

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1657

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Camille POUJADE

Le jeudi 7 novembre 2019

COMPARAISON DES COURBES INTERGROWTH-21st et INDIVIDUALISÉE
DANS LA PREDICTION DE LA MORBI-MORTALITÉ
DES NOUVEAU-NÉS À TERME PETITS POUR L'ÂGE GESTATIONNEL
ISSUS DE GROSSESSE À BAS RISQUE

Directrice de thèse : Madame le Docteur Béatrice GUYARD-BOILEAU

JURY

Monsieur le Professeur Olivier PARANT	Président
Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIERE	Assesseur
Madame le Professeur Vanina BONGARD	Assesseur
Madame le Docteur Béatrice GUYARD-BOILEAU	Assesseur
Madame le Docteur Odile DICKY	Suppléant
Madame le Docteur Louise PARET-PERINELLI	Membre Invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur MURAT
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques
Professeur JOFFRE Francis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		P.U. - P.H. 2 ^{ème} classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédéric	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie		
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation		
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie		
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale		
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		
		P.U. Médecine générale	
		M. MESTHÉ Pierre	
		M. OUSTRIC Stéphane	
		Professeur Associé Médecine générale	
		M. ABITTEBOUL Yves	
		M. POUTRAIN Jean-Christophe	
		Professeur Associé en Neurologie	
		Mme PAVY-LE TRAON Anne	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre
M. STILLMUNKES André

Professeur Associé en Pédiatrie

Mme CLAUDET Isabelle

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

Monsieur le Professeur Olivier PARANT

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Gynécologue Obstétricien

Nous te remercions d'avoir accepté de présider ce jury de thèse.

Je te remercie pour ces cinq années de formation à tes côtés
et pour tout ce que tu as pu m'enseigner, autant en obstétrique qu'au bloc opératoire,
et sur le plan théorique que pratique.

Merci pour ta disponibilité et ta sympathie.

Je suis heureuse de poursuivre ma formation dans ton service.

Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIÈRE

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Gynécologue Obstétricien

Nous te remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Je te remercie pour tout ce que tu m'as enseigné en échographie,

Et pour l'ampleur de tes connaissances théoriques qui nous éclairent en staff chaque matin.

J'admire ton calme en toutes circonstances, ton originalité et ton humour.

Je suis heureuse de continuer à apprendre grâce à toi.

Madame le Professeur Vanina BONGARD

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Épidémiologiste

Vous nous faites l'honneur d'avoir accepté de juger cette thèse,

et nous vous en remercions.

Vos connaissances précieuses dans le domaine de l'épidémiologie vont nous permettre

d'apporter un œil critique à ce travail, et ainsi d'enrichir nos connaissances.

Je vous remercie d'avoir décliné certaines invitations

pour être présente le jour de ma soutenance.

Veillez trouver ici, Madame le Professeur, l'expression de ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Béatrice GUYARD-BOILEAU

Praticien Hospitalier

Gynécologue Obstétricien

Je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail.

J'ai adoré travailler à tes côtés.

Merci pour ta bonne humeur, ta disponibilité, ta patience, ton accueil,

et ta bienveillance à mon égard.

J'admire ton parcours,

tout ton savoir et la façon que tu as de le transmettre,

à la fois dans l'enseignement, et aux patientes.

Je suis heureuse de continuer à travailler à tes côtés.

Madame le Docteur Odile DICKY

Praticien Hospitalier

Pédiatre

Néonatalogiste

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse.

Je vous remercie de nous apporter vos connaissances en pédiatrie,
et plus précisément en néonatalogie, pour juger mon travail.

Votre présence à une grande importance dans ce jury
Puisque votre discipline est dans la continuité de celle de l'obstétrique.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Madame le Docteur Louise PARET-PERINELLI

Chef de Clinique

Gynécologue Obstétricien

Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse.

Merci de t'être rendue aussi disponible pour en réaliser les statistiques.

Merci pour ta disponibilité et la qualité de ton travail,

ta patience, ta gentillesse, ton humilité,

tout ce que tu as fait pour moi,

et tout ce que tu m'as appris depuis mon premier semestre d'internat.

Je suis heureuse de continuer à travailler à tes côtés.

Madame le Docteur Marion GROUSSOLLES

Praticien Hospitalier

Gynécologue Obstétricien

Je te remercie de m'avoir donné l'idée de ce sujet de thèse.

Merci pour ce super semestre en échographie

où j'ai beaucoup apprécié le fait de travailler avec toi.

Merci pour ta rigueur, la clarté de tes explications,
et tout ce que tu as pu m'enseigner depuis le début de mon internat.

Merci pour mes deux semestres aux grossesses pathos,

Merci à tous les seniors de la maternité pour tout ce que vous m'avez enseigné, en stage, en cours ou en garde.

Je remercie Mika pour m'avoir rebaptisée « castor Poujade » car je ne sais toujours pas pourquoi, merci pour ta gentillesse incommensurable et ta patiente à toute épreuve,

À Anita, j'ai adoré les petits bouts de semestre où on a travaillé ensemble ! Merci pour tes explications claires sur la physiologie du RCF,

À Laure, merci pour ta sympathie, ton efficacité, ta clairvoyance en obstétrique et en échographie,

À Virginie, de Auch à PDV, merci pour nos gardes épiques qui sont trop cool avec toi,

À Christelle, pour avoir été la super chef de clinique de mon premier semestre de grossesse, gentille et rassurante,

À Édith pour les formations de simu aussi top,

À Sikiyah pour tes « oh yeah » et ta bonne humeur constante,

Aux anciens, partis vers d'autres horizons, Émilie B, Amanda (merci pour cet excellent cours sur l'histoire des accouchements au DU de MTO), Agnès Cabri, Marion V, Christine L, Marie-Charlotte G, Claire M...

Et aussi aux anesthésistes, Adeline, Etienne, Marie, Elsa... parce que vous êtes super sympas et j'adore bosser avec vous.

À toute l'équipe des pédiatres, merci Cécile pour tes conseils en pédiatrie pour cette thèse, c'est génial de t'avoir retrouvée depuis Montpellier.

Merci aux « filles du PMSI » pour leur gentillesse et leur efficacité, merci beaucoup pour cette super base de données qui est à l'origine de cette thèse. Vous faites un super travail.

Merci à toutes les sages-femmes de PDV pour ces journées et ces nuits ensemble et toutes les choses incroyables qu'il nous arrive. C'est toujours un plaisir de travailler avec chacune d'entre vous.

Merci aux secrétaires, Virginie pour les dossiers papiers grâce auxquels j'ai pu compléter mon recueil de données, et Elodie pour toute ton aide notamment pour constituer mon dossier pour Tahiti en exprès.

Merci à mes co-internes des grossesses,

Mes co-internes de promo adorés,

Merci pour ce premier semestre de folie, agrémenté de soirées ballonnets et de consultations délocalisées. Merci à Sophie, pour nous avoir appris les bases de « comment être interne » et montré l'exemple.

À Kelig pour cette côte de bœuf plus grosse que nous à Bordeaux, à Clélia pour tous les trajets « ranguel-purpan » sur un air de radio-nova, et à Camille Eych' pour ton grand soutien dans ces moments de galère en urologie, et pour nous avoir prêté ton appart à Marseille !

À ma copine Oriane, pour me faire autant marrer avec tes histoires, et pour tous nos excellents moments passés ensemble en stage et en dehors.

Un grand Merci à « mon Pierre » pour m'avoir supportée pendant nos 2 années de vie commune, quel plaisir d'avoir travaillé avec toi, et surtout que ça continue !! Merci pour tous ces moments mythiques de fin de soirée, ton hébergement, les fringues que tu m'as prêtées, et la collection de photos de toi en train de dormir que j'ai dans mon ordinateur.

Merci aussi pour ce neuvième semestre en tant que de « vieille des grossesses »,
À mes chers petits co-internes Tiffany, Carlo et Diane, et à Florence la « co-vieille des grossesses » pour ce semestre historique de disparition des ballonnets du soir, qui n'aurait pas été pareil sans vous !! Merci à Cécile la « fille avec la coupe un peu rock » pour avoir toujours ce gros smile communicatif, merci pour ce semestre (faut qu'on aille boire des coups !!!).

À tous les autres co-internes,

« Les vieux » qui sont maintenant devenus des chefs,
Merci à Fanny, pour ta sympathie, ta bonne humeur, et tes conseils dans tous mes choix de stages de mon internat, et même avant, et même après ! À Macha pour ce semestre aux GP où j'ai adoré travailler avec toi, et à Clem parce que « Saint-Joseph power ! ». À Héroïse pour passer Beyoncé en soirée. À Marine parce-que « comme dirait Valérie Trierweiler, merci pour ce moment ». À Nelly pour mes premières spatules !
Merci aussi à Flora, Anaïs, Juliette, Charlotte, Rémi, Ludwig, Cécile ... pour m'avoir sortie de la galère quand j'étais interne en 3 !

Et aussi « les jeunes »,
À Aurianne pour tous les semestres ensemble où j'ai vraiment trop aimé que tu sois ma co-interne, et à Yvonne pour les litres de cafés que tu m'as payé au relais H !
Merci à Aurélie, Margaux, Blandine, Lucyle, Clothilde, Anne-Sophie, Lola, Emmeline, Léa, Anna, Virginie, Camille, Lydie, Maeva, Anaïs, Mathilda, Thomas, Ninon, Mathilde... et tous les autres co-internes pour tous les moments avec vous en garde, en cours de DES... Au plaisir de vous retrouver en garde, ou ailleurs !

Aux Gygy's med... parce-que c'est le bonheur quand on est de garde avec vous !
Merci d'être toutes aussi sympa et efficaces, Mona, Marion, Melissa, Mélanie, Alice, Camille, Claire, Caroline, Aurélie...

Aux copains de Ranguel,

Merci à tous ces bons moments partagés ensemble, depuis Ranguel : la salle télé, le réfectoire et le canard pommes dauphines du dimanche, les berbeucs piscine, la guerre pour la machine à laver et les ateliers peinture... Merci pour toutes ces soirées terminées au Shanghai (RIP...) ou ailleurs. Merci pour tous ces verres en ville qu'on continue de partager ensemble, et toutes ces soirées chez les uns et les autres.

À Alia pour ton sourire communicatif. Merci pour cette gifle mythique. Je me sens privilégiée d'avoir pu personnellement assister à la scène. Merci à Giles d'avoir prêté sa joue pour l'occasion.

À Thomas pour sa bonne humeur, et à Conchita Voorst aussi. Tu es vraiment quelqu'un que j'apprécie beaucoup, je crois que je ne te le dis pas assez.

À Mel pour tous ces moments partagés, à Ranguel, à Auch et à la rue d'Aubuisson. Merci pour ta générosité. À Camo pour tes talents de cuisinière ! Merci à toi et aussi à Guigui et Sophie, pour votre accueil quand je n'avais pas d'appart à Toulouse.

À Thiba et Numault pour les soirées sur vos terrasses ! Merci aussi Thibault et Clémence pour l'initiation à l'escalade. À Amaury et Éline pour votre gentillesse.

Et les pièces rapportées : À Flofloche ! Merci d'être aussi drôle et sympa, j'adore passer du temps avec toi.

À Adrien, Florian, Clem, Steph, Charlotte, et tous les autres....

À tous les gens d'Auch,

Merci à Mme Lejeune, Céline, Virginie et à Laurent pour mes premiers pas en salle de naissance et au bloc opératoire.

Smail je te remercie pour l'ampleur de tout ce que tu as pu m'apprendre en chirurgie. Au plaisir de réopérer avec toi ! Merci aussi à Thierry pour les hernies et Tovo pour ce stage.

Merci à toutes les sages-femmes, infirmières, secrétaires et toute l'équipe du bloc du « CHU d'Auch », en particulier mes mamans, Chacha et Annick, et Patrick merci pour m'avoir repeinte de la tête aux pieds le jour de mon départ !

Merci à tous les autres copains d'Auch 1, que de souvenirs dans cet internat... toutes ces après-midi piscine, et toutes ces soirées mythiques, la soirée lessive, le mariage, la barre de pôle dance, tous ces déguisements, le hamburGERS... Camille, Joris, Hélène, Lolo, Yann, Jerem, Amine, Fabien, Sylvain ... merci.

Merci à Auch de m'avoir permis de rencontrer ma Clémence, tellement de souvenirs avec toi, ces consultations géniales. Merci à « Laurie ta meilleure amie », au petit garçon qui a mangé ta pomme, au hachis/riz interdit pas la dame de la cantine, et aux litres de manugel. Tu me fais trop marrer, t'es géniale. Je t'adore.

Merci à ma petite Marie Toupi, pour ton potager et ta verveine. Merci pour tous ces super moments de mamies partagés avec toi, le marché, les tisanes, les pâtes alphabet.

Merci à Marine, Audrey, Estelle, Juju, mimi-croco et Clémence pour nos restos réguliers, conviviaux et si drôles. À nos vacances loose à San Sebastian, et nos vacances winneuses au bassin d'Arcachon ! Trop de bons souvenirs.

Aux copines de Auch 2, merci à Mumu, Popo, Anna, Marion, pour nos virées toulousaines entre filles, à boire des coups et manger beaucoup trop tout en refaisant le monde. J'adore ces moments, il faut qu'on remette ça au plus vite !

À ma Jojo, un grand merci d'être là depuis la P1. Merci d'avoir choisi l'internat de Toulouse qui nous a permis de nous rapprocher. A présent ton amitié est indispensable pour moi. Merci à ton Yannick de veiller sur toi. Tu es fabuleuse, je t'adore.

À ce semestre à l'oncopole,

Merci à tous les chirurgiens de l'équipe, notamment Eva et Charlotte pour ce que vous m'avez enseigné en sénologie, et Alejandra ma tutrice pour l'oncologie pelvienne.

Merci à Justine, la super chef de clinique de ce semestre.

Merci à toutes l'équipe de co-internes pour ce semestre de folie, Bassem, Carlos, Lucyle, Oriane, Pierre et Clélia, et merci aussi à toute l'équipe infirmière... Jordane, Sybille, Frank, Marion, Kari... qu'est-ce qu'on a pu se marrer !

À mon semestre en Polynésie,

Maururu roa à tout le Fenua, à tous les polynésiens, à leur altruisme, à leur gentillesse...

Merci à toute l'équipe des médecin, sages-femmes, infirmières du Taaone.

A mes super colloqs du lotus of love, Mélanie, Franck, Matthieu, Antoine, Clément, Alex... merci pour tous ces moments passés ensemble que je ne suis pas près d'oublier, sur terre ou sous l'eau, merci pour tous les voyages sur les îles, tous ces repas, les fêtes, les roulottes, les pancartes et les colliers à l'aéroport...

Merci à Solenne pour la belle personne que tu es, j'ai trop hâte de te retrouver. À tous les copains taotes, et tous les copains popa...

À cette douce vie pendant ce merveilleux semestre.

À mon semestre à Récamier,

Merci à Yann pour être aussi cool et confiant au bloc, à Martin pour m'avoir enseigné la chirurgie et la chanson française, À Fabien pour ta rigueur et ton savoir « pubmedien », à Gégé pour ton efficacité légendaire. Paul, merci beaucoup pour ta bienveillance pendant ce semestre. Merci à toute l'équipe infirmière du service et surtout du bloc, mention spéciale à Olivier, Delphine et Anne, parce que comme l'a dit Yann « ce bar russe, c'était une très mauvaise idée ».

À mon semestre en échographie,

Merci à ce super semestre plein de bonne humeur et de petits canards.

Merci à Agnès pour ta sympathie, et ton côté fun, j'adore vraiment travailler avec toi, merci pour les Tarniers en garde ! et à Hélène pour ce semestre, et pour ta classe en toutes circonstances.

Merci aux sages-femmes pour leur patience et pour nous avoir appris tant de choses, et aux secrétaires, pour leur sympathie et leur efficacité !

Merci à la super équipe de co-internes de ce semestre parfait ! Marie, Nina, Sam, Aurianne, Pierre, merci pour les rigolades ! Nina mon informaticienne en chef un grand merci pour tous ces conseils excel, word, zotero... je ne sais pas comment j'aurais fait sans toi !

À l'équipe de Sarrus,

BIG MERCI pour ce super semestre, votre confiance, et votre pédagogie !

Sincèrement merci Marc pour m'avoir fait autant confiance en chirurgie et en obstétrique, j'espère que je vais trouver Marc-Dominique à Raivave !

Merci à Jérôme pour tous ces blocs, pour ton énergie débordante et tes super expressions parce que « vous savez, on n'est pas des poissons a un moment donné va bien falloir respirer »,

À Nathalie pour ta patience en écho et pour avoir développé mon sens clinique en salle de naissance (« arrête avec ton échographe ! »),

À Marie-Hélène pour ces super journées d'obstétrique parce qu'avec toi les gardes sont toujours mouvementées,

À Éric pour mes premières césas en autonomie,

À Marie Mas pour ta bonne humeur permanente et ton sourire constant,

À Marie C, qui défie les lois du temps en consultation, pour ta sympathie et ton efficacité! Olivier, un grand plaisir d'avoir été ton poignet gauche ! Merci pour les infos postprandiales farfelues,

À Caro je suis contente de t'avoir retrouvée pour ce semestre, merci pour ta sympathie et ton humour, et toutes ces situations avec toi en salle de naissance dont j'ai tiré enseignement.

À Anne, quel plaisir de t'avoir retrouvée depuis le Taaone, discuter avec toi m'a refait voyager,

À Marie V et Claire, merci pour les moments café conviviaux,

À Alexandra, la super co-interne super maman super sympa même si elle ne dort jamais, merci pour les bons petits papotages du semestre, je te souhaite une bonne continuation,

À la super équipe de secrétaires, d'infirmières, de sages-femmes, puéricultrices...

Merci à mes copains de l'externat,

À Benjamin, mon Titidou, le meilleur des meilleurs amis, mon jumeau. Merci pour ces centaines de milliers d'heures passées ensemble, j'adore tellement passer du temps avec toi, je n'en suis jamais rassasiée. Merci pour tous ces voyages, ces fêtes, ces repas, cette cohabitation, ces milliards de SMS, ces soirées télé... Merci pour toutes ces heures passées à réviser comme des malades, à se soutenir mutuellement pour ce concours de maboul de l'ECN. Je n'aurais jamais réussi sans ton soutien et je t'en suis extrêmement reconnaissante. Merci à ton Ralouf de veiller sur toi, et à ta maman que j'apprécie énormément. Je t'aime fort !

À Florine, merci pour tous ces moments de complicité pendant toutes ces années d'externat. Tous les voyages, les ferias de Béziers, les fous rires, les repas chez l'une chez l'autre. Je regrette que nous ne passions plus autant de temps ensemble maintenant. Tu me manques beaucoup.

À Paddy, merci pour la musique en manade ou dans toutes les autres multiples soirées, merci pour les sous-colles secrètes avec Benjamin, et les pré-exam au Panama, qui nous ont permis de valider tous nos partiels.

À Martin, le skieur nageur, merci pour toutes ces moments drôles à tes côtés, toutes les soirées que tu sais si bien animer. Merci pour le ski médecine, les rocks endiablés, la sambuca et les pâtes au foie gras. Pas merci pour le coup de la jambe dans tes remerciements de thèse, alors je précise ici qu'un beau matin d'externat tu as massé une dame qui était décédée depuis plusieurs heures. Et aussi, bravo pour le pouls pénien.

À Stouph, ma voisine d'en dessous, merci pour toutes les fêtes chez tes parents, tous les moments partagés. Merci pour ces cous-colles productives, à se nourrir de pasta-box ! J'adore te retrouver, et que ce soit comme si on s'était quittées la veille. J'espère qu'on aura l'occasion de se voir plus à ton retour à Montpellier.

Anne-Sophie, ma co-externe préférée, merci pour tous ces stages en D4 qui n'auraient pas eu le même sens sans toi : madame tortue, tous ces TR, les observations médicales interminables en médecine A, grille-pain le cowboy, la médecine vasculaire, et surtout dada love... et j'en passe !

À la bande de la triloc, merci pour ces brunchs d'anthologie.

Momie, merci pour la soirée dans l'église de Pommerol qu'on n'oubliera jamais, et les fous rires qui n'en découlent rien que d'y repenser !

Saskiou, merci pour ta gentillesse, ton écoute, ton côté maternel et réconfortant. Je n'oublierai pas le thé avec les os. Avec Baptiste et maintenant la petite Eve, vous êtes une magnifique petite famille ! Merci pour votre accueil à Paris, il faut que je vienne plus souvent.

Mathou, merci pour cette saint Valentin à Cahors, malgré la pluie et le boulot !

Florian merci pour ces super moments partagés ensemble autour d'aligot saucisse, de barbeucs, de gâteau à la broche et autres délices Aveyronnais ! Notamment ce super séjour chez toi ! Merci de m'avoir fait découvrir la musique classique.

Denis et Borja pour leur bonne humeur communicative, merci pour les anniversaires à Gignac !

Carole merci pour ta sympathie et les aprèm piscine chez tes parents, Antonin pour cette flammenkuche improbable aux 3 brasseurs de Papeete...

Nico, parce qu'on se suit depuis le début, numéro 45 et 47, dommage qu'on ne se voit pas plus sur Toulouse.

Karine, merci pour ton énergie infatigable en soirée, et les danses jusqu'au bout de la night !

Agathe, merci pour ces vacances en Thaïlande. France et Laure, le club des minimoys, merci pour tous ces moments partagés ensemble, en P2 et après.

Merci Laura pour les révisions en P1 dans nos studios minuscules, et les étés au milieu des cartons à la pharmacie de la corniche, que de fou-rires !

Merci à ma famille,

À ma maman chérie, « ma petite Mou », il n'y a pas assez de mots pour te dire à quel point je te remercie pour tout ce que tu as fait pour moi depuis le début de mes études et de ma vie. Merci de toujours avoir été là, de m'avoir toujours soutenue quoi que je décide, d'avoir toujours volé à mon secours quand ça n'allait pas, de m'avoir toujours épaulée dans les moments les plus stressants, sans ne jamais laisser paraître que tu l'étais autant que moi. Tu es la meilleure du monde, je t'aime.

À mon papa chéri, je te remercie de m'avoir transmis le virus de la médecine, et de m'avoir dit un jour « si j'avais dû faire une spécialité, j'aurais fait gynéco ». Merci d'être aussi fier de moi, sache que je suis aussi la plus fière que tu sois mon père. Merci d'être aussi gentil, et drôle malgré toi. Je promets de toujours essayer d'être un aussi bon médecin que toi. Tu es le meilleur du monde, je t'aime.

À ma grande sœur Lolo, merci de veiller sur moi de là-haut. Je ne sais pas exactement où tu es mais je suis sûre que tu dois raconter à tout le monde que « ta petite sœur elle va devenir docteur !! ».

À « ma reine » adorée, ma petite fée, merci pour tout le bonheur que tu m'apportes depuis toujours, et aussi les livres Disney, le petit navire, la purée-knacki, et le permis de conduire que je n'aurais jamais réussi sans toi.

À mon tonton César, merci pour tous les bons (petits) plats qui ont permis de nourrir mon cerveau pour arriver jusque-là. Merci de m'avoir proposé 50 fois de « me faire un mot » pour ne pas que je retourne travailler le lundi, quand tu voulais que je reste plus longtemps à Sète.

À Élise, ma cousine chérie, merci pour tous les moments passés ensembles depuis les cabanes sous le lit. Par contre je ne te remercie pas pour les cheveux des Barbies, ils n'ont jamais repoussé ! Merci pour ces centaines de fou-rire, il n'y a qu'avec toi que je suis en mesure d'expulser mes lentilles avec une telle vigueur. Merci à toi et aussi Jean-Luc pour toutes ces soirées simples « salade-verre de rosé ». Merci pour tout cet amour fraternel que tu m'apportes. Tu es tellement précieuse pour moi.

À mon grand cousin Will, mon « préféré de la famille », merci d'avoir failli voler un costume Hugo Boss le jour où tu as su que j'avais réussi le concours de P1. Merci pour nos vacances à Madagascar que je n'oublierai jamais. Merci pour la crêpe (RIP...) au mont saint Michel. Merci aussi à Marine pour notre escapade bretonne qui a permis de me transformer en fusée, alors que je ne savais même pas faire de vélo ! Merci pour toutes les vacances d'été à vos côtés !

Merci à mes neveux et nièces, Salomé, Simon et Roman. Et à Clara, mon mini-moi, merci d'être aussi attentionnée envers moi et tout le monde. Tu es formidable, ne change pas.

À ma tatie Jeannine et mon tonton Bernard, merci pour les après-midis piscine et les tartes au chocolat !

À Christel, merci à toi et aussi à Léa et Fabien pour ces super vacances passées à Grenoble. Et aussi à Éric pour sa sympathie et le bonheur qu'il t'apporte.

Merci à JB, Amandine, Thibault et Océane, pour ces réunions familiales ou j'aime vous retrouver.

À Pauly, merci d'avoir fait de moi une marraine fière d'un si beau petit Owen.

Merci à toi et aussi à Arnaud (désolée pour le boudin) pour nos légendaires vacances au ski. Il faut qu'on remette ça ! Merci aussi à Nico, de m'avoir fait rencontrer mon Gregggy.

À Martine... et voilà ! la boucle est bouclée ! Je suis née le jour de ta soutenance, et voilà que je soutiens aujourd'hui ! Merci pour le stage au SAMU. Et merci à Pierre et toi pour ces buffets dinatoires délicieux l'été sur votre terrasse !

Merci à Betty pour toutes nos après-midi plage avec Ramsès, et aussi à Jean Daniel pour les apéros sur le voilier.

Merci à Simone et Robert, pour tous nos voyages, et nos virées via les canaux sur le « Capricorne ». Merci à Nathalie, Olivier et Anna, les expatriés à Toulouse.

Merci à Bernard et Kelly pour nos repas sur Toulouse, je suis contente d'avoir choisi cette ville pour l'internat, ce qui m'a permis d'apprendre à vous connaître, et à papa de retrouver son cousin d'enfance.

Merci à ma belle-famille, pour votre accueil toujours chaleureux et votre gentillesse, Nicole pour nos discussions médecine, et aussi Guillaume, Florence, Garance et Gaspard.

Et les « beaux-amis », Pierre et Anne-Sophie pour ce nouvel an si drôle avec vous, Sarah, Julien pour ces super vacances à Rome, Aurélien et Jean-Arnaud car c'est toujours un plaisir de vous retrouver à Montpellier.

Et le meilleur pour la fin...

À Grégoire, mon Gregggy d'amour,

Merci pour ton soutien indispensable au quotidien,

Merci de me donner confiance en moi et de me faire rire autant,

Tu rends ma vie chaque jour un peu plus belle, je suis heureuse de la partager avec toi.

Je t'aime.

