, et également le manque de normes pour la surveillance de la croissance fœtal et néonatal.
Effectivement ils mettent en avant le fait que les courbes de référence peuvent intégrer au sein de leur population des femmes à haut risque de retard de croissance intra-utérin ayant pour conséquence un « sous diagnostique » des PAG.

L'étude INTERGROWTH-21s t publiée en 2014 a pour but de développer une courbe standard internationale de croissance foetale (16). Les données sont prospectives et contrôlées.
Pour établir cette courbe les auteurs se sont basés sur une cohorte multicentrique et multiethnique de 4607 patientes. Cette cohorte est tirée de 8 pays de continents différents : Brésil, Italie, Oman, Royaume-Uni, Etats Unis, Chine, Inde et Kenya. Ces patientes sont en bonne santé, possèdent un statut nutritionnel normal (Body Mass Index >18,5 et <30 kg/m², une hémoglobine > 11g/dl), ne consomment ni drogues ni tabac et possèdent un niveau socioéconomique élevé. Elles sont donc par définition à bas risque de retard de croissance intra-utérin et d'accouchement prématuré.
Les patientes ayant présenté une grossesse pathologique au cours de la surveillance (pré éclampsie, éclampsie, mort foetale in utéro) et les fœtus porteurs de malformations foetales ont été exclus.
Au total 4321 (94%) patientes ont présenté une grossesse sans complications majeures et ont accouché de singletons vivants sans malformations foetales.
Toutes les patientes ont bénéficié d'une datation précise de la grossesse par la mesure de la longueur cranio-caudale lors d'une échographie précoce. Par la suite elles ont bénéficié de cinq échographies entre 14SA et le terme, toutes les cinq semaines.
A partir des données de ce screening échographique les auteurs ont établi une équation internationale d'estimation de poids foetal selon l'âge gestationnel.
Cette courbe est le reflet d'une croissance foetale optimale dans une population idéale.

L'utilisation de cette courbe standard est validée à internationale selon les auteurs puisqu'ils ont conclu que l'origine ethnique, en soi, n'influençait pas la croissance du fœtus. L'ethnicité apparait comme un marqueur indirect des conditions de nutrition et de l'état de santé. Ces deux facteurs contribuent à une moindre croissance fœtale lorsqu'ils sont altérés.

La société internationale d'échographie en obstétrique et gynécologie (*ISUOG)* est en faveur de l'utilisation de cette courbe standard internationale (8).

A l'inverse selon le Collège Français d'Echographie Foetale le risque de l'utilisation d'un standard de croissance tel que Intergrowth 21st dans les pays développés, où le taux d'obésité est important (20-30%), est un « sur diagnostique » des fœtus macrosomes et un « sous diagnostique » des PAG dans ce contexte.
Cette inquiétude est confirmée par plusieurs études. Ces dernières ont comparé l'efficacité des courbes ajustées versus la courbe standard internationale Intergrowth 21st dans le dépistage des PAG (17)(18).

Anderson et al (17) compare l'état néonatal des PAG détectés par la courbe standard Intergrowth 21st versus une courbe ajustée. Cette étude prospective Néo-zélandaise regroupe 53 484 fœtus classés PAG par la courbe standard Intergrowth 21st et/ou la courbe ajustée et nés au-delà de 33 SA.

Les fœtus étaient répartis en quatre groupes : non-PAG (groupe de référence), PAG selon la courbe standard Intergrowth 21st seulement, PAG selon la courbe ajustée seulement et PAG selon les deux courbes.

Les critères de morbidité néonatale étaient définis par la survenue d'un décès néonatal, l'hospitalisation en unité de réanimation néonatale supérieure à 48heures, une ventilation excédant 5heures ou un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes.

L'incidence des PAG était de 11,6 % lorsque la courbe ajustée était utilisée versus seulement 4,5 % avec la courbe standard Intergrowth 21st.

Les PAG détectés par les deux courbes étaient à très haut risque de morbidité néonatale (Risque Relatif (RR) : 4,1) et de mortalité néonatale (RR: 8,3).

Les PAG détectés uniquement par la courbe ajustée étaient à haut risque de morbidité néonatale (RR : 2), et de mortalité néonatale (RR = 3).

Au contraire les PAG détectés seulement par la courbe standard internationale Intergrowth 21st n'avaient pas de sur-risque de morbi-mortalité néonatale.

Ces résultats sont inchangés lorsque l'analyse se limite aux nouveaux-nés nés à terme.

L'utilisation de la courbe internationale Intergrowth 21st sous estimait le diagnostique des PAG en Europe (3%). A l'inverse 95,4 % des PAG détectés étaient nés de mère Indienne ou Asiatique.

Des résultats similaires sont retrouvés par Francis.A (18). Son étude se base sur une cohorte impressionnante de plus d'un million de patientes (n = 1 251 289). Cette population est issue de dix pays. Elle comprend des primipares et des multipares ayant accouché de singleton à terme (> 37SA) sans malformations foetales.

Les auteurs ont comparé la détection des PAG à partir du poids de naissance selon une courbe ajustée versus la courbe standard internationale.

L'utilisation de la courbe ajustée identifiait comme étant PAG 10,5% des foetus versus 4,4 % seulement pour la courbe standard.

De même les PAG détectés par les deux méthodes et ceux détectés par la courbe ajustée étaient plus à risque de mortalité néonatale, RR = 3,5 et RR = 1,9 respectivement.

A noter que dans les pays développés il existait un « sur diagnostique » des macrosomes par la courbe standard Intergrowth 21st car 20,6 % des fœtus étaient détectés comme tel.

1.2 Problématique de santé publique et enjeux du dépistage du Petit pour l'Age Gestationnel

Le retard de croissance intra-utérin représente une problématique quotidienne de l'obstétricien. En effet c'est une complication obstétricale fréquente touchant 3 à 5 % des grossesses.
Le RCIU est une pathologie responsable d'une morbidité et d'une mortalité périnatale importantes.

Les complications périnatales du RCIU sont résumées ci dessous :

- Augmentation de la mortalité périnatale (mort foetale in-utero et décès néonatal) (19) (20) (21).

Elle est corrélée à la sévérité de l'hypotrophie. Le risque relatif est multiplié par 2 entre le 3ème et 10ème percentile, et par 6 sous le 3ème percentile.

- La prématurité (22) (23) (24).

Cette dernière est généralement induite. En effet une complication aiguë (anomalies du rythme foetale) ou une cassure de la courbe de croissance peuvent amener à la réalisation d'une extraction foetale prématurée.

La prématurité peut être aussi spontanée.

- Augmentation de l'incidence des complications néonatales (25).

Il existe plus de détresses respiratoires, d'hémorragies intraventriculaires sévères, de pH inférieurs à 7 et de convulsions néonatales survenant dans les 24 premières heures de vie chez les RCIU.

- Augmentation de l'incidence des complications neurologiques dans l'enfance.

On retrouve plus de troubles cognitifs mineurs, de syndromes d'hyperactivité, de difficultés scolaires, et de paralysies cérébrales chez les enfants nés en retard de croissance (24) (26) (27) (28) .

Comme nous l'avons décrit précédemment dans l'introduction, en France les échographies du deuxième et du troisième trimestre sont recommandées chez toutes les femmes enceintes. Elle permet ainsi un « dépistage systématique » : identification des fœtus avec un RCIU par la surveillance de la croissance fœtale.
Le dépistage anténatal du RCIU permet d'adapter la surveillance de la grossesse afin de prévenir les risques de mort foetale in utero et de complications néonatales.

En 2014 une étude nationale française observationnelle, conduite auprès de 14000 patientes, soulève bien des interrogations sur notre capacité à dépister les fœtus en retard de croissance intra-utérin (29). Monier et al s'est intéressé à la sensibilité du dépistage des PAG et à l'impact de la suspicion du

retard de croissance en anténatal sur les décisions médicales et le devenir néonatal. La population était représentative d'un échantillon national français des naissances vivantes ou non au-delà de 22SA et d'un poids de naissance supérieur à 500g de grossesse singleton. Au total 14 100 nouveaux-nés ont été inclus.

Chaque patiente avait réalisée, conformément à la surveillance française, l'échographie du troisième trimestre entre 30 et 35SA. Les auteurs ont utilisé une courbe de référence nationale, sans ajustement sur les paramètres maternelles.

L'étude conclut que 21,7% et 33 % des nouveaux-nés porteurs d'un RCIU et d'un RCIU sévère avaient été suspectés en anténatal.

Parmi les PAG suspectés par l'échographie la moitié des enfants avaient un poids normal à la naissance soit 50 % de faux positifs.

L'équipe française met également en lumière l'impact de la suspicion anténatal de PAG sur la suite de la prise en charge de la grossesse. Ainsi les groupes « vrai positif » et « faux positif » avaient un taux de césarienne avant travail et d'induction du travail plus élevé que les fœtus classés eutrophes. L'induction prématuré du travail s'élevé à 21,1 % et 22 % dans le groupe « vrai positif » et « faux positif » respectivement alors qu'il n'était que de 3 % pour les fœtus classés eutrophes.

