

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

**ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG**

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2014-2015

**COURBES DE CROISSANCE FOETALE : LESQUELLES  
CHOISIR ?**

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU PAR

**STOUFFLET Clémence**

Née le 14 novembre 1992 à Strasbourg

Directeur de mémoire : **Dr Adrien GAUDINEAU**

## **REMERCIEMENTS**

Je souhaiterais adresser mes remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de loin comme de près à la réalisation de ce mémoire.

Merci au Docteur Gaudineau d'avoir accepté de guider ce mémoire. Merci pour ses conseils, sa disponibilité et le temps consacré pour ce travail.

Merci également à Madame Basso pour sa présence, ses encouragements et ses conseils.

Merci à mes parents pour leur compréhension, leur soutien et leur patience durant l'élaboration de ce mémoire ainsi que tout au long de mes études.

Merci à mes camarades de promotion, qui sont aujourd'hui de réelles amies, sur qui je peux compter et grâce à qui je garderai de beaux souvenirs de ces études.

Merci à mes amis pour leur soutien et leur bonne humeur.

# SOMMAIRE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>I. INTRODUCTION.....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>1. Les biométries fœtales.....</b>  | <b>5</b>  |
| 1.1. Modalités .....   | 5         |
| 1.2. Définitions: macrosomie, PAG et RCIU .....  | 6         |
| <b>2. Méthodes actuelles de dépistage et diagnostic des fœtus PAG .....</b>  | <b>7</b>  |
| 2.1. La hauteur utérine .....  | 7         |
| 2.2. Les courbes échographiques de croissance fœtale .....   | 7         |
| <b>3. Complications des fœtus et nouveau-nés PAG .....</b>   | <b>11</b> |
| 3.1. Mort fœtale in utero .....  | 11        |
| 3.2. Déclenchement du travail et césarienne.....   | 12        |
| 3.3. Morbi-mortalité néonatale .....   | 12        |
| 3.4. Conséquences à long terme.....  | 12        |
| <b>4. Question de recherche .....</b>  | <b>13</b> |
| <br>   |           |
| <b>II. MATERIEL ET METHODES .....</b>  | <b>14</b> |
| <br>   |           |
| <b>III. RESULTATS .....</b>  | <b>17</b> |
| <b>1. Article de Albouy-LLaty et al. « Influence of fetal and parental factors on intrauterine growth measurements: results of the EDEN mother-child cohort ».....</b>   | <b>18</b> |
| 1.1. Objectif de l'article .....   | 18        |
| 1.2. Matériel et méthodes.....   | 18        |
| 1.3. Résultats.....  | 20        |
| 1.4. Discussion.....   | 22        |
| <b>2. Article de Papageorghiou et al. « International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Project. ».....</b> | <b>23</b> |
| 2.1. Objectif de l'article .....   | 23        |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.2. Matériel et méthodes.....   | 23        |
| 2.3. Résultats.....  | 26        |
| 2.4. Discussion.....   | 27        |
| <b>3. Article de Gardosi et Francis : «Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles ».</b><br>..... | <b>29</b> |
| 3.1. Objectif de l'article .....   | 29        |
| 3.2. Matériel et méthodes.....   | 29        |
| 3.3. Résultats.....  | 30        |
| 3.4. Discussion.....   | 31        |
| <b>IV. DISCUSSION .....</b>  | <b>32</b> |
| <b>1. Critiques des articles .....</b>   | <b>33</b> |
| 1.1. Article d'Albouy-Llaty et al. ....  | 33        |
| 1.2. Article de Papageorghiou et al. ....  | 34        |
| 1.3. Article de Gardosi et Francis .....   | 36        |
| <b>2. Revue de la littérature.....</b>   | <b>37</b> |
| 2.1. Le manque d'études comparatives.....  | 37        |
| 2.2. L'importance du sexe du fœtus sur sa croissance.....  | 38        |
| 2.3. Courbes in utero ou courbes ajustées individuelles ? .....  | 39        |
| 2.4. Choix du seuil définissant les fœtus PAG .....  | 39        |
| <b>V. CONCLUSION .....</b>   | <b>40</b> |
| <b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>   | <b>42</b> |
| <b>VII. ANNEXES .....</b>  | <b>48</b> |
| ANNEXE I .....   | 49        |
| ANNEXE II .....  | 50        |

# INTRODUCTION

# 1. Les biométries fœtales

## 1.1 Modalités

En France, 3 échographies obstétricales de dépistage sont obligatoirement proposées à toute femme enceinte :

- Au premier trimestre : entre 11 et 13 semaines et 6 jours d'aménorrhée. Cette échographie a pour but de déterminer la date du début de grossesse, d'identifier et caractériser les grossesses multiples, d'évaluer du risque d'anomalie chromosomique et de dépister certaines malformations.
- Au second trimestre : entre 20 et 25 semaines d'aménorrhée. Cette échographie a pour but de dépister certaines malformations.
- Au troisième trimestre : entre 30 et 35 semaines d'aménorrhée. Cette dernière échographie a pour objectif le dépistage des retards de croissance intra-utérins et de certaines malformations ainsi que de localiser le placenta. (1)

L'évaluation de l'existence ou non d'un retard de croissance s'effectue par la mesure des biométries fœtales. Les différents plans de coupes et la technique de mesure requis pour effectuer ces mesures sont bien définis (1). Les paramètres biométriques suivants ainsi que leur iconographie sont obligatoires dans tout rapport échographique de dépistage :

- La longueur crânio-caudale (LCC), exprimée en mm, doit figurer sur le compte-rendu de l'échographie du 1<sup>er</sup> trimestre. Cet élément est important car avant de suspecter une anomalie de la croissance intra-utérine, il convient toujours de vérifier la date de début de grossesse (2). La datation échographique de la grossesse est la méthode la plus fiable si elle est réalisée au premier trimestre. La formule la plus communément utilisée est celle de Robinson, qui permet d'estimer l'âge gestationnel à partir de la mesure de la LCC (3).
- Le diamètre bi-pariétal (BIP) doit être mesuré lors des 3 échographies de dépistage et figurer sur le compte-rendu échographique.
- Le périmètre crânien (PC), le périmètre abdominal (PA) et la longueur fémorale (LF) doivent être mesurés lors des échographies de dépistage du 2<sup>eme</sup> et 3<sup>eme</sup> trimestre et figurer sur le compte-rendu échographique.

L'estimation de poids fœtal (EPF) n'est quant à elle pas requise dans les compte-rendus échographiques mais est communément calculée afin d'évaluer la croissance fœtale globale. La formule de Hadlock est la plus adéquate et la plus fréquemment employée (2). Elle nécessite 3 paramètres : le PA, le PC et la LF.

## **1.2. Définitions : macrosomie, PAG et RCIU**

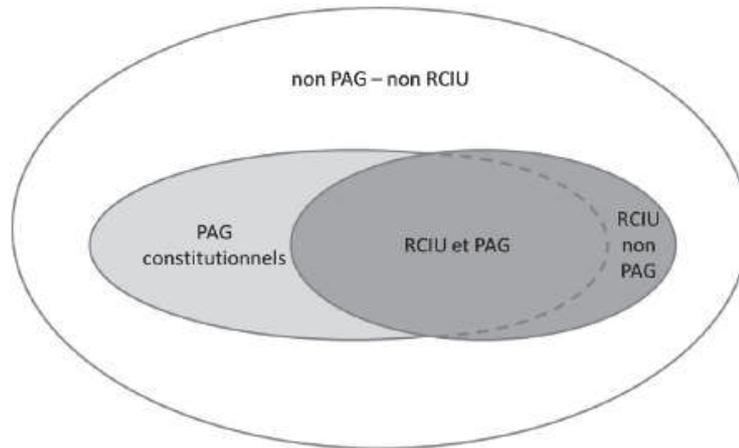
La macrosomie est définie par une estimation de poids fœtal ou un poids de naissance supérieur au 90<sup>e</sup> percentile (4).

La définition du retard de croissance intra-utérin (RCIU), anciennement appelé « hypotrophie », varie d'un pays à l'autre et a récemment été redéfini en France par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF). Actuellement, il existe une distinction entre les fœtus « petits pour l'âge gestationnel » (PAG) et ceux présentant un vrai RCIU.

Le terme de PAG fœtus correspond à un fœtus ou nouveau-né avec une estimation de poids fœtal ou un poids de naissance inférieur au 10<sup>e</sup> percentile. On parle de PAG sévère lorsque l'EPF est inférieure au 3<sup>e</sup> percentile. Les enfants PAG sont soit constitutionnellement petits, soit d'authentiques RCIU (figure 1).

D'après la dernière enquête nationale périnatale, 8,9% des singletons vivants avaient un poids de naissance inférieur au 10<sup>e</sup> percentile (5).

Le RCIU fait appel à la dimension dynamique de la croissance fœtale et qualifie donc un avancement insuffisant de la croissance par rapport à l'évolution attendue (4) . Il nécessite donc au moins 2 biométries fœtales et reflète un infléchissement de la courbe de croissance. Le fœtus présentant un RCIU est dans la majorité des cas un fœtus PAG avec des arguments en faveur d'un mécanisme pathologique (infléchissement ou arrêt de la croissance, anomalies du bien-être fœtal (Doppler ou oligoamnios).



**Figure 1** : recouvrement entre PAG et RCIU (4)

## **2. Méthodes actuelles de dépistage et diagnostic du fœtus PAG**

### **2.1. La hauteur utérine**

La mesure de la hauteur utérine (HU) peut permettre de dépister un retard de croissance intra-utérin entre les échographies du 2<sup>e</sup> et du 3<sup>e</sup> trimestre et après celle du 3<sup>e</sup> trimestre. Une HU anormale justifie d'ailleurs un examen échographique supplémentaire afin de réévaluer les biométries fœtales (7).

### **2.2. Les courbes échographiques de croissance fœtale**

Une récente revue de la littérature sur les différentes courbes disponibles pour évaluer la croissance fœtale a révélé 4 types de courbes : les courbes de poids de naissance, les courbes in utero d'estimation de poids, les courbes de croissance conditionnelle et les courbes ajustées individuelles de poids fœtal (4).

L'enquête nationale périnatale de 2010 a montré qu'actuellement, seuls 28% des PAG sont dépistés en anténatal, pour une spécificité de 98% (8).