C'est dans les petits pots qu'on trouve les bons onguents

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	24
I. INTRODUCTION	25
A. DÉFINITIONS	26
1. Définitions françaises	26
2. Répartition des poids de naissance dans une population.....	27
B. MÉTHODES D'ESTIMATION DU POIDS FŒTAL	30
1. Historique des biométries fœtales.....	30
2. Recommandations actuelles	31
C. CONSTRUCTION DES COURBES DE RÉFÉRENCE	35
1. Les courbes descriptives	35
2. Les courbes ajustées	39
3. Courbe prescriptive : la courbe INTERGROWTH-21st	41
D. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des PAG	47
1. Les recommandations françaises.....	47
2. Recommandations britanniques.....	47
3. Recommandations Américaines	48
4. Recommandations Australiennes et Néozélandaises	48
II. OBJECTIFS	49
III. MATÉRIELS ET MÉTHODES	50
A. Population étudiée	50
B. Recueil de données	51
1. Base de données	51
2. Terme de naissance	51
3. Variables analysées	52
C. Groupes comparés	53
D. Critères de jugement	54
1. Critère de jugement principal	54
2. Critère de jugement secondaire	55
E. Analyses statistiques	56
IV. RÉSULTATS	57
A. Caractéristiques de la population	58
1. Caractéristiques générales.....	58
2. Effectifs des PAG selon les courbes	61
B. Morbi-mortalité des PAG sévères (< 3° percentile)	63
1. Morbi-mortalité au sein des groupes.....	63
2. Comparaison des groupes en termes de morbi-mortalité.....	66
C. Morbi-mortalité périnatale des PAG non sévères (3-10°percentile)	71
1. Morbi-mortalité périnatale au sein des groupes	71
2. Comparaison des groupes en termes de morbi-mortalité périnatale	74

V. DISCUSSION.....	79
A. Principaux résultats de notre étude	79
1. Effectifs des PAG en fonction des courbes	79
2. Morbi-mortalité en fonction des courbes.....	79
B. Discussion du Matériel et Méthodes : Forces et limites	82
1. Choix de la population	82
2. Choix des critères de jugement.....	84
3. Choix des courbes	86
C. Comparaison de nos résultats à ceux de la littérature : les courbes.....	89
1. Effectifs des PAG en fonction des courbes	89
2. Comparaison des courbes généralisées.....	91
3. Morbi-mortalité des PAG dans la littérature	92
VI. CONCLUSION	97
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	98
VIII. ANNEXES.....	104
Annexe 1 : Le score d'Apgar	105
Annexe 2 : Représentation graphique de la comparaison de 3 courbes généralisées d'estimation de poids fœtal (INTERGROWTH-21st, Hadlock et CFEF) selon le 3°, 50° et 97° percentile, de 25 à 38 SA.....	106
Annexe 3 : Représentation graphique de la comparaison de 2 courbes généralisées d'estimation de poids fœtal (INTERGROWTH-21st et Hadlock) selon le 3°, 10°, 50° et 97° percentile de 25 à 41SA	107
Annexe 4 : Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des PAG.....	108
Annexe 5 : Construction de la formule d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH-21st.....	115

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologists
AG : Âge gestationnel
BIP : Diamètre bi-pariétal
CHU : Centre hospitalier universitaire
CPAP : Continue positive airway pressure = ventilation en pression positive continue
CJP : Critère de jugement principal
CJS : Critère de jugement secondaire
CNEOF : Conférence nationale de l'échographie obstétricale de France
CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens de France
CPDPN : Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DDR : Date des dernières règles
DS : Déviation standard
EPF : Estimation de poids fœtal
EPOPé : Épidémiologie périnatale obstétricale et pédiatrique
HAS : Haute autorité de santé
HTA : Hypertension artérielle
HRP : Hématome rétro-placentaire
HU : Hauteur utérine
IC : Intervalle de confiance
IMC : Indice de masse corporelle
IMG : Interruption médicale de grossesse
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
LF : Longueur fémorale
LLC : Longueur crânio-caudale
MFIU : Mort fœtale in-utéro
OR : Odds Ratio
PA : Périmètre abdominal
PAG : Petit pour l'âge gestationnel
PC : Périmètre crânien
RANZCOG : Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians & Gynaecologists
RCF : Rythme cardiaque fœtal
RCIU : Retard de croissance intra-utérin
RCOG : Royal College of Obstetricians & Gynaecologists
RR : Risque relatif
SA : Semaine d'aménorrhée

I. INTRODUCTION

La connaissance du poids fœtal et du poids de naissance, ainsi que leurs caractères « normaux » sont des questions importantes pour tous les parents, quotidiennement posées au cours des examens d'échographie ainsi qu'au moment de la naissance d'un enfant. D'ailleurs, la surveillance de la croissance fœtale fait partie du suivi obstétrical de chaque patiente, dans le but de dépister des anomalies : la macrosomie fœtale d'une part, et les fœtus petit pour l'âge gestationnel (PAG) d'autre part.

Parmi les fœtus PAG, on distingue ceux constitutionnellement petits, et les authentiques retards de croissance intra-utérin (RCIU). À l'exception des retards de croissance secondaires à des pathologies fœtales intrinsèques (par exemple de cause génétique par aneuploïdie ou syndrome génétique, ou infectieuse par séroconversion virale), l'étiologie du RCIU est le plus souvent une insuffisance vasculaire placentaire.

Il faut correctement identifier les PAG en anténatal, puisqu'un défaut de diagnostic pourrait conduire à la méconnaissance d'un retard de croissance intra-utérin et être à l'origine d'une issue périnatale défavorable. A l'inverse, un excès de faux positifs peut amener à des examens complémentaires excessifs pourvoyeurs d'iatrogénie et d'anxiété parentale.

Le dépistage échographique d'anomalies de la croissance fœtale repose sur des courbes d'estimation de poids fœtal. Il existe diverses courbes qui diffèrent par leurs méthodologies de construction. Le choix de la bonne courbe d'estimation de poids pour le diagnostic des PAG est capital, puis qu'au-delà de diagnostiquer les fœtus les plus petits, il est nécessaire de mettre en évidence ceux qui sont à risque d'issue défavorable.

Ainsi, nous nous sommes intéressés à la comparaison de deux courbes d'estimation de poids fœtal pour le diagnostic des enfants PAG ayant une morbi-mortalité périnatale augmentée : la courbe INTERGROWTH-21st (1) et la courbe individualisée Ego (2).

A. DÉFINITIONS

1. Définitions françaises (3)(4)

a. Nouveau-né de faible poids de naissance - Low Birth weight (LBW)

Il s'agit d'un nouveau-né avec un poids de naissance inférieur à 2500g, quel que soit l'âge gestationnel. Cette définition est indépendante de courbe de référence.

b. Petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) - Small for Gestational Age (SGA)

Fœtus ou nouveau-né avec une estimation du poids fœtal ou poids de naissance inférieur au 10^e percentile. Ils constituent un groupe hétérogène, au sein duquel 50 à 70 % des fœtus seraient constitutionnellement petits, les autres seraient d'authentiques retards de croissance.

c. Retard de croissance intra-utérin (RCIU) – Fetal / Intra-Uterine Growth Restriction / Retardation (FGR ou IUGR)

Fœtus ou nouveau-né dont le poids, en raison d'un mécanisme pathologique, n'atteint pas une valeur escomptée compte tenu de son potentiel de croissance, ou dévie de la trajectoire attendue de croissance. Ils sont PAG dans la majorité des cas, mais certains fœtus non PAG, c'est-à-dire supérieurs au 10^e percentile mais avec un authentique infléchissement de croissance sont également des RCIU.

Cette notion de « restriction » est subjective, et nécessite une interprétation qualitative, s'appuyant sur l'observation de plusieurs mesures échographiques : cassure ou arrêt de la croissance, et/ou faible poids associé à une altération du bien être fœtal (anomalies des dopplers foetaux, oligoamnios, mouvements actifs fœtaux diminués).

d. Hypotrophie fœtale

Terme hétérogène, imprécis pouvant désigner à la fois des fœtus PAG et RCIU. Ce terme ne doit plus être utilisé de nos jours.

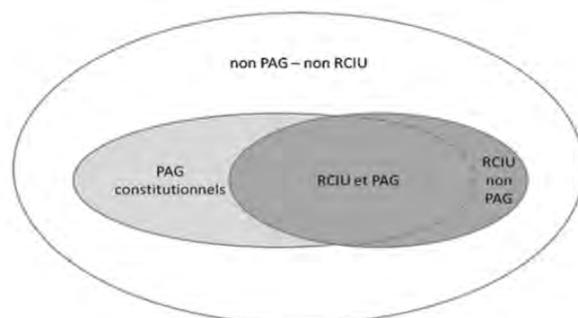


Figure 1 :
recouvrement entre PAG et RCIU (3)

2. Répartition des poids de naissance dans une population

a. La loi normale

La répartition des poids fœtaux, dans une population donnée à un âge fœtal donné, suit la loi normale également appelée loi de Gauss.

Cette loi est représentée par une courbe en cloche. Il s'agit de la loi statistique la plus répandue.

Les valeurs sont réparties uniformément et de façon symétrique autour de μ , appelé « espérance » qui correspond à la moyenne des valeurs observées.

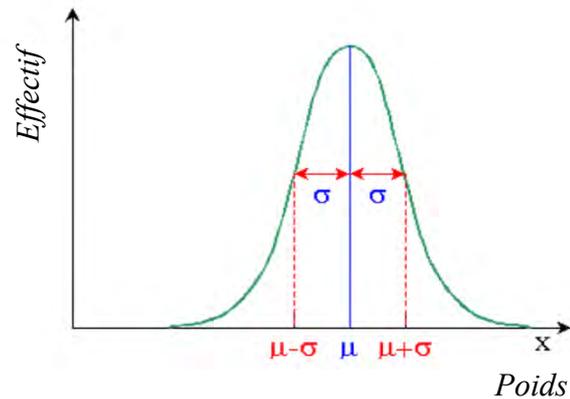
σ est « l'écart-type ». Il s'agit de la dispersion des valeurs autour de la moyenne.

50% des valeurs sont supérieures à μ , et 50% y sont inférieures.

68,3% des valeurs sont contenues entre $\mu-\sigma$ et $\mu+\sigma$.

95,4% des valeurs sont contenues entre $\mu-2\sigma$ et $\mu+2\sigma$

99,7% des valeurs sont contenues entre $\mu-3\sigma$ et $\mu+3\sigma$



Le z-score correspond au nombre de déviation standard (DS), c'est-à-dire au nombre d'écart-type par rapport à la moyenne.

b. Centile : définition

Découper une distribution normale en centiles, correspond à faire un découpage en 100 portions de sorte que chaque portion sous la courbe couvre une même surface, c'est-à-dire que chaque portion contienne 1% de la population (figure 2).

Les portions sont numérotées de gauche à droite, c'est-à-dire de la valeur la plus faible vers la valeur la plus élevée, de 1 à 99.

À gauche du premier percentile, il y a 1% des individus de la population dont les scores sont les plus faibles.

Le 10^e percentile sur la loi normale correspond approximativement à -1,28 DS.

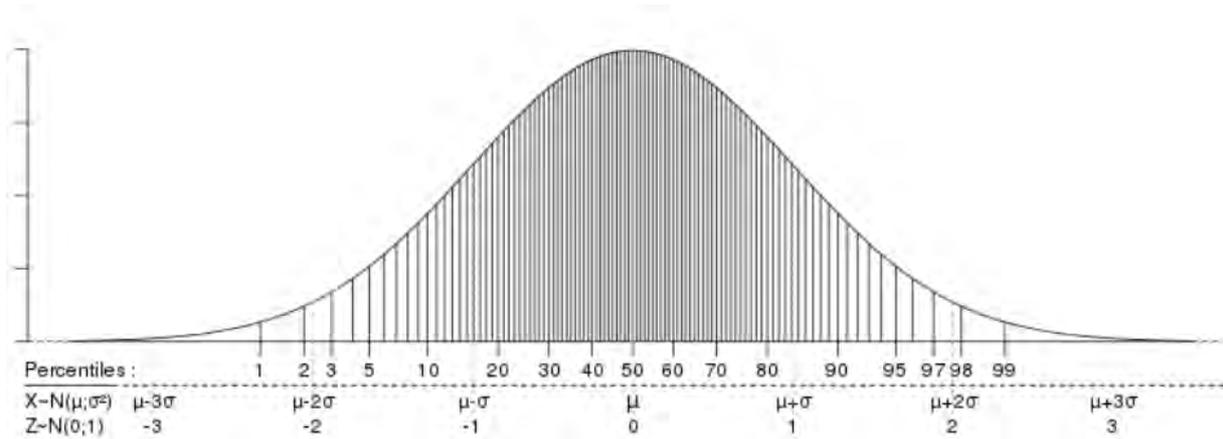


Figure 2 : Distribution normale, représentation des centiles et déviations standard (5)

Pendant la vie fœtale, la croissance d'un fœtus s'exprime en percentile.

Le seuil de 10° percentile est établi de façon arbitraire pour définir un fœtus petit pour l'âge gestationnel. Il signifie que 10% des enfants dans la population auront un poids inférieur à cette valeur de poids.

Ainsi sont créés des courbes d'estimation de poids fœtal. L'abscisse de la courbe correspond aux semaines d'aménorrhée, et l'ordonnée aux valeurs de poids. Les courbes modélisées sont celles des percentiles charnières, permettant le diagnostic de fœtus PAG ou macrosomes. (Figure 3)

En pédiatrie, le suivi de la croissance (taille) s'effectue en déviations standard. De la même façon, des courbes sont modélisées sur le carnet de santé. L'abscisse correspond à l'âge de l'enfant et l'ordonnée à sa taille en centimètres (Figure 4).

Le percentile présente un intérêt en dépistage puis qu'il met en évidence une différence de valeur par rapport à la population générale.

Les déviations standard (représentées par le Z-score) sont utiles en diagnostic pour comparer des valeurs extrêmement éloignées par rapport à la moyenne.

En effet, le premier percentile correspond à environ $-2,3$ DS. Donc deux valeurs correspondant à -3 DS et -4 DS sont différentes, mais seront toutes deux inférieures au premier percentile.

Lorsqu'une valeur est inférieure au 3° percentile, il est conseillé de parler en Z-score pour une meilleure évaluation de l'écart par rapport à la moyenne.

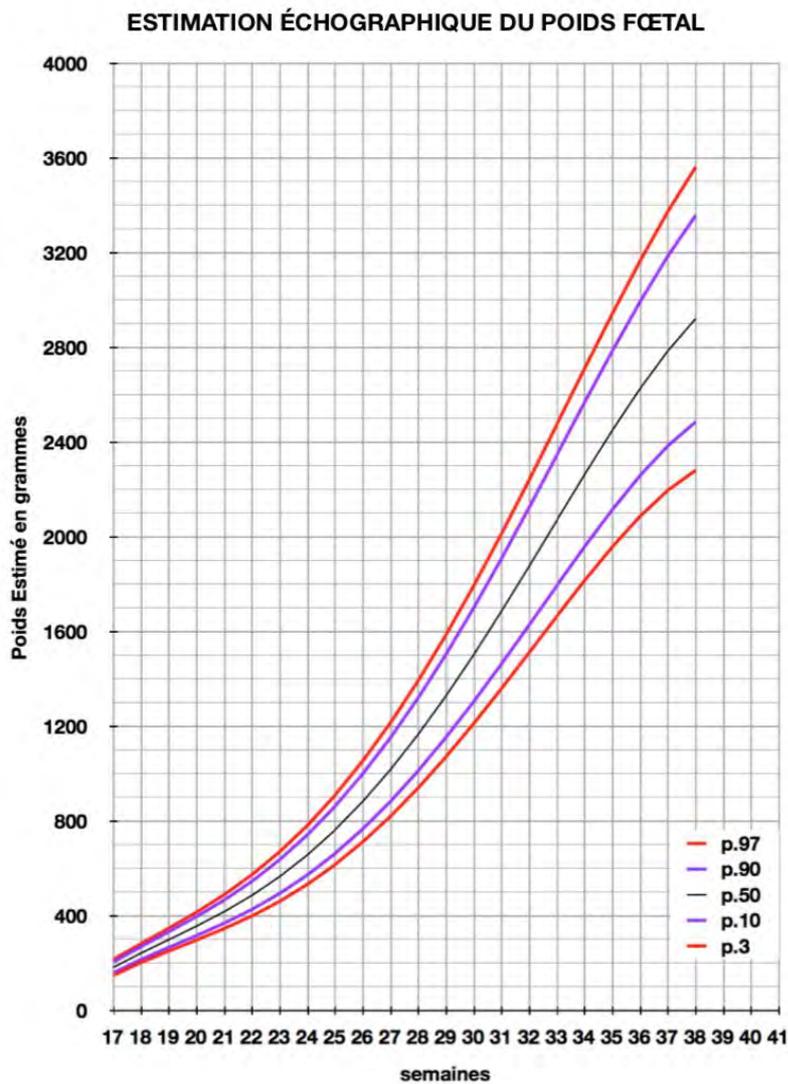


Figure 3 : courbe d'estimation de poids fœtal du CFEF (2014) en percentiles (4)

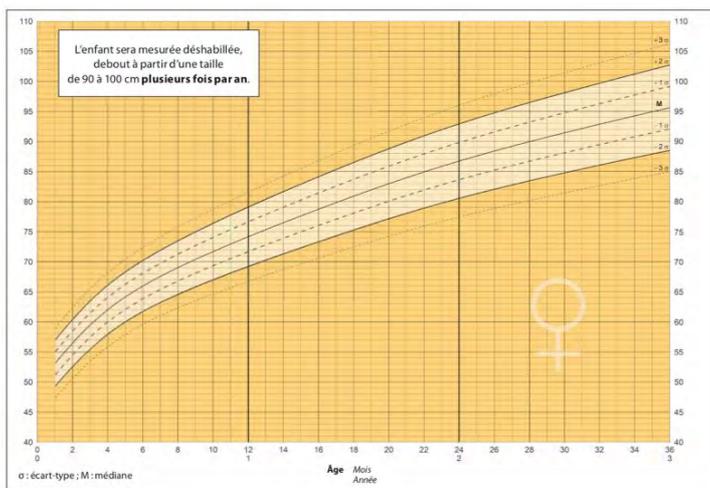


Figure 4 : courbe de suivi croissance pédiatriques (AFPA) taille des filles en déviations standard (5)

B. MÉTHODES D'ESTIMATION DU POIDS FŒTAL

1. Historique des biométries fœtales

L'émergence de l'échographie dans le domaine médical date des années 1950, avec la création des premières sondes d'échographie. Les premières images d'un fœtus en 2D ont été obtenues par le Dr Ian Donald et son équipe à Glasgow en 1958 (6). C'est dans les années 1975, que l'échographie obstétricale connaît un véritable essor jusqu'à nos jours, où le suivi obstétrical ne se conçoit pas sans cet examen.

La première étude de biométries fœtales utilisait un mode A (distance entre 2 points), à l'aveugle, pour mesurer le diamètre bipariétal (6). James Willocks en 1962 a mis en évidence une relation entre la croissance de la tête fœtale au troisième trimestre et le poids de naissance. Stuart Campbell en 1968 a décrit le mode B (modèle en 2 dimensions), pour une mesure plus précise du diamètre bipariétal avec l'apparition des calipers (repères sur l'écran) permettant la mesure du diamètre bipariétal et du périmètre crânien (6).

En 1969, Campbell introduit le concept de datation échographique (7), par création d'un graphe de diamètre bipariétal en fonction de l'âge gestationnel, puis l'a utilisé pour diagnostiquer les RCIU, grâce à l'infléchissement de sa croissance (8).

L'inconvénient de cette mesure était que le pôle céphalique est le dernier affecté en cas de retard de croissance, ce pourquoi Thompson et Ed Makowsky ont introduit le périmètre thoracique (6), et le concept d'estimation de poids. Cette biométrie thoracique posait un problème de reproductibilité, du fait de la forme de cône tronqué du thorax sans repère fiable pour indiquer le niveau de balayage.

En 1975, Campbell et Wilkin ont mesuré le périmètre abdominal, plus fiable et reproductible au niveau de la veine ombilicale (9), reflétant le poids fœtal.

En 1978, les travaux de Fazekas et Kosa mettent en évidence l'intérêt de la mesure de la longueur fémorale, reflet de la taille fœtale, c'est-à-dire de la longueur entre le sommet et le talon in utero (6).

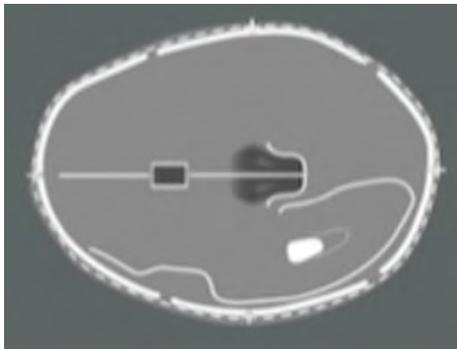
Hadlock et al. (10) en 1984 soulignent leur intérêt dans le calcul de l'estimation du poids fœtal.

2. Recommandations actuelles

a. Techniques de mesure des biométries fœtales

Les techniques d'obtention des plans de coupes sont bien codifiées et ont été définies par le comité technique d'échographie de la CNEOF (11). Elles doivent correspondre à des critères de qualité. Ces biométries sont exprimées en percentiles.

i. Le périmètre crânien (PC)



- Coupe axiale et symétrique de la boîte crânienne
- Septum Pellucidum en avant
- Thalami au milieu
- Au-dessus de la tente du cervelet en arrière
- La coupe doit occuper les 2/3 de l'image
- Curseurs placés à la surface de la table osseuse

Figure 5 : schéma de la coupe du PC (12)

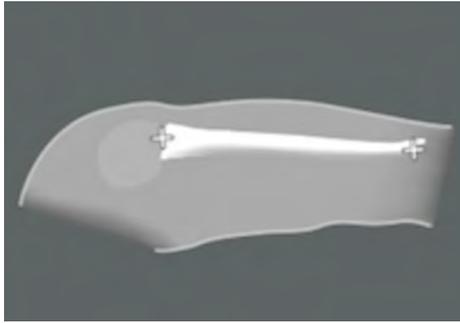
ii. Le périmètre abdominal (PA)



- Coupe axiale et symétrique de l'abdomen visualisant les 2 ou 3 dernières côtes
- En arrière, elle passe au-dessus des reins et au-dessous des poumons, au niveau des surrénales
- En avant et au milieu au niveau du sinus porte
- La coupe doit occuper les 2/3 de l'image
- Estomac visible
- Ellipse sur la surface cutanée

Figure 6 : schéma de la coupe du PA (12)

iii. La longueur fémorale (LF)



- Mesure du fémur antérieur (le plus proche de la sonde)
- Focale à son niveau
- Horizontal sur l'écran (< 45 degrés)
- Le fémur doit occuper les 2/3 de l'image
- Mesure de la diaphyse, les épiphyses ne sont pas incluses dans la mesure

Figure 7 : schéma de la coupe de la LF (12)

b. Variabilité des mesures

L'objectif de cette standardisation des mesures est de limiter la variabilité inter et intra-échographistes.

En 2012, Sarris et al.(13) se sont intéressés à la variabilité inter et intra-observateur chez des échographistes expérimentés ; 3 investigateurs ont mesurés 7 fois, deux par deux en aveugle, les biométries de 175 fœtus. 95% des différences intra-observateurs sont comprises entre $\pm 3,0\%$ pour le PC, $\pm 5,3\%$ pour le PA et $\pm 6,6\%$ pour la LF. Elles s'élèvent à $\pm 4,9\%$, $\pm 8,8\%$ et $\pm 11,1\%$ pour les différences inter-observateurs.

La même équipe s'est intéressée au changement de pratique de plusieurs échographistes expérimentés suite à trois évaluations successives de leurs clichés par un experts(14) ; une réduction significative des différences entre opérateur et expert était observée entre le début et la fin de l'étude (z-score médian 0,46 en début d'étude, 0,24 en fin d'étude, $p= 0,005$). Ces résultats encouragent la mise en place d'une évaluation des pratiques professionnelles.

c. Formules d'estimation de poids

Dans l'histoire ont été créées plus d'une vingtaine de formules d'estimation de poids, jonglant entre les différentes biométries pour le calcul théorique du poids fœtal. Plusieurs études ont comparé les différentes formules.

Initialement des modèles d'équations à deux paramètres ont permis la création de tableaux à double entrée, comme celui de Sheppard et al.(15) en 1982 à partir de 85 échographies de patientes ayant accouché dans les 2 jours. La ligne supérieure indiquait le PA et la colonne de gauche le BIP, permettant de retrouver ainsi le poids estimé (Figure 8).

Table IV. Estimated fetal weights: $\text{Log}(\text{birth weight}) = -1.7492 + 0.166(\text{BPD}) + 0.046(\text{AC}) - 2.646(\text{AC} + \text{BPD})/1,000$

Biparietal diameters	Abdominal circumferences											
	15.5	16.0	16.5	17.0	17.5	18.0	18.5	19.0	19.5	20.0	20.5	21.0
3.1	224	234	244	255	267	279	291	304	318	332	346	362
3.2	231	241	251	263	274	286	299	312	326	340	355	371
3.3	237	248	259	270	282	294	307	321	335	349	365	381
3.4	244	255	266	278	290	302	316	329	344	359	374	391
3.5	251	262	274	285	298	311	324	338	353	368	384	401
3.6	259	270	281	294	306	319	333	347	362	378	394	411
3.7	266	278	290	302	315	328	342	357	372	388	404	422
3.8	274	286	298	310	324	337	352	366	382	398	415	432
3.9	282	294	306	319	333	347	361	376	392	409	426	444
4.0	290	303	315	328	342	356	371	386	403	419	437	455
4.1	299	311	324	338	352	366	381	397	413	430	448	467
4.2	308	320	333	347	361	376	392	408	424	442	460	479
4.3	317	330	343	357	371	387	402	419	436	453	472	491
4.4	326	339	353	367	382	397	413	430	447	465	484	504
4.5	335	349	363	377	393	408	425	442	459	478	497	517
4.6	345	359	373	388	404	420	436	454	472	490	510	530
4.7	355	369	384	399	415	431	448	466	484	503	523	544
4.8	366	380	395	410	426	443	460	478	497	517	537	558
4.9	376	391	406	422	438	455	473	491	510	530	551	572
5.0	387	402	418	434	451	468	486	505	524	544	565	587
5.1	399	414	430	446	463	481	499	518	538	559	580	602
5.2	410	426	442	459	476	494	513	532	552	573	595	618
5.3	422	438	455	472	489	508	527	547	567	589	611	634
5.4	435	451	468	485	503	522	541	561	582	604	627	650
5.5	447	464	481	499	517	536	556	577	598	620	643	667
5.6	461	477	495	513	532	551	571	592	614	636	660	684
5.7	474	491	509	527	547	566	587	608	630	653	677	701
5.8	488	505	524	542	562	582	603	625	647	670	695	719

Figure 8 : Extrait du tableau d'estimation de poids fœtal en fonction du BIP et du PA de Sheppard et al. (1982) (15)

En 1985, Hadlock et al. ont créé plusieurs formules d'estimations de poids fœtal, à partir d'une population de 276 enfants caucasiens américains, à 2 (PA et LF), 3 (BIP, PA et LF – ou PC, PA et LF) et 4 paramètres (BIP, PC, PA et LF), concluant que la formule à 3 paramètres incluant le PC était le meilleur modèle de prédiction (16).