Le bénéfice du dépistage des PAG en terme de devenir néonatal n'est pas évident puisque en comparaison avec le groupe des fœtus eutrophes, les groupes « vrai positif », « faux positif » et « faux négatif » avaient un risque plus important d'admission en réanimation néonatale et d'avoir un Apgar bas à la naissance. De plus le taux de mortalité néonatale était similaire entre les groupes « vrai positif » et « faux négatif ».

Ces résultats questionnent : Comment pourrait-on continuer à accepter une si faible performance du dépistage des fœtus PAG et/ou RCIU – avec pour conséquences soit l'absence de surveillance adaptée pour les fœtus RCIU non dépistés ayant un risque de morbi-mortalité néonatale élevé, soit la réalisation (et leurs conséquences) d'interventions médicales iatrogènes injustifiées chez les fœtus eutrophes dépistés à tort comme étant RCIU?

Nous ne pouvons pas accepter que le reste de la prise en charge des PAG et des RCIU découle d'un dépistage ayant une sensibilité de 20 à 30 % seulement et une valeur prédictive positive inférieure à 50 %.

Il y a une réelle nécessité à améliorer notre dépistage des fœtus PAG et RCIU afin de réaliser une prise en charge adaptée.

1.3 Objectifs de l'étude :

1.3.1 Hypothèses

Que pouvons-nous faire pour améliorer la sensibilité du dépistage des fœtus PAG?
Nos hypothèses étaient les suivantes :

- Une réalisation plus tardive de l'échographie du 3ème trimestre, vers 35-36SA, permettrait d'augmenter la sensibilité du dépistage.
  En effet la majorité des PAG apparaissent au troisième trimestre de la grossesse. Nous pensons qu'un certain nombre d'entre eux apparaissent au-delà de 32SA après la réalisation de l'échographie du troisième trimestre.

- L'utilisation de courbes ajustées devrait être systématique lors des échographies de dépistage au vu de leurs bénéfices décrits dans le chapitre 1.1.5. Elles ne devraient pas être cantonnées aux échographies de référence de seconde intention.
  De plus le poids de naissance du nouveau-né, calculé par le logiciel Audipog, est ajusté aux paramètres foeto-maternels. Il nous est apparu illogique de comparer deux valeurs ayant des « unités » différentes (EPF en percentile non ajusté à des poids de naissance en percentile ajusté), même si cela est fait en pratique courante.

- Devons nous continuer à étudier la croissance foetale à partir d'une estimation de poids à un instant T ou faut-il l'étudier selon un principe « dynamique » en se basant sur une cinétique de croissance entre les échographies du deuxième et du troisième trimestre ?
  De façon logique nous sommes reparti de la définition du RCIU : arrêt ou infléchissement de la croissance (au moins 2 mesures à minimum 3 semaines d'intervalle) que le fœtus soit <10ème percentile ou non. Ainsi la croissance foetale s'étudie à partir d'une cinétique plutôt qu'à partir d'un instant T.
  Cependant en pratique courante un fœtus ayant une estimation de poids foetal supérieure au 10ème percentile à l'échographie du 3ème trimestre sera considéré comme eutrophe et ne bénéficiera pas d'échographie supplémentaire en dehors de tout autre point d'appel (petite hauteur utérine, diminution de la vitalité foetale, apparition d'une pathologie gravidique vasculaire).

Nous nous sommes alors posé les questions suivantes :

- Peut-on intégrer les données de la croissance foetale de l'échographie du 2ème trimestre lors de l'échographie du troisième trimestre pour optimiser le dépistage ?
- Existe-t-il un seuil minimum de « gain » de percentile entre l'EPF de l'échographie du 2ème trimestre et celle du 3ème trimestre traduisant une cinétique de croissance foetale normale ?

  Par conséquent en dessous de ce seuil la cinétique ne serait pas optimale et le fœtus serait suspect d'être PAG à la naissance.
- L'utilisation d'un tel seuil permettrait-elle d'améliorer la sensibilité du dépistage des PAG comparativement à la seule utilisation de l'EPF à l'échographie du troisième trimestre ?

1.3.2 Objectifs de l'étude

Notre point de départ est l'étude RECRET qui est un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) Normand actuellement en cours de publication. Cette étude cherche à démontrer qu'effectuer l'échographie du 3ème trimestre (T3) plus tardivement à 36SA versus 32SA habituellement augmenterait la sensibilité du dépistage des foetus PAG.

Il existe donc deux groupes randomisés : « échographie T3 précoce » versus « échographie T3 tardive ».

L'objectif principal de notre étude est de déterminer si l'existence d'un seuil minimum de « gain » de percentile entre L'EPF de l'échographie du deuxième et du troisième trimestre prédictif d'une croissance foetale anormale permettrait d'augmenter la sensibilité du dépistage des PAG ?

2. Matériel et méthode

2.1 Type de l'étude

Nous avons mené une étude ancillaire à partir de la base de données du PHRC Normand RECRET réalisé entre mai 2012 et novembre 2015.

Pour rappel le schéma thérapeutique de l'étude RECRET était le suivant :
Les patientes étaient informées du protocole à l'occasion de l'échographie du deuxième trimestre.
Toute patiente primipare sans antécédent notable avec un fœtus unique et dont l'échographie du 2ème trimestre (pratiquée entre 20 et 25 SA selon les recommandations du Comité National Technique de l'Echographie de dépistage prénatal) est considérée comme normale était éligible (suivant les critères d'inclusion et de non-inclusion).
Pour les patientes ayant accepté de participer au protocole une randomisation avait lieu à l'issue de cette échographie. Cette randomisation stratifiée par centre était réalisée à l'aide d'un logiciel de randomisation. A l'issue de la randomisation, les patientes du groupe « échographie T3 précoce » ont obtenu un rendez-vous d'échographie du troisième trimestre centré sur 31 SA +/- 6 jours et les patientes du groupe « échographie T3 tardive » ont obtenu un rendez-vous d'échographie centré sur 35 SA +/- 6 jours de manière à avoir un mois d'écart entre les deux groupes.
L'objectif principal était de déterminer si la pratique de l'échographie tardive est susceptible d'améliorer le dépistage des fœtus avec une restriction de croissance in utero.
Parmi les objectifs secondaires on retrouvait l'évaluation d'actes induits par la pratique tardive de l'échographie : augmentation ou baisse d'examens de contrôle, de gestes invasifs, de déclenchements artificiels du travail, de césariennes et l'évaluation d'éventuels bénéfices néonataux obtenus par la pratique de l'échographie tardive (analyse des taux de prématurité spontanée et induite, de l'état néonatal à la naissance, d'hospitalisation en unité de soins intensifs néonataux et de durée d'hospitalisation).

Dans l'étude RECRET seules les données échographiques du 3ème trimestre étaient recensées. Afin de répondre à notre objectif principal nous avons effectué un recueil complémentaire des données de l'échographie du 2ème trimestre de façon rétrospective au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen, du Centre Hospitalier Intercommunal (CHI) d'Elbeuf et du centre hospitalier du Belvédère.
Notre étude est rétrospective, randomisée et multicentrique.

2.2 Critères d'inclusion

- ✔ Age maternel > 18 ans
- ✔ Patiente primipare
- ✔ Terme précis calculé au premier trimestre de grossesse à partir de la mesure de la longueur crânio-caudale (LCC) du fœtus entre 11 SA et 13 SA + 6 jours
- ✔ Grossesse singleton
- ✔ Echographies du premier et du deuxième trimestre considérées comme étant normales (morphologie et biométrie)
- ✔ Patiente affiliée à un régime de sécurité sociale

2.3 Critères d'exclusion

- ✔ Patiente multipare
- ✔ Grossesse multiple
- ✔ Pathologies maternelles chroniques notables telles que l'hypertension artérielle chronique, le diabète, le lupus, le syndrome des antiphospholipides, une néphropathie
- ✔ Malformations foetales découvertes avant 30 semaines d'aménorrhée
- ✔ Fœtus avec une croissance échographique inférieur au 20ème percentile associée à un notch bilatéral de grade III et/ou un indice de résistance bilatéral > 0.8 au niveau des artères utérines à l'échographie de 20-25 SA

2.4 Critères de jugement

2.4.1 Critère de jugement principal

- ✔ Déterminer si l'intégration du seuil minimum de gain de percentile entre l'EPF de l'échographie du 2ème et du 3ème trimestre est susceptible d'améliorer le dépistage (sensibilité, spécificité) des PAG aux deux périodes de l'échographie du 3e trimestre de l'étude RECRET (« échographie T3 précoce » versus « échographie T3 tardive »).