### 2.2.1. Aspects méthodologiques

Actuellement, il existe une très grande hétérogénéité dans les méthodes de réalisation des courbes de croissance fœtale, aussi bien dans la manière dont les données sont recueillies, le nombre d'appareils d'échographies utilisés ainsi que d'opérateurs effectuant les mesures. Une revue systématique de la littérature a également été effectuée par Ioannou et al. afin de mettre en évidence la nécessité d'homogénéiser les pratiques. (9)

Le choix de la population permettant de construire les courbes de croissance fœtale influence la proportion de PAG. En effet, selon si cet échantillon est exhaustif ou s'il sélectionne uniquement des fœtus en bonne santé, le 10<sup>e</sup> percentile de la courbe varie. L'exclusion des pathologies rend la population plus homogène. La proportion de PAG identifiés est par conséquent plus importante (4). L'étude de Ferdynus et al. a notamment montré que le taux de PAG passait de 11 à 30% chez les prématurés nés avant 32 SA lorsque les grossesses pathologiques étaient exclues de l'échantillon (10).

### 2.2.2 Courbes de poids de naissance

Les courbes de poids de naissance sont les plus anciennes historiquement et sont encore fréquemment utilisées. Elles sont construites à partir de l'observation des poids de naissance d'enfants vivants prématurés et à terme. Les poids de naissance à terme forment un groupe suffisamment homogène et nombreux pour que la distribution de la courbe soit satisfaisante. Cependant, en dehors du terme, le recueil des données est biaisé en raison de l'hétérogénéité des poids liée aux pathologies associées à la prématurité et à l'absence d'homogénéité méthodologique. L'allure de la répartition des poids est alors asymétrique (4). En effet, à un même âge gestationnel donné, les biométries des enfants nés sont différentes de celles des fœtus in utero. Cela résulte de l'association entre la naissance (prématurée ou induite) et le défaut de croissance (11).

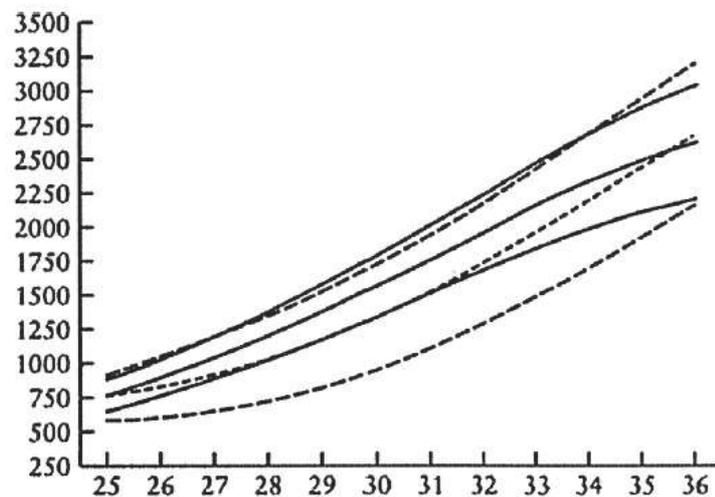
Les courbes de poids de naissance ne sont plus recommandées par le CNGOF car elles ne sont pas adaptées au dépistage du RCIU en raison des pathologies liées à la prématurité (12).

Il est également important de noter que les poids de naissance peuvent varier d'un pays à l'autre, ainsi, de nombreux pays ont établi leurs propres courbes de poids de naissance (13).

### 2.2.3. Courbes in utero

Les dernières recommandations du CNGOF sur le RCIU préconisent l'utilisation de courbes in utero en échographie de dépistage car elles représentent plus fidèlement la croissance fœtale (12). Contrairement aux courbes de poids de naissance qui présentent un infléchissement à partir de 22 SA dû à la prématurité, les courbes in utero ne présentent pas ce ralentissement de la croissance (Figure 2).

Les courbes in utero sont construites à partir des biométries fœtales mesurées à différents âges gestationnels. Le Collège français d'échographie fœtale (CFEF) recommande l'utilisation des courbes de croissance in utero établies par Salomon et al. (14).



**Figure 2.** Comparaison entre courbe de poids fœtaux estimés (lignes pleines) et courbe de poids de naissance de référence (lignes pointillées) dans une population française de 18 959 fœtus (10e, 50e, et 90e percentiles). (15).

### 2.2.4. Courbes ajustées individuelles de poids fœtal

Initialement introduites par Gardosi en 1992, ces courbes sont fondées sur un modèle de croissance in utero de Hadlock et ajustées selon différents paramètres : taille et poids de la mère en début de grossesse, parité, ethnique et sexe du fœtus (16).

La définition du potentiel individuel de croissance d'un fœtus se base sur 3 principes (17) :

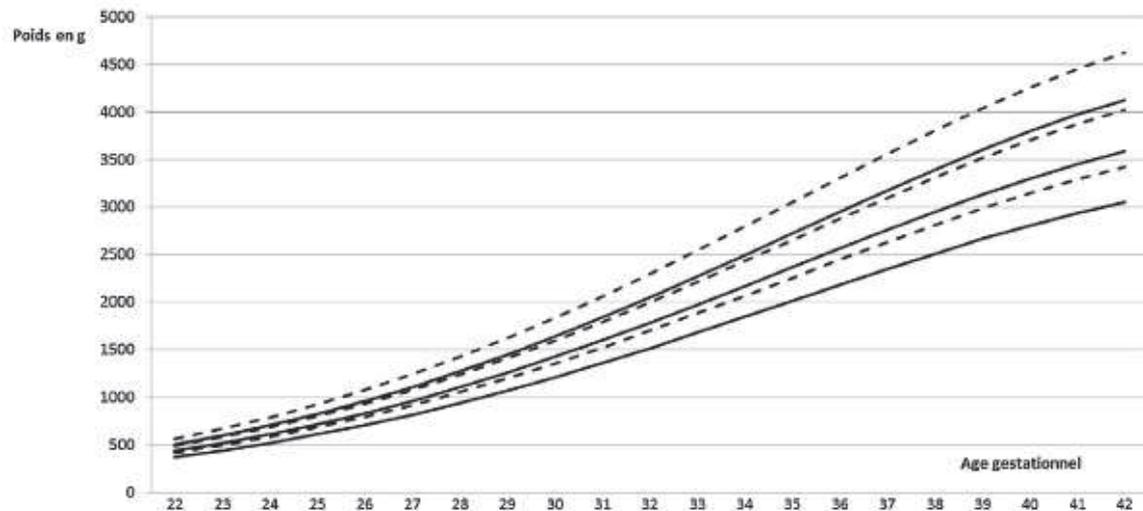
- Les courbes doivent refléter les variations physiologiques de la croissance par rapport à la taille maternelle, le poids maternel avant la grossesse, l'origine ethnique, la parité

et le sexe fœtal (18)(19), déterminants significatifs du poids de naissance de l'enfant. Des coefficients pondérant ces facteurs ont été dérivés pour différentes populations (Royaume-Uni, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Espagne et Suède) et d'autres études sont en cours. Cependant, des comparaisons entre différents pays ont montré des similarités des potentiels de croissance entre fœtus de mères « standards ». Gardosi définit le « standard » comme étant une mère Européenne, mesurant 1,63m et pesant 64kg (20).

- Les grossesses pathologiques doivent être exclues des échantillons permettant d'établir des courbes, car elles peuvent avoir une influence sur la croissance fœtale. Cela concerne notamment les pathologies hypertensives ou le diabète. Le tabagisme est également connu pour avoir une influence sur la croissance fœtale. Ainsi, l'exclusion des grossesses pathologiques permet de modéliser la croissance idéale de chaque fœtus dans le cas où il serait sain.
- Les naissances prématurées sont également pathologiques et souvent associées à un RCIU. Le potentiel de croissance est calculé en modélisant une courbe de croissance in utero à partir du « poids optimal à terme » du fœtus. Ce « poids optimal à terme » n'est pas dérivé des poids néonataux de naissances mais des poids fœtaux issus de grossesses

Selon Gardosi, l'utilisation de ce potentiel de croissance fœtale permet d'affiner la distinction entre la physiologie et la pathologie de deux manières. D'une part, cela permet l'identification d'un groupe de fœtus PAG non reconnus par les courbes conventionnelles, qui pourrait inclure, par exemple, des fœtus de mère de grande taille qui auraient une croissance normale avec les courbes de poids de naissance mais qui auraient une croissance inférieure à la courbe ajustée aux paramètres maternels. D'autre part, une proportion de fœtus catégorisés PAG par les courbes d'usage ne le seraient pas d'après les courbes ajustées. Il s'agit de fœtus constitutionnellement petits qui n'ont pas de risque de mort fœtale augmenté (17).

Au total, avec ces nouvelles courbes, 1,6 à 2,7% des enfants seraient reclassés non PAG et à l'inverse, 1,8 à 3,8% des enfants classés comme ayant un poids normal seraient PAG, soit 5,4% de l'ensemble des naissances. Les enfants alors reclassés PAG par les courbes ajustées individuelles présentent un risque plus élevé de mortalité néonatale (4).



**Figure 3 :** Exemple de courbes ajustées individuelles de poids fœtal de deux enfants (10e, 50e et 90e percentiles) : en lignes pleines « BB1 » (mère 1,65 m, 58 kg, nullipare, fœtus fille), en lignes pointillées « BB2 » (mère de 1,70 m, 75 kg, 3<sup>e</sup> pare, fœtus garçon) selon le modèle français (Enquête nationale périnatale 2010) (4).

#### 2.2.5. Courbes de croissance conditionnelles

Ces courbes sont construites à partir d’une extrapolation de la croissance en début de grossesse. Il n’existe cependant pas d’argument dans la littérature pour les préférer aux courbes de poids de naissance (4).

### 3. Complications des fœtus et nouveau-nés PAG

#### 3.1. Mort fœtale in utero

Les fœtus PAG présentent un risque élevé de mort fœtale in utero (MFIU) (21). D’après la méta-analyse de Flenady et al., un fœtus ayant une croissance inférieure au 10<sup>e</sup> percentile avait un risque de MFIU multiplié par 4. Cependant, ce risque de MFIU dépend de la sévérité de l’atteinte (21). En effet, d’après l’étude de Clausson et al., la fréquence des MFIU augmentait lorsque le percentile de croissance diminuait (risque de 7,7% au 10<sup>e</sup> percentile et de 14,6% au 3<sup>e</sup> percentile) (22). Ceci a également été démontré lors de l’enquête nationale périnatale de 2010, où la proportion d’enfants prématurés et de faibles poids était plus importante chez les mort-nés (8).