En 2004, Kurmanavicius et al. ont comparé poids estimé et poids de naissance pour différentes formules, chez 5 612 grossesses singletons ayant eu une échographie dans la semaine précédant la naissance de l'enfant, pour des poids de naissance entre 500 et 5 000g. Une analyse en sous-groupe de poids de naissance a été faite. La formule Hadlock à 2 (PA et LF) et à 3 paramètres (PA PC et LF) étaient les plus exactes (17).

Jouannic et al. se sont intéressés aux estimation de poids pour une population spécifique de fœtus avec un poids < 1250 grammes. De la même manière, ils ont comparé 10 formules : certaines applicables à tous les fœtus et d'autres créées spécifiquement pour des fœtus de très petits poids.

L'utilisation de formules spécifiquement créées pour les fœtus de petits poids ne présentaient pas d'intérêt et ne réduisait pas la marge d'erreur. Dans cette étude, la formule Hadlock 3 fait

partie des trois meilleures, avec une erreur moyenne de $-0,25\%$ et une déviation standard de $13,02\%$ (18).

Toutes ces études ont amené à recommander ce jour la formule d'estimation de poids fœtal Hadlock et al. à 3 paramètres (16), qui sont le périmètre crânien (PC), le périmètre abdominal (PA) et la longueur fémorale (LF) (grade B). Elle a montré son intérêt dans la population à bas et à haut risque de PAG.

La formule Hadlock 3 est la suivante :

$$\text{Log}_{10} EPF = 1,326 - 0,00326 PA \times LF + 0,0107 PC + 0,0438 PA + 0,158 LF$$

EPF en gramme - PA, PC et LF en centimètres

Bien que la formule Hadlock 3 soit la plus juste dans la littérature, elle reste une estimation avec une marge d'erreur importante ; Dudley et al. ont réalisé une revue de la littérature sur l'estimation du poids fœtal, et ils retrouvent une erreur maximale de $\pm 20\%$ pour 95% des patients (ce qui signifie que l'erreur est supérieure à 20% pour 5% des fœtus...) (19).

C. CONSTRUCTION DES COURBES DE RÉFÉRENCE

Il existe une multitude de courbes d'estimation de poids fœtal. Les courbes diffèrent par leur méthodologie de construction (20).

L'utilisation de références inadaptées expose à la méconnaissance d'un défaut de croissance, comme à une suspicion à tort pouvant induire un excès de morbidité d'origine iatrogène (surveillance excessive, prélèvements invasifs, prématurité induite, inquiétude parentale).

L'utilisation d'une courbe pertinente, autant en prénatal qu'en période néonatale, garantit une homogénéité d'interprétation de la croissance et une meilleure cohérence dans la prise en charge et l'information des parents.

1. Les courbes descriptives

Ces courbes répertorient des données anthropométriques, sur une période choisie et une population restreinte (c'est-à-dire une « photographie » à un instant T d'une population donnée).

Elles partent du principe que dans une population donnée, tous les enfants (ou fœtus) ont le même potentiel de croissance.

a. Les courbes de croissance néonatale : la courbe AUDIPOG (21)

Historiquement, la définition du poids normal in-utéro s'est appuyée sur l'observation des poids de naissance, c'est-à-dire des moyennes de poids observées par âge gestationnel dans la population.

De 1999 à 2005, la banque de données AUDIPOG (Association des Utilisateurs de Dossier Informatisé en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie) a répertorié les dossiers obstétricaux de 211 337 enfants issus de grossesse unique et multiples, dont les âges gestationnels étaient compris entre 24 et 42SA. Étaient exclus les enfants mort-nés, porteurs de malformations congénitales ou de sexe indéterminé. Les données biométriques paraissant anormalement suspectes n'ont pas été prises en compte dans l'étude. Au final, l'étude portait sur 203 062 dossiers. Le poids moyen et son écart type ont été calculés pour chaque âge gestationnel (en SA) chez les garçons et les filles.

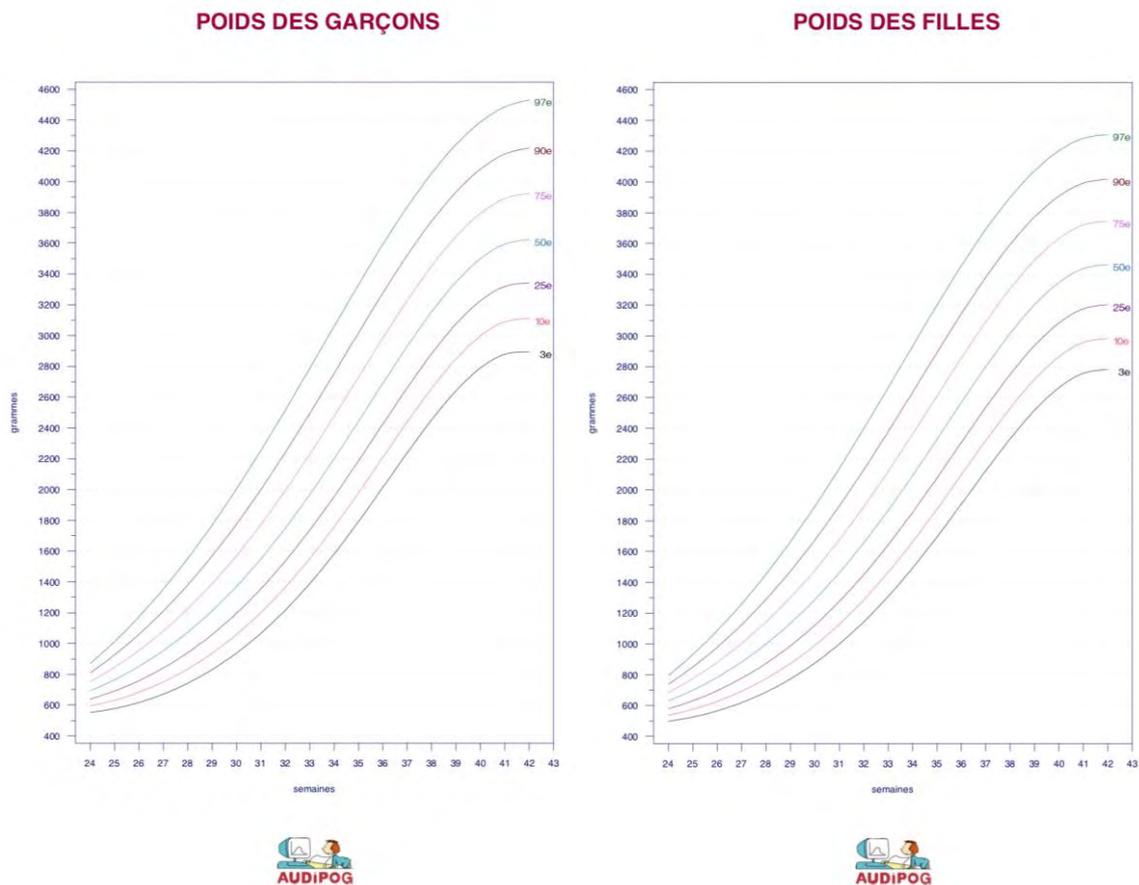


Figure 9 : Courbes morphométriques de poids néonatal AUDIPOG pour les garçons et pour les filles(21)

La méthodologie de la construction de cette courbe présente un biais de sélection important ; les personnes participant à ce recueil de données sont des maternités volontaires ou des sages-femmes réalisant des accouchements à domicile, qui transmettent les données de façon non standardisée, sur une période allant d'un mois à un an. On ne peut donc pas affirmer que les données recueillies sont représentatives de la population de l'ensemble des naissances française.

Les courbes néonatales sous estiment les poids des fœtus à des termes précoces, car il existe une association entre prématurité et PAG, puisque le retard de croissance intra-utérin est une cause fréquente de naissance prématurée induite (Figure 9).

Elles ne sont pas pertinentes en anténatal, mais leur utilisation est parfois d'usage en pédiatrie. Salomon et al. (22) ont démontré cela en 2007 ; une étude conduite sur 4 ans en France (Poissy) a répertorié les données biométriques échographiques de 18 959 fœtus in utero, de femmes consultant pour des échographies de dépistage entre 20 et 36 SA. Le poids fœtal était estimé selon la formule Hadlock à 3 paramètres. Le percentile de poids fœtal était supérieur avec la courbe de poids néonatale par rapport à la courbe de poids fœtal. Cet écart est très marqué entre

28 et 32 SA ; un fœtus au 10° percentile à 30 SA selon la courbe d'estimation de poids fœtal sera en fait au 50° percentile avec la courbe d'estimation de poids néonatal (Figure 9).

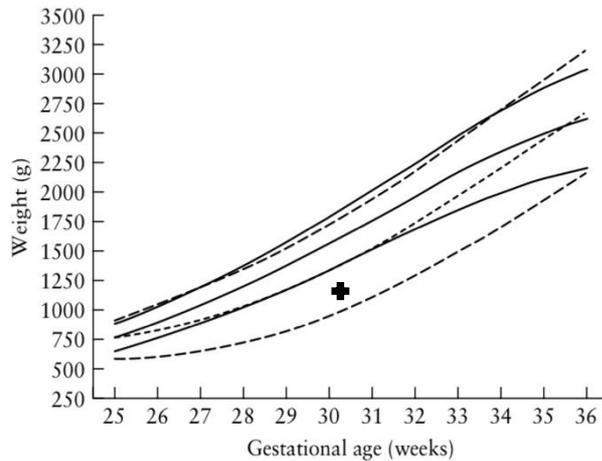


Figure 9 : Extrait de l'étude Salomon et al. (22)

Superposition d'une courbe d'estimation de poids fœtal (lignes pleines) et d'une courbe de référence de poids néonataux (lignes pointillées) dans une population de 18 959 fœtus sur une même période et une même division territoriale, pour le 10°, 50° et 90° percentile.

La courbe néonatale est décalée vers le bas, l'écart est creusé entre 28 et 32 SA. Le fœtus

représenté par la croix est PAG selon les courbes d'estimation échographique mais ne l'est pas selon les courbes d'estimation néonatales.

b. Les courbes in utero

i. La courbe Hadlock (23)

Il s'agit du modèle le plus ancien, créé en 1991 par Hadlock et al. encore utilisé à ce jour. Les données échographiques de 392 femmes blanches de classe moyenne, singleton, sans pathologies pouvant affecter la croissance fœtale (diabète, HTA) de datation certaine par la date des dernières règles (DDR) ou la longueur crânio-caudale fœtale (LCC) au premier trimestre, consultant à Houston (USA), porteuses de fœtus sans anomalies échographiques congénitales ont été répertoriées. Chaque fœtus a reçu une échographie entre 10 et 41 SA répertoriant les biométries du BIP, PC, PA et LF. Le poids fœtal a été calculé par la formule Hadlock à 4 paramètres (16). L'âge gestationnel pour chaque fœtus était arrondi au dixième de la semaine (exemple : les fœtus à 39⁺³ SA étaient codés 39,4 semaines). Un modèle de régression logistique a été utilisé pour estimer le poids normal en grammes en fonction du terme en semaines d'aménorrhée entre 10 et 41 SA.

Il s'agit de la première courbe de suivi échographique, élaborée à partir de la formule d'estimation de poids Hadlock dans une population caucasienne encore utilisée à ce jour.

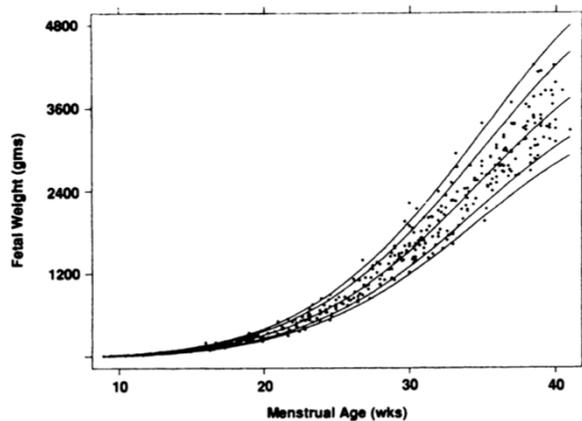


Figure 10 : Courbe Hadlock d'estimation de poids fœtal (23). Distribution des valeurs de poids en fonction de l'âge gestationnel, ainsi que les frontières du 3°, 10°, 50°, 90° et 97° percentile

ii. La courbe du Collège Français d'Échographie Fœtale (CFEF)

Il s'agit d'une courbe descriptive, établie par une étude multicentrique prospective en France (24).

Son objectif était d'élaborer une courbe française d'estimation de poids fœtal in utero, à partir de données récentes pour proposer un référentiel de surveillance de la croissance fœtale, et de les comparer aux courbes préexistantes (CFEF 2000 (25) et Salomon 2006 (22)).

Les paramètres du PC, PA et LF ont été mesurés in utero dans 7 villes de France (Paris, Bordeaux, Lyon, Blois, Grenoble, Avignon, Nice) par 15 échographistes entre janvier 2012 et décembre 2013 chez 33 143 fœtus entre 17 et 38 SA. Les patientes consultaient pour des échographies de dépistage.

Le critère d'inclusion était la connaissance de l'âge gestationnel précis. Étaient exclues les grossesses multiples.

L'EPF a été calculée en utilisant la formule de calcul Hadlock à 3 paramètres (16).

L'âge gestationnel était mesuré à la semaine, les fractions de semaines ont été ramenées à la semaine précédente si la fraction était \leq à 4 jours, et à la semaine suivante si la fraction était >4 jours.

Il s'agit de la courbe de référence recommandée par le CNGOF à utiliser en dépistage, représentée en [Figure 3](#).

L'intérêt de cette courbe est son caractère récent, sa construction à partir de données échographiques permettant de s'affranchir du biais lié à la surreprésentation des nouveau-nés PAG chez les prématurés, et sa construction multicentrique en population française.

L'inconvénient est qu'elle a été construite à partir d'une population générale, les grossesses à risque n'ont pas été exclues et les issues de ces grossesses ne sont pas connues.

2. Les courbes ajustées

Ces courbes partent du principe que le potentiel de croissance d'un fœtus est influencé par des facteurs individuels maternels et fœtaux.

En 1992, Gardosi et al. ont proposé des norme de poids fœtal customisées pour chaque patiente, en fonction de données maternelles, l'objectif étant de réduire les faux positifs d'une part (diminuer la surveillance et rassurer les patientes dont les fœtus seraient considérés comme petits par des courbes standards alors qu'ils seraient finalement de poids normal par les courbes individualisées) et de réduire les faux négatifs d'autre part (Considérer comme PAG des fœtus ou des enfants non PAG selon des courbes généralisées mais qui le deviennent en prenant en considération les caractéristiques maternelles, et ainsi renforcer leur surveillance).

Ils ont mis en évidence que la taille maternelle, le poids à la première visite de suivi, la parité, l'ethnie maternelle et le sexe fœtal étaient des facteurs déterminant le poids fœtal (26).

La courbe individualisée utilisée à la maternité Paule de Viguier a été construite en 2006 par Ego et al.(2). Cinq maternités françaises (Lille, Roubaix, Nancy et deux à Paris) ont recueilli prospectivement de janvier 1997 à décembre 2002 les données échographiques de 75 306 patientes. Les enfants présentant des anomalies congénitales, et les grossesses qui se sont terminées pour une raison maternelle ou fœtale ont été exclues. Une analyse a permis de définir les normes de poids personnalisé à la naissance pour cette population à l'aide de la méthode développées par Gardosi et al. (26) (27).

Ego et al. ont utilisé les informations sur la variabilité de poids de naissance à 40SA (enquête nationale périnatale) pour définir de nouveaux coefficient de régression en fonction du sexe fœtal, de la taille maternelle, de son poids, et de sa parité.

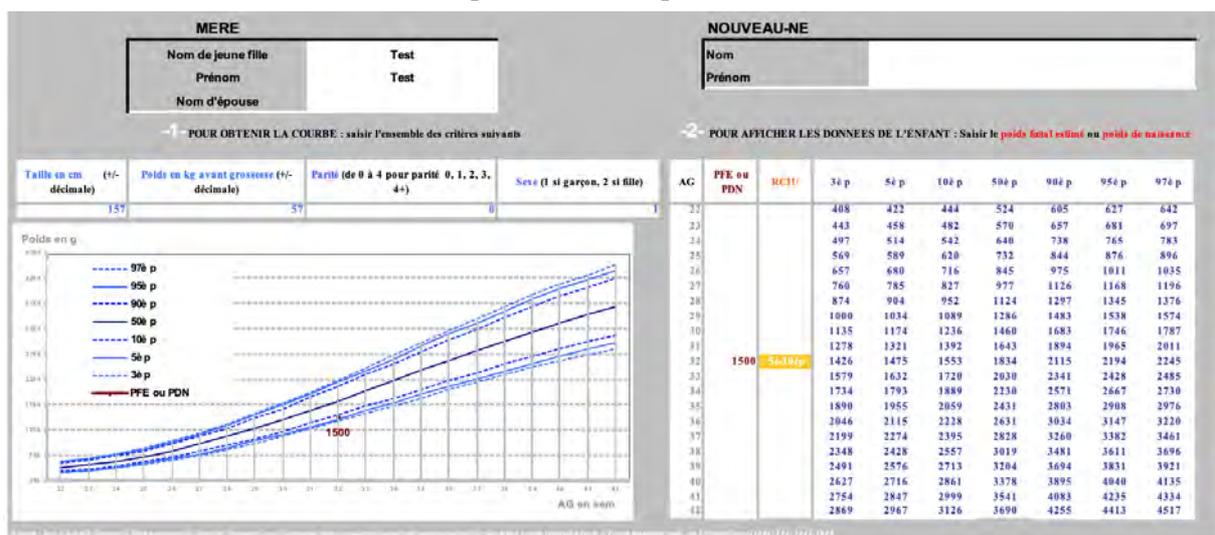


Figure 11 : Courbe individualisée d'estimation de poids fœtal Ego 2006 (2) utilisée à la maternité Paule de Viguier

D'après Gardosi et al. (28), 17,4% des nouveaux nés sont reclassés non PAG avec les courbes individualisées, et 32,7% sont classés PAG alors qu'ils ne l'étaient pas dans une population multicentrique américaine. Les fœtus PAG définis par les courbes individualisées sont plus à risque de complications obstétricales et néonatales (prématurité, hémorragie antépartum, HTA gravidique, prééclampsie, MFIU, mortalité néonatale) que les PAG définis par des courbes en population. Les fœtus PAG en populations mais non PAG en courbe individualisées n'étaient pas associés à une mauvaise issue périnatale, par contre, le groupe de PAG non reconnu en population mais uniquement en courbes individualisées étaient associés à un taux élevé de complications obstétricales et néonatales.

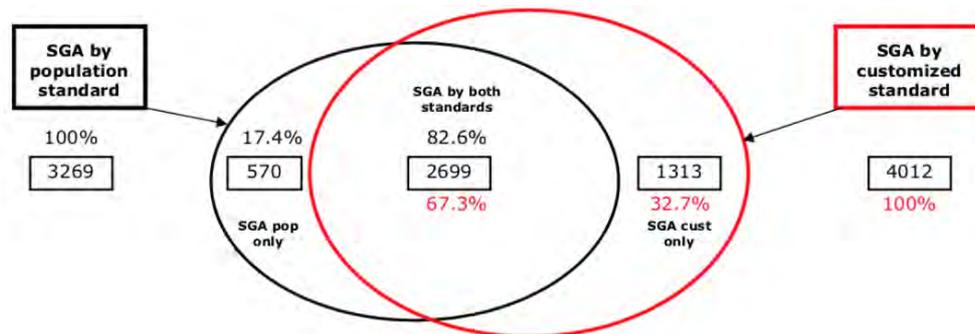


Figure 12 : recouvrement des PAG selon la courbe Individualisée et généralisée d'après Gardosi et al. (28)

L'ethnie n'a pas été prise en compte dans l'ajustement par Ego et al.

La raison pourrait être qu'elle n'est pas toujours répertoriée dans les dossiers médicaux français. De plus, cette variable est difficile à définir dans des pays industrialisés tel que le nôtre, où l'on observe un brassage ethnique ancestral, comme l'ont mis en évidence Lockie et al. (29).

Plusieurs études se sont intéressées à la variation de la croissance fœtale en fonction de l'ethnie (30), retrouvant des différences malgré ajustement sur les mensurations maternelles (31)(32). Cependant, ces différences sont-elles en rapport avec l'ethnie, le pays de naissance ou les habitudes culturelles maternelles ?

Wartko et al. (33) se sont intéressés aux naissances de faible poids en fonction de l'ethnie maternelle, et du pays de naissance maternel ; le risque est différent en fonction de l'ethnie de la mère et de son pays de naissance.

Tout comme Gardosi, Ego et al. ont ajusté sur la parité, considérant qu'il est « normal » qu'un nouveau-né de primipare soit de plus faible poids, mais la nulliparité est elle-même un facteur de risque d'issue périnatale défavorable (34). Ego et al. (35) se sont interrogés sur l'intérêt de supprimer l'ajustement sur la parité, et ceci diminuerait le nombre de PAG mis en évidence chez les primipares, sans que ceux-ci soient à plus haut risque d'issue défavorable.

3. Courbe prescriptive : la courbe INTERGROWTH-21st

Il s'agit de courbes construites pour établir un standard de croissance optimal international, à partir d'une population à bas risque.

Ces courbes partent du principe que les variations physiologiques du poids au sein des groupes ethniques sont marginales, et principalement dues à des différences socio-économiques (36), et que tous les fœtus, dans des conditions de nutrition, environnementales et de santé adéquates, ont le même potentiel de croissance.

i. Le projet INTERGROWTH-21st

Le projet INTERGROWTH-21st (37) est une étude multicentrique, multiethnique et internationale basée en population. Il s'agit d'une riche base de données sur la santé, la croissance et la nutrition de la grossesse à la petite enfance, réalisée sur 5 continents chez près de 60 000 femmes.

C'est le plus grand projet de collaboration dans le domaine de la recherche en santé périnatale à ce jour.

L'impulsion de ce projet a été basée sur le manque d'outils fondé sur des données internationales applicables sur la croissance fœtale et néonatale.

En 2006, L'OMS a créé des courbes de croissance pédiatriques pour les enfants de 0 à 5 ans, générées par le « Multicenter Growth Reference Study » (MGRS)(38). L'étude incluait une population d'enfants de différents pays (Brésil, Ghana, Inde, Norvège, Oman, USA) avec des contraintes environnementales sur la croissance minimales (parents avec un niveau d'éducation élevé, nutrition correcte, exclusion des expositions à la maladie, au tabagisme maternel), qui en ont fait des caractéristiques uniques en novatrices.

Ces standards de croissances sont aujourd'hui utilisés en pédiatrie dans le monde entier.

Ils partent du principe que peu importe l'ethnie et le pays auquel ils appartiennent, tous les enfants dans des conditions nutritionnelles, environnementales et de santé adéquates ont le même potentiel de croissance (39).

Le but du projet INTERGROWTH-21st était d'étendre les données MGRS à la vie fœtale et néonatale.

Ce vaste projet comprend 5 axes d'études (Figure 14) :

- Fetal Growth Longitudinal Study

Étude de la croissance fœtale, pour développer de nouvelles courbes internationales de données biométriques échographiques, et clinique de hauteur utérine.

- Preterm Postnatal Follow-up Study

Étude de la croissance post-natale des enfants nés prématurés.

- Newborn Cross-sectional Study (NCCS)

Construire des courbes standardisées de biométries néonatales (poids, taille et périmètre crânien) par âge gestationnel, fournir des données épidémiologiques pour les différents phénotypes de croissance altérée et d'accouchement prématuré, et étudier la relation entre poids de naissance et morbidité et mortalité néonatale.

- Preterm and Impaired Fetal Growth Syndromes Study

Étudier les déterminants (facteurs de risques, présentations cliniques) d'accouchement prématuré et d'altération de la croissance fœtale.

- Mid-late Pregnancy Gestational Age Prediction Study

Développer un modèle d'estimation de l'âge gestationnel fœtal tardif (>24SA) à partir de mesures échographiques, pour les femmes n'ayant pas eu accès à une échographie précoce.

ii. Population de l'étude

Il s'agit d'une population vivant dans un environnement sans contraintes pouvant avoir des conséquences sur la croissance fœtale in utero ; les femmes n'avaient pas d'antécédents personnels médicaux, gynécologiques ou obstétricaux notables, et présentaient des conditions socio-économiques, nutritionnelles, d'éducation et de soins appropriés.

8 sites géographiques dans le monde ont été sélectionnés dans des pays correspondant à la représentation de l'ensemble des ethnies dispersées sur les 5 continents (Figure 13) :

Les États-Unis (Seattle), le Brésil (Pelotas), l'Angleterre (Oxford), le Kenya (Nairobi), l'Italie (Turin), la Chine (Beijing), l'Inde (Nagpur), le Moyen Orient (Muscat, Oman).

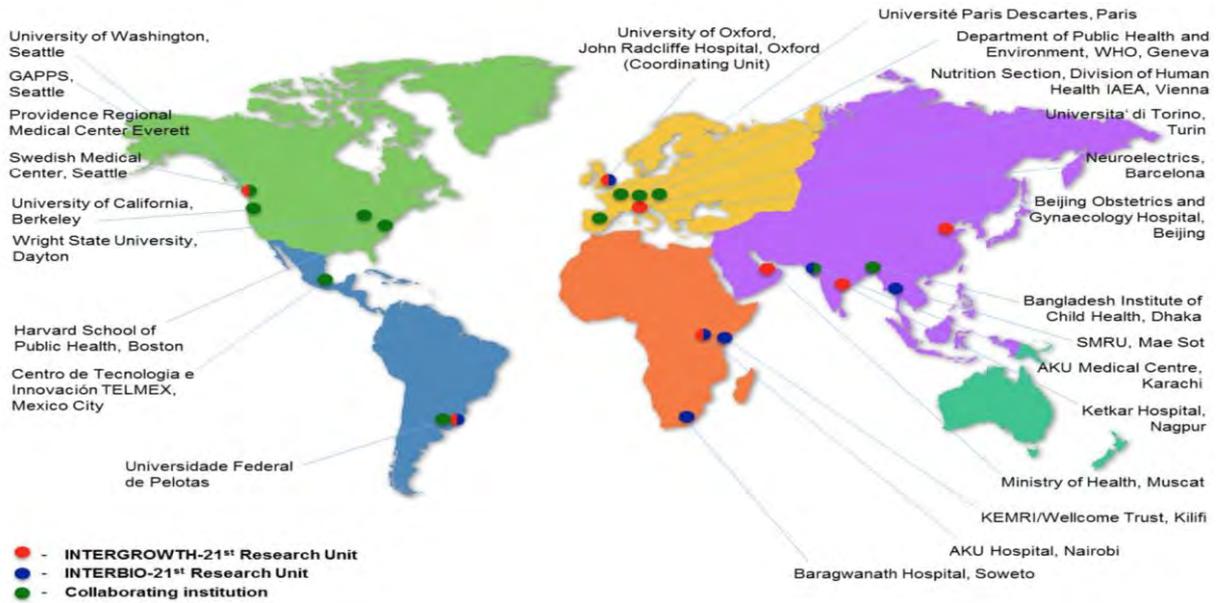


Figure 13 : Le réseau INTERGROWTH-21st (37)

Au sein de ces régions ont été identifiés les institutions où plus de 80% des accouchements correspondaient à la population d'intérêt c'est-à-dire à bas risque. (Population générale pour les pays développés, population à bas risque pour les pays en développement définie par une proportion de faible poids de naissance < 10% et un poids moyen de naissance de 3100g, une altitude < 1600m, une mortalité périnatale < 0,2%, patientes ayant planifié d'accoucher dans cet établissement ou un établissement similaire, niveau d'éducation élevé, absence de contamination par des fumées, radiations ou substances toxiques connues).