2.4.2 Critères de jugement secondaires

- ✔ Sensibilité et spécificité du dépistage des PAG par l'échographie T3 précoce et tardive.
- ✔ Impact du dépistage échographique des PAG sur la morbi-mortalité néonatale et sur la morbidité maternelle.

2.5 Recueil des données

Notre recueil de données s'est fait à partir de la database de l'étude RECRET.
Cette dernière regroupe des informations sur 3742 patientes provenant de 14 centres Normands à propos :

- ✔ Des patientes : âge maternel, indice de masse corporelle, consommation de tabac, etc.
- ✔ De l'échographie du 3ème trimestre
- ✔ Des modalités de surveillance pré-natale : hospitalisation maternelle, échographie de surveillance
- ✔ Des modalités de naissance : travail spontané, déclenchement artificiel du travail, césarienne, extraction instrumentale
- ✔ Du nouveau-né : terme de naissance, poids de naissance en percentile ajusté, critères de morbi-mortalité néonatale (pH, Apgar, hospitalisation en néonatalogie, et décès néonatal).

Parmi ces centres de recrutement nous retrouvions deux CHU de Niveau 3 (Rouen et Caen), quatre maternités de Niveau 2 et huit centres de radiologie (libéraux et hospitaliers).

Pour notre étude nous avons choisi d'effectuer notre recueil dans 3 centres : le CHU de Rouen, le CHI d'Elbeuf et la maternité du Belvédère.
Ce choix nous permet d'obtenir un échantillonnage de 1597 patientes représentatives de maternités de niveau 3 et de niveau 2 avec des populations socio-économiques différentes.

A partir du logiciel View Point nous avons recueilli pour chaque patiente les données suivantes de l'échographie du 2ème trimestre :

- ✔ Terme
- ✔ Statut de l'échographiste (obstétricien, radiologue, ou sage femme)
- ✔ Présentation foetale

- ✔ Estimation de poids foetal (percentile non ajusté et percentile ajusté aux paramètres fœto-maternels) et biométries foetales (périmètre crânien, diamètre bipariétal, circonférence abdominale et longueur fémorale)
- ✔ Doppler ombilical et doppler utérin
- ✔ Absence de malformations foetales
- ✔ Position du placenta

2.6 Tests Statistiques

Les statistiques ont été réalisées conjointement avec à l'aide de Madame Thill, Biostatisticienne au CHU de Rouen ayant travaillé sur le PHRC RECRET.

Les données ont été décrites pour l'ensemble des patientes analysées et séparément par groupe de randomisation (précoce ou tardive) en utilisant les paramètres descriptifs habituels : moyenne, écart-type et étendue pour les variables quantitatives ; effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.
Pour les critères de nature quantitative, le test de Student a été utilisé pour comparer les groupes tirés au sort sauf pour les critères clairement non gaussiens comme le score d'Apgar pour lesquels le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé.
Pour les critères qualitatifs, le test du chi 2 de Pearson (ou le test Exact de Fisher lorsque cela s'avérait nécessaire) a été utilisé.
Concernant le critère de jugement principal les capacités prédictives de la variation de croissance fœtale (différence de percentiles) entre les échographies du 2ème et 3ème trimestres sur la survenue d'un PAG <10ème percentile ou d'un PAG sévères < 3ème percentile à la naissance, ont été évaluées à l'aide de deux courbes ROC. Les aires sous la courbe ROC ont été testées par rapport à la valeur 0,5 pour savoir si les variations évaluées par les deux examens échographiques était prédictives de la réponse (PAG <10ème ou PAG sévères < 3ème percentile). La valeur seuil optimale de la variation de percentiles, permettant de discriminer les nourrissons hypotrophes et eutrophes, a été obtenue, dans chacun des cas, à l'aide de la courbe ROC.

Les valeurs de sensibilité, de spécificité, ainsi que les valeurs prédictive négative et prédictive positive du dépistage actuel des PAG et PAG sévères par l'échographie T3 ont été estimées dans chaque groupe tiré au sort (échographies précoce ou tardive) en utilisant le test du chi 2 de Pearson.

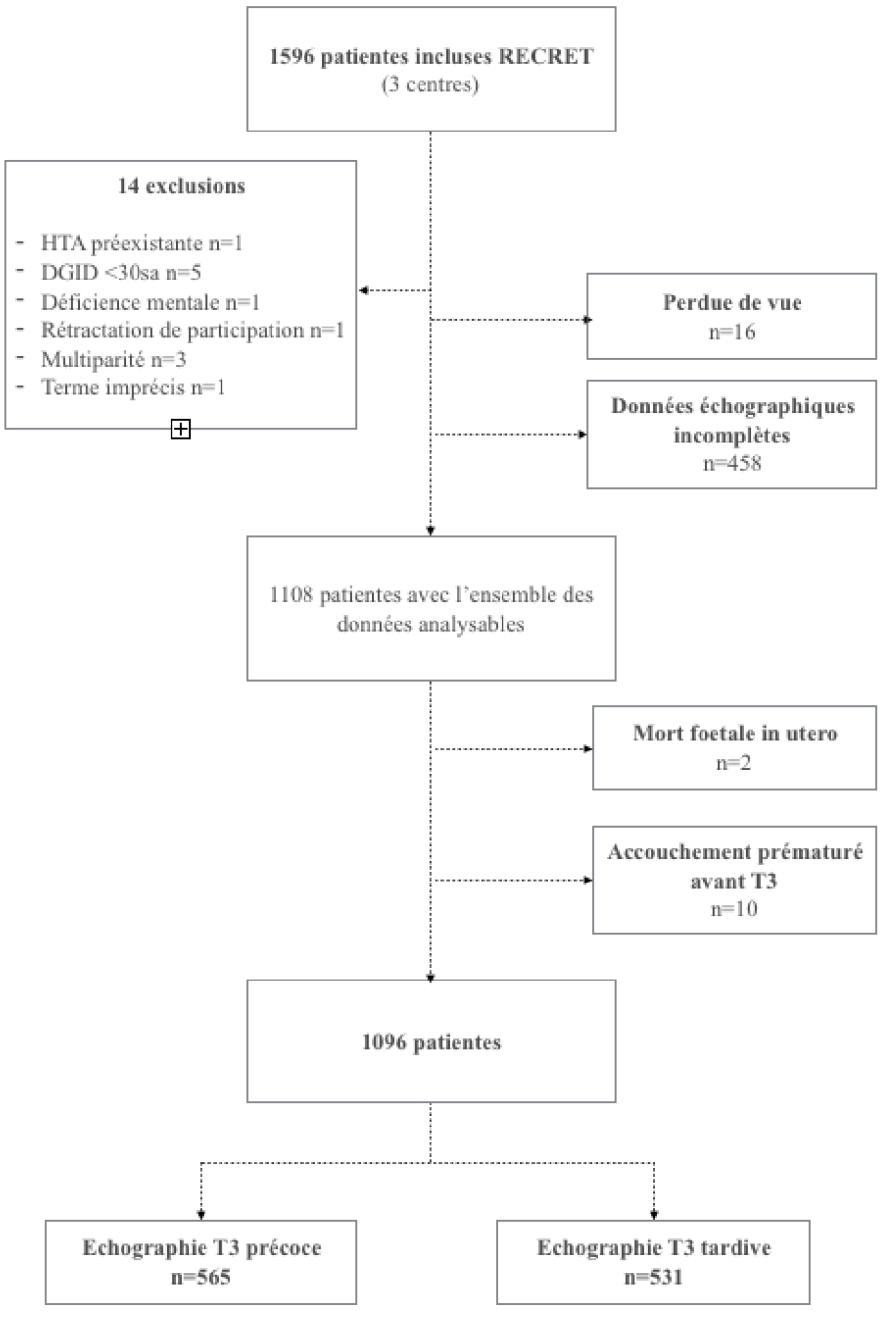
Pour toutes ces analyses, le logiciel SAS (version 9.4, SAS Institute; Cary, NC) a été utilisé. Le seuil habituel de significativité de $p<0,05$ a été retenu pour les tests statistiques réalisés.

3. Résultats

Au total sur les 1596 patientes incluses dans le PHRC RECRET au sein des trois centres de notre étude, 1096 patientes étaient analysables : 565 dans le groupe « échographie T3 précoce » et 531 dans le groupe « échographie T3 tardive ». Ces résultats sont résumés dans le *enrollment schéma ci dessous.*

A la naissance, 84 (14,8%) nouveau-nés du groupe « échographie T3 précoce » étaient PAG avec un poids de naissance inférieur au 10ème percentile dont 26 (4,6%) PAG sévères avec un poids de naissance inférieur au 3ème percentile.

Dans le groupe « échographie T3 tardive », 84 (15,8%) nouveau-nés étaient PAG dont 35 (6,6%) nouveau-nés PAG sévères.



3.1 Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques des populations sont comparables dans les deux groupes. Elles sont résumées dans le *Tableau 4*.