### **3.2. Déclenchement du travail et césariennes**

Avant 37SA, le taux de césarienne prophylactique lorsqu'un RCIU est suspecté est de 23,8% et celui du déclenchement du travail de 21,1%. Ces taux sont moins élevés que lorsqu'il n'y a pas de suspicion de RCIU en anténatal (9,4-10% de césariennes et 2,1-2,8% de déclenchements) (21) (23). Aux conséquences du RCIU s'ajoutent donc celles de la prématurité induite. D'après l'enquête de santé périnatale de 2010, le risque de prématurité induite est multiplié par 5 lorsque l'on suspecte à tort un PAG par rapport à un enfant eutrophe non suspecté (8).

### **3.3. Morbi-mortalité néonatale**

Chez les nouveau-nés PAG, la mortalité néonatale est 2 à 4 fois plus élevée que chez les nouveau-nés eutrophes (24). Il a également été démontré que les nouveau-nés PAG sont plus à risque d'asphyxie périnatale, d'hypothermie, d'hypoglycémie. Les prématurés PAG sont eux plus exposés aux risques de dysplasie bronchopulmonaire, d'hypertension pulmonaire et d'entéropathie (24).

### **3.4. Conséquences à long terme**

Il est difficile de distinguer les effets propres au RCIU de ceux de la prématurité sur le long terme (12). Cependant, dans leur rapport, Gascoin et Flamant mettent en évidence une augmentation des risques suivants chez les enfants nés PAG : une mortalité néonatale plus élevée, un score neuro-développemental plus faible, un risque plus élevé de déficits cognitifs mineurs, de symptômes d'hyperactivité et d'inattention à 5 ans et de difficultés scolaires, le développement d'une intolérance glucidique, d'un diabète, d'une dyslipidémie ou d'obésité, le développement de maladies cardiovasculaires et d'hypertension artérielle (25).

Par ailleurs, les enfants PAG nés à terme présentent un risque augmenté de paralysie cérébrale par rapport à ceux ayant un poids normal (26).

#### **4. Question de recherche**

Les types de courbes actuellement disponibles pour apprécier la croissance fœtale sont variés. Bien qu'il ait été démontré que la performance diagnostique des courbes de poids de naissance est faible, celles-ci sont encore retrouvées dans la pratique. D'autre part, les dernières recommandations du CNGOF préconisent l'emploi de courbes in utero en échographie de dépistage et l'utilisation de courbes ajustées individuelles en échographie de diagnostic, ces dernières étant recommandées sur un faible niveau de preuves (accord professionnel). Le RCIU étant un réel enjeu de santé publique, il est important de le dépister le plus sensiblement possible, afin d'une part optimiser la prise en charge des fœtus et nouveau-nés, et d'autre part éviter des prises en charge excessives chez les faux positifs. Face à l'hétérogénéité des méthodes de construction des courbes et à la variété de ces courbes, nous nous sommes posés la question suivante : Quelles sont les courbes de croissance fœtale disponibles actuellement et quelles en sont leurs avantages ?

# **MATERIEL ET METHODES**

Nous avons réalisé dans un premier temps une revue de la littérature. La recherche bibliographique a été réalisée dans la base de données bibliographiques « PubMed-Medline » entre novembre 2014 et janvier 2015. Les mots-clés employés étaient les suivants :

- « intrauterine growth charts »
- « fetal growth charts »
- « growth charts AND pregnancy »
- « customized growth charts »
- « fetal biometry charts »
- « biometry charts AND intrauterine growth restriction »

Les articles sélectionnés dataient de moins de 5 ans et étaient issus de revues anglophones et francophones. Une première sélection a été réalisée à partir des titres des articles, puis après analyse des abstracts. Ces articles étaient accessibles à partir du portail documentaire électronique de l'Université de Strasbourg.

Nous nous sommes également basés sur les recommandations pour la pratique clinique concernant le RCIU établies par le CNGOF en 2013 et publiées dans le Journal de Gynécologie Obstétrique et de Biologie de la Reproduction en décembre 2013.

Une bibliographie en cascade a été réalisée à partir des articles sélectionnés.

Cette bibliographie nous a permis d'approfondir nos connaissances sur le sujet ainsi que de faire un état des lieux des courbes de croissances disponibles et leur utilisation. Par ailleurs, cette bibliographie a été établie avec le logiciel Zotero.

A partir de notre recherche bibliographique, nous avons sélectionné 3 articles. Les critères de sélection étaient des articles parus après 2009, respectant la forme IMRAD, issus de revues ayant un impact factor supérieur à 3 et issus de revues anglophones. Nous avons ainsi abouti à une dizaine d'article et choisi la sélection suivante suite à leurs lectures :

-Influence of fetal and parental factors on intrauterine growth measurements: results of the EDEN mother-child cohort, issu de la revue *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2011 (27)

-International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Project, issu de la revue The Lancet, septembre 2014 (28)

- Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles, issu de l'American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009 (29)

La lecture critique des articles a été réalisée à l'aide du guide établi par la faculté de médecine de Strasbourg (30).

# RESULTATS

**Albouy-LLaty et al. « Influence of fetal and parental factors on intrauterine growth measurements: results of the EDEN mother-child cohort ». *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38(6):673-80**

**1. Objectif de l'étude**

L'objectif de l'étude était de quantifier la corrélation entre les caractéristiques fœtales et parentales avec les biométries fœtales.

**2. Matériel et méthodes**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique qui s'est déroulée dans 2 centres hospitaliers universitaires français (Poitiers et Nancy) entre février 2003 et juin 2005. Au total, 2002 femmes enceintes ont été incluses dans l'étude afin de recueillir les données. Les critères d'exclusion étaient : diabète connu avant la grossesse, grossesse gémellaire, projet d'accoucher dans un autre centre hospitalier ou de déménager dans une autre région dans les 3 années à venir et l'incapacité à parler français.

Les données maternelles recueillies à partir de l'anamnèse ou du dossier médical étaient les suivantes : âge, catégorie socio-professionnelle, parité, poids avant la grossesse, antécédents obstétricaux et informations concernant un éventuel tabagisme. La taille était mesurée lors de la première visite pré-natale. La taille et le poids paternels étaient rapportés par la mère. Enfin, après l'accouchement, les données suivantes étaient recueillies à partir du dossier clinique : informations concernant la grossesse, l'accouchement et les mesures anthropométriques de l'enfant (taille, poids de naissance, périmètre crânien).

La date du terme de la grossesse était calculée à partir de la date des dernières règles (DDR) si les cycles de la femme étaient réguliers, sinon il était déterminé échographiquement à partir de la longueur crânio-caudale (LCC) ou du diamètre bi-pariétal (BIP) du fœtus lors d'une échographie précoce. Lorsque le terme en fonction de la DDR et le terme échographique différaient de 7 jours, le terme retenu était celui déterminé par la LCC.

Lors de l'étude, 2 échographies ont été réalisées lors de chaque grossesse. La première entre 20 et 25 SA et la deuxième entre 30 et 35 SA. Ces échographies ont été réalisées par un nombre limité de spécialistes qui ont accepté de respecter des règles standardisées pour effectuer leurs mesures. Les 5 premières mesures faites par un spécialiste étaient vérifiées par l'un des auteurs. Lors des échographies, les mesures biométriques suivantes étaient réalisées : BIP, PC, PA et LF. Le poids fœtal était alors estimé suivant la formule de Hadlock.

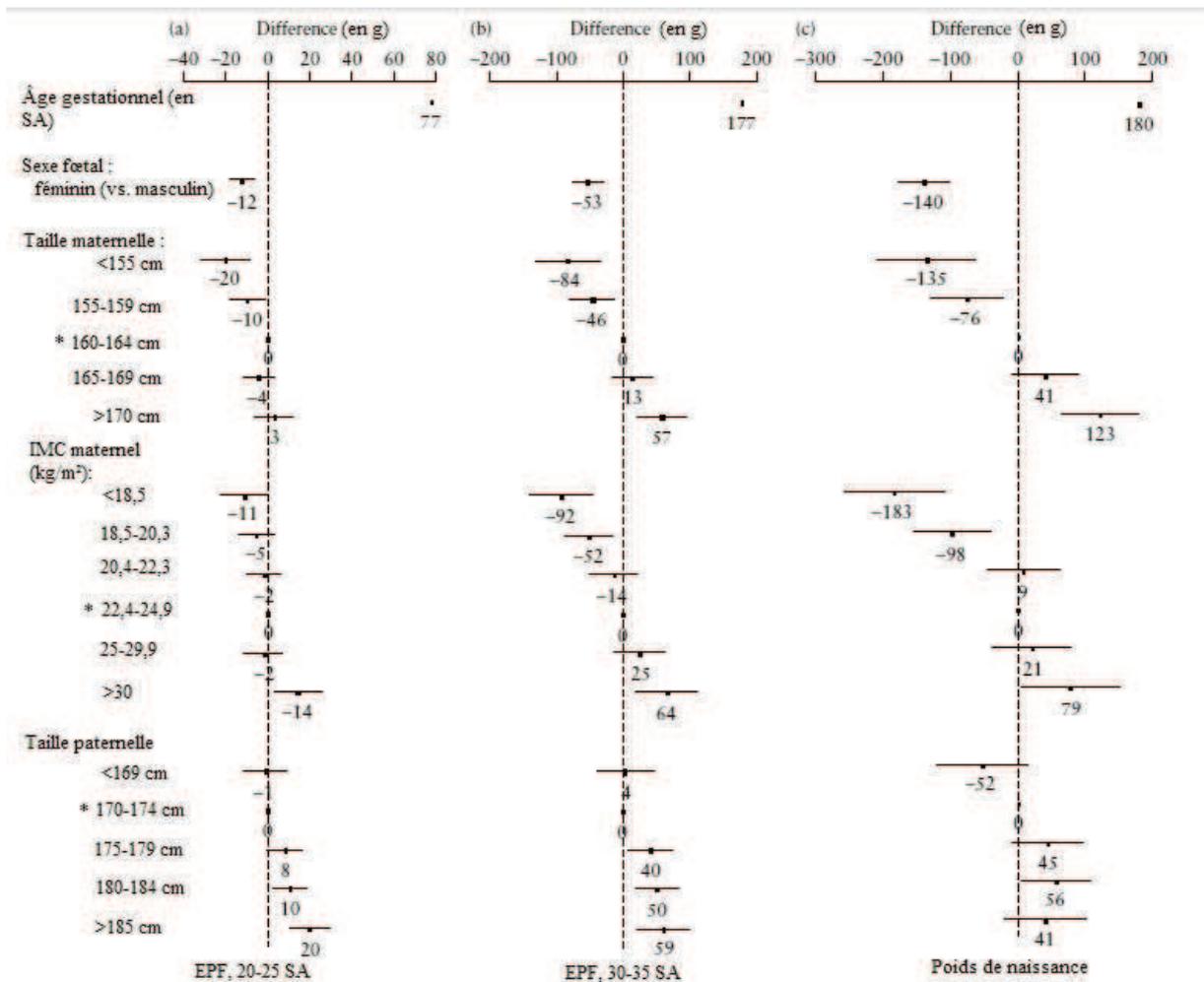
Enfin, l'analyse statistique s'est portée sur la relation entre chaque caractéristique maternelle et les mesures biométriques fœtales (BIP, PC, PA, LF et EPF).