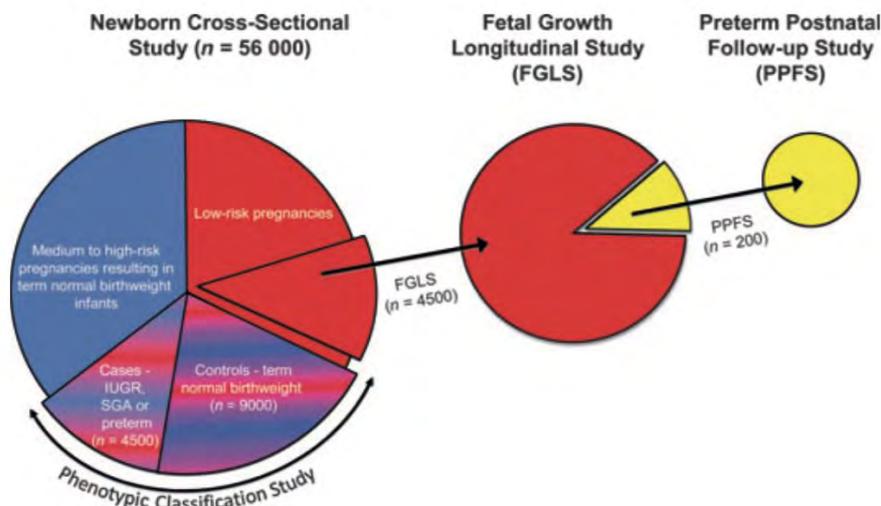


Figure 14 : Représentation de la population des 5 axes d'étude du projet INTERGROWTH-21st (37)

Enfin au sein des institutions, les patientes à bas risque étaient sélectionnées pour participer à l'étude.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Age \geq 18 ans et $<$ 35 ans,
- IMC \geq 18.5 et $<$ 30 Kg/m²,
- Taille \geq 153 cm,
- Grossesse singleton,
- Date des dernières règles connues, avec cycles réguliers (28 ± 4 jours) et sans utilisation d'hormone contraceptive ou allaitement dans les 2 mois précédents la grossesse,
- Grossesse spontanée,
- Pas d'antécédents médicaux,
- Pas de contraintes socio-économiques,
- Pas d'utilisation de tabac ou de toxiques dans les 3 mois précédant et suivant la conception,
- Pas de consommation dangereuse d'alcool ($>$ 50mL alcool par semaine depuis le début de la grossesse),
- Pas plus d'une fausse couche parmi les deux grossesses précédentes,
- Pas d'antécédent d'accouchement prématuré ou d'enfant de faible poids ($<$ 2500g) ni macrosome ($>$ 4500g),
- Pas d'antécédent de mortalité fœtale ou néonatale, ni d'anomalies fœtales ou congénitales chez un nouveau-né,
- Pas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire,
- Pas d'anticorps irréguliers,
- Analyses urinaires normales,
- TA systolique $<$ 140mmHg et diastolique $<$ 90 mmHg,
- Pas d'anémie durant la grossesse,
- Pas d'infections sexuellement transmissibles,
- Pas d'exposition physique à des substances chimiques ou toxiques, à des activités physiques intenses ou des conditions spécifiques (ex : plongée sous-marine).

iii. Construction de la courbe d'estimation de poids fœtal (40)

Deux études du projet INTERGROWTH-21st ont permis la construction de cette courbe de croissance :

- The Fetal Growth Longitudinal Study (FGLS) (1)

Un sous-groupe de 4 500 patientes à très bas risque de retard de croissance intra-utérin, ayant une grossesse de datation précise (sur la date des dernières règles, confirmée par la longueur crânio-caudale entre 9⁺⁰ SA et 13⁺⁶ SA (≤ 7 jours de différence)) ont été incluses dans ce projet. Chaque patiente a reçu une échographie de mesure biométrique toutes les 5 semaines, à partir de 14SA et jusqu'à 42SA, d'avril 2009 à mars 2014.

Les données biométriques suivantes ont été recueillies de façon prospective : périmètre crânien, diamètre bipariétal, diamètre occipito-frontal, périmètre abdominal et longueur fémorale.

- The INTERBIO-21st Fetal Study (FS)(41)

Le but de cette étude était d'étudier les effets d'expositions pendant la vie intra-utérine des fœtus à plusieurs facteurs (malnutrition, anémie, VIH, Malaria...) sur la croissance, la nutrition, le neurodéveloppement et l'épigénétique. Une cohorte de femmes a été suivie de février 2012 à décembre 2015, dans 3 sites de l'étude INTERGROWTH-21st (Pelotas, Nairobi, Oxford) et trois nouveaux sites (Karachi, Pakistan ; Mae Sot, Thailand ; Soweto, South Africa).

Ces patientes ont reçu la même surveillance échographique que dans l'étude FGLS.

La datation de la grossesse était déterminée par la LCC.

- Calcul de la formule d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH-21st(40)

Le poids de naissance a été mesuré dans les 12h de la naissance des nouveaux nés par des méthodes standardisées. Les nouveaux nés sans anomalies congénitales nés dans les 14 jours de leur dernière échographie ont été inclus. 2404 bébés ont été inclus (1556 FGLS et 848 FS). Une formule d'estimation de poids fœtal a été calculée à partir des données échographiques.

La formule est la suivante :

$$\log(EPF) = 5.084820 - 54.06633 \times (PA/100)^3 - 95.80076 \times (PA/100)^3 \times \log(PA/100) + 3.136370 \times (PC/100)$$

EPF = Estimation de poids fœtal (en gramme)

PA = périmètre abdominal (en centimètres)

PC = Périmètre crânien (en centimètres)

- Création de la courbe d'estimation de poids fœtal

L'application de cette nouvelle formule d'estimation de poids fœtal aux données biométriques de l'étude FGLS (n = 4 231) a permis de construire des tableaux d'estimation de poids fœtal spécifiques à chaque âge gestationnel.



Figure 15 : Courbe d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH-21st (40)

D. Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des PAG

1. Les recommandations françaises

Elles ont été établies par le CNGOF en 2013 (4). Les recommandations de prise en charge des PAG en France sont détaillées en Annexe 4.

Il est précisé qu'en échographie diagnostique (ou de référence) l'utilisation de courbes de croissance ajustées sur la taille, le poids de la mère, la parité et le sexe fœtal est recommandée. En dépistage, l'utilisation de courbes ajustées doit faire « l'objet d'une évaluation dans des régions pilotes, qui guidera le calendrier de leur utilisation ultérieure à l'échelle nationale. Ce choix repose sur des arguments de faisabilité et sur l'absence de bénéfice actuellement démontré sur la santé périnatale en population générale ».

La courbe d'estimation de poids fœtal qu'il est recommandé d'utiliser en dépistage par la Conférence Nationale de l'Échographie Obstétricale de France (CNEOF) (12) est la courbe généralisée du CFEF 2014 (24).

2. Recommandations britanniques

Les recommandations de prise en charge des fœtus PAG et RCIU sont établies par le Royal College of Obstetricians & Gynaecologists en 2014.(42) Elles sont détaillées en Annexe 4.

Il est précisé qu'utiliser une référence customisée de poids fœtal augmente « la prédiction des nouveau-nés ayant une issue périnatale défavorable, et qu'il est recommandé de l'utiliser chez des patientes ayant des échographies répétées de contrôle biométrique ».

Il n'est pas précisé si cette référence doit être utilisée en dépistage, mais aucun autre courbe généralisée à utiliser n'est spécifiée pour autant.

3. Recommandations Américaines

Les recommandations de prise en charge des PAG ont été publiées en 2013 par l'American College of Obstetrician-Gynecologists (ACOG) (43), et mises à jour en février 2019 (44). Elles sont détaillées en Annexe 4.

Le terme de PAG (SGA = small for gestational age) est réservé aux nouveau-nés, alors que le terme de RCIU (fetal growth restriction) concerne la vie in utéro.

Le type de courbe à utiliser pour définir ces fœtus n'est pas précisé dans les recommandations américaines. Il est indiqué que des investigateurs ont créé des courbes individualisées pour tenter de déterminer avec précision les fœtus ayant une croissance inappropriée, mais qu'il n'a pas été prouvé que leur utilisation améliorerait les résultats.

4. Recommandations Australiennes et Néozélandaises

Ces recommandations ont été établies par le Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) en 2015 et mises à jour en juillet 2018 (45). Elles sont détaillées en Annexe 4.

Il est indiqué que plusieurs standards de croissance fœtale sont utilisés sans en recommander un pour autant. Parmi toutes les recommandations que nous avons citées, ils sont les seuls à évoquer le projet INTERGROWTH-21st, en précisant que les courbes échographiques dérivées de ces études pourraient améliorer la standardisation du diagnostic de PAG.

II. OBJECTIFS

Nous savons que les courbes généralisées de type Hadlock sont moins performantes pour mettre en évidence les nouveau-nés présentant une issue périnatale défavorable que les courbes individualisées.

Les nouvelles courbes de croissance prescriptives INTERGROWTH-21st ont été construites pour une utilisation universelle à travers le monde, mais nous nous interrogeons sur la pertinence de leur utilisation dans notre population.

La morbi-mortalité périnatale des enfants PAG est souvent en lien avec la prématurité (42), mais il persiste un risque chez ces enfants à terme (47).

Il faut s'assurer que la morbi-mortalité de ces enfants n'est pas liée à d'autres pathologies maternelles ou obstétricales pouvant y contribuer, en étudiant une population à bas risque.

L'objectif de notre étude est de comparer la performance des courbes d'estimation de poids fœtal individualisée (Ego 2006) et généralisée (INTERGROWTH-21st) pour le diagnostic de fœtus PAG nés à terme ayant une morbi-mortalité augmentée, dans une population obstétricale à bas risque.

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Notre étude est une cohorte rétrospective observationnelle et monocentrique.

Elle est réalisée à la maternité Paule de Viguier du CHU de Toulouse, maternité de niveau III de la région Occitanie, sur 4 années d'activité, du 1^o janvier 2015 au 31 décembre 2018.

Nous avons choisi cette période car elle fait suite aux recommandations françaises pour la prise en charge des fœtus PAG, mises à jour en décembre 2013 par le CNGOF.

A. Population étudiée

La population de l'étude comprend l'ensemble des naissances issues de grossesses singleton, à terme, c'est-à-dire entre 37 et 41 semaines d'aménorrhée (SA) révolues.

Nous nous sommes intéressés uniquement à la population des grossesses à bas risque, ainsi nous avons exclu de l'étude :

- Les grossesses dont le terme était imprécis, c'est-à-dire dont la datation n'a pas été établie par l'échographie du premier trimestre, entre 11 et 13 SA révolues, par la mesure de la longueur crânio-caudale fœtale,
- Les grossesses mal suivies, c'est-à-dire dont les patientes ne se sont pas présentées à leurs rendez-vous mensuels obstétricaux, ou échographies obstétricales programmées, et dont il était mentionné la notion de grossesse « mal suivie » ou « peu suivie » dans le dossier médical,
- Les nouveau-nés présentant une malformation grave,
- Les Interruptions médicales de grossesse (IMG),
- Les patientes à risque, c'est-à-dire présentant une pathologie à risque vasculaire placentaire :
 - Les patientes présentant une pathologie de la grossesse :
 - Hypertension artérielle (HTA) gravidique
 - Prééclampsie
 - Diabète gestationnel
 - Éclampsie
 - HELLP syndrome
 - Hématome rétro-placentaire (HRP)
 - Les patientes présentant un antécédent médical :
 - Diabète préexistant à la grossesse
 - HTA Chronique

B. Recueil de données

1. Base de données

La base de données Access de la maternité Paule de Viguier a été utilisée : pour chaque patiente ayant accouché au sein de notre maternité, cette base de données est complétée par une équipe de sages-femmes INSERM de notre unité dédiée à cette activité à partir des dossiers médicaux des patientes juste après leur sortie d'hospitalisation.

Lorsqu'une donnée était incomplète sur cette base de données et nécessitait le recueil d'informations complémentaires, les dossiers médicaux informatisés dans notre logiciel Orbis étaient consultés.

Lorsqu'un nouveau-né a été transféré en post-partum dans une autre maternité, l'établissement de destination a été contacté et son compte-rendu d'hospitalisation a été récupéré pour compléter les données manquantes.

Pour les nouveau-nés morts in utéro, les dossiers non-informatisés archivés ont été consultés pour obtenir des précisions sur la date du décès fœtal.

2. Terme de naissance

Le début de grossesse a été estimé par la mesure de la LCC à l'échographie du premier trimestre de la grossesse (entre 11 et 13 SA révolues).

Le terme de naissance a été calculé en semaines d'aménorrhées révolues, c'est-à-dire que si la naissance avait eu lieu à 38 SA et 5 jours, le terme de naissance pris en compte était de 38 SA.

Concernant les fœtus morts in-utero (MFIU), le terme pris en compte était celui du décès fœtal, c'est-à-dire la date à laquelle la patiente avait ressenti des mouvements actifs fœtaux pour la dernière fois.

Cette date n'était pas précisée dans ces deux dossiers médicaux, cependant le poids de naissance de ces deux nouveau-nés était supérieur au 10^e percentile pour les deux courbes étudiées, nous avons donc supposé que le décès fœtal fût récent par rapport à la date du diagnostic du décès ; la date du diagnostic de la MFIU a été considérée comme la date du décès pour ces deux cas.

3. Variables analysées

Les variables recueillies dans la base de données sont les suivantes :

- Données maternelles :
 - Âge maternel au moment de l'accouchement,
 - Taille maternelle,
 - Poids pré-gestationnel permettant le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC),
 - La présence de problèmes psycho-sociaux : Il s'agit d'un groupe hétérogène large englobant la présence de problèmes d'emploi (chômage, RMI), pauvreté extrême, absence de logement, absence de couverture sociale, migration, isolement, difficultés conjugales, difficultés familiales, grossesse non désirée, addictions, refus de soin ou de suivi ou problèmes juridiques,
 - Parité (nombre d'accouchements après 22SA),
 - Consommation de toxiques (tabac, alcool ou drogues),
 - Pathologie auto-immune : répertoriées comme lupus érythémateux disséminé ou autre maladie auto-immune.

- Données obstétricales :
 - Grossesse obtenue par PMA : FIV, ICSI, Induction ovulation ou Insémination,
 - PAG suspecté, c'est-à-dire notifié dans le dossier médical,
 - La présence d'une tension artérielle limite,
 - Mode d'entrée en travail (spontané, admission après accouchement, déclenchement, césarienne programmée, césarienne en urgence),
 - Mode d'accouchement (voie basse céphalique spontanée, siège voie basse, extraction instrumentale, Césarienne programmée, Césarienne en Urgence),
 - Mort fœtale in-utero.

- Données pédiatriques :
 - Sexe,
 - Poids de naissance (en gramme),
 - Score d'Apgar à 5 minutes ([Annexe 1](#)),
 - pH artériel ombilical prélevé au niveau de l'artère du cordon ombilical immédiatement après la naissance de l'enfant, qui est le reflet de l'équilibre acido-basique fœtal au moment de la naissance,
 - Ventilation mécanique en pression positive continue (CPAP) et sa durée,
 - Intubation orotrachéale,
 - Hospitalisation en réanimation néonatale,
 - Hospitalisation en soin intensif néonatal d'une durée supérieure ou égale à 2 jours,
 - Décès néonatal survenu avant la sortie d'hospitalisation du nouveau-né.

C. Groupes comparés

Pour chaque naissance, le percentile de poids a été calculé selon la courbe individualisée type Ego 2006 (ajustement sur le sexe fœtal, le poids maternel en début de grossesse, la taille maternelle, la parité) et la courbe d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH-21st.

Ainsi, les nouveau-nés étaient définis PAG si leur poids était inférieur au 10^o percentile.

Ils étaient PAG sévère s'il était inférieur au 3^o percentile, et PAG non sévère s'il était compris entre le 3^o et le 10^o percentile.

Des groupes ont été construits pour étudier les PAG sévères (poids de naissance inférieur au 3^o percentile) de la façon suivante :

- PAG sévère selon les deux courbes Individualisée Ego et INTERGROWTH-21st, dit « PAG sévère deux courbes »,
- PAG sévère Individualisé Ego seulement, dit « PAG sévère Ego seul »,
- PAG sévère INTERGROWTH-21st seulement, dit « PAG sévère IG-21st seul »,
- « Non PAG sévère », c'est-à-dire $\geq 3^{\circ}$ percentile selon les deux courbes

Dans un second temps, nous avons comparé les PAG non sévères (poids de naissance compris entre le 3^o et le 10^o percentile) de la façon suivante :

- PAG non sévère selon les deux courbes Individualisée Ego et INTERGROWTH-21st, dit « PAG non sévère deux courbes »,
- PAG non sévère Individualisé Ego seulement, dit « PAG non sévère Ego seul »,
- PAG non sévère INTERGROWTH-21st seulement, dit « PAG non sévère IG-21st seul »,
- « Non PAG », c'est-à-dire $\geq 10^{\circ}$ percentile selon les deux courbes.

D. Critères de jugement

1. Critère de jugement principal

Nous avons établi un critère composite de morbi-mortalité périnatale sévère (similaire à celui de l'étude de Madden et al. (2018) (48)) qui comprenait les éléments suivants :

- Admission en réanimation,
- Détresse respiratoire néonatale définie par une intubation oro-trachéale, ou l'administration de CPAP pour une durée minimale de 4 heures,
- Score d'APGAR à 5 minutes strictement inférieur à 4,
- Acidose fœtale sévère définie par pH artériel au cordon ombilical strictement inférieur à 7,
- Mort fœtale in utero,
- Décès de l'enfant avant sa sortie de la maternité.

Ci-dessous le critère composite de Madden et al. (48) et les différences par rapport à notre critère :

- *APGAR score ≤ 3 à 5 minutes*
- *Syndrome de détresse respiratoire défini par l'évaluation du néonatalogiste : nous avons choisi les critères objectifs dans notre base de donnée qui sont l'IOT ou la CPAP ≥ 4 heures*
- *Acidose définie (prélèvement artère ombilicale) par un pH < 7 , des lactates ≥ 6 mmol/L ou un base excess ≤ -12 mmol/L : nous avons uniquement utilisé les données de pH car les données manquantes de lactates et base excess dans notre base de donnée étaient trop importantes*
- *Admission en unité de soin Intensif*
- *MFIU*
- *Décès dans les 28 jours de vie : nous avons seulement pu obtenir la notion de « décès avant la sortie de la maternité » car les nouveau-nés décédés après leur sortie ne sont pas répertoriés dans notre base de données.*

2. Critère de jugement secondaire

Nous avons établi un second critère composite de morbi-mortalité périnatale modérée (en nous basant sur les éléments du critère composite utilisé dans l'étude de Anderson et al. (2016) (49)) qui comprenait les éléments suivants :

- Admission en réanimation ou en unité de soin intensif de néonatalogie d'une durée minimale de deux jours,
- Assistance respiratoire néonatale définie par une intubation oro-trachéale, ou l'administration de CPAP sans critère de durée,
- APGAR 5 strictement inférieur à 7,
- Acidose fœtale définie par un pH strictement inférieur à 7,10,
- Mort fœtale in utero,
- Décès de l'enfant avant sa sortie de la maternité.

Ci-dessous le critère composite de Anderson et al. (49). et les différences par rapport à notre critère :

- Décès dans les 28 jours : nous avons seulement pu obtenir la notion de « décès avant la sortie de la maternité » car les nouveau-nés décédés après leur sortie ne sont pas répertoriés dans notre base de données.

- Admission en unité de soin intensif > 48 heures

- CPAP > 4 heures : nous n'avons pas mis de critère de durée pour obtenir une donnée plus modérée de nécessité d'assistance respiratoire, par rapport au critère de jugement principal

- APGAR score à 5 minutes < 7

- MFIU

(La donnée de pH n'était pas présente dans leur étude mais nous avons choisi de la rajouter pour que le critère soit similaire à notre critère de jugement principal)

E. Analyses statistiques

Les données de la base Access ont été combinées en un fichier Excel 2016, puis anonymisées.

Les enfants étaient définis comme répondant au critère de jugement si un des paramètres était présent, même si des données étaient manquantes pour d'autres paramètres du critère (exemple : un enfant admis en réanimation était considéré comme répondant au critère de jugement principal même si le pH artériel au cordon ombilical était manquant).

Ils étaient définis comme ne répondant pas au critère de jugement si aucun des éléments du critère de jugement n'était présent, pour cela il ne fallait qu'aucune donnée ne soit manquante. Les analyses ont été réalisées en excluant les patients qui ne répondaient pas au critère de jugement principal et dont les données étaient manquantes.

Les trois groupes « PAG [non] sévère Ego seul », « PAG [non] sévère IG-21st seul » et « PAG [non] sévère deux courbes » ont été respectivement comparés au groupe « non PAG [sévere] ».

Pour calculer le 3^o et le 10^o percentile de poids de la courbe INTEGROWTH-21st à 41 SA, nous avons réalisé une projection à partir des données du 3^o et 10^o percentile de 22 à 40 SA de cette courbe, grâce à une courbe de tendance polynomiale de degré 4 (coefficient de détermination $R^2 > 0,99999$) à l'aide du logiciel Excel 2016.

Les Odds Ratio (OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) pour le critère de jugement principal et secondaire composites ont été calculés par régression logistique bivariée. Les différents éléments des critères de jugement principal et secondaire composites ont été comparés entre les quatre groupes (« PAG [non] sévère Ego seul », « PAG [non] sévère IG-21st seul », « PAG [non] sévère deux courbes » et « non PAG [sévere] ») globalement par un test du chi² ou un test exact de Fisher selon les conditions d'application.

Le seuil de significativité alpha a été fixé à 5%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel STATA (version 12.0 Stata Corp., College Station TX, USA).

IV. RÉSULTATS

19 472 accouchements sont survenus à la maternité Paule de Viguier du 1 janvier 2015 au 31 décembre 2018. 18 701 étaient de grossesses singleton. 16 067 sont survenus à terme, c'est-à-dire entre 37 et 41 SA révolues.

Après application des critères d'exclusion, 12 267 patientes ont pu être incluses dans l'analyse. Une patiente a été exclue car elle est sortie contre avis médical avec son enfant à J0 de l'accouchement.

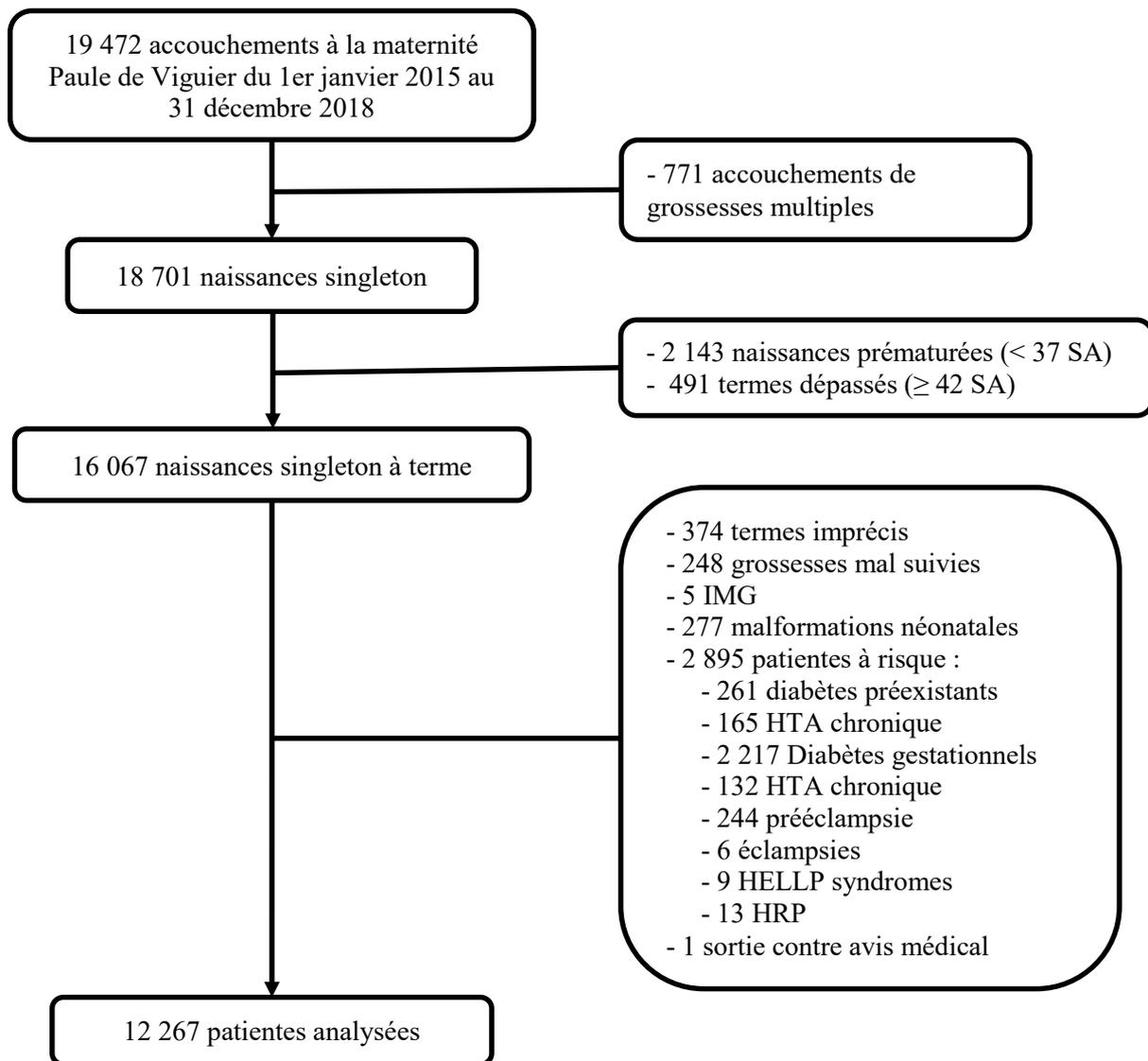


Figure 16 : Diagramme de flux

A. Caractéristiques de la population

1. Caractéristiques générales

Le Tableau 1 résume les caractéristiques de notre population.

L'âge moyen de nos patientes était de 30 ans et 4 mois. La taille moyenne des patientes était de 164cm, et l'IMC moyen de 23,4. 21,45% des patientes étaient en surpoids et 9,74% étaient obèses. 44,42% étaient des primipares.