	Echographie précoce n = 565	**Echographie tardive n = 531**	**Total n = 1096**	**pvalue**
	n (%)	n (%)	n (%)	
Age				0.1570
mean ± stddev	26.5 ± 4.9	27.0 ± 4.8	26.7 ± 4.9	
median [min ; max]	26 [18 ; 43]	27 [18 ; 44]	27 [18 ; 44]	
Poids (avant grossesse)				0.5751
mean ± stddev	65.7 ± 14.7	65.2 ± 14.7	65.5 ± 14.7	
median [min ; max]	63 [38 ; 138]	63 [40 ; 128]	63 [38 ; 138]	
Taille				0. 6152
mean ± stddev	164.9 ± 6.4	164.7 ± 6.0	164.8 ± 6.2	
median [min ; max]	165 [145 ; 191]	165 [146 ; 182]	165 [145 ; 191]	
IMC				0. 6640
mean ± stddev	24.2 ± 5.2	24.0 ± 5.1	24.1 ± 5.2	
median [min ; max]	23 [15.6 ; 49.5]	22.7 [14.7 ; 44.2]	22.8 [14.7 ; 49.5]	
Tabac				0.3782
Non	426 (75.0)	388 (73)	814 (74.0)	
Oui	139 (25.0)	143 (27)	282 (26.0)	
HTA gravidique ou Pré-Eclampsie				0.9312
Non	541 (96)	509 (96)	1050 (96)	
Oui	24 (4)	22 (4)	46 (4)	
Nombre d'hospitalisations d'au moins 24h				**0,0357**
[0 ; 1]	465 (82)	464 (87)	929 (85)	
[2 ; 3]	89 (16)	63 (12)	152 (14)	
[4 ; 5]	11 (2)	4 (1)	15 (1)	

Tableau 4 : Caractéristiques de la population étudiée

3.2 Etat des lieux de la sensibilité et spécificité de l'échographie du troisième trimestre pour le dépistage des PAG

Si l'on se base sur les recommandations Françaises actuelles en terme de dépistage de PAG la sensibilité de l'échographie du 3ème trimestre est de 23 % au sein de notre échantillon.
Si l'on effectue l'échographie du troisième trimestre plus tardivement vers 35SA la sensibilité du dépistage augmente pour atteindre 36 %.

A propos des PAG sévères, la sensibilité de l'échographie du 3ème trimestre « précoce » est de 31 % et celle de l'échographie du 3ème trimestre « tardive » est de 60 %.

Ces différents dépistages ont une spécificité supérieure ou égale à 95 %.

Les tableaux ci dessous rapportent la sensibilité et la spécificité du dépistage classique des PAG (*tableau 5 à 7*) et des PAG sévères (*tableau 8 à 10*) lors de l'échographie T3.

Echographie précoce n = 565		PAG observé < 10ème percentile		TOTAL
		NON	OUI	
PAG prédit < au 10ème percentile *AJUSTE*	NON	**466**	65	531
	OUI	15	**19**	34
TOTAL		481	84	565

Tableau 5 : Dépistage classique des PAG par l'échographie T3 précoce.

Echographie tardive n = 531		PAG observé < 10ème percentile		TOTAL
		NON	OUI	
PAG prédit < au 10ème percentile *AJUSTE*	NON	**434**	54	488
	OUI	13	**30**	43
TOTAL		447	84	531

Tableau 6 : Dépistage classique des PAG par l'échographie T3 tardive.

Dépistage PAG par échographie T3			
Comparaison de performances	**Echographie précoce**	**Echographie tardive**	**p-value**
Sensibilité	0,23	0,36	0,0619
Spécificité	0,97	0,97	0,8516
VPP	0,56	0,70	0,2085
VPN	0,88	0,89	0,5594

Tableau 7 : comparaison sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative du dépistage classique des PAG par l'échographie T3 précoce et tardive.

Echographie précoce n = 565		PAG observé < 3ème percentile		TOTAL
		NON	OUI	
PAG prédit < au 10ème percentile *AJUSTE*	NON	**513**	18	531
	OUI	26	**8**	34
TOTAL		539	26	565

Tableau 8 :Dépistage classique des PAG sévères par l'échographie T3 précoce.

Echographie tardive n = 531		PAG observé < 3ème percentile		TOTAL
		NON	OUI	
PAG prédit < au 10ème percentile *AJUSTE*	NON	**474**	14	488
	OUI	22	**21**	43
TOTAL		496	35	531

Tableau 9 : Dépistage classique des PAG sévères par l'échographie T3 tardive.

Dépistage PAG sévère par échographie T3			
Comparaison de performances	**Echographie précoce**	**Echographie tardive**	**p-value**
Sensibilité	0,31	0,60	**0,0238**
Spécificité	0,95	0,96	0,7667
VPP	0,24	0,49	**0,0229**
VPN	0,97	0,97	0,6338

Tableau 10 : C*omparaison sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative du dépistage classique des PAG sévères par l'échographie T3 précoce et tardive.*

3.3 Critère de jugement principal

3.3.1 Modélisation de courbes ROC

En partant du poids de naissance nous avons classé les nouveau-nés en trois groupes : Nouveau-né eutrophe (poids de naissance > 10ème percentile ajusté), PAG (poids de naissance < 10ème percentile ajusté) et PAG sévère (poids de naissance < 3ème percentile ajusté).

Nous avons effectué deux courbes ROC : une pour le dépistage des PAG et une autre pour le dépistage des PAG sévères.

Le logiciel utilisé pour modéliser la courbe ROC fait ressortir le seuil ayant le meilleur compromis en terme de sensibilité et de spécificité pour dépister les PAG.

3.3.2 Courbe ROC pour le dépistage des PAG

Pour la Courbe ROC (*figure 1*) dans le cadre du dépistage des PAG, le seuil obtenu pour prédire un PAG <10ème percentile est un gain de percentiles ajustés entre T2 et T3 de moins de 12 percentiles. On obtient une aire sous la courbe égale à 71,2 % [67,3 ; 75,2] p < 0,0001.

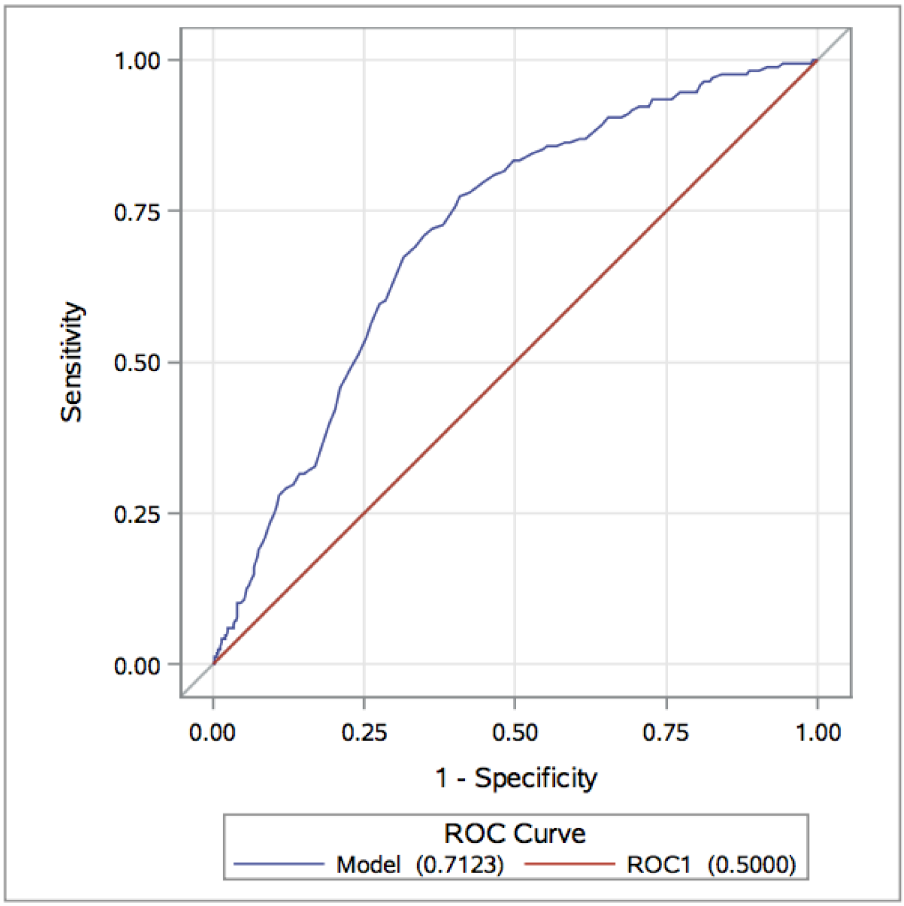


Figure 1 : Courbe ROC dépistage des PAG

Ainsi la sensibilité du dépistage des PAG avec l'intégration du seuil de gain de percentile entre T2 et T3 est de 69 % lorsque l'échographie T3 est réalisée vers 32SA et de 86 % lorsque l'échographie T3 est réalisée autour de 35SA.