### **3. Résultats**

Les données ont été collectées auprès de 1752 femmes. Au total, 110 ont été perdues de vue, 29 patientes ont présenté une mort fœtale in utero ou accouché d'un enfant présentant des malformations congénitales et il y avait des données manquantes dans 111 cas.

La parité était seulement significativement associée au PC et au BIP au 2<sup>e</sup> trimestre. L'âge maternel était seulement significativement associé au PA et à l'EPF.

L'influence des autres caractéristiques maternelles sur le PA, la LF, le BIP et le PC augmentait au cours de la grossesse. L'influence du sexe fœtal, de la taille maternelle, de l'IMC maternel et de la taille paternelle sont présentés en Figure 2. Les résultats étaient similaires selon l'inclusion des différents centres dans le modèle ou non.



**Figure 4 :** Relation entre l'EPF à 20-25 SA (a), à 30-35 SA (b) et le poids de naissance avec un ajustement par rapport à l'âge gestationnel, au sexe fœtal, à l'IMC et à la taille paternelle. Etude EDEN, France. Pour chaque caractéristique, l'écart type et l'IC 95% entre chaque catégorie et la catégorie de référence (\*) sont montrés. Pour chaque caractéristique,  $p < 0,05$ . (27).

On constate que les fœtus féminins ont un poids plus faible que les fœtus masculins (jusqu'à 140g de moins à la naissance). De plus, les résultats mettent en évidence que l'IMC maternel a un impact de plus en plus important sur la croissance fœtale avec l'évolution de la grossesse. Cela est accentué plus celui-ci s'approche des extrêmes (<18,5 kg/m<sup>2</sup> ou >30kg/m<sup>2</sup>). Il en va de même pour la taille maternelle. En ce qui concerne la taille paternelle, les résultats montrent que plus le père était grand, plus cela avait une influence sur l'EPF durant la grossesse.

Au final, les écarts de poids constaté chez les enfants à terme selon les caractéristiques maternelles étaient les suivants :

- Environ 250g entre les enfants de mère de moins de 1,55m et ceux de mère de plus de 1,70m.
- Entre 50 et 90g pour 10 cm de taille maternelle
- Entre 70 et 90g pour 10 kg de poids en début de grossesse
- Entre 100 et 150g entre les enfants de mère nullipares et ceux de mères multipares.

#### **4. Discussion**

Les auteurs ont confirmé leur hypothèse que la taille et le poids des parents avaient une influence sur les mensurations fœtales à partir du deuxième trimestre. Le sexe fœtal avait également une influence sur les mesures échographiques.

Les auteurs ont comparé la population sélectionnée pour l'étude avec la population française en général et précisé les différences existantes entre ces deux populations. Les femmes sélectionnées dans l'étude avaient des caractéristiques anthropométriques similaires à la population française en général. Cependant, leur statut socio-économique était plus élevé, elles consommaient moins de tabac et le poids de naissance moyen de leurs enfants était légèrement supérieur à la moyenne française.

Le choix de l'étude de facteurs constitutionnels plutôt qu'environnementaux a été justifié par le fait que les facteurs constitutionnels sont utilisés dans l'élaboration de courbes ajustées individuelles, contrairement aux facteurs environnementaux. Le choix de ne pas étudier l'origine ethnique a été expliqué par les auteurs : 90% des patientes étaient françaises nées de parents français et l'impact de l'ethnie sur la croissance fœtale pourrait aussi être un reflet de l'influence d'autres facteurs tel que le niveau socioéconomique.

Cette étude était la première à étudier les effets de la taille paternelle sur les mesures échographiques fœtales.

Enfin, les auteurs précisaient que peu de courbes de croissance prénatales sont différenciées selon le sexe fœtal, malgré les grandes différences entre les fœtus masculins et féminins. Les auteurs argumentent donc en faveur d'une distinction entre les sexes fœtaux

lors de l'évaluation de la croissance fœtale, ainsi qu'une prise en compte de la taille maternelle et paternelle.

**Papageorghiou et al. « International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21<sup>st</sup> Project. » Lancet. 2014; 384(9946):869-79**

## **1. Objectif de l'article**

L'objectif de cette étude était d'établir des courbes de croissance fœtale applicables à la population mondiale. Cette étude s'inscrivait dans le projet « INTERGROWTH-21<sup>st</sup> », dont l'objectif était de caractériser la croissance, l'état de santé, l'état nutritionnel et le développement neurologique d'enfants pendant leur vie intra-utérine (à partir de 14SA) jusqu'à leurs 2 ans, afin de compléter les courbes de croissance postnatales proposées par l'OMS. Le but du projet était également d'établir une nouvelle classification du RCIU et des causes de naissances prématurées. L'étude est présentée sous forme d'article original.

## **2. Matériel et méthodes**

Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique. Cette étude a eu lieu dans 8 pays : au Brésil, en Italie, en Oman, au Royaume-Uni, aux Etats-Unis, en Chine, en Inde et au Kenya. Elle s'est déroulée entre le 27 avril 2009 et le 2 mars 2014.

### **2.1. Population étudiée**

Les populations étudiées étaient recrutées à 2 niveaux : géographique et individuel.

Au niveau géographique, les centres dans lesquels l'étude s'est déroulée étaient sélectionnés à partir des critères suivants :

- région urbaine où la plupart des naissances avaient lieu en milieu médicalisé
- implantation du centre médical à moins de 1600m d'altitude
- environnement sans ou avec un faible taux de contamination non-microbiologique majeure connue (pollution, fumée domestique due au tabagisme ou à la cuisson) irradiations

ou autre substances toxiques. Ce critère était évalué à partir d'un questionnaire remis aux participantes de l'étude (31).

- un taux d'activité supérieur à 1000 accouchements par an

Les institutions sélectionnées couvraient plus de 80% des accouchements de la région où elles étaient implantées.

Les femmes incluses dans l'étude devaient répondre aux critères suivants :

- absence d'antécédent gynécologique ou médical et de complication obstétricale

- début du suivi anténatal avant 14 semaines de grossesse

- accouchement prévu dans un des centres ou dans un hôpital similaire localisé dans la même zone géographique

- conformité aux critères d'état de santé, d'état nutritionnel, d'éducation et de statut socioéconomique de l'étude.

Au total, une liste de 20 critères d'inclusion a été établie par les auteurs et était disponible dans un autre article référencé (32).

La population étudiée était donc un échantillon éduqué, aisé, cliniquement en bonne santé avec un état nutritionnel adéquat.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique Oxford Research Ethics Committee « C », les comités d'éthique des différentes institutions participant à l'étude ainsi que les autorités régionales de santé des différentes régions où l'étude était implantée. Les participants de l'étude apportaient un consentement à leur participation par écrit.

## 2.2. Mesures

L'âge gestationnel était calculé en fonction de la date des dernières règles (DDR) sous réserve que celle-ci soit certaine (c'est-à-dire que la femme avait des cycles de 24-32 jours, qu'elle n'utilisait pas de contraception hormonale et qu'elle n'avait pas allaité dans les 2 mois précédents). La différence entre l'âge gestationnel calculé à partir de la DDR et la mesure de la LCC mesurée entre 9 SA et 13SA+6 jours devait être inférieure à 7 jours. La formule de

Robinson et Fleming était utilisée pour calculer l'âge gestationnel à partir de la LCC. Enfin, la technique de mesure de la LCC était standardisée à travers les différents centres et les échographistes étaient formés de manière uniforme.

Les femmes participant à l'étude étaient convoquées toutes les 5 semaines (+/- 1 semaine) après la première échographie, ce qui a permis d'établir des séries de mesures aux dates suivantes : 14-18SA, 19-23SA, 24-28SA, 29-33SA, 34-38 SA et 39-42 SA. Les paramètres suivants étaient systématiquement mesurés à chaque échographie : périmètre crânien, diamètre bipariétal, diamètre occipito-frontal, périmètre abdominal et longueur fémorale. Ces paramètres étaient mesurés 3 fois lors de chaque échographie, à partir de 3 images différentes.

Les mesure effectuées après 14SA n'étaient pas visibles par l'opérateur et étaient envoyées électroniquement à la base de données de l'étude. A l'issue de chaque mesure, l'opérateur évaluait la qualité de son image selon des critères spécifiques. Les images qui n'obtenaient pas le score maximal devaient être répétées jusqu'à l'obtention de celui-ci.

Les échographistes effectuant les mesures étaient recrutés à partir de leur expérience technique, de leur motivation, de leur fiabilité ainsi que leur capacité à parler la langue locale de leur zone géographique. Ils ont bénéficié d'une formation rigoureuse et une standardisation des pratiques dans chaque centre était régulièrement effectuée par une équipe de contrôle de la qualité afin d'assurer une utilisation adéquate du matériel échographique, du calibrage ainsi qu'une bonne adhésion au protocole.

Toute la documentation utilisée dans l'étude INTERGROWTH-21st était testée localement. Les données étaient entrées dans un système relié à internet.

### 2.3. Analyse statistique

La taille de l'échantillon était basée sur des considérations pragmatiques et statistiques. Il a été calculé qu'un échantillon de 4000 femmes permettrait d'obtenir un écart-type de 0,03 aux 3<sup>e</sup> et 97<sup>e</sup> percentiles. L'objectif était donc d'avoir un échantillon de 500 femmes par centre.