12,59% ont dit consommer des toxiques pendant la grossesse (tabac alcool ou drogues), 15,12% présentaient des problèmes psychosociaux et 3,45% étaient atteinte d'une maladie auto-immune.

Concernant les données obstétricales de nos grossesses, 3,9% avaient été obtenues par PMA. Le diagnostic de PAG avait été suspecté pour 3,7% des grossesses.

Nous avons notifié la notion d'une HTA limite pendant la grossesse pour 104 patientes.

18,34% des mises en travail ont été déclenchées. Le taux de césarienne dans notre population est de 15,61%.

Nous avons observé 11 MFIU.

Concernant les données néonatales, le terme moyen de naissance était de 39 SA et 4 jours. 50,44% des enfants étaient des garçons, et le poids moyen de naissance était de 3320g. 98,8% des bébés avaient un score d'APGAR à 5 minutes supérieur ou égal à 7, et le pH artériel ombilical moyen était de 7,21. Les données de pH étaient manquantes pour 2301 nourrissons (18,76%).

41 enfants ont été admis en réanimation néonatale, et 271 en soin intensif de néonatalogie pendant au moins 2 jours.

Nous avons notifié 124 cas de détresse respiratoire (CPAP pendant une durée de plus de 4h ou intubation orotrachéale), et 164 enfants ont nécessité une assistance respiratoire.

Nous avons notifié 6 cas de mortalité néonatale.

		n = 12 267	%
- Données maternelles			
Âge (années)	moyenne (écart-type)	30,30 (5,26)	
	< 20	246	2,01
	20 – 34	9 375	76,42
	≥ 35	2 646	21,57
Taille maternelle (cm)	moyenne (écart-type)	164 (6)	
	donnée manquante	26	0,21
IMC (kg/m ²)	moyenne (écart-type)	23,40 (4,6)	
	< 18	355	2,89
	18 – 24	8 046	65,59
	25 – 29	2 631	21,45
	≥ 30	1 195	9,74
	donnée manquante	40	0,33
Problèmes psycho-sociaux		1 853	15,12
Parité	1	5 449	44,42
	2	4 359	35,53
	≥ 3	2 459	20,05
Toxiques*		1 544	12,59
Maladie auto-immune		423	3,45
- Données obstétricales			
Grossesse obtenue par PMA		479	3,90
PAG suspecté		454	3,70
HTA limite		104	0,84
Mode accouchement	Mise en travail spontanée	8 976	73,17
	admission post-accouchement	41	0,33
	déclenchement	2 250	18,34
	césarienne programmée	646	5,27
	césarienne urgente avant travail	354	2,89
	voie basse céphalique spontanée	8 703	70,95
Mode accouchement	Siège voie basse	130	1,06
	extraction instrumentale	1 519	12,38
	césarienne programmée	646	5,27
	césarienne en urgence	1 269	10,34
MFIU		11	0,09

* Toxiques = consommation de tabac, alcool ou drogues pendant la grossesse

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

		n = 12 267	%
- Donnée pédiatriques			
Âge gestationnel (SA)	37	695	5,67
	38	1 734	14,14
	39	3 457	28,18
	40	3 750	30,57
	41	2 631	21,45
Sexe	garçon	6 187	50,44
	filles	6 080	49,56
Poids de naissance (gramme)	moyenne (écart-type)	3320,0 (440,5)	
Score d'APGAR à 5 minutes	< 4	36	0,29
	4 - 6	111	0,91
	≥ 7	12 120	98,8
pH artériel ombilical	moyenne (écart-type)	7,21 (0,07)	
	donnée manquante	2301	18,76
	< 7	63	0,51
	7 – 7,09	575	4,69
	≥ 7,10	9 328	76,04
Mortalité néonatale		6	0,05
Hospitalisation	en réanimation	41	0,33
	donnée manquante réanimation	4	0,03
	en SI♣ ≥ 2 jours	271	2,21
	donnée manquante SI	24	0,2
détresse respiratoire *	oui	124	1,01
	donnée manquante	16	0,13
assistance respiratoire ※	oui	676	5,51
	donnée manquante	0	0
♣ SI = soin intensif de néonatalogie, inclue les hospitalisations en unité mère-enfant			
* CPAP > 4h ou intubation orotrachéale			
※ CPAP sans critère de durée ou intubation orotrachéale			

Tableau 1 (bis) : Caractéristiques de la population (suite)

2. Effectifs des PAG selon les courbes

Le Tableau 2 met en évidence les effectifs de nouveau-nés en fonction des percentiles de poids selon les deux courbes étudiées, et la Figure 17 montre les effectifs en fonction des groupes intriqués.

Le percentile de poids individualisé a pu être calculé pour 12 227 nouveau-nés, parce-que les données de taille (n=26) ou de poids pré-gestationnel (n=14) étaient manquantes pour 40 mères. Selon la courbe individualisée Ego, 1722 (= 14,04%) étaient PAG et 478 enfants (= 3,9 %) étaient PAG sévères.

Selon le standard de croissance INTERGROWTH-21st, 794 (=6,42%) étaient PAG et 203 enfants (=1,65%) étaient PAG sévères.

Concernant les PAG < 10° percentile :

- 764 enfants (6,23%) étaient PAG selon les deux courbes,
- 958 nouveau-nés (7,81%) étaient PAG uniquement selon la courbe individualisée Ego,
- 29 nouveau-nés (0,24 %) étaient PAG uniquement selon la courbe INTERGROWTH-

21st

- 10 476 (85,4%) étaient non PAG selon les deux courbes.

Concernant les PAG sévères < 3° percentile :

- 192 nouveau-nés (1,57%) étaient « PAG sévères deux courbes »,
- 286 (2,33%) étaient « PAG sévères Ego seul »,
- 10 enfants (0,01%) étaient « PAG sévères IG-21st seul »,
- 11 739 (95,7%) étaient « non PAG sévères ».

Concernant les PAG non sévères entre le 3° et le 10° percentile :

- 322 (2,62%) nouveau-nés étaient « PAG non sévère deux courbes »,
- 912 (7,43%) étaient « PAG non-sévères Ego »,
- 29 (0,24%) étaient « PAG non-sévères IG-21st seul »,
- 10 476 (85,4%) étaient « non PAG ».

Individualisé Ego	INTERGROWTH-21st				Total n (%)
	<3 ^o p n (%)	3-10 ^o p n (%)	10-90 ^o p n (%)	> 90 ^o p n (%)	
< 3 ^o p n (%)	192 (1,57)	240 (1,14)	46 (0,37)	0 (0)	478 (3,9)
3-10 ^o p n (%)	10 (0,08)	322 (2,62)	912 (7,43)	0 (0)	1 244 (10,14)
10-90 ^o p n (%)	0 (0)	29 (0,24)	8 733 (71,19)	832 (6,78)	9 594 (78,21)
> 90 ^o p n (%)	0 (0)	0 (0)	110 (0,9)	801 (6,53)	911 (7,43)
Donnée manquante n (%)	1 (0,01)	0 (0)	31 (0,25)	8 (0,07)	40 (0,33)
Total n (%)	203 (1,65)	591 (4,82)	9 832 (80,15)	1 641 (13,38)	12 267 (100)

Les pourcentages indiqués sont calculés par rapport à l'effectif total

Tableau 2 : Effectifs en fonction des percentiles de poids selon la courbe utilisée

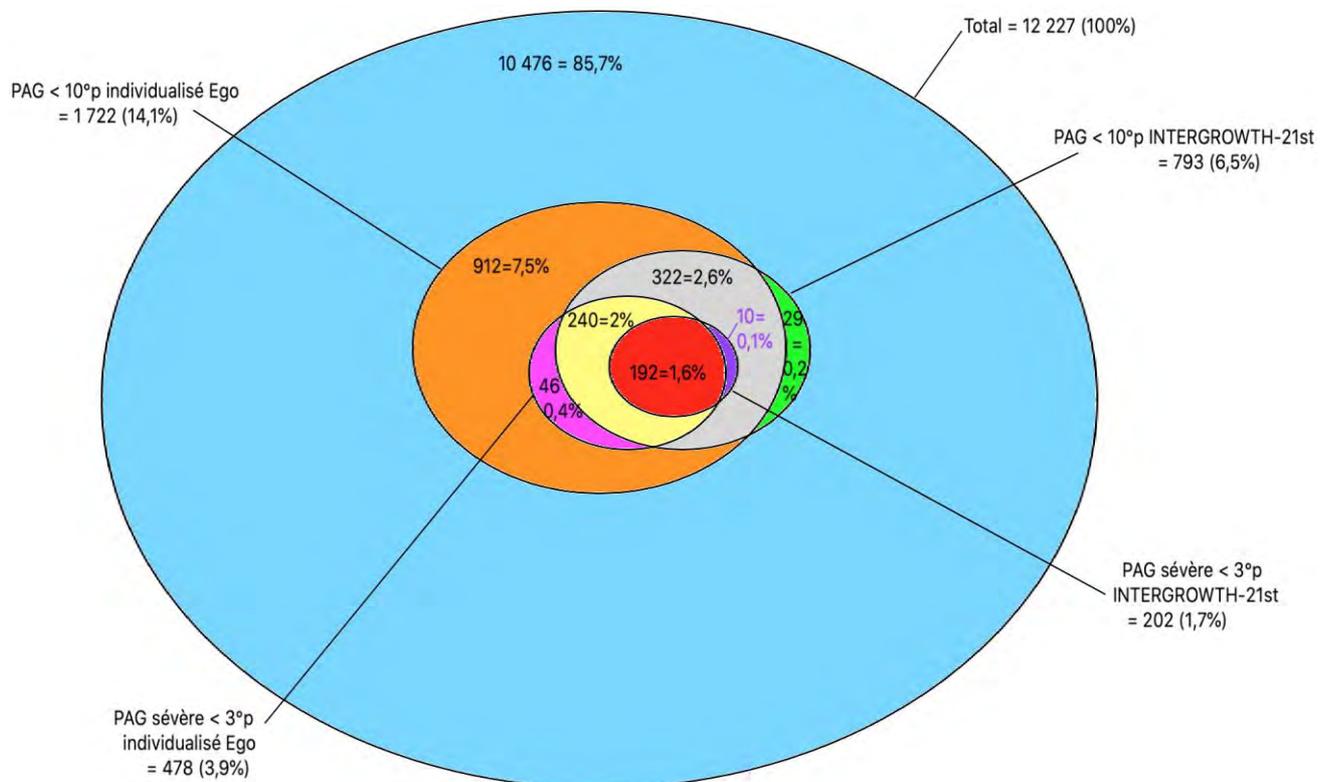


Figure 17 : Effectifs en fonction des groupes intriqués

B. Morbi-mortalité des PAG sévères (< 3° percentile)

1. Morbi-mortalité au sein des groupes

Ces données sont reportées dans le Tableau 3.

Les caractéristiques de la population au sein des groupes sont reportées dans le Tableau 4.

a. Morbi-mortalité périnatale sévère

La proportion du critère de jugement principal dans le groupe « PAG sévère deux courbes » était de 5,21%, il était absent dans 77,08% des cas et des données étaient manquantes dans 11,89% des cas.

Dans le groupe « PAG sévère Ego seul » il était présent dans 2,10% des cas, absent dans 71,68% des cas et des données étaient manquantes dans 26,22% des cas.

Dans le groupe « PAG sévère IG-21st seul », il était présent dans aucun des cas, absent dans 70,00% des cas et des données étaient manquantes dans 30% des cas.

Dans le groupe « non PAG sévère », il était présent dans 1,61% des cas, absent dans 79,85% des cas et des données étaient manquantes dans 18,54% des cas.

b. Morbi-mortalité périnatale modérée

Concernant le critère de jugement secondaire, dans le groupe « PAG sévère deux courbes » sa proportion était de 35,94%, il était absent dans 51,56% des cas et des données étaient manquantes dans 12,50% des cas.

Dans le groupe « PAG sévère Ego seul » il était présent dans 19,58% des cas, absent dans 57,69% des cas et des données étaient manquantes dans 22,73% des cas.

Dans le groupe « PAG sévère IG-21st seul » il était présent dans aucun des cas, absent dans 70% des cas et des données étaient manquantes dans 30% des cas.

Dans le groupe « non PAG sévère » il était présent dans 10,62% des cas, absent dans 71,70% des cas et des données étaient manquantes dans 17,68% des cas.

	Total n = 12 227* (100 %)	PAG sévère deux courbes n = 192 (100 %)	PAG sévère Ego seul n = 286 (100 %)	PAG sévère IG-21st seul n = 10 (100 %)	Non PAG sévère n = 11 739 (100 %)
- Critère de jugement principal : Morbi-mortalité périnatale sévère					
oui	205 (1,68)	10 (5,21)	6 (2,1)	0 (0)	189 (1,61)
non	9 734 (79,61)	148 (77,08)	205 (71,68)	7 (70)	9 374 (79,85)
donnée manquante	2 288 (18,71)	34 (11,89)	75 (26,22)	3 (30)	2 176 (18,54)
- Critère de jugement secondaire : Morbi-mortalité périnatale modérée					
oui	1 372 (11,22)	69 (35,94)	56 (19,58)	0 (0)	1 247 (10,62)
non	8 688 (71,06)	99 (51,56)	165 (57,69)	7 (70)	8 417 (71,7)
donnée manquante	2 167 (17,72)	24 (12,5)	65 (22,73)	3 (30)	2 075 (17,68)
* Exclusion des 40 enfants dont la courbe individualisée n'a pas pu être calculée par manque de données maternelles (taille et poids pré-gestationnel)					

Tableau 3 : Résultats pour le critère de jugement principal et secondaire en fonction des groupes (PAG sévères)

	Total n = 12 227* (100%)	PAG sévère deux courbes n = 192 (100%)	PAG sévère Ego seul n = 286 (100%)	PAG sévère IG-21st seul n = 10 (100%)	Non PAG sévère n = 11 739 (100%)	
- Taille maternelle (m)						
Moyenne (Écart-type)	1,64 (0,06)	1,63 (0,07)	1,65 (0,06)	1,56 (0,04)	1,64 (0,06)	
- poids maternel (kg)						
Moyenne (Écart-type)	63,25 (13,14)	58,66 (12,86)	67,76 (15,04)	45,9 (4,33)	63,23 (13,07)	
- IMC maternel (kg/m²)						
Moyenne (Écart-type)	23,41 (4,61)	22,14 (4,48)	24,93 (5,45)	18,8 (1,32)	23,4 (4,57)	
- Parité maternelle						
1	n (%)	5 430 (44,41)	111 (57,81)	111 (38,81)	9 (90)	5 199 (44,29)
2	n (%)	4 347 (35,55)	62 (32,29)	98 (37,27)	1 (10)	4 186 (35,66)
≥ 3	n (%)	2 450 (20,04)	19 (9,9)	77 (26,92)	0 (0)	2 354 (20,05)
- Terme de naissance						
37 SA	n (%)	694 (5,68)	31 (16,15)	22 (7,69)	0 (0)	641 (5,46)
38 SA	n (%)	1 722 (14,08)	35 (18,23)	44 (15,38)	1 (10)	1 642 (139,98)
39 SA	n (%)	3 449 (28,21)	36 (18,75)	80 (27,97)	1 (10)	3 332 (28,38)
40 SA	n (%)	3 741 (30,6)	37 (19,27)	84 (29,37)	6 (60)	3 614 (30,79)
41 SA	n (%)	2 621 (21,44)	53 (27,6)	56 (19,58)	2 (20)	2 510 (21,38)
- Sexe du nouveau-né						
Garçon	n (%)	6 166 (50,43)	78 (40,63)	156 (54,55)	1 (10)	5 931 (50,52)
Fille	n (%)	6 061 (49,57)	114 (59,38)	130 (45,45)	9 (90)	5 808 (49,48)
- Poids du nouveau-né (g)						
Moyenne (Écart-type)	3 320,33 (440,51)	2 300,99 (261,83)	2 613,83 (210,08)	2 529 (146,64)	3 355,04 (411,22)	
* Exclusion des 40 enfants dont la courbe individualisée n'a pas pu être calculée par manque de données maternelles (taille ou poids pré-gestationnel)						

Tableau 4 : Caractéristiques de la population au sein des groupes (PAG sévères)

2. Comparaison des groupes en termes de morbi-mortalité

Ces résultats sont présentés dans la [Figure 18](#).

a. Morbi-mortalité périnatale sévère (résultats pour le critère de jugement principal)

Les résultats pour le critère de jugement principal sont développés dans le [Tableau 5](#).

L'incidence du critère de jugement principal était significativement plus élevée dans le groupe « PAG sévère deux courbes » (OR= 3,35, IC 95% [1,74-6,46]) que dans le groupe non PAG sévère.

Concernant le groupe « PAG sévère Ego seul », l'incidence du critère de jugement principal n'était pas significativement plus élevée (OR= 1,40, IC 95% [0,61-3,19]).

Concernant le groupe « PAG sévère IG-21st seul », Il comprenait uniquement 10 nouveaux nés et aucun ne répondait au critère de jugement principal.

Définition de PAG sévère	CJP présent	CJP absent	OR	IC 95%	p value
non PAG sévère	189 (1,61%)	9 374 (79,85%)	(ref)		
PAG sévère					
Deux courbes	10 (5,21%)	148 (77,08%)	3,35	[1,74-6,46]	< 0,001
PAG sévère					
Ego seul	6 (2,10%)	205 (71,68%)	1,40	[0,61-3,19]	0,42
PAG sévère					
IG-21st seul	0 (0%)	7 (70%)	NC*		

* NC = non calculable

Tableau 5 : Morbi-mortalité périnatale sévère en fonction de la définition du PAG sévère

Les analyses concernant les différents éléments du critère de jugement principal et sont représentés dans le [Tableau 6](#).

On constate que la proportion entre les groupes diffère significativement pour la détresse respiratoire (p=0,021) et le score d'Apgar à 5 minutes inférieur à 4 (p=0,022).

	Total n = 12 227 (100%)	PAG sévère deux courbes n = 192 (100%)	PAG sévère Ego seul n = 286 (100%)	PAG sévère IG-21st seul n = 10 (100%)	Non PAG sévère n = 11 739 (100%)	p value	
Éléments du critère de jugement principal : morbi-mortalité périnatale sévère							
- Admission en réanimation							
oui	n (%)	40 (0,33)	3 (1,56)	1 (0,35)	0 (0)	36 (0,31)	0,109
non	n (%)	12 175 (99,57)	187 (97,4)	284 (99,3)	10 (100)	11 694 (99,62)	
DM*	n (%)	12 (0,1)	2 (1,04)	1 (0,35)	0 (0)	9 (0,08)	
- Détresse respiratoire : IOT ou C-PAP pendant plus de 4 heures							
oui	n (%)	123 (1)	7 (3,65)	2 (0,7)	0 (0)	114 (0,97)	0,021
non	n (%)	12 088 (98,86)	184 (95,83)	283 (98,95)	10 (100)	11 611 (98,91)	
DM*	n (%)	16 (0,13)	1 (0,52)	1 (0,35)	0 (0)	14 (0,12)	
- Score d'APGAR à 5 minutes inférieur à 4							
oui	n (%)	12 167 (99,41)	2 (1,04)	3 (1,05)	0 (0)	31 (0,26)	0,022
non	n (%)	36 (0,29)	190 (98,96)	283 (98,95)	10 (100)	11 684 (99,53)	
DM*	n (%)	24 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24 (0,2)	
- pH inférieur à 7							
oui	n (%)	62 (0,51)	4 (2,08)	1 (0,35)	0 (0)	57 (0,49)	0,06
non	n (%)	9 873 (80,75)	175 (91,15)	209 (73,08)	7 (70)	9 500 (80,93)	
DM*	n (%)	2 292 (18,75)	13 (6,77)	76 (26,57)	3 (30)	2 182 (18,59)	
- Mort fœtale in-utéro							
oui	n (%)	11 (0,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (0,09)	1
non	n (%)	12 216 (99,91)	192 (100)	286 (100)	10 (100)	11 728 (99,91)	
DM*	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Décès néonatal							
oui	n (%)	6 (0,05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (0,05)	1
non	n (%)	12 221 (99,95)	192 (100)	286 (100)	10 (100)	11 733 (99,95)	
DM*	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

*DM = Donnée manquante

Tableau 6 : Comparaison des différents composants du critère de jugement principal entre les groupes (PAG sévères)

b. Morbi-mortalité périnatale modérée (résultats pour le critère de jugement secondaire)

Les résultats pour le critère de jugement secondaire sont développés dans le Tableau 7.

L'incidence du critère de jugement secondaire était significativement plus élevée dans le groupe « PAG sévère deux courbes » (OR= 4,70, IC 95% [3,44-6,43]).

L'incidence du critère de jugement secondaire était significativement plus élevée dans le groupe « PAG sévère Ego seul » (OR=2,19, IC 95% [1,61-2,99]).

Concernant le groupe « PAG sévère IG-21st seul », Il comprenait uniquement 10 nouveaux nés et aucun ne répondait au critère de jugement secondaire.

Définition de PAG sévère	CJS présent	CJS absent	OR	IC 95%	p value
non PAG sévère	1 247 (10,62%)	8 417 (71,7%)	(ref)		
PAG sévère deux courbes	69 (35,94%)	99 (51,56%)	4,70	[3,44-6,43]	< 0,001
PAG sévère Ego seul	56 (19,58%)	165 (57,69%)	2,19	[1,61-2,99]	< 0,001
PAG sévère IG21st seul	0 (0%)	7 (70%)	NC*		

*NC = non calculable

Tableau 7 : Morbi-mortalité périnatale modérée en fonction de la définition du PAG sévère

Les analyses concernant les différents éléments du critère de jugement secondaire sont représentés dans le Tableau 8. On constate que la proportion entre les groupes diffère significativement pour l'admission en soin intensif ($p < 0,001$), l'assistance respiratoire ($p < 0,001$) et le pH inférieur à 7,10 ($p = 0,014$).

	Total n = 12 227	PAG sévère deux courbes n = 192 (100%)	PAG sévère Ego seul n = 286 (100%)	PAG sévère IG-21st seul n = 10 (100%)	Non PAG sévère n = 11 739 (100%)	p value	
Éléments du critère de jugement secondaire : morbi-mortalité périnatale modérée							
- Admission en soin intensif ≥ 2 jours							
oui	n (%)	271 (2,22)	47 (24,48)	20 (6,99)	0 (0)	204 (1,74)	< 0,001
non	n (%)	11 932 (97,59)	145 (75,52)	264 (92,31)	10 (100)	11 513 (98,07)	
DM*	n (%)	24 (0,2)	0 (0)	2 (0,7)	0 (0)	22 (0,19)	
- Assistance respiratoire : IOT ou C-PAP							
oui	n (%)	676 (5,53)	26 (13,54)	22 (7,69)	0 (0)	628 (5,35)	< 0,001
non	n (%)	11 551 (94,47)	166 (86,46)	264 (92,31)	10 (100)	11 111 (94,65)	
DM*	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Score d'APGAR à 5 minutes inférieur à 7							
oui	n (%)	146 (1,19)	4 (2,08)	6 (2,1)	0 (0)	136 (1,16)	0,233
non	n (%)	12 057 (98,61)	188 (97,92)	280 (97,9)	10 (100)	11 579 (98,64)	
DM*	n (%)	24 (0,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	24 (0,2)	
- pH inférieur à 7,10							
oui	n (%)	636 (5,2)	20 (10,42)	18 (6,29)	0 (0)	598 (5,09)	0,014
non	n (%)	9 299 (76,05)	141 (73,44)	192 (67,13)	7 (70)	8 959 (76,32)	
DM*	n (%)	2 292 (18,75)	31 (16,15)	76 (26,57)	3 (100)	2 182 (18,59)	
- Mort fœtale in-utéro							
oui	n (%)	11 (0,09)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (0,09)	1
non	n (%)	12 216 (99,91)	192 (100)	286 (100)	10 (100)	11 728 (99,91)	
DM*	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
- Décès néonatal							
oui	n (%)	6 (0,05)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (0,05)	1
non	n (%)	12 221 (99,95)	192 (100)	286 (100)	10 (100)	11 733 (99,95)	
DM*	n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

*DM = Donnée manquante

Tableau 8 : Comparaison des différents composants du critère de jugement secondaire entre les groupes (PAG sévères)

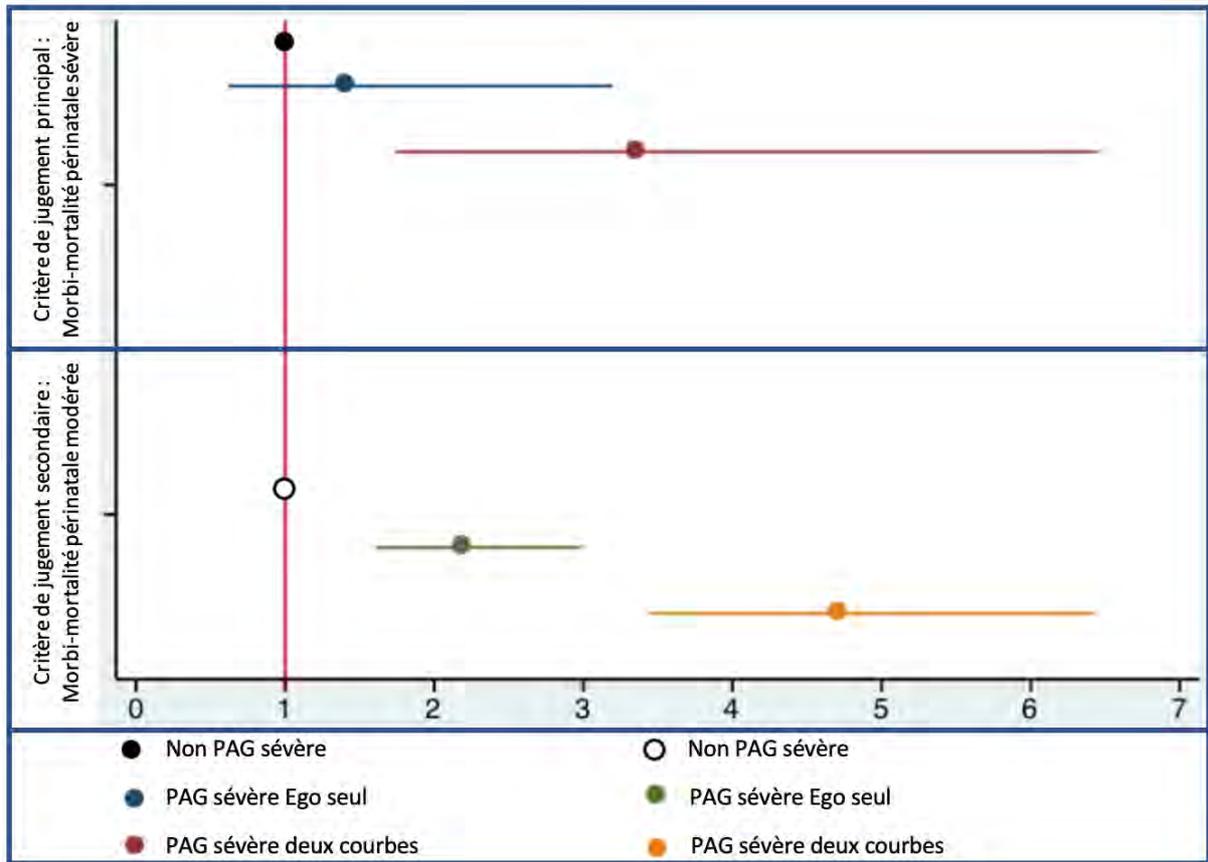


Figure 18 : Morbi-mortalité périnatale des PAG sévères

Le groupe de PAG sévère IG-21st seul n'est pas représenté dans cette figure car aucun des nouveau-nés de ce groupe ne répondait au critère de jugement principal ni secondaire

C. Morbi-mortalité périnatale des PAG non sévères (3-10^e percentile)

1. Morbi-mortalité périnatale au sein des groupes

Ces données sont présentées dans le Tableau 9. Les caractéristiques de la population au sein des groupes sont présentées dans le Tableau 10.

a. Morbi-mortalité périnatale sévère

La proportion du critère de jugement principal dans le groupe « PAG non sévère deux courbes » était de 2,17%, il était absent dans 81,99% des cas et des données étaient manquantes dans 15,84% des cas.