La spécificité est de 59 % pour les deux groupes.

Echographie précoce n = 565	PAG observé < 10ème percentile		TOTAL
	NON	OUI	
Delta > 12 percentiles ajusté entre T2 et T3 (croissance normale)	**286**	26	312
Delta < 12 percentiles ajusté entre T2 et T3 (croissance suspecte de PAG)	195	**58**	253
TOTAL	481	84	565

Tableau 11 : Dépistage des PAG par l'intégration du seuil de gain de percentile entre T2 et T3 précoce.

Echographie tardive n = 531	PAG observé < 10ème percentile		TOTAL
	NON	OUI	
Delta > 12 percentiles ajusté entre T2 et T3 (croissance normale)	**263**	12	275
Delta < 12 percentiles ajusté entre T2 et T3 (croissance suspecte de PAG)	184	**72**	256
TOTAL	447	84	531

Tableau 12 : Dépistage des PAG par l'intégration du delta de croissance entre T2 et T3 tardive.

Dépistage PAG avec delta < 12 percentiles entre T2 et T3			
Comparaison de performances	**Echographie précoce**	**Echographie tardive**	**p-value**
Sensibilité	0,69	0,86	**0,0098**
Spécificité	0,59	0,59	0,8471

Tableau 13 : Comparaison sensibilité et spécificité du dépistage des PAG par l'intégration du seuil de gain de percentile entre T2 et T3.

3.3.3 Courbe ROC pour le dépistage des PAG sévères

Pour la courbe ROC réalisée dans le cadre du dépistage des PAG sévères (*figure 2*), le seuil obtenu pour prédire un PAG sévère <3ème percentile est un gain de percentiles ajustés entre T2 et T3 de moins de 12 percentiles. On obtient une aire sous la courbe égale à 74,6 % [69,6 ; 79,7] p < 0,0001.

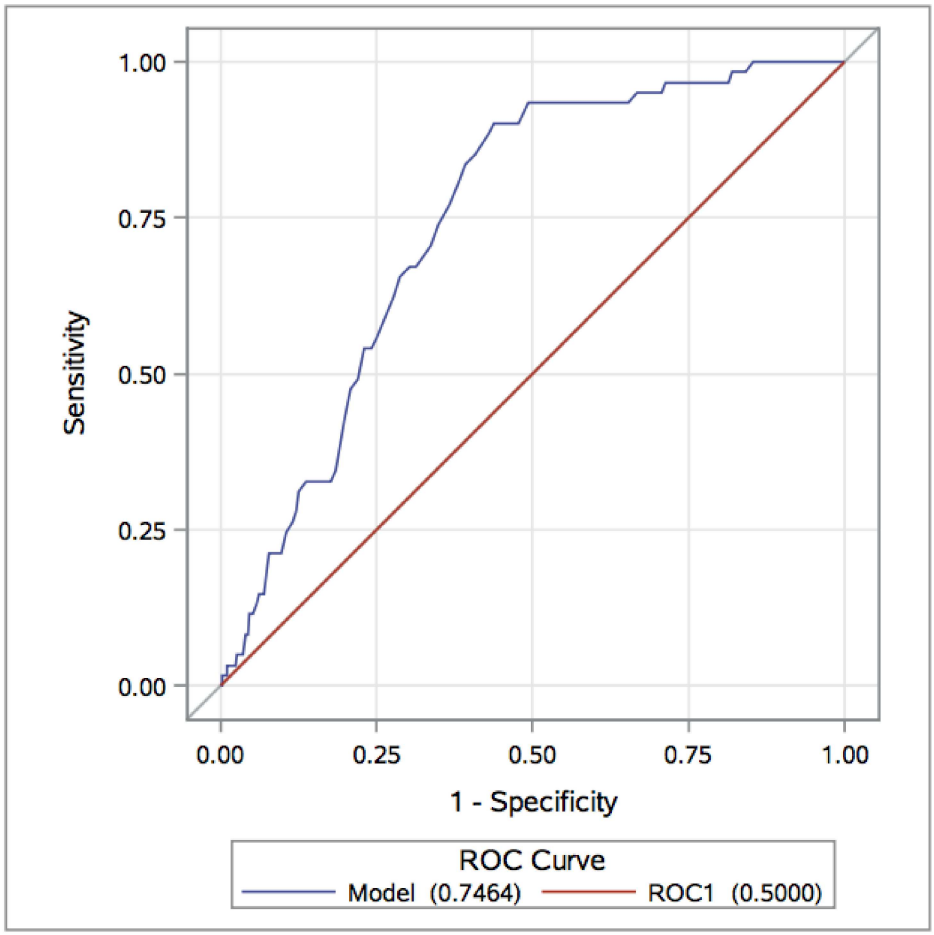


Figure 2 : Courbe ROC dépistage des PAG sévères

La sensibilité du dépistage avec l'intégration du seuil de gain de percentile entre T2 et T3 du PAG sévère est de 88 % dans le groupe « échographie T3 précoce » et de 91 % dans le groupe « échographie T3 tardive ».

La spécificité est environ de 55 %.

Echographie précoce n = 565	PAG observé < 3ème percentile		TOTAL
	NON	OUI	
Delta > 12 percentiles ajusté entre T2 et T3 (croissance normale)	**309**	3	312
Delta < 12 percentiles ajusté entre T2 et T3 (croissance suspecte de PAG)	230	**23**	253
TOTAL	539	26	565

Tableau 14 : *Dépistage des PAG sévères par l'intégration du seuil de gain de percentile entre T2 et T3 précoce.*

Echographie tardive n = 531	PAG observé < 3ème percentile		TOTAL
	NON	OUI	
Delta > 12 percentiles ajusté entre T2 et T3 (croissance normale)	**272**	3	275
Delta < 12 percentiles ajusté entre T2 et T3 (croissance suspecte de PAG)	224	**32**	256
TOTAL	496	35	531

Tableau 15 : Dépistage des PAG sévères par l'intégration du seuil de gain de percentile entre T2 et T3 tardive.

Dépistage PAG sévère avec delta < 12 percentiles entre T2 et T3			
Comparaison de performances	**Echographie précoce**	**Echographie tardive**	**p-value**
Sensibilité	0,88	0,91	1
Spécificité	0,57	0,55	0,4200

Tableau 16 : C*omparaison sensibilité et spécificité du dépistage des PAG sévères par l'intégration du seuil de gain de percentile entre T2 et T3.*

3.3.4 Interprétation du critère de jugement principal

Nous avons retenu comme seuil prédictif de PAG et PAG sévère un gain inférieur à 12 percentiles ajustés entre T2 et T3.
Lors de l'intégration du seuil de gain de percentile entre T2 et T3 la sensibilité du dépistage des PAG est multiplié d'un facteur 2 à 3 et d'un facteur 1,5 à 2 pour celle des PAG sévères par rapport au dépistage actuel en France.
On détecte significativement plus de PAG lors de l'échographie tardive (P=0,0098).

Cependant cette amélioration significative de la détection échographique des PAG est incontestablement entachée par le manque de spécificité de notre dépistage. Cette dernière est comprise entre 55 et 59 % avec pour conséquence une élévation du nombre de faux positif - soit plus de 40 %. Ainsi presque la moitié des PAG suspectés seront finalement eutrophes à la naissance.
Ceci n'est pas acceptable en pratique courante car cela impliquerai la prise en charge à tord de nombreuses patientes : réalisation d'investigations injustifiées (inquiétude maternelle, surveillance accrue clinique et échographique, hospitalisation) et/ou d'interventions iatrogènes (prématurité induite, déclenchement du travail, césarienne).

Afin de palier à la survenue de nombreux faux positifs nous avons modélisé une nouvelle courbe ROC ayant une spécificité semblable à celle du dépistage échographique actuel.
Pour une spécificité égale à 95 %, la sensibilité du dépistage des PAG avec l'intégration du seuil de gain de percentile entre T2 et T3 s'effondre alors à 4 % lors de l'échographie précoce et 16 % lors de l'échographie tardive.

3.4 Critères de jugement secondaires

Nous nous sommes également intéressés au devenir néonatal des PAG qu'ils soient dépistés ou non ainsi qu'à l'impact du dépistage en terme de prise en charge (hospitalisation anténatale, déclenchement du travail, césarienne).
Les critères de morbidité néonatale sont définis par la survenue d'un Apgar <7 à 5 minutes, d'un PH<7,10 , d'une hospitalisation en réanimation néonatale ou d'un décès néonatal.
Les critères de morbidité maternelle sont définis par la survenue d'une hospitalisation en anténatale, d'un déclenchement du travail, d'une césarienne ou d'une extraction instrumentale.
La population de référence est composée des fœtus eutrophes (n= 928).