Il était attendu que 3% des participantes soient perdues de vue et que 3% de la population sélectionnée serait exclue au cours de l'étude pour cause de complications obstétricales, de maladie développée ou découverte au cours de la grossesse, de malformation fœtale ou de

MFIU. Les femmes ne répondant plus aux critères d'inclusion au cours de l'étude étaient aussi exclues.

Les méthodes statistiques utilisées afin de construire les courbes de croissance fœtale à partir des données étaient basées sur celles d'Altman, Chitty, Royston et Altman, complétées par une revue récente et systématique de la littérature effectuée par les auteurs. L'objectif global était de produire des percentiles évoluant de manière homogène par rapport à l'âge gestationnel.

Toutes les analyses statistiques étaient effectuées avec le logiciel R (en utilisant le système GAMLSS) et le logiciel Stata (version 11.2).

### **3. Résultats**

Le nombre de femmes répondant aux critères d'inclusion de l'étude était 4607, sur un total de 13 108 femmes enceintes qui avaient consulté dans un des centres avant 14SA. Les motifs d'exclusion les plus courants étaient :

- une petite taille maternelle (12% des femmes exclues de l'étude)
- un IMC supérieur ou égal à 30 (12% des femmes exclues)
- un âge maternel inférieur à 18 ans ou supérieur à 35 ans (11%)

Moins d'1% des femmes ont été exclues de l'étude durant son déroulement car elles ont développé une pathologie ou commencé à fumer durant la grossesse. Ceci a confirmé que la population choisie était à bas risque. 2% des femmes ont été perdues de vue ou ont retiré leur consentement en cours d'étude. 96% des femmes ont accouché d'un singleton et 98% de ces enfants étaient sains (absence de malformation congénitale). Ainsi, les données d'un total de 4321 femmes ont été utilisées pour établir les courbes.

Les caractéristiques maternelles ont été décrites dans une annexe de l'article (33). Il existait une différence de la taille maternelle entre plusieurs sites, ainsi que de la taille paternelle.

Les nombres médian et moyen d'échographies par femme étaient de 5. Sur les 20 313 échographies réalisées, 85% ont été faites dans les tranches d'âges gestationnels attendues par le protocole.

Il y avait une excellente concordance entre les percentiles établis à partir des valeurs observées et les percentiles des courbes homogénéisées. De manière générale, les écarts moyens entre les percentiles observés et homogénéisés étaient faibles.

Les courbes établies par ces mesures sont présentées en ANNEXE I.

#### **4. Discussion**

Cette étude était la première à établir des courbes de croissance fœtale internationales à partir d'un échantillon de 4321 fœtus issus de grossesses à bas risque. La croissance de ces enfants à l'âge de 1 an était représentative des courbes de croissance établies par l'OMS et utilisées dans 140 pays. Ainsi, les auteurs contribuaient à l'amélioration du diagnostic du RCIU en mettant en place des courbes utilisables par tous les systèmes de santé.

En effet, ils mettaient en évidence le fait que les courbes de croissance utilisées par les praticiens sont très hétérogènes et peuvent parfois différer d'un quartier d'une ville à un autre.

Les auteurs critiquaient également les courbes de croissance fœtale existantes, mettant en avant le fait qu'elles ont été construites de manière rétrospective, que les méthodes de datation de la grossesse sont suboptimales, que les calibrations et standardisations des mesures sont absentes et que les échantillons étudiés ne représentent pas une population en bonne santé. Leur étude avait donc pour objectif de limiter ces biais. Les auteurs estimaient que le risque d'un biais de sélection était faible.

Les auteurs ont également soulevé la question de l'extrapolation des résultats à toutes les populations, puisque les mesures ont été effectuées dans seulement 8 pays. Leur réponse était que l'identification de variations génétiques fonctionnellement significatives et uniques à un groupe ethnique est incertaine.

Enfin, les courbes de croissance postnatale établies par l'OMS sur le même schéma méthodologique que cette étude ont été adoptées dans 140 pays, ce qui, d'après les auteurs, renforce les arguments de généralisation de leurs courbes in utero.

**Gardosi et Francis : «Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles ». Am J Obstet Gynecol. 2009;201(1):28.e1 -28.e8.**

## **1. Objectif de l'étude**

L'objectif de cette étude était d'analyser l'association entre les enfants de petits poids pour l'âge gestationnel et les complications obstétricales en comparant les PAG basés sur les courbes ajustées individuelles et les PAG d'après les courbes de poids de naissance.

## **2. Matériel et Méthodes**

Il s'agit d'une analyse rétrospective de la base de données d'une étude multicentrique américaine. Les données ont été recueillies entre octobre 1999 et décembre 2002. L'analyse des données pour cette étude a été réalisée indépendamment de l'étude initiale.

### **2.1. Population étudiée**

Les données étaient tirées d'une étude conduite à travers 15 centres américains. Les institutions concernées ont fourni leur accord pour l'analyse des données et les patientes ont également donné leur consentement. Un total de 34 712 cas a été retenu pour cette étude.

Deux méthodes ont été employées afin de définir les PAG. Néanmoins, la limite était fixée au 10<sup>e</sup> percentile dans les 2 cas et la même population était utilisée pour établir les deux types de courbes :

-Les PAG d'après les courbes de poids de naissance (PAG<sub>pop</sub>).

-Les PAG selon les courbes customisées (PAG<sub>cust</sub>). Les courbes étaient construites à partir de la même population que pour les PAG<sub>pop</sub> mais étaient ensuite ajustées par rapport à la taille maternelle, au poids de la mère, à sa parité, son origine ethnique ainsi qu'au sexe fœtal. L'équation de croissance proportionnelle était ensuite modélisée d'après la formule de Hadlock. Les poids de naissance inférieurs au 10<sup>e</sup> percentile étaient classés comme PAG<sub>cust</sub>.

Ceci représentait 11,7% des cas (soit 4 047 patients) car cela incluait les patientes fumeuses et d'autres facteurs pathologiques impliqués dans des mécanismes de RCIU.

## 2.2 Mesures

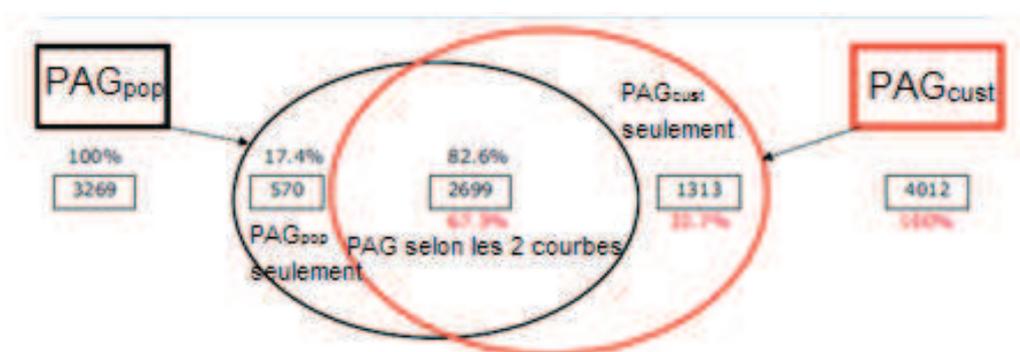
Toutes les grossesses étaient datées par échographie et l'inclusion dans l'étude se faisait entre 10 SA et 3 jours et 13 SA et 6 jours selon la mesure de la LCC.

Le critère de jugement principal était la survenue d'une complication obstétricale. Les complications considérées comme associées à un poids de naissance PAG étaient les suivantes : la menace d'accouchement prématuré (MAP), l'hémorragie pré-partum, l'hypertension gravidique, la prééclampsie, la mort fœtale in utero (MFIU) ainsi que le décès néonatal. Pour chacune de ces complications, les taux de PAG étaient déterminés à partir des courbes *in utero* et des courbes customisées. L'odds ratio (OR) était calculé avec un intervalle de confiance à 95%.

Les sous-catégories suivantes ont également été comparées pour chaque complication obstétricale : les enfants PAG seulement avec les courbes de poids de naissance, les enfants PAG seulement avec les courbes ajustées et les enfants PAG selon les deux types de courbes.

## 3. Résultats

Sur la population totale de PAG, 17,4% des  $PAG_{pop}$  n'étaient pas  $PAG_{cust}$  et 32,7% des  $PAG_{cust}$  n'étaient pas  $PAG_{pop}$ , comme indiqué sur la figure ci-dessous.



**Figure 5.** Proportions relatives d'enfants PAG selon les courbes de poids de naissance et d'enfants PAG selon les courbes customisées (29).

Concernant le risque de complications obstétricales associées au PAG, les résultats sont disposés dans le tableau I.

| Complication            | Population | n    | PAG     | OR   | IC 95%     |
|-------------------------|------------|------|---------|------|------------|
| MAP                     | 34,608     | 1767 | PAGpop  | 0,73 | 0,61-0,88  |
|                         |            |      | PAGcust | 1,38 | 1,20-1,57  |
| Métrorragies            | 34,692     | 544  | PAGpop  | 1,22 | 0,93-1,59  |
|                         |            |      | PAGcust | 1,39 | 1,09-1,75  |
| Hypertension gravidique | 34,603     | 1574 | PAGpop  | 1,59 | 1,37-1,85  |
|                         |            |      | PAGcust | 1,98 | 1,74-2,25  |
| Pré-éclampsie           | 34,606     | 810  | PAGpop  | 2,00 | 1,66-2,41  |
|                         |            |      | PAGcust | 3,38 | 2,90-3,95  |
| MFIU                    | 34,712     | 58   | PAGpop  | 4,00 | 2,27-7,06  |
|                         |            |      | PAGcust | 7,70 | 4,60-12,90 |
| Mort néonatale          | 34,445     | 26   | PAGpop  | 1,75 | 0,60-5,07  |
|                         |            |      | PAGcust | 2,82 | 1,19-6,71  |

**Tableau I.** Risques de complication chez les fœtus PAG selon les courbes de référence ou les courbes customisées. Gardosi et al. 2009

Le risque de la survenue de chaque complication est augmenté pour les fœtus PAG selon les courbes customisées par rapport aux PAG<sub>pop</sub>. L'on peut notamment noter un risque de MFIU passant de 4 pour les PAG<sub>pop</sub> à 7,70 pour les PAG<sub>cust</sub>.