Dans le groupe « PAG non sévère Ego seul » il était présent dans 1,64% des cas, absent dans 80,70% des cas et des données étaient manquantes dans 17,65% des cas.

Dans le groupe « PAG non sévère IG-21st seul », il était présent dans 3,45% des cas, absent dans 86,21% des cas et des données étaient manquantes dans 10,34% des cas.

Dans le groupe « non PAG », il était présent dans 1,58% des cas, absent dans 79,70% des cas et des données étaient manquantes dans 18,72% des cas.

b. Morbi-mortalité périnatale modérée

Concernant le critère de jugement secondaire, dans le groupe « PAG non sévère deux courbes » sa proportion était de 13,04%, il était absent dans 72,36% des cas et des données étaient manquantes dans 14,60% des cas.

Dans le groupe « PAG non sévère Ego seul » il était présent dans 12,06% des cas, absent dans 71,49% des cas et des données étaient manquantes dans 16,45% des cas.

Dans le groupe « PAG non sévère IG-21st seulement » il était présent dans 13,79% des cas, absent dans 75,86% des cas et des données étaient manquantes dans 10,34% des cas.

Dans le groupe « non PAG » il était présent dans 10,41% des cas, absent dans 71,69% des cas et des données étaient manquantes dans 17,90% des cas.

	Total	PAG non sévère deux courbes	PAG non sévère Ego seul	PAG non sévère IG-21st seul	Non PAG
	n = 11 739* (100 %)	n = 322 (100 %)	n = 912 (100 %)	n = 29 (100 %)	n = 10 476 (100 %)
- Critère de jugement principal : Morbi-mortalité périnatale sévère					
oui	189 (1,61)	7 (2,17)	15 (1,64)	1 (3,45)	166 (1,58)
non	9 374 (79,85)	264 (81,99)	736 (80,70)	25 (86,21)	8 349 (79,70)
donnée manquante	2 176 (18,54)	51 (15,84)	161 (17,65)	3 (10,34)	1 961 (18,72)
- Critère de jugement secondaire : Morbi-mortalité périnatale modérée					
oui	1 247 (10,62)	42 (13,04)	110 (12,06)	4 (13,79)	1 091 (10,41)
non	8 417 (71,70)	233 (72,36)	652 (71,49)	22 (75,86)	7 510 (71,69)
donnée manquante	2 075 (17,68)	47 (14,60)	150 (16,45)	3 (10,34)	1 875 (17,90)
<i>* Exclusion des 40 enfants dont la courbe individualisée n'a pas pu être calculée par manque de données maternelles (taille et poids pré-gestationnel) et des enfants inférieurs au 3° percentile dans chacune des courbes</i>					

Tableau 9 : Résultats pour le critère de jugement principal et secondaire en fonction des groupes (PAG non sévères)

	Total n = 11 739* (100%)	PAG non sévère deux courbes n = 322 (100%)	PAG non sévère Ego seul n = 912 (100%)	PAG non sévère IG-21st seul n = 29 (100%)	Non PAG n = 10 476 (100%)	
- Taille maternelle (m)						
Moyenne (Écart-type)	1,64 (0,06)	1,62 (0,06)	1,65 (0,06)	1,57 (0,06)	1,64 (0,06)	
- poids maternel (kg)						
Moyenne (Écart-type)	63,23 (13,07)	55,41 (8,18)	68,32 (14,45)	46,59 (4,4)	63,08 (12,89)	
- IMC maternel (kg/m²)						
Moyenne (Écart-type)	23,4 (4,57)	21,25 (3,12)	25,17 (5,28)	18,86 (2,17)	23,32 (4,5)	
- Parité maternelle						
1	n (%)	5 199 (44,29)	236 (73,29)	330 (36,18)	27 (93,1)	4 606 (43,97)
2	n (%)	4 186 (35,66)	64 (19,88)	376 (41,23)	2 (6,9)	3 744 (35,74)
≥ 3	n (%)	2 354 (20,05)	22 (6,83)	206 (22,59)	0 (0)	2 126 (20,29)
- Terme de naissance						
37 SA	n (%)	641 (5,46)	12 (3,73)	45 (4,93)	1 (3,45)	583 (5,57)
38 SA	n (%)	1 642 (139,98)	43 (13,35)	127 (13,93)	2 (6,9)	1 470 (14,03)
39 SA	n (%)	3 332 (28,38)	73 (22,67)	235 (25,77)	9 (31,03)	3 015 (28,78)
40 SA	n (%)	3 614 (30,79)	95 (29,5)	275 (30,15)	9 (31,03)	3 235 (30,88)
41 SA	n (%)	2 510 (21,38)	99 (30,75)	230 (25,22)	8 (27,59)	2 173 (20,74)
- Sexe du nouveau-né						
Garçon	n (%)	5 931 (50,52)	84 (26,09)	538 (58,99)	2 (6,9)	5 307 (50,66)
Fille	n (%)	5 808 (49,48)	238 (73,91)	374 (41,01)	27 (93,1)	5 169 (49,34)
- Poids du nouveau-né (g)						
Moyenne (Écart-type)	3 355,04 (411,22)	2 690,53 (183,32)	2 901,1 (214,6)	2 737,59 (164,62)	3 416,69 (384,73)	
* Exclusion des 40 enfants donc la courbe individualisée n'a pas pu être calculée par manque de données maternelles (taille et poids pré-gestationnel) et des enfants inférieurs au 3 ^o percentile dans chacune des courbes						

Tableau 10 : Caractéristiques de la population au sein des groupes (PAG non sévères)

2. Comparaison des groupes en termes de morbi-mortalité périnatale

Ces résultats sont présentés dans la [Figure 19](#).

a. Morbi-mortalité périnatale sévère (résultats pour le critère de jugement principal)

Les résultats sont donnés dans le [Tableau 11](#).

L'incidence du critère de jugement principal n'était pas plus élevée dans le groupe « PAG non sévère deux courbes » que dans le groupe non PAG (OR= 1,33, IC 95% [0,62-2,85]).

Concernant le groupe « PAG non sévère Ego seul », l'incidence du critère de jugement principal n'était pas plus élevée (OR= 1,03, IC 95% [0,60-1,75]).

Concernant le groupe « PAG non sévère IG-21st seul », l'incidence du critère de jugement principal n'était pas plus élevée (OR= 2,01, IC 95% [0,27-14,94]).

Définition de PAG non sévère	CJP présent	CJP absent*	OR	IC 95%	p value
non PAG	166 (1,58%)	8 349 (79,7%)	(ref)		
PAG non sévère deux courbes	7 (2,17%)	264 (81,99%)	1,33	[0,62-2,85]	0,47
PAG non sévère Ego seul	15 (1,64%)	736 (80,7%)	1,03	[0,60-1,75]	0,93
PAG non sévère IG-21st seul	1 (3,45%)	25 (86,2%)	2,01	[0,27-14,94]	0,49

**Ne prend en compte que les données de critère de jugement principal absent, sans inclure les données du critère de jugement principal absent à priori.*

Tableau 11 : Morbi-mortalité périnatale sévère en fonction de la définition du PAG non sévère

Les analyses concernant les différents éléments du critère de jugement secondaire sont représentées dans le [Tableau 12](#). On constate que la proportion entre les groupes diffère significativement pour la mort fœtale in-utéro (p=0,033). Cette différence pourrait être en faveur d'une augmentation des MFIU dans le groupe et « PAG non sévère IG-21st seul » (3,45%).

		Total n = 11 739 (100%)	PAG non sévère deux courbes n = 322 (100%)	PAG non sévère Ego seul n = 912 (100%)	PAG non sévère IG-21st seul n = 29 (100%)	Non PAG n = 10 476 (100%)	p value
Éléments du critère de jugement principal : morbi-mortalité périnatale sévère							
- Admission en réanimation							
oui	n	36	2	5	0	29	0,373
	(%)	(0,31)	(0,62)	(0,55)	(0)	(0,28)	
non	n	11 694	320	907	29	10 438	
	(%)	(99,62)	(99,38)	(99,45)	(100)	(99,64)	
DM*	n	9	0	0	0	9	
	(%)	(0,08)	(0)	(0)	(0)	(0,09)	
- Assistance respiratoire : IOT ou C-PAP pendant plus de 4 heures							
oui	n	114	6	10	0	98	0,456
	(%)	(0,97)	(1,86)	(1,1)	(0)	(0,94)	
non	n	11 611	316	901	29	10 365	
	(%)	(98,91)	(98,14)	(98,79)	(100)	(98,94)	
DM*	n	14	0	1	0	13	
	(%)	(0,12)	(0)	(0,11)	(0)	(0,12)	
- Score d'APGAR à 5 minutes inférieur à 4							
oui	n	31	1	3	0	27	0,638
	(%)	(0,26)	(0,31)	(0,33)	(0)	(0,26)	
non	n	11 684	321	907	28	10 428	
	(%)	(99,53)	(99,69)	(99,45)	(96,55)	(99,54)	
DM*	n	24	0	2	1	21	
	(%)	(0,2)	(0)	(0,22)	(3,45)	(0,2)	
- pH inférieur à 7							
oui	n	57	2	2	0	53	0,538
	(%)	(0,49)	(0,62)	(0,22)	(0)	(0,51)	
non	n	9 500	268	750	25	8 457	
	(%)	(80,93)	(83,23)	(82,24)	(86,21)	(80,73)	
DM*	n	2 182	52	160	4	1 966	
	(%)	(18,59)	(16,15)	(17,54)	(13,79)	(18,77)	
- Mort fœtale in-utéro							
oui	n	11	0	1	1	9	0,033
	(%)	(0,09)	(0)	(0,11)	(3,45)	(0,09)	
non	n	11 728	322	911	28	10 467	
	(%)	(99,91)	(100)	(99,89)	(96,55)	(99,91)	
DM*	n	0	0	0	0	0	
	(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
- Décès néonatal							
oui	n	6	1	0	0	5	0,231
	(%)	(0,05)	(0,31)	(0)	(0)	(0,05)	
non	n	11 733	321	912	29	10 471	
	(%)	(99,95)	(99,69)	(100)	(100)	(99,95)	
DM*	n	0	0	0	0	0	
	(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	

*DM = donnée manquante

Tableau 12 : Comparaison des différents composants du critère de jugement principal entre les groupes (PAG non sévères)

b. Morbi-mortalité périnatale modérée (résultats pour le critère de jugement secondaire)

Les résultats sont donnés dans le Tableau 13.

L'incidence du critère de jugement secondaire n'était pas plus élevée dans le groupe « PAG non sévère deux courbes » (OR= 1,22, IC 95% [0,88-1,71]).

Concernant le groupe « PAG non sévère Ego seul », l'incidence du critère de jugement secondaire n'était également pas plus élevée (OR= 1,16, IC 95% [0,94-1,44]).

Concernant le groupe « PAG non sévère IG-21st seul », l'incidence du critère de jugement secondaire n'était pas plus élevée (OR=1,25, IC 95% [0,43-3,64]).

Définition	CJS présent	CJS absent*	OR	IC 95%	p value
PAG non sévère					
non PAG	1 091 (1,41%)	7 510 (71,69%)	(ref)		
PAG non sévère					
deux courbes	42 (13,04%)	233 (72,36%)	1,22	[0,88-1,71]	0,24
PAG non sévère					
Ego seul	110 (12,06%)	652 (71,49%)	1,16	[0,94-1,44]	0,17
PAG non sévère					
IG-21st seul	4 (13,79%)	22 (75,86%)	1,25	[0,43-3,64]	0,68
<i>* Ne prend en compte que les données de critère de jugement principal absent, sans inclure les données manquantes</i>					

Tableau 13 : Morbi-mortalité périnatale modérée en fonction de la définition du PAG non sévère

Les analyses concernant les différents éléments du critère de jugement secondaire sont représentées dans le Tableau 14. On constate que la proportion entre les groupes diffère significativement pour l'admission en soin intensif ($p=0,006$), et cette différence pourrait être en faveur d'une augmentation des admissions en soin intensif dans le groupe « PAG non sévères avec les deux courbes » (3,73%) et « PAG non sévère INTERGROWTH-21st seul » (3,45%). Comme pour le critère de jugement principal, on constate que la proportion entre les groupes diffère significativement pour la mort fœtale in-utéro ($p=0,033$), et cette différence pourrait être en faveur d'une augmentation des MFIU dans le groupe et « PAG non sévère INTERGROWTH-21st seul » (3,45%).

		Total n = 11 739 (100%)	PAG non sévère deux courbes n = 322 (100%)	PAG non sévère Ego seul n = 912 (100%)	PAG non sévère IG-21st seul n = 29 (100%)	Non PAG n = 10 476 (100%)	p value
Éléments du critère de jugement secondaire : morbi-mortalité périnatale modérée							
- Admission en soin intensif ≥ 2 jours							
oui	n	204	12	24	1	167	0,006
	(%)	(1,74)	(3,73)	(2,63)	(3,45)	(1,59)	
non	n	11 513	308	887	27	10 291	
	(%)	(98,07)	(95,65)	(97,26)	(93,1)	(98,23)	
DM*	n	22	2	1	1	18	
	(%)	(0,19)	(0,62)	(0,11)	(3,45)	(0,17)	
- Détresse respiratoire : IOT ou C-PAP							
oui	n	628	21	57	2	548	0,32
	(%)	(5,35)	(6,52)	(6,25)	(6,9)	(5,23)	
non	n	11 111	301	855	27	9 928	
	(%)	(94,65)	(93,48)	(93,75)	(93,1)	(94,77)	
DM*	n	0	0	0	0	0	
	(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
- Score d'APGAR à 5 minutes inférieur à 7							
oui	n	136	7	13	0	116	0,256
	(%)	(1,16)	(2,17)	(1,43)	(0)	(1,11)	
non	n	11 579	315	897	28	10 339	
	(%)	(98,64)	(97,83)	(98,36)	(96,55)	(98,69)	
DM**	n	24	0	2	1	21	
	(%)	(0,2)	(0)	(0,22)	(3,45)	(0,2)	
- pH inférieur à 7,10							
oui	n	598	16	53	1	528	0,815
	(%)	(5,09)	(4,97)	(5,81)	(3,45)	(5,04)	
non	n	8 959	254	699	24	7 982	
	(%)	(76,32)	(78,88)	(76,64)	(82,76)	(76,19)	
DM*	n	2 182	52	160	4	1 966	
	(%)	(18,59)	(16,15)	(17,54)	(13,79)	(18,77)	
- Mort fœtale in-utéro							
oui	n	11	0	1	1	9	0,033
	(%)	(0,09)	(0)	(0,11)	(3,45)	(0,09)	
non	n	11 728	322	911	28	10 467	
	(%)	(99,91)	(100)	(99,89)	(96,55)	(99,91)	
DM*	n	0	0	0	0	0	
	(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
- Décès néonatal							
oui	n	6	1	0	0	5	0,231
	(%)	(0,05)	(0,31)	(0)	(0)	(0,05)	
non	n	11 733	321	912	29	10 471	
	(%)	(99,95)	(99,69)	(100)	(100)	(99,95)	
DM*	n	0	0	0	0	0	
	(%)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	

* DM = donnée manquante

Tableau 14 : Comparaison des différents composants du critère de jugement secondaire entre les groupes (PAG non sévères)

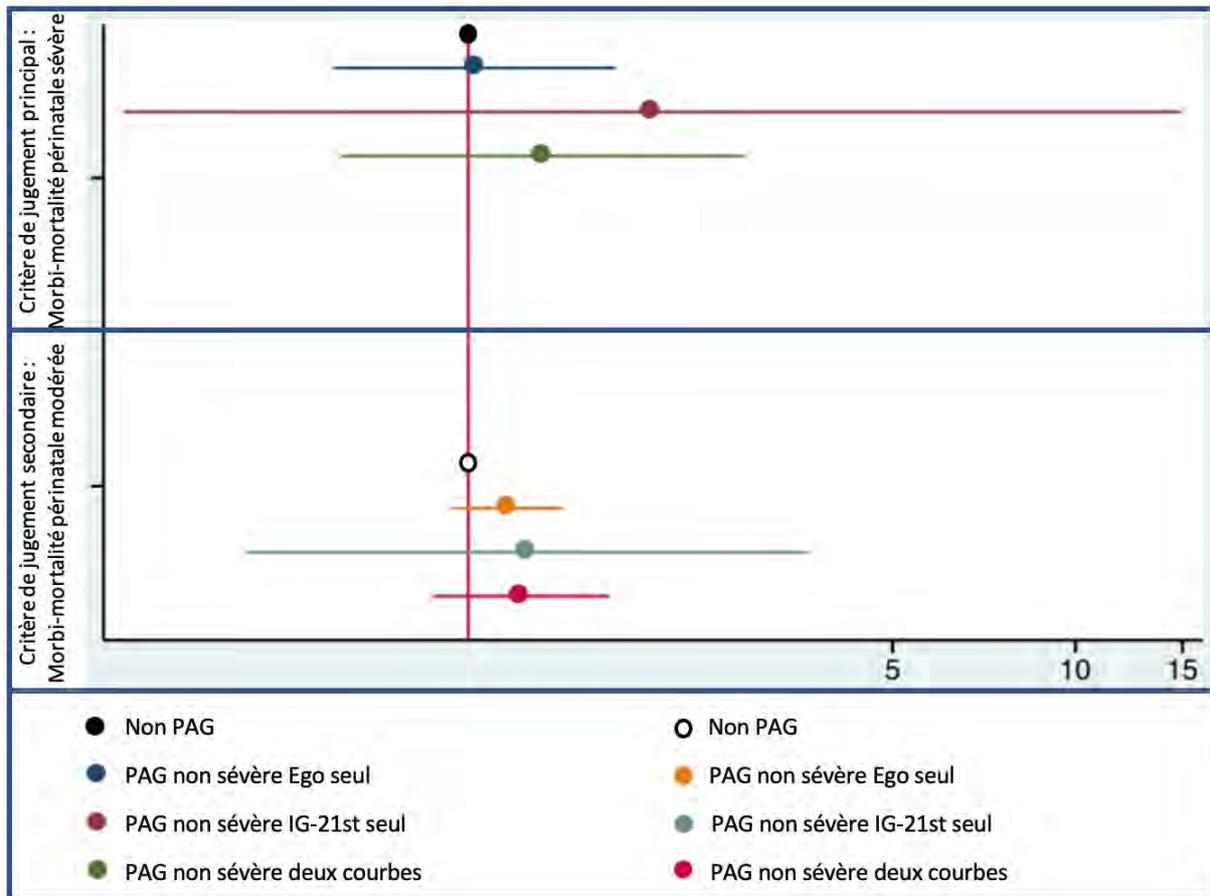


Figure 19 : Morbi-mortalité périnatale des PAG non-sévères

V. DISCUSSION

Nous allons dans un premier temps présenter nos résultats, puis discuter nos matériels et méthodes en évoquant les forces et limites de notre études, avant de terminer par la comparaison de nos résultats avec des données de la littérature.

A. Principaux résultats de notre étude

1. Effectifs des PAG en fonction des courbes

Dans notre population de nouveau-nés à terme issus de grossesses à bas risque, le référentiel INTERGROWTH-21st identifie moins de nouveau-nés PAG que la courbe Individualisée Ego (6,5% contre 14,1%).

Le raisonnement est le même pour le diagnostic des PAG sévères ; la courbe INTERGROWTH21-st identifie moins de nouveau-nés PAG sévères que la courbe Ego (1,7% contre 3,9%).

On observe une surestimation du nombre de PAG dans notre population puisque selon l'enquête nationale périnatale de 2016, en France 10,8% des enfants nés singleton étaient des PAG selon la courbe individualisée Ego (50).

En revanche, nous avons une sous-estimation du diagnostic des PAG avec la courbe INTERGROWTH-21st.

2. Morbi-mortalité en fonction des courbes

a. Résultats sur la morbi-mortalité des PAG sévères (< 3^o percentile)

Dans notre étude, les nouveau-nés définis comme PAG sévères à la fois par la courbe individualisée Ego et la courbe INTERGROWTH-21st présentaient une morbi-mortalité sévère plus élevée que les nouveau-nés non PAG sévères.

Les nouveau-nés définis PAG sévères uniquement par la courbe Ego présentaient une morbi-mortalité modérée plus élevée que les non PAG sévères.

En revanche, aucun des nouveau-nés définis PAG sévères uniquement par le référentiel INTERGROWTH-21st n'a répondu aux critères de jugements principal ni secondaire.

- Caractéristiques de la population au sein des groupes

On constate que les enfants définis « PAG sévères IG-21st seul » sont en plus grande proportion des filles (90% dans ce groupe contre 49,57% sur la population totale), issus de mères plus petites (taille moyenne 1,56 mètre contre 1,64 mètre sur la population totale), de poids pré-gestationnel plus faible (poids moyen 45,9kg contre 63,25 kg sur la population totale), d'IMC plus faible (IMC moyen 18,8 contre 23,41 sur la population totale) et plus souvent primipares (90% contre 44,1% sur la population totale).

Puisque ce groupe ne présente pas d'excès de morbi-mortalité, cela amène à penser que ces enfants seraient constitutionnellement petits.

En revanche, dans les groupes « PAG sévère Ego seul » et « PAG sévère deux courbes », qui présentent une morbi-mortalité augmentée, on constate que les caractéristiques de la population sont semblables à celles de la population générale de l'étude (Tableau 4).

On constate que les enfants « PAG sévères IG-21st seul » dans notre population sont en moyenne de poids plus faible que les enfants « PAG sévères Ego seul » (respectivement 2 529g et 2 613,83g).

La courbe INTERGROWTH-21st semble donc mettre en évidence dans notre population les enfants les plus petits.

On note que les nouveau-nés « PAG sévères deux courbes » le poids moyen le plus faible (2300,99g) ; puisque la courbe INTERGROWTH-21st semble mettre en évidence des enfants plus petits, il pourrait s'agir dans le groupe « PAG sévère deux courbes » des enfants les plus petits parmi les PAG sévères définis par la courbe Ego.

Ceci pourrait expliquer la morbi-mortalité soit la plus importante dans ce groupe.

- Détails des critères composites

Si l'on s'intéresse aux détails de notre critère de jugement principal composite (Tableau 6), on constate que la proportion diffère entre les groupes pour la détresse respiratoire ($p=0,021$), le score d'Apgar à 5 minutes inférieur à 4 ($p=0,022$), et il s'approche de la significativité pour l'item sur le pH inférieur à 7 ($p=0,06$).

Cependant, les tendances ne sont pas significatives pour les admissions en réanimation, la MFIU et le décès néonatal, mais les effectifs des nouveau-nés répondant à ces items sont faibles dans notre population (respectivement 40, 11 et 6 nouveau-nés).

Concernant les items spécifiques du critère de jugement secondaire composite (Tableau 8), la proportion diffère significativement entre les groupes pour les admissions en unité de soin intensif ≥ 2 jours ($p < 0,001$), l'assistance respiratoire ($p < 0,001$), et le pH inférieur à 7,10 ($p = 0,014$).

En revanche, les résultats ne sont pas significatifs pour le seuil du score d'Apgar à 5 minutes inférieur à 7 ($p = 0,233$) malgré un effectif de 136 nouveau-nés répondant à cet item.

b. Résultat sur la morbi-mortalité des PAG non sévères (3 - 10^o percentile)

Aucun des groupes de nouveau-nés PAG non sévères, définis par l'une des courbes ou les deux courbes à la fois, ne présentait d'augmentation significative de morbi-mortalité périnatale sévère ou modérée.

Tous les nouveau-nés $< 3^{\circ}$ percentile selon la courbe INTERGROWTH-21st étaient également inférieurs au 10^o percentile avec la courbe individualisée.

En revanche, parmi les 478 enfants $< 3^{\circ}$ percentile avec les courbes individualisées, 46 étaient non PAG selon la courbe INTERGROWTH-21st ($\geq 10^{\circ}$ percentile).

Nous aurions voulu comparer la morbi-mortalité des enfants PAG sévères par les courbes Individualisées Ego qui étaient reclassés PAG non sévère avec le courbe INTERGROWTH-21st (3^o - 10^o percentile), à ceux qui étaient reclassés non PAG ($\geq 10^{\circ}$ percentile), mais l'effectif de ce dernier groupe étant trop faible et les données manquantes trop nombreuses, nous n'avons pas pu réaliser l'analyse statistique.

Si l'on analyse les détails de nos critères composites (Tableau 12 et 14), on constate que la proportion des morts fœtales in-utéro diffère significativement en fonction des groupes. Cette différence serait en faveur d'une augmentation des MFIU dans le groupe PAG non sévère INTERGROWTH-21st seulement, mais l'effectif restant trop faible dans notre population (11 MFIU sur 11 739 nouveau-nés = 0,09%) avec un seul nouveau-né décédé in utéro dans ce groupe, on peut s'interroger sur la validité de cette donnée.

De même, la proportion d'enfants admis en soin intensif plus de deux jours diffère en fonction des groupes. Cette différence serait en faveur d'une augmentation des admissions en soin intensif dans le groupe « PAG non sévère avec les deux courbes », et « PAG INTERGROWTH-21st seul » ($p = 0,006$). Des analyses statistiques complémentaires seraient nécessaires pour affirmer cette différence.

B. Discussion du Matériel et Méthodes : Forces et limites

1. Choix de la population

a. Période d'étude

Notre étude est une grande cohorte exhaustive puisqu'elle prend en compte l'ensemble des naissances ayant eu lieu dans la maternité Paule de Viguier pendant 4 années, du 1 janvier 2015 au 31 décembre 2018.

Nous avons choisi de démarrer notre recueil à l'année 2015, car les recommandations de prise en charge des enfants PAG ont été établies par le CNGOF en décembre 2013. Ainsi, choisir une période ultérieure nous a permis de nous assurer d'une homogénéité de la prise en charge des enfants PAG au sein de notre population.

b. Terme de naissance

Nous avons choisi de nous intéresser uniquement aux enfants nés à terme car on constate dans la littérature que dans les cohortes incluant des enfants prématurés, la morbidité des PAG est souvent en lien avec la prématurité, et tend à diminuer en avançant dans l'âge gestationnel (46). Cependant, il persiste une augmentation du risque de morbidité et mortalité à terme, d'autant plus chez les PAG sévères (47).

c. Population à bas risque

Pour nous assurer que la morbi-mortalité retrouvée dans notre population était en lien avec le diagnostic de PAG, nous avons fait le choix de nous intéresser uniquement à une population à bas risque.