Les fœtus PAG non détectés par l'échographie T3 (n= 119) ont un risque d'acidose métabolique avec un PH<7,10 plus important (p = 0,052). Il n'a pas été retrouvé de différence en terme de taux de déclenchement, de césarienne ou d'extraction instrumentale ni d'Apgar < 7 à 5min, d'hospitalisation en réanimation néonatale et de décès néonatal.
Concernant le sous-groupe des fœtus PAG non détecté par l'échographie T3 mais ayant une évolution suspecte entre T2 et T3 (n = 81) (Tableau 17), on a mis en évidence de façon significative plus d'hospitalisations maternelles au cours de la grossesse (p = 0.034) et d'acidoses métaboliques à la naissance avec PH<7,10 (p = 0,049).

Lorsque le fœtus est suspecté d'être PAG par l'échographie T3 (n= 49) on constate une augmentation significative des hospitalisations maternelles anténatales (p < 0.0001) et des déclenchements du travail (p = 0.045).
Il n'existait pas de différence en terme de césarienne, d'extraction instrumentale et de comorbidité néonatale (PH<7.1, Apgar < 7 à 5min, hospitalisation en réanimation néonatale).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en terme de morbidité néonatale et maternelle entre les PAG suspectés et les PAG non suspectés par l'échographie T3.

PAG à la naissance (n=168)	PAG suspecté par delta <12percentile entre T2 et T3	PAG non suspecté par delta <12percentile entre T2 et T3	Total
PAG suspecté par échographie T3	49	0	49
PAG non suspecté par échographie T3	81	38	119
Total	130	38	**168**

Tableau 17 : Nombre de PAG détecté par le dépistage classique versus le dépistage avec l'intégration du delta de croissance entre T2 et T3, et ce quelque soit la date de l'échographie T3.

4. Discussion

Un bénéfice est attendu de tout dépistage. La question est alors la suivante : l'identification prénatale des PAG améliore-t-elle leur devenir ?

Lindqvist et al (30) fait parti des nombreux auteurs qui se sont intéressés à l'impact du diagnostic prénatal des PAG sur leur devenir néonatal.
Dans son étude il a inclus toutes les grossesses suivies au sein d'un hôpital universitaire de Suède entre 1990 et 1998 à l'exception des fœtus porteurs d'anomalies chromosomiques.
Les 26 968 patientes incluses ont bénéficié d'une échographie systématique à 32SA. Une courbe de croissance de référence se basant sur la formule de Person and weldner a été utilisée. Le PAG était défini comme ayant une croissance < -2 Dérivation Standard.
Les complications néonatales sévères comprenaient la survenue d'une infirmité cérébrale motrice, d'un retard mental, d'une hémorragie intraventriculaire, d'une hémorragie sous-durale, de convulsions néonatales, d'une encéphalopathie ischémique hypoxique de grade 2 ou 3, ou d' une mort néonatale.
Les fœtus PAG et PAG sévères avaient un risque significativement plus élevé de complications néonatales sévères par rapport aux fœtus eutrophes et ce quelque soit le terme. Ce risque était multiplié par 4 pour les PAG et jusqu'à 35 pour les PAG extrêmes (figure 3).
Au total 54 % des PAG ont été détectés par l'échographie du troisième trimestre. Ils ont bénéficié d'une surveillance adaptée (monitoring, échographies supplémentaires…).
Pour ce groupe les attitudes interventionnistes, césarienne première et extraction instrumentale, étaient significativement plus nombreuses.
En revanche les PAG non détectés avaient un risque significativement plus élevé de développer des complications néonatales graves. Ce risque était multiplié par 4 par rapport aux fœtus PAG détectés en prénatal.

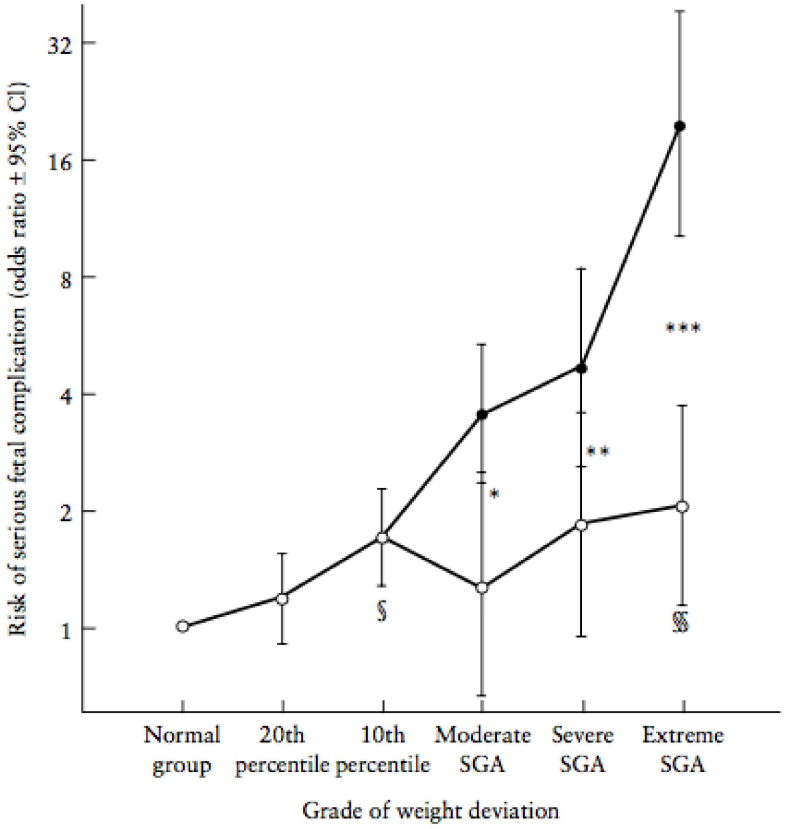


Figure 3 : Risque de complications néonatales sévères et diagnostic prénatal des PAG.
Foetus diagnostiqué PAG en anténatal (○), fœtus PAG non diagnostiqué (●)

De façon similaire l'équipe Hollandaise de Verlijsdonk (31) a confirmé l'intérêt du dépistage anténatal des PAG.

Les auteurs ont inclus tous les PAG nés à termes de 2006 à 2008 au sein de plusieurs centres régionaux, soit un total de 430 foetus.

Ils ont comparé deux groupes : PAG suspecté en anténatal versus PAG non suspecté.

Le dépistage du PAG se basait sur un dépistage clinique puis la réalisation d'une échographie ciblée. Le PAG était défini comme en France par un fœtus avec une EPF < 10ème percentile.

Les critères principaux de mauvais état néonatal étaient : mort foetale in-utéro, Apgar < 7 à 5 minutes, ou un PH < 7,05.

Au total 36 % des PAG étaient dépistés en anténatal. Les fœtus détectés PAG avaient un meilleur état néonatal à la naissance (p= 0,005).

Comme précédemment les auteurs décrivent la mise en place de prise en charge active des PAG suspectés en anténatal avec des inductions du travail et des césariennes avant travail plus nombreuses comparativement au groupe PAG non suspecté.

A contrario les naissances instrumentales et les césariennes en cours de travail sont plus communes dans le groupe PAG non suspecté.

Il existe donc un réel bénéfice néonatal en faveur du dépistage des PAG : amélioration significative de la morbi-mortalité néonatale et diminution du risque de mort foetale in-utéro (30)(31)(32)(33).

Une fois l'utilité de ce dépistage établie il nous faut évaluer sa performance.
Dans la plupart des autres pays le dépistage des PAG est essentiellement clinique avec la mesure de la hauteur utérine qui peut être associée ou non à une échographie ciblée (34)(35)(36). Les échographies ciblées sont faites sur points d'appels maternels ou foetaux : petite hauteur utérine, HTA gravidique, pré-éclampsie, métrorragies du troisième trimestre, diminution des mouvements actifs foetaux...
Or il a été admis dans la littérature que l'échographie était supérieure à la mesure de la hauteur utérine pour dépister les PAG (32)(37)(38).