#### 4. Discussion

Les auteurs ont conclu que leurs résultats ont démontré que les fœtus PAG selon les courbes ajustées ont un risque significatif de complication obstétricale. Ils ont également mis en avant le fait que les courbes soient construites à partir des estimations de poids fœtaux plutôt que les poids de naissance et s'ajustent ainsi plus aux variations physiologiques. Cela permettrait une meilleure quantification de l'association entre RCIU et accouchement prématuré.

De manière générale, ces travaux ont permis de mettre en évidence une corrélation plus forte entre complication obstétricale et les PAG<sub>cust</sub> comparé aux PAG<sub>pop</sub>, et qu'ainsi, 17,4% des enfants qui étaient classiquement considérés comme PAG étaient en fait constitutionnellement petits (donc non-PAG d'après les courbes ajustées). Au contraire, 32,7% d'entre eux n'étaient pas considérés PAG par les courbes *in utero* mais étaient PAG avec les courbes ajustées. Ceux-ci avaient un odds-ratio plus élevé pour chaque complication obstétricale.

Ces résultats étaient en concordance avec des études réalisées aux Pays-Bas, en Suède, en Nouvelle-Zélande et en France. Une autre étude portée sur la base de données utilisée avait aussi mis en évidence une meilleure détection de la pathologie avec les courbes de poids fœtal ajustées par rapport aux courbes de poids de naissance (34).

Les auteurs ont soulevé le fait que la différence de résultats entre les deux courbes pourrait être surtout due à l'utilisation d'estimations de poids fœtaux pour les courbes customisées contre l'utilisation des poids de naissance pour les courbes de population. Ils ont contredit cela en précisant que la méthode employée pour élaborer les courbes ajustées était partiellement customisée et non basée sur la modélisation du potentiel de croissance.

La conclusion principale des auteurs était donc que les courbes de poids de naissance ne permettent pas de diagnostiquer une importante proportion de fœtus pathologiquement petits.

# DISCUSSION

# 1. Critiques des articles

## 1.1. Article d'Albouy-Llaty et al.

### 1.1.1. Points forts de l'article

La revue *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* dont l'article est issu avait un impact factor de 3.140 en 2014.

Le titre de l'article est clair, précis et reflète bien l'article.

L'introduction précise le contexte scientifique et l'objectif du travail. Chaque affirmation est référencée et l'hypothèse est énoncée.

Du point de vue du matériel et de la méthode, il s'agit ici d'une étude de cohorte prospective multicentrique, ce qui constitue un niveau de preuve 2 (NP2). Ce type d'étude est approprié compte tenu de l'hypothèse. Le caractère prospectif est particulièrement intéressant, permettant un recueil de données standardisées.

Le nombre important de patientes incluses dans l'étude est également un point fort.

Les critères d'exclusion sont clairement définis. Les femmes recrutées recevaient des informations sur l'étude et signaient un formulaire de consentement. Les auteurs ont également fait valider leur protocole d'étude par un comité d'éthique et la CNIL a donné son accord pour le recueil des informations sur les patientes.

Les mesures échographiques ont été standardisées en limitant le nombre d'opérateurs, en définissant les paramètres des mesures et en faisant valider les 5 premières échographies d'un opérateur par les auteurs de l'étude. Les variables telles que l'IMC et la taille ont été réparties en différents groupes afin de pouvoir les analyser.

Les résultats ont tous été résumés dans des tableaux.

L'étude a également été comparée à d'autres études.

### 1.1.2. Points faibles de l'article

Il n'existait pas de comparaison entre les 2 groupes des 2 CHU, il n'est pas possible de savoir s'ils sont comparables.

Il existait également un biais de mesure dans la datation de la grossesse. En effet, la date de début de grossesse calculée à partir de la LCC n'était pas retenue si la date calculée à partir de la DDR ne différait de moins de 7 jours de celle calculée par la LCC. Or, il est prouvé que la LCC est la mesure la plus fiable pour déterminer la date de début de grossesse et cela aurait permis une méthode de datation homogène (3).

Dans la discussion, les auteurs ont été critiques par rapport à leur travail. Ils ont mis en avant le fait que les caractéristiques de la population étudiée étaient quelques peu différentes de la population générale, ce qui limitait l'extrapolation des résultats. Ils ont également reconnu la possibilité d'un biais de mesure en ce qui concerne les biométries fœtales, car plusieurs opérateurs ont réalisé les échographies.

Les auteurs ont également soulevé des facteurs de confusion dans leur méthodologie, tel que le tabagisme maternel ou l'origine ethnique des parents. Le tabagisme étant une étiologie du RCIU (21), il aurait probablement été plus intéressant d'exclure les femmes tabagiques de l'étude.

### 1.1.3. Synthèse

Cette étude a l'avantage d'être une étude prospective et donc d'apporter un niveau de preuve 2. Les résultats vont en faveur d'un ajustement des courbes selon les paramètres parentaux (notamment la taille maternelle et paternelle ainsi que l'IMC maternel). De plus, elle démontre que le sexe fœtal a une importante influence sur l'EPF. Le fait que les nouveau-nés filles pèsent en moyenne 140g de moins que les nouveau-nés garçons montre qu'il est important de différencier la croissance des filles de celle des garçons *in utero*.

## 1.2. Article de Papageorghiou et al.

### 1.2.1. Points forts de l'article

L'article est issu de la revue Lancet, qui avait un impact factor de 39,2 en 2014. Le titre de l'article est clair et reflète le contenu. L'introduction décrit le contexte scientifique de manière concise et l'objectif de l'étude est clairement défini.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont décrits dans les grandes lignes et détaillés dans des articles référencés par les auteurs (32)-(33).

L'échantillon de population étudié était supérieur à l'échantillon attendu par le protocole. Le nombre de perdues de vue ainsi que de patientes exclues au cours de l'étude était inférieur au nombre attendu.

Les critères d'inclusion étaient pertinents quant à la constitution d'un échantillon représentant une population à bas risque.

La méthode de datation de la grossesse est la même dans tous les centres de l'étude et combine la DDR avec la mesure de la LCC avant 14 SA. Il s'agit d'une méthode fiable de datation de grossesse. De même, le biais de mesure est limité car de nombreux critères de reproductibilité des mesures sont définis : formation des opérateurs, réalisation de 3 clichés, mesures non visibles par l'opérateur avant l'envoi des données, auto-notation des clichés, visites du comité de qualité de l'étude...

Le grand point fort de cette étude est donc le recueil de données biométriques longitudinales et multiples grâce aux 5 échographies réalisées durant la grossesse. De plus, ces biométries ont été effectuées jusqu'au terme, ce qui rare dans les autres études publiées.

### 1.2.2. Points faibles de l'article

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive prospective, donc un niveau 4 de preuve scientifique. Il a également été noté que la taille des patientes différait selon les régions (les femmes indiennes étaient plus petites que les femmes américaines ou anglaises).

### 1.2.3. Synthèse

Cette étude est effectivement la première à établir des courbes in utero à partir d'un si grand échantillon international. Cependant, la question que nous nous posons est la pertinence de telles courbes, sachant qu'il a été démontré que la croissance fœtale dépendrait de nombreux facteurs, notamment de l'origine ethnique. Cette question a notamment été soulevée par Gardosi en réponse à cet article lorsqu'il a été publié dans le Lancet (35). Il apporte des éléments de preuve que l'origine ethnique influence le poids fœtal

indépendamment des conditions socio-économiques, et donc la nécessité d'ajuster les courbes à ce paramètre. Il conclut donc que cette étude risque d'ajouter de la confusion quant aux études cherchant à comprendre la croissance physiologique ou pathologique des fœtus et de rater une occasion de définir les différences physiologiques de la croissance fœtale dans les différentes populations.

Villar, l'un des participants à l'étude INTERGROWTH-21<sup>st</sup> répond à ce sujet en expliquant qu'il est erroné d'insinuer que l'origine ethnique est une entité biologique associée à la centaine de loci impliqués dans la stature humaine. Cette réponse est peu claire, non appuyée par une bibliographie et soutenue par une citation de Confucius : « La nature fait les hommes semblables, la vie les rend différents. » (36).

### **1.3. Article de Gardosi et Francis**

#### 1.3.1. Points forts de l'article

L'article est issu de la revue *American Journal of Obstetrics and Gynecology* qui avait un impact factor de 3.973 en 2014. Le titre est adéquat au contenu de l'étude. L'objectif principal de l'étude est clairement défini.

Le critère de jugement principal, qui est la survenue d'une complication obstétricale, est justifié et détaillé.

Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ne sont pas énoncés dans l'article mais référencés par les auteurs. De plus, les effectifs avant exclusion des cas n'intéressant pas l'étude et après exclusion sont déjà présentés dans cette partie. Les auteurs ont cependant utilisé la même population pour établir les 2 types de courbes ce qui permet d'éviter un biais de sélection.

Les grossesses sont datées par mesure de la longueur crânio-caudale, ce qui permet donc d'éviter un biais de mesure. En effet, cette méthode de datation est la plus fiable actuellement (3).

Les résultats sont essentiellement présentés sous forme de tableaux et comparent les caractéristiques des deux groupes (caractéristiques maternelles, complications obstétricales). Les intervalles de confiance sont précisés à chaque reprise. La force de l'association entre

PAG selon l'une ou l'autre courbe et complication obstétricale est mesurée par le calcul de l'odds ratio, qui est l'indicateur adéquat dans ce type d'étude.

Les résultats sont cohérents avec d'autres études du même type référencées par les auteurs. La conclusion répond à l'hypothèse des auteurs.

### 1.3.2. Points faibles de l'article

Il s'agit d'une étude rétrospective, apportant donc un niveau de preuve 3.

Les auteurs comparent des courbes de poids de naissance aux courbes ajustées individuelles, or il a déjà été démontré que les courbes de poids de naissance ne sont pas adaptées au dépistage des fœtus PAG.

### 1.3.3. Synthèse

Malgré le faible niveau de preuve qu'apporte cette étude et l'utilisation de courbes de poids de naissance en référence, elle porte sur un large échantillon. Le fait qu'elle utilise l'apparition de complications obstétricales, notamment la MFIU comme facteur de comparaison est intéressant car il s'agit du principal risque lié au RCIU. Enfin, cette étude montre que les fœtus reclassés PAG par les courbes customisées sont plus à risques de morbidité fœtale et néonatale.