Cette méthodologie est retrouvée dans la littérature récente lorsqu'il s'agit d'étudier les PAG ; Nous avons utilisé les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que l'étude australienne de Madden et al. (48) publiée en 2018, qui se sont intéressés à la morbi-mortalité des PAG chez des grossesses à bas risque, pour définir notre population.

Contrairement à eux, nous avons fait le choix de ne pas exclure les enfants macrosomes. Étant donné que nous avons exclu les patientes présentant un diabète (préexistant et gestationnel),

nous avons considéré que les enfants macrosomes de notre population l'étaient de façon constitutionnelle et n'étaient pas soumis à un excès de morbi-mortalité.

Nous avons choisi de nous intéresser uniquement au cas des grossesses singleton, d'une part car les grossesses multiples constituent une population à risque, et d'autre part car la méthodologie de construction des courbes d'estimation de poids fœtal est réalisée en ne prenant en compte uniquement des enfants singleton, donc on ne peut s'assurer de la pertinence de leur utilisation sur les grossesses multiples.

d. Recueil de données et données manquantes

Bien que notre étude soit rétrospective, notre recueil de données est exhaustif puis qu'il est effectué par une équipe de sages-femmes dédiées, juste après la sortie de la maternité de la patiente de manière prospective.

Cependant, on note un nombre important de données manquantes au sein de notre base de données, notamment en ce qui concerne le pH artériel au cordon chez 18,75% des naissances. Notre recueil de données étant rétrospectif, nous ne connaissons pas les raisons du manque de cette donnée. Il pourrait s'agir d'un défaut de prélèvement que nous observons souvent en pratique clinique (par exemple, lorsque l'artère ombilicale est exsangue au moment de la tentative de prélèvement).

Nous nous sommes demandés si ces données manquantes influençaient nos résultats. Ainsi, nous avons réalisé les mêmes analyses statistiques, en retirant le pH de notre critère de jugement principal et secondaire et nous avons obtenu les mêmes résultats dans toutes les analyses. Nous avons fait le choix de présenter nos résultats en incluant tout le même les pH malgré les nombreuses données manquantes, car il nous semble être un critère pertinent d'évaluation de la morbidité néonatale.

e. Poids de naissance

Un des biais de notre étude est que nous avons comparé les enfants par poids de naissance, et non par estimation de poids fœtal in-utéro pour les définir comme PAG.

On sait que la performance de dépistage des PAG par l'échographie est faible en France avec une sensibilité de 22% (51). D'ailleurs l'échographie de dépistage systématique du troisième trimestre des grossesses à bas risque n'est pas recommandée par d'autres pays tels que

l'Angleterre ou les États-Unis (Annexe 4). La hauteur utérine à une meilleure sensibilité de 54,60%(52), ce qui reste tout de même faible.

La thèse du Dr DROZ-LEGARDEUR a montré que l'ensemble des enfants PAG sévère singleton nés à Paule de Viguier en 2014, seulement 61% avaient été notifiés dans le dossier médical.(52)

Sur l'ensemble de notre population, 3,9% des enfants avaient été suspectés PAG en anténatal (Selon l'enquête nationale périnatale, 5,4% des enfants nés en 2016 avaient étaient suspectés PAG pendant la grossesse (53)). Nous n'avons pas étudié la proportion des enfants suspectés PAG en fonction des différents groupes, car il s'agit d'une question différente de notre sujet.

2. Choix des critères de jugement

a. Critères composites

Nous avons fait le choix méthodologique d'utiliser un critère de jugement composite de morbi-mortalité. Les effectifs des enfants répondant aux items séparés étant faibles, cette méthode nous a permis d'augmenter la puissance de nos analyses.

Nous avons choisi deux critères composites, avec deux seuils de sévérité différents inspirés de la littérature. Il s'agit de critères composites de morbi-mortalité périnatales, car les items se basent sur des éléments de morbidité néonatale (pH, APGAR, ventilation, hospitalisation), et de mortalité périnatale.

b. Choix des items

Les items de notre critère de jugement principal sont similaires à celui de Madden et al. (48), mais on note quelques différences. Les différents items de cette étude et les différences par rapport au notre sont les suivantes :

- APGAR score ≤ 3 à 5 minutes
- Syndrome de détresse respiratoire défini par l'évaluation du néonatalogiste : nous avons choisi les critères objectifs dans notre base de données qui sont l'IOT ou la CPAP ≥ 4 heures
- Acidose définie (prélèvement artère ombilicale) par un pH < 7 , des lactates ≥ 6 mmol/L ou un base excess ≤ -12 mmol/L : nous avons uniquement utilisé les données de pH car les données manquantes de lactates et base excess dans notre base de donnée étaient trop importantes

- Admission en unité de soin Intensif
- MFIU
- Décès dans les 28 jours de vie : nous avons seulement pu obtenir la notion de « décès avant la sortie de la maternité » car les nouveau-nés décédés après leur sortie ne sont pas répertoriés dans notre base de données.

De la même façon, notre critère de jugement secondaire présente des items similaires par rapport à l'étude de Anderson et al. (49). Les items de ce critère et les différences par rapport aux nôtres sont les suivantes :

- Décès dans les 28 jours : Tout comme pour le critère de jugement principal, nous avons seulement pu obtenir la notion de « décès avant la sortie de la maternité » car les nouveau-nés décédés après leur sortie ne sont pas répertoriés dans notre base de données.
- Admission en unité de soin intensif > 48 heures
- CPAP > 4 heures : nous n'avons pas mis de critère de durée pour obtenir une donnée plus modérée de nécessité d'assistance respiratoire, par rapport au critère de jugement principal
- APGAR score à 5 minutes < 7
- MFIU

La donnée de pH n'était pas présente dans leur étude mais nous avons choisi de la rajouter pour que le critère soit similaire à notre critère de jugement principal.

c. Morbi-mortalité périnatale

L'inconvénient de nos critères composites est que nous nous sommes seulement intéressés uniquement à l'issue périnatale de nos enfants. Les données d'issue à long terme n'ont pas été répertoriées car elles étaient absentes de notre base de données.

Au-delà de l'issue périnatale, certains auteurs ont relevé des issues à plus long terme défavorables chez les nouveau-nés PAG à terme.

En 2013, Savchev et al. (54) ont comparé le développement neurologique à 2 ans d'enfants nés PAG (selon une courbe customisée, avec un doppler ombilical normal pendant la grossesse) avec des enfants non PAG nés à terme. Les enfants PAG présentaient une moins bonne évaluation cognitive, du langage, motrice et des fonctions adaptatives sur l'échelle de Bayley. Par ailleurs, les enfants nés PAG seraient plus à risque de développer des pathologies cardiovasculaires (55) ou un diabète de type 2 (56) à l'âge adulte, en lien avec une croissance rapide les premiers mois de vie (57).

Cependant, on note que les éléments choisis dans nos critères composites sont associés à une issue défavorable à long terme :

- Iliodromiti et al. (58) ont étudié le risque de mortalité infantile en lien avec le score d'APGAR à 5 minutes : l'association est présente pour un score de 4 à 6, et plus forte pour un score ≤ 3 . Moster et al. (59) observent les mêmes seuils pour le risque de séquelles neurologiques.
- les enfants admis en unité de soin intensif présentent plus de complications neurosensorielles à 2 ans, même s'ils sont nés à terme (60)(61). Nous avons choisi de dichotomiser les enfants admis en réanimation et ceux admis en soin intensif pour établir deux seuils de sévérité.
- La ventilation mécanique est associée au syndrome de détresse respiratoire néonatale associée à une issue néonatale défavorable (62).
- Une valeur de pH artériel ombilical inférieure à 7 est associée à un risque de complication néonatale et de séquelles neurologiques (63)(64).

3. Choix des courbes

a. Courbes comparées

Notre choix de courbe à comparer s'est porté premièrement sur la courbe d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH-21st. Il s'agit en effet d'une courbe récente sur laquelle beaucoup de travaux sont en cours à l'heure actuelle. Certains auteurs encouragent à la généralisation de son utilisation dans tous les pays à travers le monde, et notamment en France, (39) mais il est nécessaire d'évaluer sa pertinence au préalable.

On note que la courbe d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH-21st est interrompue à 40SA. En effet d'un point de vue obstétrical, il n'est pas utile d'estimer le poids d'un fœtus après 41SA, puis que le terme prolongé est une indication de naissance de l'enfant. Cependant, d'un point de vue méthodologique il nous a été nécessaire d'estimer le 3^o et le 10^o percentile pour définir les PAG nés à 41SA. Bien qu'il s'agisse d'une estimation, notre coefficient de détermination était élevé donc notre estimation semblait juste (cf. III. Matériel et Méthodes E. Analyses statistiques) (40).

Nous avons choisi de la comparer à la courbe individualisée d'estimation de poids fœtal Ego, car elle reprend la même méthodologie que Gardosi, et des travaux précédents ont mis en évidence qu'elle était plus pertinente que certaines courbes généralisées telles que Hadlock pour mettre en évidence les PAG ayant une morbi-mortalité augmentée (28).

b. Courbes non comparées

- Courbes de poids de naissance

Bien que nous ayons choisi de nous intéresser aux poids de naissance des enfants, nous n'avons pas utilisé de courbes de croissance néonatale, mais prénatales pour définir les PAG avec INTERGROWTH-21st.

D'une part, en tant que gynécologues obstétriciens, comparer les standards néonataux est moins pertinent dans notre pratique quotidienne.

D'autre part, comme nous l'avons expliqué en introduction, il est préférable d'utiliser des standards de croissance in-utéro car les nouveau-nés PAG sont surreprésentés chez les enfants nés prématurés. Cette surreprésentation disparaît chez les enfants nés à terme (40).

La courbe individualisée Ego que nous avons comparée est à la fois fœtale et néonatale ; elle peut s'utiliser en clinique dans les deux situations.

- Courbe CFEF

Il aurait été intéressant de comparer les courbes du CFEF (24) à la courbe Ego ou à la courbe INTERGROWTH-21st, car il s'agit des courbes qu'il est recommandé d'utiliser en dépistage à ce jour.

Cependant, nous n'avons pas pu les inclure dans la comparaison car elles sont construites uniquement jusqu'à 38 SA, et nous avons choisi de nous intéresser uniquement aux enfants nés à terme. Extrapoler les bornes des courbes de 39, 40 et 41SA nous aurait confrontés à un risque trop important d'erreurs de définition des PAG.

- Courbe Hadlock

On sait que la morbi-mortalité des enfants définis PAG par la courbe Individualisée est supérieure aux enfants définis PAG par la courbe Hadlock (28). Nous aurions pu comparer la courbe Hadlock au sein de notre population, mais la littérature étant riche sur ce sujet nous avons préféré nous porter sur la comparaison d'une autre courbe.

On ne connaît pas la relation entre le standard de croissance fœtale Hadlock et INTERGROWTH-21st en termes de morbi-mortalité, et nous aurions pu faire le choix de réaliser cette comparaison.

Néanmoins, lorsque l'on superpose ces deux courbes sur un même schéma ([Annexe 3](#)), la courbe représentant le troisième percentile INTERGROWTH-21st est « en dessous » de la courbe représentant le troisième percentile Hadlock. Ainsi, la référence INTERGROWTH-21st a la capacité de mettre en évidence des enfants plus petits. (Le troisième percentile de la courbe Hadlock se rapproche 10^e percentile de la courbe INTERGROWTH-21st).

Comparer la définition Hadlock à la définition INTERGROWTH-21st revient donc à comparer deux seuils et cela pourrait faire l'objet d'un autre travail.

Une étude de cohorte prospective américaine par Nwabuobi et al. de 2019 (65), s'est intéressée à la comparaison des courbes d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH-21st et Hadlock pour prédire la morbidité néonatale des PAG selon un critère composite (détresse respiratoire, hypoglycémie, pH artériel ombilical < 7,10, APGAR à 5 minutes < 7, admission en soin intensif). 1 054 patientes ont été adressées pour un suivi échographique, il s'agissait de grossesses singleton, les patientes à risque n'étaient pas exclues, 4 enfants ont été PAG selon INTERGROWTH-21st, et 28 l'étaient selon Hadlock.

Aucune des courbes Hadlock et INTERGROWTH-21st n'étaient performantes pour mettre en évidence les enfants PAG qui présentaient une morbidité augmentée à la naissance.

C. Comparaison de nos résultats à ceux de la littérature : les courbes

1. Effectifs des PAG en fonction des courbes

a. Effectif des PAG selon la courbe individualisée

Le taux de PAG définis par le courbe Ego est légèrement surestimé dans notre population par rapport à la population française.

Selon l'enquête nationale périnatale de 2016, en France 10,8% des enfants nés singleton étaient des PAG (selon la courbe individualisée Ego) (50).

Il pourrait s'agir d'un biais de sélection puis que notre étude est monocentrique, menée dans une maternité de niveau 3 où les grossesses pathologiques sont surreprésentées par rapport à l'ensemble des grossesses en France.

b. Définition des PAG par la courbe INTERGROWTH-21st dans la littérature

Notre étude montre que dans notre population la courbe INTERGROWTH-21st met en évidence un faible effectif de PAG et de PAG sévères.

Si l'on compare les données de notre population à celles de la population INTERGROWTH-21st(66), on constate que nos mères sont de morphotype différent ; elles sont en moyenne plus grandes (taille moyenne 1m64 vs 1m61) et de poids pré-gestationnel supérieur (63,25kg vs 61,3kg).

Ces résultats sont retrouvés dans la littérature ; Dans une population d'enfants néozélandais nés après 33SA Anderson et al.(49) ont retrouvé un taux de détection des PAG de 4,5% par INTERGROWTH-21st (poids de naissance) contre 11,6% pour une courbe individualisée.

Une étude chinoise (67) a comparé les biométries fœtales (PC PA LF) de 10 527 grossesses singleton, entre les référentiels INTERGROWTH-21st et des courbes locales (68) ; les Z-score INTERGROWTH-21st étaient significativement plus bas que ceux de la courbe locale ; À l'inverse de nous, la courbe INTERGROWTH-21st sur-diagnostique les PAG dans leur population puisque 15,5% des fœtus avaient une biométrie < 3^opercentile.

Selon Papageorghious et al. (39), la plupart des courbes de croissances locales généralisées sont construites avec des populations locales et des méthodologies différentes. Elles « fixent artificiellement » le seuil de 10^e percentile à 10% des enfants de la population. Cependant, dans certains pays aux niveaux socio-économiques plus faibles, la proportion des fœtus PAG en termes de morbi-mortalité concernerait plus de 10 % des enfants.(36)

Lee et al.(69) se sont intéressés à la prévalence des PAG (<10^ecentile) selon la courbe INTERGROWTH-21st dans les pays de faible et moyen revenu. Il existe de grandes disparités entre les zones géographiques, puisqu'en Asie du sud, 34,5% des enfants sont concernés, et seulement 6,2% en Afrique du Nord.

Cela amène à penser que la prise en compte des variations géographiques du poids fœtal est à prendre en considération pour la formation des courbes (Annexe 5).

Une solution pourrait être de construire des courbes d'estimation de poids fœtal locales, à partir de populations à bas risques sélectionnées en fonction des pays (par exemple avec les critères d'inclusion de l'étude FGLS du projet INTERGROWTH-21st(1)). Cependant, une telle méthodologie ne prendrait pas en compte les variations physiologiques qui peuvent affecter le poids fœtal, à la différence des courbes customisées.

- L'effectif des PAG par la courbe Ego est élevé dans notre étude, ce qui peut s'expliquer par un biais de sélection de notre population (maternité de niveau 3).
- L'effectif des PAG (et PAG sévère) par INTERGROWTH-21st est faible dans notre étude. Cet effectif varie dans la littérature en fonction des pays (faible dans les études américaines ou néozélandaises, élevé dans les pays asiatiques).
- Une solution pourrait être de construire des courbes d'estimation de poids fœtales locales pour chaque pays, à partir d'une population obstétricale à bas risque.

2. Comparaison des courbes généralisées

La « flash study » du CFEF(70) a comparé les courbes biométriques fœtales (PC PA et LF) entre la courbe du CFEF de 2006 (71) et la courbe INTERGROWTH-21st, dans une population française présentant des mêmes critères d'inclusion que l'étude FGLS : 4 858 fœtus ont reçu une échographie et les Z-score ont été comparés entre les courbes.

Les auteurs concluent que les mesures sont comparables entre les deux courbes et qu'utiliser les courbes INTERGROWTH-21st apparaît être une option adaptée.

Cependant dans cet article, les investigateurs ont été des volontaires, ils ont eux-mêmes mesuré et comparé les valeurs en ouvert. De plus, Les auteurs ont retrouvé que les PC entre leur population et celle de l'étude INTERGROWTH-21st étaient similaires, en montrant un alignement de la courbe de leur population et de la courbe INTERGROWTH-21st, mais la corrélation n'est pas juste pour le PA et la LF ; respectivement 4,06% et 3,13% sont inférieurs au 10° percentile, et 18,46% et 19,06% sont supérieurs au 90° percentile.

Les auteurs concluent d'ailleurs que les données sont discordantes pour la LF mais que celle-ci n'impactera pas sur le diagnostic d'EPF étant donné qu'elle n'est pas incluse dans la formule de calcul. On note que les données d'EPF ne sont pas comparées dans cette étude, or la formule d'EPF INTERGROWTH-21st ne semble adaptée à notre population (Annexe 5).

Comparer des courbes généralisées d'estimation de poids fœtal revient à abaisser ou élever artificiellement les seuils de détection des PAG et des PAG sévères. La représentation graphique en Annexe 2 permet une comparaison visuelle des courbes INTERGROWTH-21st(40), CFEF 2014 (24) et Hadlock (23) : si on superpose les courbes sur le même axe, on constate que le seuil de détection du 3° percentile INTERGROWTH-21st est plus bas que le seuil du CFEF et Hadlock. Ainsi, un certain nombre d'enfants considérés comme PAG avec la courbe Hadlock et CFEF ne le sont pas avec INTERGROWTH-21st, il s'agit donc d'un simple abaissement du seuil.

- Comparer des standards de croissance généralisés au sein d'une population correspond à une élévation ou un abaissement des seuils de détection.
- Le seuil de détection de la Courbe INTERGROWTH-21st est plus bas que la courbe CFEF et Hadlock.
- Des études complémentaires sont nécessaires pour étudier l'applicabilité des standards prospectifs INTERGROWTH-21st à la population française car les données actuelles sont insuffisantes.

3. Morbi-mortalité des PAG dans la littérature

a. Morbi-mortalité des PAG à terme

Une étude Australienne menée par Madden et al. (48) s'est intéressée à la morbi-mortalité périnatale des enfants nés PAG à terme, dans une population à bas risque. Nous avons utilisé les mêmes critères d'exclusion pour définir notre population à bas risque que ceux de cette étude.

Ils se sont intéressés à la morbi-mortalité des PAG <5° percentile, et des PAG entre le 5° et le 10° percentile, en comparaison aux enfants eutrophes (entre les 10° et le 90° percentile). La courbe utilisée était une courbe d'estimation de poids néonatale Australienne(72), ajustée sur le sexe et l'âge gestationnel. Notre critère de jugement principal était similaire à leur critère composite (cf. V. B. 2. b. p. 64). 95 900 enfants ont été inclus dans leur cohorte rétrospective. Les deux groupes de PAG présentaient morbi-mortalité augmentée. Les enfants < 5° percentiles présentaient la plus importante morbi-mortalité. Le risque était plus important chez les enfants < 5° percentiles nés entre 37 et 38+6SA.

Bien qu'ils aient utilisés une courbe néonatale ajustée, on constate comme dans nos résultats une augmentation de la morbi-mortalité dans leur groupe de PAG sévère.

À l'inverse nous n'avons pas retrouvé de morbi-mortalité significativement augmentée dans nos trois groupes de PAG non sévère (3 – 10 ° percentile), bien que nous ayons utilisé le même critère composite. Notre étude est de plus faible effectif, ce qui pourrait expliquer cette différence.

b. *Comparaison entre INTERGROWTH-21st et une courbe individualisée pour mettre en évidence les PAG ayant une morbi-mortalité périnatale augmentée chez les PAG à terme.*

- Différences méthodologiques de notre étude par rapport à la littérature

On retrouve dans la littérature récente plusieurs études comparant la performance des courbes INTERGROWTH-21st et individualisées pour le diagnostic des nouveau-nés ayant une morbi-mortalité augmentée, à partir des poids de naissance à terme. Il s'agit d'études de grande envergure, avec de très grands effectifs.

Notre étude est la seule qui a utilisé une courbe d'estimation de poids fœtal pour définir des PAG à partir de poids de naissance, toutes les études que nous allons présenter en suivant concernent donc la courbe d'estimation de poids néonatale INTERGROWTH-21st, mais comme nous l'avons dit précédemment, à terme, les courbes néonatales et fœtales sont superposables.

Dans toutes les études, comme dans la nôtre les nouveau-nés présentant des anomalies malformatives, et des grossesses multiples sont exclues. Cependant, dans ces études, les grossesses à risque telles que nous les avons définies n'avaient pas été exclues.

Nous n'avons pas retrouvé séparant en deux entités les PAG sévères (<3^o percentile) des PAG non sévères (3-10^o percentile) pour comparer les courbes.

- Comparaison de notre population à celle du projet INTERGROWTH-21st

Les caractéristiques de la population ne sont pas précisées dans l'étude FGLS(1) qui a permis la construction de la courbe d'EPF INTERGROWTH-21st, ce qui peut en constituer une limite méthodologique.

Nous avons donc comparé les caractéristiques de notre population à celles de l'étude NCSS (66), au sein de laquelle a été sélectionnée la population de l'étude FGLS ([Figure 14](#)).

On constate que nos mères sont plus âgées (âge moyen 30,3ans vs 28 ans), plus grandes (taille moyenne 1m64 vs 1m61), de poids pré-gestationnel supérieur (63,25kg vs 61,3kg), et moins souvent des primipares (pourcentages de primipares 44,4% vs 63,4%). Le poids moyen des enfants nés des enfants dans notre population est le même que celui des enfants nés à terme dans leur population (3,3 kg).

Ces différences pourraient être à l'origine du fait que cette courbe à une faible performance pour diagnostiquer les PAG ayant une morbi-mortalité augmentée dans notre population.

- Études similaires

- En 2018 Francis et al. (73) comparent la performance d'une courbe néonatale individualisée (ajustée sur la taille, le poids, la parité, l'ethnie maternelle et le sexe de l'enfant) et INTERGROWTH-21st, chez 1,25 millions de naissances menées à terme, dans 10 pays, pour mettre en évidence la mortalité périnatale.

Nous résultats vont dans le sens de leur étude ; Les nouveau-nés PAG avec les deux courbes présentaient une augmentation du risque de mortalité (RR=3,5 IC 95% [3,1-4,1]), ainsi que les PAG avec la courbe individualisés seulement (RR=1,9 IC 95% [1,9 ; 2,2]). Le risque relatif est supérieur pour les enfants définis PAG avec les deux courbes que pour les PAG individualisés seuls. En revanche, les PAG définis seulement par INTERGROWTH-21st ne présentaient pas d'augmentation du risque de mortalité (RR=1,1 IC 95% [0,4-3,4]).

- En 2016 une étude Néozélandaise menée par Anderson et al. a voulu comparer la capacité d'une courbe de poids néonatal ajustée (sur le poids, la taille, la parité et l'ethnie maternelle) et de la courbe de poids néonatal INTERGROWTH-21st à diagnostiquer les nouveaux nés PAG ayant une morbi-mortalité périnatale augmentée, à l'aide d'un critère composite de morbi-mortalité semblable à notre critère de jugement secondaire, pour 53 484 naissances après 33 SA dans une population obstétricale générale.

Les enfants PAG avec les deux courbes avaient une morbidité néonatale élevée (RR 4,1 IC 95% [3,7-4,6]), ainsi que les enfants PAG avec les seules courbes customisées (RR=2 IC 95% [1,8 ; 2,2]). Le risque relatif est supérieur pour les enfants définis PAG avec les deux courbes que pour ceux définis uniquement avec la courbe individualisée. Les enfants PAG avec les seules courbes INTERGROWTH-21st (en majorité nés de mères asiatiques, donc probablement constitutionnellement petits) n'avaient pas une morbi-mortalité plus élevée. (RR= 0,8 IC 95% [0,4-1,8]).

Leurs résultats étaient les mêmes lorsqu'ils s'intéressaient spécifiquement aux enfants nés à terme.

- L'équipe australienne de Pritchard et al. (74) en 2018 a réalisé une étude de cohorte rétrospective de 71 487 naissances, de grossesses menées à terme entre 1994 et 2016 dans une maternité de niveau 3 pour comparer la pertinence des courbes individualisées et INTERGROWTH-21st pour le diagnostic de PAG présentant une morbi-mortalité périnatale élevée.

Contrairement à notre étude, ils ont différencié les PAG définis par INTERGROWTH-21st comme <10^e percentile INTERGROWTH-21st, ceux définis PAG < -1DS, et ceux définis par une courbe customisée (taille, poids, parité maternelle).

Nos résultats vont dans le sens des leurs ; seulement 110 enfants (0,15%) étaient PAG < 10^ep uniquement avec INTERGROWTH-21st, et aucun d'eux ne présentait de morbi-mortalité. Les enfants identifiés PAG uniquement par la courbe customisée (6,2%) présentait une augmentation de risque d'APGAR à 5 minutes inférieur à 7 (OR 1,33, IC 95% [1,08-3,28]) et de MFIU (OR 2,47, IC 95% [1,41-4,44]) comparés aux non PAG.

En revanche, 1,2% des enfants étaient identifiés PAG <-1DS avec INTERGROWTH-21st, était à risque d'APGAR à 5 minutes < 5 (OR 2,51, IC 95% [1,18-5,20]) en comparaison aux non-PAG.

Les données de ces études semblent s'accorder sur le fait que la courbe INTERGROWTH-21st est moins performante pour définir les enfants PAG ayant une morbidité ou une mortalité augmentée, par rapport aux courbes individualisées.

- Résultats différents concernant les PAG dans notre étude

Bien que nous n'en ayons pas présenté les résultats, nous avons étudié la morbi-mortalité des PAG < 10^ep (sans dichotomiser les PAG sévères des non sévères).

Nos résultats étaient différents par rapport à ceux de ces études. Le groupe des « PAG deux courbes » présentait une morbi-mortalité sévère et modérée significativement plus élevée que le groupe « non PAG » (respectivement OR=1,78, IC95% [1,12-2,83] p=0,014 pour le CJP ; et OR 2,27, IC 95% [1,88-2,75] p<0,001 pour le CJS), ce qui n'était pas le cas des « PAG Ego seul » (respectivement OR=1,05, IC95% [0,64-1,75] p=0,83 pour le CJP ; et OR=1,12, IC95% [0,92-1,38] p=0,27 pour le CJS) ni des « PAG IG-21st seul » (respectivement OR= 1,9, IC95% [0,26-14,12] p=0,53 pour le CJP ; et OR=1,15, IC95% [0,4-3,35] p=0,8 pour le CJS).