La France fait office d'exception car elle propose un dépistage organisé. En effet notre système de soin propose à toutes les femmes enceintes la réalisation d'une échographie systématique au deuxième et au troisième trimestre, aussi appelée dans la littérature « échographie universelle ».
Dans la littérature l'utilité de l'échographie universelle par rapport à l'échographie ciblée a longtemps fait débat. En effet deux méta-analyses concluaient au fait que l'échographie universelle n'apportait pas de bénéfice que ce soit en terme d'efficacité de détection des PAG ou en terme d'amélioration de la morbidité néonatale(39) (40). Cependant plusieurs points faibles ressortent de ces méta-analyses : la plupart des études datent des années 80, la datation des grossesses est imprécise (pas de datation par échographie du 1er trimestre), les protocoles de dépistage clinique ou échographique utilisés sont différents, tout comme les populations étudiées (population générale, population à bas risque). Au vu des progrès échographiques de ces dernières décennies les résultats de ces méta-analyses nous apparaissent obsolètes.
A contrario la « POP study » publiée par Sovio et al (41) en 2015 soutient la supériorité de l'échographie universelle par rapport à l'échographie ciblée dans le dépistage des PAG .
C'est une étude prospective, randomisée et en double aveugle.
Les auteurs ont inclus 3977 patientes nullipares avec une grossesse singleton et ayant accouché après 28SA.
Elles ont été randomisées en deux groupes : « échographie ciblée » et « échographie universelle ».
Les patientes du groupe « échographie ciblée » bénéficiaient d'une échographie lors du troisième

trimestre seulement si elles présentaient une petite hauteur utérine ou des facteurs de risque connus de PAG (HTA chronique, HTA gravidique, PE ou patiente diabétique).
Les patientes du groupe « échographie universelle » bénéficiaient d'une échographie systématique à 28SA et à 36SA.
Le PAG était défini par une EPF <10ème percentile et <3ème percentile pour les PAG sévères selon une courbe de référence établie par Hadlock.
Les auteurs concluaient à la nette supériorité de l'échographie universelle en terme d'amélioration du dépistage des PAG. En effet l'échographie universelle multipliait par trois la sensibilité du dépistage des PAG (57 % échographie universelle versus 20 % échographie ciblée) et par plus de deux celle des PAG sévères (77 % échographie universelle vers 32 % échographie ciblée).

Cependant comme détaillée dans l'introduction, l'étude nationale Française de Monier (29) souligne le manque de sensibilité de notre dépistage. En effet seulement 21,7 % des PAG et 33 % des PAG sévères étaient suspectés en anténatal par l'échographie universelle du troisième trimestre. De plus le nombre de faux positifs était non négligeable puisque près de la moitié des enfants suspectés d'être PAG avaient un poids normal à la naissance.
Les résultats de notre étude sont concordants avec ceux de la littérature.

Quelles modalités pouvons nous mettre en place pour améliorer la sensibilité du dépistage échographique des PAG ?
Notre étude a mis en évidence que la réalisation tardive de l'échographie du troisième trimestre (35-36SA) augmentait la sensibilité du dépistage des PAG.
Nos résultats sont comparables à ceux obtenus par l'équipe espagnole de Roma et al (42) dans leur étude ROUTE. C'est une étude prospective et randomisée sur le caractère précoce (32SA) ou tardive (36SA) de l'échographie du 3ème trimestre. Tout comme la notre elle est basée sur une population à bas risque (absence d'antécédent de diabète, de maladie auto-immune, de maladie rénale, d'hypertension artérielle ou de mort foetale in-utéro) de grossesses singletons. Ils ont mis en évidence une amélioration significative du taux de détection des PAG et des PAG sévères par l'échographie tardive par rapport à l'échographie précoce, respectivement 38,8 % (P=0.006) et 61,4 % (P=0.008).
Le taux de faux positifs et de faux négatifs était similaire quelque soit le terme de l'échographie du 3ème trimestre.

Ciobanu et al (43) publie en 2019 des résultats encore plus prometteurs.
Dans cette étude prospective récente en population générale les patientes étaient randomisées soit dans le groupe « échographie précoce » réalisée entre 31 et 34SA (n = 21 989) soit dans le groupe « échographie tardive » réalisée entre 35 et 37SA (n = 45 847).
Les grossesses étaient datées par la LCC au premier trimestre ou par le PC entre 19 et 24SA. Ils ont utilisé une courbe de référence avec une formule établie par Hadlock.
Le taux de détection des PAG était significativement supérieur lorsque l'échographie était réalisée tardivement (P<0,001). Ainsi 46 % des PAG et 65 % des PAG sévères étaient dépistés par l'échographie réalisée entre 35 et 37SA.
Triunfo et al (44) améliore la sensibilité du dépistage des PAG au sein d'une population à bas risque de 946 patientes en utilisant une courbe ajustée et en réalisant une échographie tardive à 37SA. Le taux de détection de PAG était de 59 % et de 83 % pour les PAG sévères avec une spécificité de 90 %.

Dans le but d'optimiser le dépistage d'autres auteurs ont été séduits par le concept selon lequel la croissance foetale se doit d'être étudiée de façon dynamique.
Ils ont donc tenté d'introduire la notion de vitesse de croissance au sein du dépistage échographique des PAG.
La revue de la littérature a recensé plusieurs méthodes modélisant la vitesse de la croissance foetale. Elles sont hétérogènes en terme d'unités utilisées (percentile conditionnel (45)(46), percentile ou z-score (47)(43)), de paramètres exploités (EPF (48), périmètre abdominal (47)(48), ou diamètre biparietal (49)(50)) et de période temporelle étudiée (cinétique entre le premier et le deuxième trimestre (49)(50) versus entre le deuxième et le troisième trimestre (47)(48)).
Deux études récentes prospectives ayant des concepts similaires à la notre sont présentées ci-dessous.
Caradeux et al (47) s'est intéressé à la dynamique de croissance du périmètre abdominal entre l'échographie du 2ème et du 3ème trimestre (32SA).
Il a inclus 2696 grossesses singletons. Il a exclu les fœtus porteurs d'anomalie chromosomique, suspect d'infection materno-foetale, présentant un retard de croissance précoce et les patientes présentant une pré-éclampsie avant 32SA.
Leur étude s'est basée sur une datation précise de la grossesse par mesure de la LCC au premier trimestre puis sur la courbe de croissance standard internationale de l'étude Intergrowth 21st project.
Il a comparé le taux de détection des PAG par l'échographie du troisième trimestre en se basant sur le z-score du PA versus deux méthodes dynamiques.

Pour ces deux dernières méthodes il a utilisé les formules suivantes :

- Vitesse du PA en z-score = (PA z-score à T3 – PA z-score à T2)/intervalle de temps T2-T3 en jours
- PA en percentile conditionnel. Le percentile conditionnel est obtenu par une régression quantile conditionnelle. De façon simplifiée le percentile conditionnel représente la différence entre la mesure du PA observée au troisième trimestre et celle optimale. La mesure optimale attendue étant basée sur la mesure du PA du deuxième trimestre.

Ces deux méthodes dynamiques ne se sont pas révélées concluantes car elles dépistaient moins de PAG que l'échographie classique du 3ème trimestre (vitesse PA z-score : 17,2 %, PA percentile conditionnel : 12,2 % versus PA z-score à T3 : 49,2%).

Dans notre étude nous avons préféré nous intéresser à l'estimation de poids foetale plutôt qu'au périmètre abdominal car ce sont les recommandations françaises du CNGOF. Cependant le périmètre abdominal peut être un paramètre justifié d'un point de vue physiopathologique puisque le RCIU vasculaire va privilégier la croissance de son cerveau au détriment de son périmètre abdominal.

La deuxième étude est celle de Ciobanu et al (48). L'auteur cherche à mettre en évidence une valeur ajoutée à l'introduction de la vitesse de croissance entre l'échographie du 2ème (20SA) et du 3ème trimestre (35-37SA). Dans son étude prospective incluant 44043 patientes il a modélisé la vitesse de croissance de l'estimation de poids foetal d'une part et du périmètre abdominal d'autre part. L'unité de mesure était le z-score.

Ainsi :

- Vitesse de l'EPF en z-score = (EPF z-score à T3 – EPF z-score à T2)/intervalle de temps T2-T3 en jours
- Vitesse du PA en z-score = (PA z-score à T3 – PA z-score à T2)/intervalle de temps T2-T3 en jours.

De façon analogue à notre étude l'utilisation de la vitesse de croissance de l'EPF entre le 2ème et le 3ème trimestre n'a pas montré de bénéfice en terme de dépistage des PAG.

Cet auteur a également mis en avant, au cours de deux études, que si l'on souhaitait obtenir une sensibilité de dépistage des PAG > 85 % nous devions placer le cut off de détection au 40ème percentile (43)(48). Cependant cela impliquerait une augmentation du nombre de faux positifs du fait de la diminution de la spécificité.

Actuellement ni notre étude ni nos recherches dans la littérature n'ont pu mettre en évidence de bénéfice à l'intégration de la notion de dynamique de croissance foetale dans l'amélioration du dépistage des PAG.

Notre étude présente plusieurs points forts.
Malgré une approche ancillaire rétrospective nos données sont issues d'un PHRC prospectif, randomisé et multicentrique ce qui permet de minimiser les biais liés aux études rétrospectives.

L'ensemble de nos patientes a bénéficié d'une datation précise de la grossesse par la mesure de la LCC lors de l'échographie du premier trimestre. C'est un préalable essentiel à l'étude de la croissance foetale qui dépend du terme.

L'utilisation de courbe ajustée permet d'individualiser au mieux le dépistage et de détecter les fœtus PAG les plus à risque de complications néonatales. Il est à noter que ces courbes ont été validées dans la littérature comme utilisables en population à bas risque, en population générale et à haut risque ainsi que pour les grossesses gémellaires (46)(32)(51)(52).