## 2. Revue de la littérature

### 2.1. Le manque d'études comparatives

A ce jour, très peu d'études comparant les courbes de croissance *in utero* aux courbes ajustées individuelles ont été publiées. En 2011, Carberry et al. ont publié une méta-analyse dans la revue Cochrane Library (37). Leur objectif était de définir les bénéfices et risques entre l'utilisation de courbe *in utero* et l'utilisation de courbes ajustées dans le dépistage des PAG. Le résultat de cette méta-analyse était qu'il n'existait pas d'étude randomisée comparant les deux types de courbes.

Dans le cas de l'étude de Ego et al., la courbe de référence utilisée était une courbe établie à partir de poids d'enfants nés à 40 SA et recensés lors de l'enquête périnatale de 1998 (38). La courbe était ensuite modélisée proportionnellement à ces poids de références. Or, il n'est pas certain que cette méthode soit la plus représentative de la croissance physiologique fœtale. Cependant les deux courbes comparées (courbe de référence et courbe customisée) étaient ajustées au sexe fœtal.

Une étude de Clausson et al. parue en 2001 compare les risques de MFIU, de mortalité néonatale et de score d'Apgar inférieur à 4 à 5 minutes de vie entre des fœtus PAG selon des courbes de poids de naissance et des fœtus PAG d'après des courbes ajustées (22). Ces risques étaient augmentés pour les PAG identifiés par les courbes ajustés, ce qui rejoint également les résultats de l'étude de Gardosi que nous avons analysé antérieurement.

Les études comparatives publiées à ce jour portent donc majoritairement sur la comparaison des courbes de poids de naissance aux courbes ajustées. Or, il a été prouvé que les courbes de poids de naissance ne représentent pas la croissance fœtale physiologique, notamment car elles prennent en compte les poids de naissance d'enfants prématurés.

## **2.2. L'importance du sexe du fœtus sur sa croissance**

Il a été démontré que le sexe fœtal était le facteur prépondérant qui influence le poids fœtal (12). En effet, les fœtus féminins ont un schéma de croissance différent de celui des fœtus masculins, comme cela a été démontré dans l'étude de Melamed et al. (18). Ainsi, selon le sexe du fœtus, les différents paramètres biométriques évoluent différemment au cours de la grossesse (ANNEXE II). Cette différenciation de courbes de croissance entre fœtus fille et garçon n'est pas toujours retrouvée en pratique et mériterait d'être plus souvent exploitée lors du report de l'EPF sur une courbe de croissance *in utero*.

Par ailleurs, Ego soulève le fait qu'il existe une différence dans le taux de détection des PAG filles ou garçons (4). En effet, ce taux est de 25% chez les filles contre 18% chez les garçons, d'après l'enquête périnatale de 2010 (8). L'utilisation de courbes indifférenciées par sexe mènerait donc à créer plus de faux positifs chez les filles et plus de faux négatifs chez les garçons. La simple utilisation de courbes différenciées pour le sexe fœtal permettrait donc un meilleur dépistage des PAG.

### **2.3. Courbes in utero ou courbes ajustées individuelles ?**

La question que l'on peut se poser lorsque l'on compare une courbe ajustée individuelle à une courbe de poids fœtal, comme dans l'étude de Gardosi et Francis (29), est si la différence est due à l'ajustement de la courbe par rapport aux paramètres maternels ou si c'est le fait qu'il s'agisse d'une courbe issue de biométries fœtales. C'est ce que Hutcheon et al. critiquent dans une étude, indiquant que le sexe fœtal est la caractéristique influençant le plus poids fœtal et que le reste des caractéristiques n'ont qu'un faible impact (39).

### **2.4. Choix du seuil définissant les fœtus PAG**

Arbitrairement, le seuil définissant un fœtus ou nouveau-né comme PAG est fixé au 10<sup>e</sup> percentile. Cependant, certains auteurs recommandent le 3<sup>e</sup> ou 15<sup>e</sup> percentile comme seuil (40) (41). Dans sa revue de la littérature, Ego relève que des seuils élevés permettent d'améliorer la détection des événements périnataux moins sévères, tels qu'un pH bas à la naissance. Elle met aussi en évidence que chez les nouveau-nés à terme, le 3<sup>e</sup> percentile d'une courbe de poids de naissance semble plus approprié pour définir le risque de morbidité (4). Ainsi, nous pouvons conclure que le 10<sup>e</sup> percentile n'est pas une valeur absolue dans la classification des fœtus et nouveau-nés PAG.

# CONCLUSION

Par ce travail, nous avons pu faire le point sur les différentes courbes de croissance fœtale disponibles et leurs applications. L'obsolescence des courbes de poids de naissance a été démontrée à travers de nombreuses études. De plus, plusieurs travaux ont montré que lorsqu'elles sont comparées aux courbes ajustées individuelles, les courbes de poids de naissance sous-diagnostiquent jusqu'à près d'un tiers des fœtus PAG qui seraient plus à risques de complications, tandis qu'elles sur-diagnostiquent des fœtus en fait constitutionnellement petits et moins à risque.

Bien que les courbes ajustées individuelles ne soient encore qu'expérimentales et qu'il n'existe pas d'étude randomisée à leur propos, les facteurs qui servent à les ajuster aux caractéristiques fœtales et maternelles ont eux, montré leur impact sur la croissance fœtale dans de nombreuses études. Cependant, il n'est pas certain que l'ajustement des courbes ajustées individuelles par rapport aux courbes de poids de naissance soit plus dû aux paramètres maternels qu'au fait que la courbe soit basée sur des mesures in utero. Le manque d'études prospectives randomisées ne permet donc pas de conclure quant à la supériorité des courbes customisées par rapport aux courbes in utero. Ainsi, il serait pertinent de mener ce genre d'étude sur de grands échantillons de population.

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Sureau C, Henrion R. Rapport du comité technique de l'échographie du dépistage prénatal. 2005.
2. Grangé G. Modalités de dépistage et de diagnostic du fœtus petit pour l'âge gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42(8):921-8.
3. Salomon LJ. Comment déterminer la date de début de grossesse ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2011;40(8):726-33.
4. Ego A. Définitions : petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42(8):872-94.
5. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2012;41(2):151-66.
6. Ego A. [Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2013;42(8):872-94.
7. Fournié A, Lefebvre-Lacoeuille C, Cotici V, Harif M, Descamps P. La mesure de la hauteur utérine dans les grossesses uniques et le dépistage des retards de croissance intra-utérins. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2007;36(7):625-30.
8. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Inserm;
9. Ioannou C, Talbot K, Ohuma E, Sarris I, Villar J, Conde-Agudelo A, et al. Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119(12):1425-39.
10. Ferdynus C, Quantin C, Abrahamowicz M, Platt R, Burguet A, Sagot P, et al. Can birth weight standards based on healthy populations improve the identification of small-for-gestational-age newborns at risk of adverse neonatal outcomes? *Pediatrics.* févr 2009;123(2):723-30.

11. Ott WJ. Intrauterine growth retardation and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(6 Pt 1):1710-5; discussion 1715-7.
12. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. Le retard de croissance intra-utérin. 2013.
13. Graafmans WC, Richardus JH, Borsboom GJJM, Bakketeig L, Langhoff-Roos J, Bergsjø P, et al. Birth weight and perinatal mortality: a comparison of « optimal » birth weight in seven Western European countries. *Epidemiol Camb Mass.* 2002;13(5):569-74.
14. Salomon LJ, Duyme M, Crequat J, Brodaty G, Talmant C, Fries N, et al. French fetal biometry: reference equations and comparison with other charts. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(2):193-8.
15. Salomon L-J, Bernard J-P, de Stavola B, Kenward M, Ville Y. Poids et taille de naissance : courbes et équations. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2007;36(1):50-6.
16. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *The Lancet.* 1992;339(8788):283-7.
17. Gardosi J, Figueras F, Clausson B, Francis A. The customised growth potential: an international research tool to study the epidemiology of fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(1):2-10.
18. Melamed N, Meizner I, Mashiach R, Wiznitzer A, Glezerman M, Yogev Y. Fetal sex and intrauterine growth patterns. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2013;32(1):35-43.
19. Thomas P, Peabody J, Turnier V, Clark RH. A New Look at Intrauterine Growth and the Impact of Race, Altitude, and Gender. *Pediatrics.* 2000;106(2):e21 -e21.
20. Gardosi J, Francis A. A customized standard to assess fetal growth in a US population. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):25.e1 -7.