Nous obtenons des résultats concordants avec la littérature concernant le taux de dépistage des PAG par l'échographie du troisième trimestre qu'elle soit précoce ou tardive.
De façon similaire nous avons mis en évidence que l'échographie tardive permet de détecter significativement plus de PAG.

Cependant notre étude comprend certaines limites.
En effet nos résultats ne sont pas extrapolables à la population Française car ils ne sont représentatifs que de la région Normande. Cela limite la taille de l'échantillon et représente un biais de recrutement.

Notre population a été considérée comme à bas risque or nous savons qu'en soi la primiparité est un facteur indépendant de complications péjoratives de la grossesse (53). La proportion de PAG et de survenue de complications vasculaires (HTA gravidique, pré-éclampsie) est plus importante chez les primipares. Ce sont des éléments importants qui influencent fortement les indications de déclenchement du travail ou de la réalisation de césarienne en dehors du travail ainsi que l'état néonatal à la naissance.
Nos résultats ne sont pas extrapolables en population générale ou en population à haut risque.

Malgré un effectif de 1096 patientes et un recueil de données sur 3 ans nous obtenons un effectif faible de PAG (n=168). Celui-ci est conditionné par son incidence, 10 % par définition.

Nous n’avons pas distingué les RCIU parmi les PAG, ce qui revête une importance capitale en pratique courante en matière de surveillance, de prise en charge (active ou expectative) et de devenir néonatal.

5. Conclusion

Le retard de croissance intra-utérin est une pathologie obstétricale responsable d'un excès de morbi-mortalité périnatale. En théorie son dépistage anténatal permet d'adapter la surveillance de la grossesse pour prévenir les risques de décès in-utéro et néonataux, ainsi que les risques de séquelles neurologiques pour l'enfant à venir. Or nous sommes forcé de constater que l'efficacité de notre dépistage échographique français est insuffisante avec une sensibilité de seulement 20 %.

Afin d'améliorer la sensibilité du dépistage échographique des PAG notre étude est en faveur de la réalisation tardive de l'échographie du troisième trimestre autour de 35-36SA.
En revanche notre étude n'a pas retrouvé de bénéfice à l'intégration du concept de dynamique de croissance pour optimiser le dépistage des PAG en utilisant un seuil minimum de gain de percentile entre le deuxième et le troisième trimestre.

Au total le dépistage tel qu'il est pratiqué en France reste médiocre. L'intérêt en pratique courante et le bénéfice sur le devenir néonatal de la pratique tardive de l'échographie du troisième trimestre reste à démontrer.

Bibliographie

1. Hédon PB. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Recommandations pour la pratique clinique 2013
2. Mitanchez D, Maisonneuve E, Renault A, Jouannic J-M. Retard de croissance intra-utérin. 2018
3. Berveiller P. Physiologie de la croissance foetale. 2015
4. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol Mars 2002
5. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Gil S, Tsatsaris V. Le placenta humain. 2015
6. Kayem G, Grangé G, Bréart G, Goffinet F. Comparison of fundal height measurement and sonographically measured fetal abdominal circumference in the prediction of high and low birth weight at term. Ultrasound Obstet Gynecol Novembre 2009
7. Ananth C V., Brandt JS, Vintzileos AM. Standard vs population reference curves in obstetrics: which one should we use? Am J Obstet Gynecol Avril 2019
8. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. Ultrasound Obstet Gynecol Juin 2019
9. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. Lancet Février 1992
10. Ego A, Zeitlin J, Goffinet F. Utilisation des courbes individualisées de croissance foetale : intérêt pour la pratique et la recherche Juillet 2019
11. Mongelli M, Gardosi J. Reduction of false-positive diagnosis of fetal growth restriction by application of customized fetal growth standards. Obstet Gynecol Novembre 1996
12. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. Ultrasound Obstet Gynecol Septembre 1995
13. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat M-V, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. Am J Obstet Gynecol Avril 2006
14. Blondel, Kermarrec. les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003 .
15. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. BJOG Aout 2001
16. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Ismail LC, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet Septembre 2014

17. Anderson NH, Sadler LC, McKinlay CJD, McCowan LME. INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. Am J Obstet Gynecol Avril 2016

18. Francis A, Hugh O, Gardosi J. Customized vs INTERGROWTH-21 st standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term. Am J Obstet Gynecol Février 2018

19. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. Am J Obstet Gynecol Mai 2013

20. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. Am J Obstet Gynecol Octobre 2012

21. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. Lancet Avril 2011

22. Gardosi JO. Prematurity and fetal growth restriction. Early Hum Dev Janvier 2005

23. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. BJOG [Internet]. Juin 2000

24. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. Lancet Mars 2008

25. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med Avril 1999

26. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. BJOG An Int J Obstet Gynaecol Septembre 2008

27. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M, GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. Lancet Aout 2004

28. van Wyk L, Boers KE, van der Post JAM, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, et al. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. Am J Obstet Gynecol Mai 2012

29. Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminiski M, Goffinet F, Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study. BJOG Mars 2015

30. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? Ultrasound Obstet Gynecol Mars 2005

31. Verlijsdonk J-W, Winkens B, Boers K, Scherjon S, Roumen F. Suspected versus non-suspected small-for-gestational age fetuses at term: perinatal outcomes. J Matern Neonatal Med Juillet 2012

32. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. Am J Obstet Gynecol Avril 2011

33. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: Systematic review with meta-analysis. Am J Obstet Gynecol Mai 1995

34. Mattioli KP, Sanderson M, Chauhan SP. Inadequate identification of small-for-gestational-age fetuses at an urban teaching hospital. Int J Gynecol Obstet Mai 2010

35. Chauhan S, Beydoun H, Chang E, Sandlin A, Dahlke J, Igwe E, et al. Prenatal Detection of Fetal Growth Restriction in Newborns Classified as Small for Gestational Age: Correlates and Risk of Neonatal Morbidity. Am J Perinatol Avril 2013

36. Recommandation du Royal Collège : The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus 2013

37. McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, Bailie C, Harper A, Dornan J. A randomized trial using ultrasound to identify the high-risk fetus in a low-risk population. Obstet Gynecol Avril 2003

38. Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. Acta Obstet Gynecol Scand Juillet 1998

39. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). Cochrane Database Syst Rev Juin 2015

40. Ray C Le, Lacerte M, Iglesias M-H, Audibert F, Morin L. Routine third trimester ultrasound: what is the evidence? J Obstet Gynaecol Can Février 2008

41. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. Lancet Novembre 2015

42. Roma E, Arnau A, Berdala R, Bergos C, Montesinos J, Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE). Ultrasound Obstet Gynecol Octobre 2015

43. Ciobanu A, Khan N, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Routine ultrasound at 32 *vs* 36 weeks' gestation: prediction of small−for−gestational−age neonates. Ultrasound Obstet Gynecol Avril 2019

44. Triunfo S, Crispi F, Gratacos E, Figueras F. Prediction of delivery of small-for-gestational-age neonates and adverse perinatal outcome by fetoplacental Doppler at 37 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol Mars 2017

45. Owen P, Ogston S. Conditional centiles for the quantification of fetal growth. Ultrasound Obstet Gynecol Février 1998

46. Hutcheon JA, Egeland GM, Morin L, Meltzer SJ, Jacobsen G, Platt RW. The predictive ability of conditional fetal growth percentiles. Paediatr Perinat Epidemiol Mars 2010

47. Caradeux J, Eixarch E, Mazarico E, Basuki TR, Gratacós E, Figueras F. Second− to third−trimester longitudinal growth assessment for prediction of small−for−gestational age and late fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol Février 2018

48. Ciobanu A, Formuso C, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small−for−gestational−age neonates at 35–37 weeks' gestation: contribution of maternal factors and growth velocity between 20 and 36 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol Avril 2019

49. Simic M, Stephansson O, Petersson G, Cnattingius S, Wikström A-K. Slow fetal growth between first and early second trimester ultrasound scans and risk of small for gestational age (SGA) birth. Crispi F, editor. PLoS One Septembre 2017

50. Pedersen NG, Figueras F, Wøjdemann KR, Tabor A, Gardosi J. Early Fetal Size and Growth as Predictors of Adverse Outcome. Obstet Gynecol Octobre 2008

51. de Jong CL, Gardosi J, Dekker GA, Colenbrander GJ, van Geijn HP. Application of a customised birthweight standard in the assessment of perinatal outcome in a high risk population. Br J Obstet Gynaecol Mai 1998

52. de Jong CLD, Gardosi J, Baldwin C, Francis A, Dekker GA, van Geijn HP. Fetal weight gain in a serially scanned high-risk population. Ultrasound Obstet Gynecol Janvier 1998

53. Bai J, Wong FWS, Bauman A, Mohsin M. Parity and pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol Février 2002