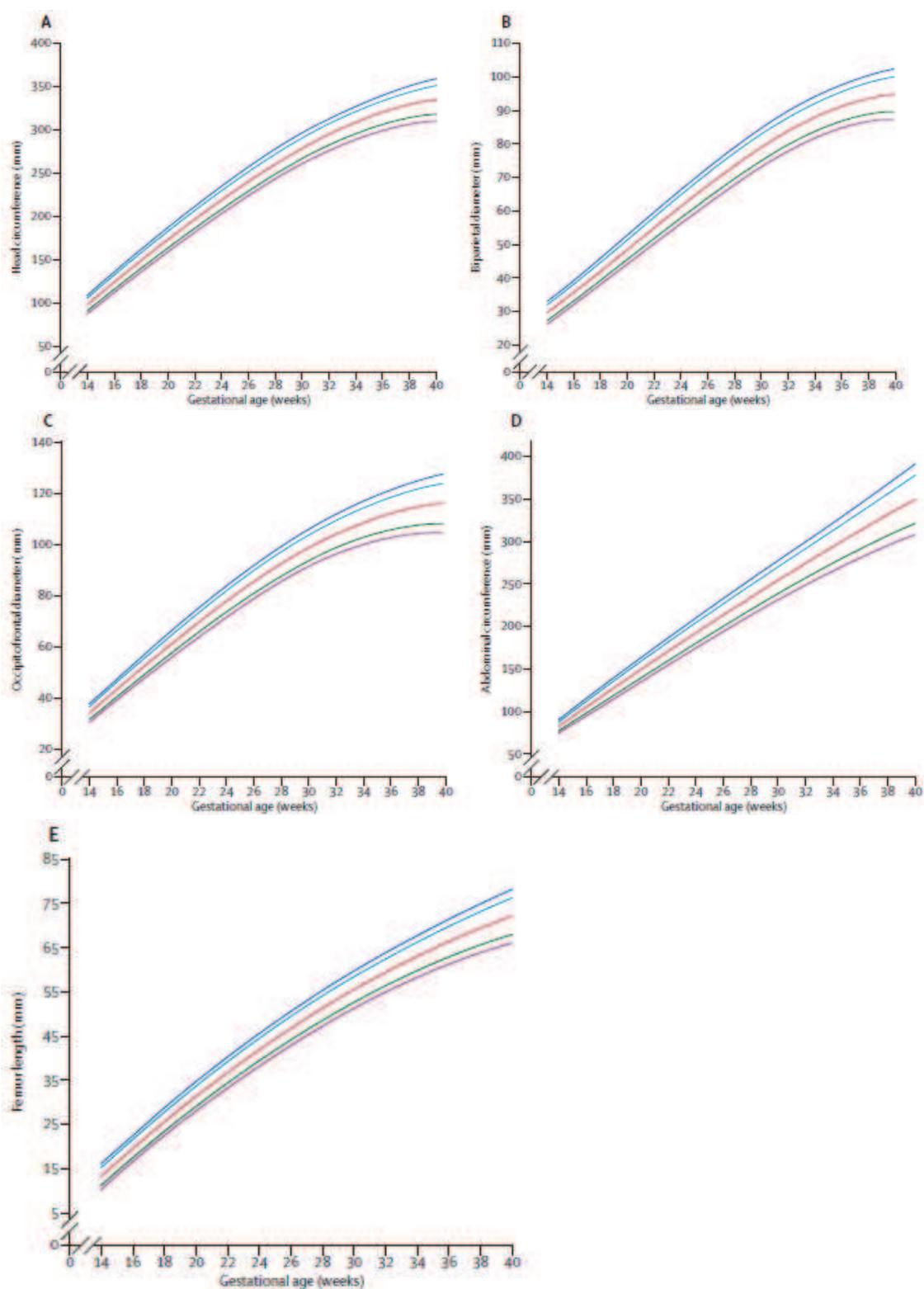
21. Gaudineau A. Prévalence, facteurs de risque et morbi-mortalité materno-foetale des troubles de la croissance foetale. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42(8):895-910.
22. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2001;108(8):830-4.
23. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):258-64.
24. Flamant C, Gascoin G. Devenir précoce et prise en charge néonatale du nouveau-né petit pour l'âge gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42(8):985-95.
25. Gascoin G, Flamant C. Conséquences à long terme des enfants nés dans un contexte de retard de croissance intra-utérin et/ou petits pour l'âge gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42(8):911-20.
26. Phan Duy A, El Khabbaz F, Renolleau C, Aberchich J, Heneau A, Pham H, et al. Retard de croissance intra-utérin et cerveau en développement. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2013;20(9):1034-8.
27. Albouy-Llaty M, Thiebaugeorges O, Goua V, Magnin G, Schweitzer M, Forhan A, et al. Influence of fetal and parental factors on intrauterine growth measurements: results of the EDEN mother-child cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(6):673-80.
28. 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. *The Lancet.* 2014;384(9946):869-79.
29. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):28.e1-28.e8.

30. Goichot B, Meyer N. GUIDE DE LECTURE CRITIQUE D'UN ARTICLE MEDICAL ORIGINAL (LCA). Faculté de médecine de Strasbourg; 2011.
31. Eskenazi B, Bradman A, Finkton D, Purwar M, Noble JA, Pang R, et al. A rapid questionnaire assessment of environmental exposures to pregnant women in the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120 Suppl 2:129-38, v.
32. Villar J, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Knight HE, Ruyan P, et al. The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2013;120 Suppl 2:9-26, v.
33. Villar J, Papageorghiou AT, Pang R, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Barros FC, et al. The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):781-92.
34. Bukowski R, Uchida T, Smith GCS, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, et al. Individualized norms of optimal fetal growth: fetal growth potential. *Obstet Gynecol.* 2008;111(5):1065-76.
35. Gardosi J. Fetal growth and ethnic variation. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):773-4.
36. Villar J, Altman DG, Victora CG, Bhutta ZA, Ohuma EO, Kennedy SH, et al. Fetal growth and ethnic variation--authors' reply. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(10):774-5.
37. Carberry AE, Gordon A, Bond DM, Hyett J, Raynes-Greenow CH, Jeffery HE. Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5:CD008549.
38. 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.* 2006;194(4):1042-9.
39. Hutcheon J, Zhang X, Cnattingius S, Kramer M, Platt R. Customised birthweight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 oct 2008;115(11):1397-404.
40. Seeds JW, Peng T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? *Am J Obstet Gynecol.* avr 1998;178(4):658-69.
41. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2013;208(4):290.e1-6.

# ANNEXES

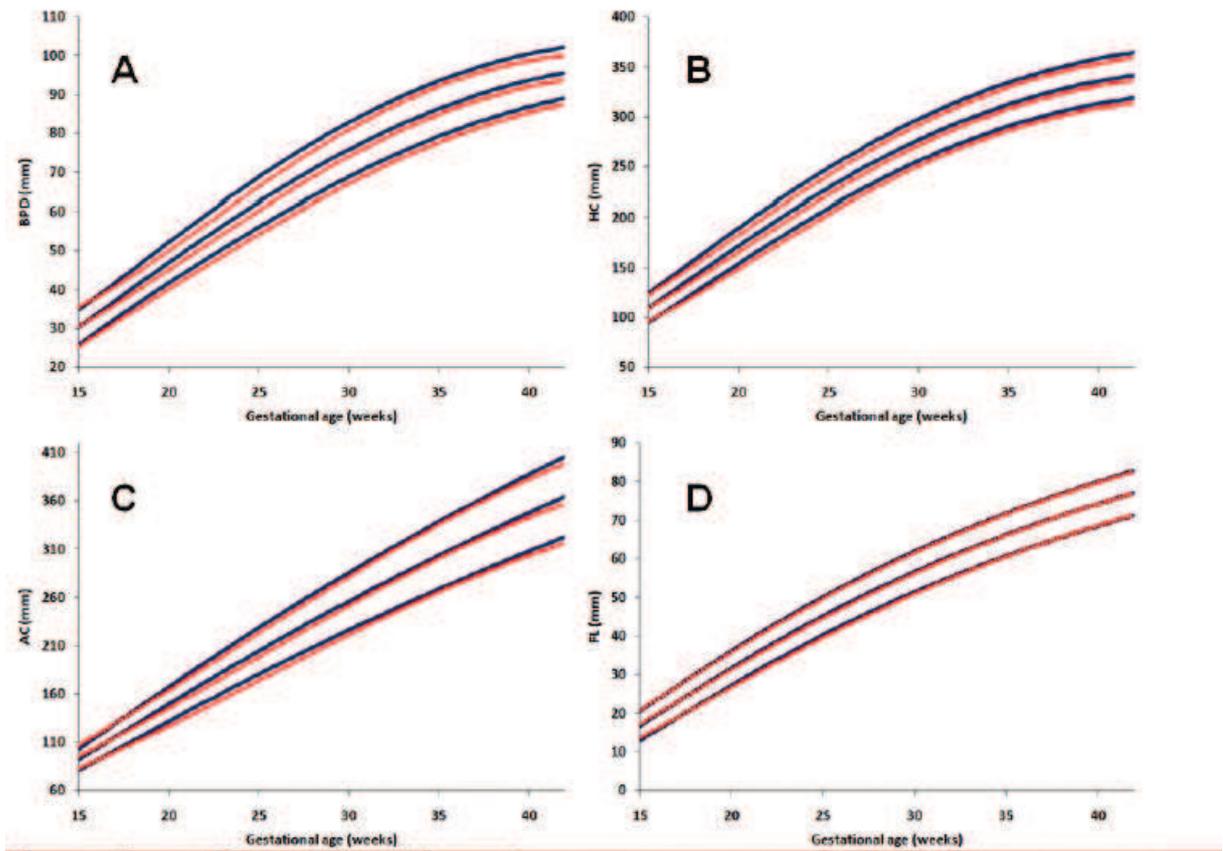
**ANNEXE I: Courbes *in utero* construites à partir des mesures de l'étude INTERGROWTH-21st.**



3e, 10e, 50e, 90e et 97e percentiles

A. PC, B. BIP, C. diamètre occipito-frontal, D. PA, E. LF

## ANNEXE II : Influence du sexe fœtal sur les différents paramètres biométriques



Comparaison des 3<sup>e</sup>, 50<sup>e</sup> et 97<sup>e</sup> percentiles des différents paramètres biométriques entre les fœtus masculins et féminins au cours de la grossesse. Les données sont présentées pour les fœtus masculins (lignes bleues) et les fœtus féminins (lignes rouges).

A. BIP B. PC C. PA D. LF.

Melamed et al. Fetal Sex and Intrauterine Growth Patterns, J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med, 2013.

## RESUME :

Le retard de croissance intra-utérin est une complication touchant près de 9% des grossesses et de nombreuses complications fœtales et néonatales sont liées à celui-ci. Les biométries fœtales réalisées lors des échographies obstétricales sont aujourd'hui le moyen le plus fiable de le dépister. Cependant, il n'existe pas de gold standard : de nombreuses courbes de croissance fœtale sont disponibles et il existe une grande hétérogénéité méthodologique dans la construction de ces courbes.

L'objectif de ce travail était de faire le point sur ces différentes courbes disponibles et leurs applications. Une revue de la littérature a permis de sélectionner trois articles permettant d'étudier les avantages et inconvénients de chaque type de courbe.

Nous avons pu étudier trois types de courbes : les courbes de poids de naissance, les courbes in utero, recommandées en échographie de dépistage et les courbes ajustées individuelles, recommandées en échographie diagnostique. Les seuils en-dessous desquels les enfants sont considérés petits pour l'âge gestationnel sont donc variables. Ceci a un impact sur le diagnostic de ces enfants, qui sont considérés comme ayant un poids inférieur au dixième percentile selon certaines courbes et comme ayant un poids normal selon d'autres courbes.

Bien qu'il soit démontré que les courbes de poids de naissance ne soient plus pertinentes dans le dépistage des retards de croissance intra-utérin, il existe encore trop peu d'études permettant de comparer les courbes in utero aux courbes ajustées individuelles. Cependant, la taille et le poids de la mère, sa parité ainsi que le sexe du fœtus ont un impact sur la croissance de ce dernier.

MOTS-CLES : Retard de croissance intra-utérin – Dépistage – Poids fœtal