Ces résultats sont différents par rapport à ceux des études que nous venons de présenter dans le paragraphe précédent, car ils retrouvent que les PAG individualisés seuls présentent une morbi-mortalité augmentée.

Un trop faible effectif dans notre étude par rapport à celles que nous venons de présenter et le fait que nous ayons sélectionné un groupe de patiente à bas risque peuvent être à l'origine des différences que nous avons retenues dans ces résultats.

c. La question du seuil

Une étude Suisse publiée en 2019 (75) a exploré différents seuils associés à un risque accru d'effets périnataux défavorables, à l'aide d'une courbe générale locale, d'une courbe customisée, et de la courbe INTERGROWTH-21st. Une cohorte de 212 101 enfants nés singleton à terme. La prévalence des PAG (<10^ep) était respectivement de 10%, 8,2% et 25,1% respectivement selon la courbe en population, la courbe customisée, et la courbe INTERGROWTH-21st. Le risque de mortalité était présent au-dessous du 15^e (OR=1,49 IC95% [1,05-2,39] p=0,003 du 5 au 10^e centile), 10^e (OR=2,54 IC 95% [1,74-3,71] p<0,001 du 10 au 15^e centile) et 35^e percentile (OR=1,81 IC 95% [1,07-3,04] p=0,03 du 30 au 35^ecentile) pour les courbes respectives.

Le principal problème avec la courbe INTERGROWTH-21st pourrait être en lien avec le seuil de définition du PAG utilisé.

- Nos résultats retrouvent que dans notre population la courbe Ego présente une meilleure performance que la courbe INTERGROWTH-21st pour dépister les PAG sévères ayant une morbi-mortalité augmentée. Les enfants définis PAG sévères avec les deux courbes présentaient la morbi-mortalité la plus importante. Nous n'avons pas retrouvé de morbi-mortalité augmentée dans nos groupes de PAG non sévères.
- Dans la littérature, les PAG et PAG sévères, nés à terme, issus d'une population à bas risque, définis par des courbes individualisées, sont associés à une augmentation de morbi-mortalité.
- Dans la littérature, les courbes individualisées sont associées à une meilleure performance pour détecter les PAG ayant une morbi-mortalité augmentée que la courbe INTERGROWTH-21st chez les enfants nés à terme, et les enfants définis PAG avec les deux courbes à la fois présentent la morbi-mortalité la plus élevée.

VI. CONCLUSION

Dans notre étude qui concerne des enfants nés à terme issus de grossesses à bas risque, la courbe d'estimation de poids fœtal Individualisée Ego 2006 est plus performante que la courbe d'estimation de poids fœtal généralisée INTERGROWTH-21st pour diagnostiquer les nouveau-nés PAG sévères ayant une morbi-mortalité périnatale augmentée.

Les enfants définis PAG sévères avec les deux courbes à la fois étaient ceux qui présentaient la plus importante morbi-mortalité.

Les nouveau-nés PAG non sévères ne présentaient pas d'augmentation de morbi-mortalité périnatale selon nos critères composites de morbi-mortalité, peu importe la courbe par laquelle ils étaient définis.

Au-delà de modifier les courbes d'estimation de poids fœtal, il serait intéressant de rechercher des facteurs maternels ou obstétricaux associés à une mauvaise issue périnatale chez les PAG, pour établir une surveillance rapprochée et une prise en charge adéquate de ces grossesses.

L'utilisation de la courbe INTERGROWTH-21st pourrait être pertinente chez les PAG sévères déjà définis par la courbe Ego, pour mettre en évidence les fœtus ayant l'issue périnatale la plus défavorable. D'autres études basées sur les estimations de poids fœtal in utero seraient nécessaires pour pouvoir l'affirmer.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Papageorgiou 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 Sep;384(9946):869–79.
2. 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 Apr;194(4):1042–9.
3. Ego A. Définitions : petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013 Dec;42(8):872–94.
4. Retard de croissance intra-utérin: recommandations pour la pratique clinique-texte court. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42:1018—25.
5. <http://sites.uclouvain.be/selt/ressources/100723> consulté le 19/08/2019.
6. Campbell S. A Short History of Sonography in Obstetrics and Gynaecology. *Facts Views Vis ObGyn*. 2013;5(3):213–29.
7. Campbell S. The prediction of fetal maturity by ultrasonic measurement of the biparietal diameter. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1969 Jul;76(7):603–9.
8. Campbell S, Dewhurst CJ. Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry. *Lancet*. 1971; 2(7732):1002-6.
9. Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1975 Sep;82(9):689–97.
10. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984;150:535—40.
11. Grangé G. Modalités de dépistage et de diagnostic du fœtus petit pour l'âge gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013 Dec;42(8):921–8.
12. Compte-rendu CNEOF 2016 - disponible sur <http://www.cfef.org/archives/bricabrac/cneof/compte-renducneof2016.pdf>.
13. Sarris I, Ioannou C, Chamberlain P, Ohuma E, Roseman F, Hoch L, et al. Intra- and interobserver variability in fetal ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Mar;39(3):266–73.
14. Sarris I, Ioannou C, Dighe M, Mitidieri A, Oberto M, Qingqing W, et al. Standardization of fetal ultrasound biometry measurements: improving the quality and consistency of measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Dec;38(6):681–7.
15. Shepard MJ, Richards VA, Berkowitz RL, Warsof SL, Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Jan;142(1):47–54.
16. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Feb;151(3):333–7.

17. Kurmanavicius J, Burkhardt T, Wisser J, Huch R. Ultrasonographic fetal weight estimation: accuracy of formulas and accuracy of examiners by birth weight from 500 to 5000 g. *J Perinat Med* [Internet]. 2004 Jan 15 [cited 2019 Aug 3];32(2). Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/jpme.2004.32.issue-2/jpm.2004.028/jpm.2004.028.xml>
18. Jouannic J-M, Grangé G, Goffinet F, Benachi A, Cabrol D. Validity of Sonographic Formulas for Estimating Fetal Weight below 1,250 g: A Series of 119 Cases. *Fetal Diagn Ther*. 2001;16(4):254–8.
19. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight: Ultrasound EFW review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jan;25(1):80–9.
20. 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.
21. Courbes morphométriques néonatales AUDIPOG disponibles sur <https://www.audipog.net/Courbes-morpho> (consulté le 06-10-2019).
22. Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Estimation of fetal weight: reference range at 20–36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 May;29(5):550–5.
23. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991 Oct;181(1):129–33.
24. Massoud M, Duyme M, Fontanges M, Combourieu D. Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège français d'échographie fœtale (CFEF). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2016 Jan;45(1):80–5.
25. Créquat J, Duyme M, Brodaty G. Biometry 2000. Fetal growth charts by the French College of fetal ultrasonography and the Inserm U155. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:435–45.
26. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992;339:283-7.
27. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6(3):168–74.
28. 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 Jul;201(1):28.e1-28.e8.
29. Lockie E, McCarthy E, Hui L, Churilov L, Walker S. Feasibility of using self-reported ethnicity in pregnancy according to the gestation-related optimal weight classification: a cross-sectional study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2018 May;125(6):704–9.
30. Gardosi J. Ethnic differences in fetal growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:73–4.
31. Drooger JC, Troe JWM, Borsboom GJJM, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, et al. Ethnic differences in prenatal growth and the association with maternal and fetal characteristics: Ultrasound and ethnicity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Aug;26(2):115–22.
32. Jacquemyn Y, Sys SU, Verdonk P. Fetal biometry in different ethnic groups. *Early Hum Dev*. 2000 Jan;57(1):1–13.
33. Wartko PD, Wong EY, Enquobahrie DA. Maternal Birthplace is Associated with Low

- Birth Weight Within Racial/Ethnic Groups. *Matern Child Health J.* 2017 Jun;21(6):1358–66.
34. Bai J, Wong FWS, Bauman A, Mohsin M. Parity and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Feb;186(2):274–8.
35. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat M-V, Vayssiere C, et al. Should parity be included in customised fetal weight standards for identifying small-for-gestational-age babies? Results from a French multicentre study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2008 Sep;115(10):1256–64.
36. de Onis M, Branca F. Childhood stunting: a global perspective: Childhood stunting: a global perspective. *Matern Child Nutr.* 2016 May;12:12–26.
37. 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(s2):9–26.
38. de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera M-F. Les standards de croissance de l'Organisation mondiale de la santé pour les nourrissons et les jeunes enfants. *Arch Pédiatrie.* 2009 Jan;16(1):47–53.
39. Papageorgiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W, et al. The INTERGROWTH-21 st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2):S630–40.
40. Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project: International estimated fetal weight standards. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr;49(4):478–86.
41. Kennedy SH, Victora CG, Craik R, Ash S, Barros FC, Barsosio HC, et al. Deep clinical and biological phenotyping of the preterm birth and small for gestational age syndromes: The INTERBIO-21st Newborn Case-Control Study protocol [version 1; peer review: 1 approved]. *Gates Open Res.* 2018;18.
42. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and management of the small-for- gestational-age fetus. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2013 [Green-top guideline; No. 31].
43. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. Washington, DC; 2013. In.
44. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. Washington, DC; 2019. In.
45. Walker et al. Screening in early Pregnancy for Adverse Perinatal Outcome - The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) - disponible sur www.ranzcog.edu.au (consulté le 06/10/2019). 2018 Jul;
46. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Jun;166(6):1629–45.
47. Mendez-Figueroa H, Truong VTT, Pedroza C, Khan AM, Chauhan SP. Small-for-gestational-age infants among uncomplicated pregnancies at term: a secondary analysis of 9

Maternal-Fetal Medicine Units Network studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Nov;215(5):628.e1-628.e7.

48. Madden JV, Flatley CJ, Kumar S. Term small-for-gestational-age infants from low-risk women are at significantly greater risk of adverse neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 May;218(5):525.e1-525.e9.
49. 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.* 2016 Apr;214(4):509.e1-509.e7.
50. Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, et al. Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. I – Méthodes de construction. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2016 Feb;45(2):155–64.
51. Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminski 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 Int J Obstet Gynaecol.* 2015 Mar;122(4):518–27.
52. LEGARDEUR DROZ, Juliette - Etat des lieux du dépistage des enfants petits pour l'âge gestationnel sévères à la maternité Paule de Viguier - 112 p - Th. D : Méd. UPS Toulouse : 2015 ; 1614.
53. INSERM et DREES. Enquête nationale périnatale rapport 2016 - Les naissances et les établissements : situation et évolution depuis 2010 [Internet]. 2017. Available from: http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
54. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, Arranz A, Botet F, Gratacos E, et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function: Neurodevelopmental outcome of SGA infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Aug;42(2):201–6.
55. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet.* 1993;341 (8850):938-941.
56. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth Weight and Risk of Type 2 Diabetes. :12.
57. Leunissen RWJ, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A. Timing and Tempo of First-Year Rapid Growth in Relation to Cardiovascular and Metabolic Risk Profile in Early Adulthood. :9.
58. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP, Nelson SM. Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study. *The Lancet.* 2014 Nov;384(9956):1749–55.
59. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *J Pediatr.* 2001 Jun;138(6):798–803.
60. Darlow BA, Horwood LJ, Wynn-Williams MB, Mogrige N, Austin NC. Admissions of all gestations to a regional neonatal unit versus controls: 2-year outcome. *J Paediatr Child Health.* 2009 Apr;45(4):187–93.
61. Schiariti V, Klassen AF, Houbé JS, Synnes A, Lisonkova S, Lee SK. Perinatal characteristics and parents' perspective of health status of NICU graduates born at term. *J Perinatol.* 2008 May;28(5):368–76.

62. Morosini A, Davies M. Predicting the need for ventilation in term and near-term neonates. *J Paediatr Child Health*. 2004 Aug;40(8):438–43.
63. Gilstrap LC, Leveno KJ, Burris J, Lynne Williams M, Little BB. Diagnosis of birth asphyxia on the basis of fetal pH, Apgar score, and newborn cerebral dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3):825–30.
64. González de Dios JI, Moya M. Perinatal asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy and neurological sequelae in full-term newborns. II. Description and interrelation *Rev Neurol*. 1996 Aug;24(132):969-76.
65. Nwabuobi C, Odibo L, Camisasca-Lopina H, Leavitt K, Tuuli M, Odibo AO. Comparing INTERGROWTH-21st Century and Hadlock growth standards to predict small for gestational age and short-term neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Jan 6;1–7.
66. Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*. 2014 Sep;384(9946):857–68.
67. Cheng Y, Leung T, Lao T, Chan Y, Sahota D. Impact of replacing Chinese ethnicity-specific fetal biometry charts with the INTERGROWTH-21st standard. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2016 Sep;123:48–55.
68. Leung TN, Pang MW, Daljit SS, Leung TY, Poon CF, Wong SM, et al. Fetal biometry in ethnic Chinese: biparietal diameter, head circumference, abdominal circumference and femur length. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Mar;31(3):321–7.
69. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Silveira MF, Sania A, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG€datasets. :11.
70. Stirnemann JJ, Fries N, Bessis R, Fontanges M, Mangione R, Salomon LJ. Implementing the INTERGROWTH-21st fetal growth standards in France: a ‘flash study’ of the College Français d’Echographie Foetale (CFEF): Implementing INTERGROWTH-21st fetal size charts in France. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Apr;49(4):487–92.
71. 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*. 2006 Aug;28(2):193–8.
72. Dobbins TA, Sullivan EA, Roberts CL, Simpson JM. Australian national birthweight percentiles by sex and gestational age, 1998–2007. *Med J Aust*. 2012 Sep 4;197(5):291–4.
73. Francis A, Hugh O, Gardosi J. Customized vs INTERGROWTH-21st standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Feb;218(2):S692–9.
74. Pritchard N, Lindquist A, dos Anjos Siqueira I, Walker SP, Permezel M. INTERGROWTH-21st compared with GROW customized centiles in the detection of adverse perinatal outcomes at term. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Oct 29;1–6.
75. Vieira MC, Relph S, Persson M, Seed PT, Pasupathy D. Determination of birth-weight centile thresholds associated with adverse perinatal outcomes using population, customised, and Intergrowth charts: A Swedish population-based cohort study. Smith GC, editor. *PLOS Med*. 2019 Sep 20;16(9):e1002902.

76. Lodé N. Réanimation du nouveau-né en salle de naissance disponible sur <https://sfar.org/wp-content/uploads/2017/10/Lode-Reanimation-du-nouveau-ne-en-salle-de-naissance.pdf>. :18.
77. Apgar V. A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant: *Anesth Analg*. 2015 May;120(5):1056–9.
78. Your antenatal appointments [Internet]. nhs.uk. 2017 [cited 2019 Jul 28]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/antenatal-appointment-schedule/>
79. Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy [after 24 weeks' gestation]. 2009;64.
80. Pregnancy [Internet]. womenshealth.gov. 2016 [cited 2019 Jul 29]. Available from: <https://www.womenshealth.gov/pregnancy>
81. Monier I, Ego A, Benachi A, Ancel P-Y, Goffinet F, Zeitlin J. Comparison of the Hadlock and INTERGROWTH 21st formulas for calculating estimated fetal weight in a preterm population in France. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Aug [cited 2018 Aug 21]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937818306641>
82. Kong CW, To WWK. Comparison of the accuracy of INTERGROWTH-21 formula with other ultrasound formulae in fetal weight estimation. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019 Mar;58(2):273–7.
83. Buck Louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, et al. Racial/ethnic standards for fetal growth: the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):449.e1-449.e41.
84. Hanley GE, Janssen PA. Ethnicity-specific birthweight distributions improve identification of term newborns at risk for short-term morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Nov;209(5):428.e1-428.e6.

VIII. ANNEXES

Annexe 1 : Le score d'Apgar

Annexe 2 : Représentation graphique de la comparaison de 3 courbes généralisées d'estimation de poids fœtal (INTERGROWTH-21st, Hadlock et CFEF) selon le 3^o, 50^o et 97^o percentile, de 25 à 38 SA.

Annexe 3 : Représentation graphique de la comparaison de 2 courbes généralisées d'estimation de poids fœtal (INTERGROWTH-21st et Hadlock) selon le 3^o, 10^o, 50^o et 97^o percentile de 25 à 41SA.

Annexe 4 : Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des PAG

Annexe 5 : Construction de la formule d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH-21st

Annexe 1 : Le score d'Apgar (76)

Le score d'Apgar a été mis au point en Angleterre par le Docteur Virginie APGAR en 1952 (77). Il est aujourd'hui universellement utilisé pour évaluer l'état de santé du nouveau-né dès les premiers instants de sa vie.

Cinq critères sont cotés de 0 à 2 (Tableau 15) et additionnés en un score sur 10, qui permet une évaluation globale du nouveau-né.

Il est pratiqué à 1, 3, 5 et 10 minutes de vie, et après une réanimation en cas de nécessité.

cotation	0	1	2
Fréquence cardiaque	≤ 80 b/min	80 à 100 b/min	> 100 b/min
Respiration	0	cri faible	cri vigoureux
Tonus	0	extrémités	normal
Réactivité	0	grimaces	vive
Coloration	bleu ou blanche	imparfaite	rose

Tableau 15 : les 5 critères du score d'Apgar et leur cotation

Annexe 2 : Représentation graphique de la comparaison de 3 courbes généralisées d'estimation de poids fœtal (INTERGROWTH-21st, Hadlock et CFEF) selon le 3^e, 50^e et 97^e percentile, de 25 à 38 SA

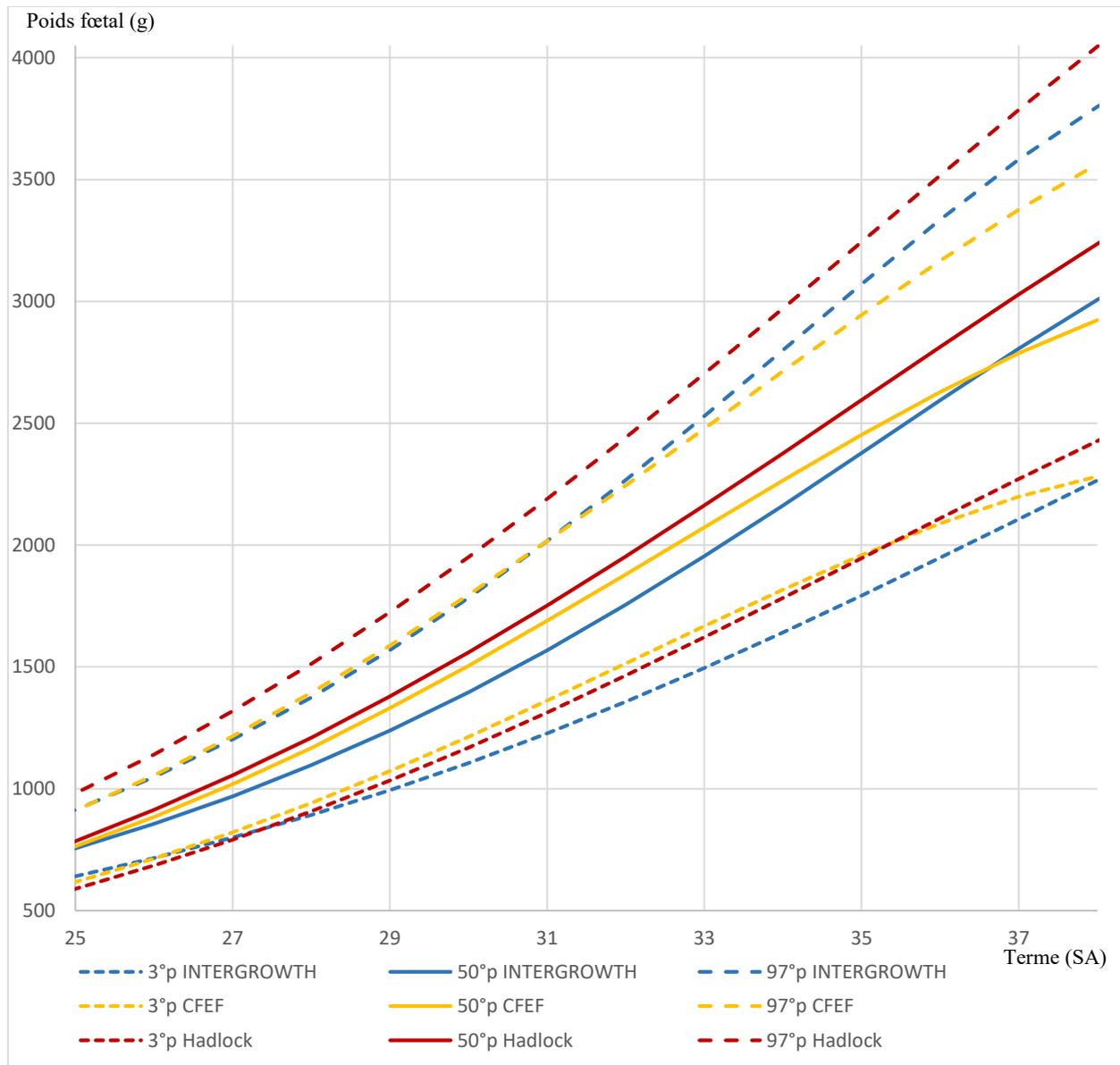


Figure 20 : Superposition des courbes d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH-21st, CFEF 2014, Hadlock

Courbe bleue = Courbe d'EPF INTERGROWTH-21st (Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project: International estimated fetal weight standards. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr;49(4):478–86)

Courbe jaune = Courbe d'EPF CFEF 2014 (Massoud M, Duyme M, Fontanges M, Combourieu D. Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège français d'échographie fœtale (CFEF). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2016 Jan;45(1):80–5)

Courbe Rouge = Courbe d'EPF Hadlock (Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991 Oct;181(1):129–33)

Annexe 3 : Représentation graphique de la comparaison de 2 courbes généralisées d'estimation de poids fœtal (INTERGROWTH-21st et Hadlock) selon le 3°, 10°, 50° et 97° percentile de 25 à 41SA

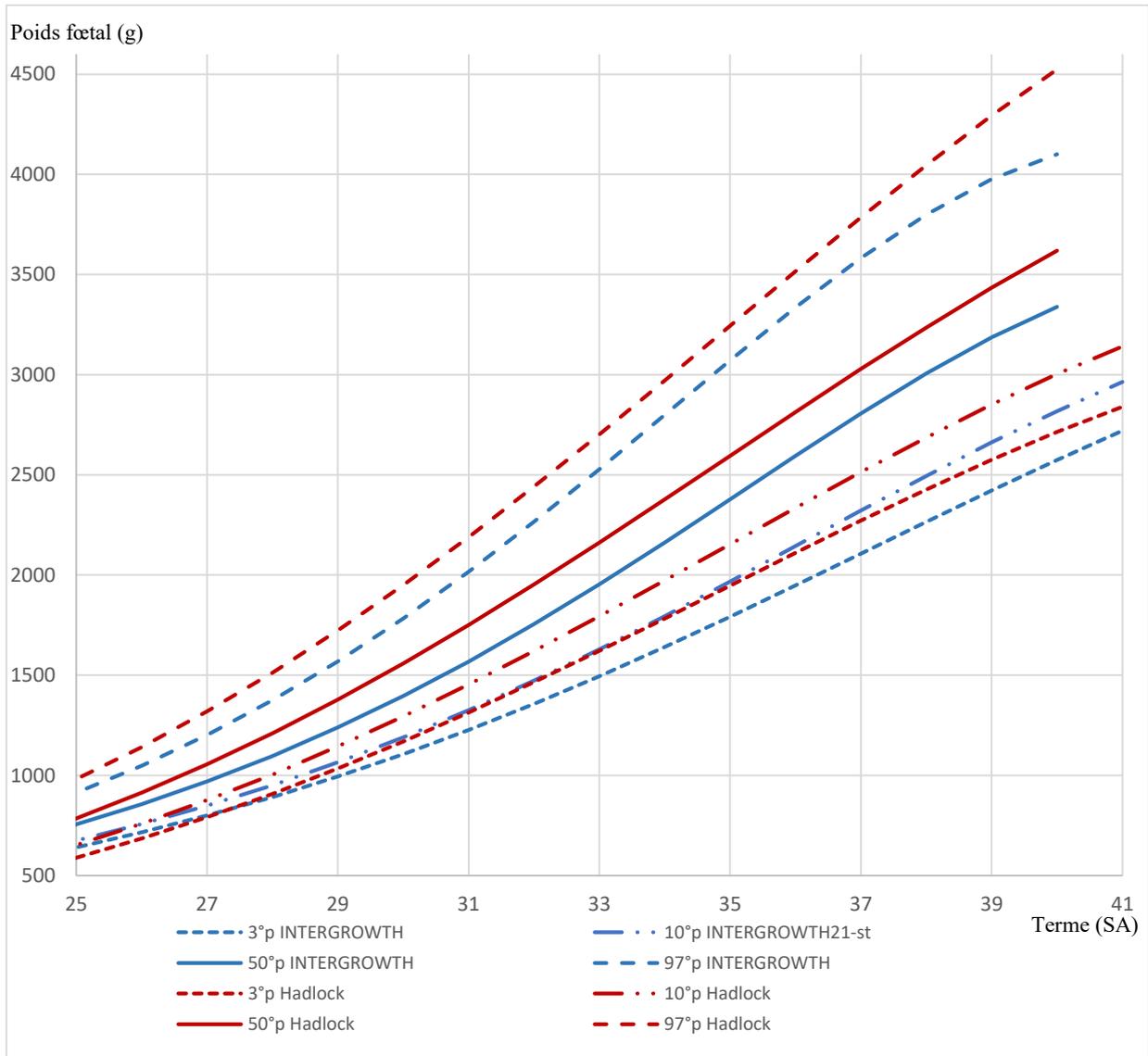


Figure 21 : Superposition des courbes d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH-21st et Hadlock

Courbe bleue = Courbe d'EPF INTERGROWTH-21st (Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project: International estimated fetal weight standards. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr;49(4):478–86)

Courbe Rouge = Courbe d'EPF Hadlock (Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology.* 1991 Oct;181(1):129–33)

Annexe 4 : Recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des PAG

- **Les recommandations françaises (4)**

Elles ont été établies par le CNGOF en 2013. La définition du PAG est un poids fœtal inférieur au 10^e percentile, et du PAG sévère correspond à un PAG inférieur au 3^e percentile. Le RCIU correspond à un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique (arrêt ou infléchissement de la croissance).

Il est précisé qu'en échographie diagnostique (ou de référence) l'utilisation de courbes de croissance ajustées sur la taille, le poids de la mère, la parité et le sexe fœtal est recommandée. En dépistage, l'utilisation de courbes ajustées doit faire l'objet d'une évaluation dans des régions pilotes, qui guidera le calendrier de leur utilisation ultérieure à l'échelle nationale. Ce choix repose sur des arguments de faisabilité et sur l'absence de bénéfice actuellement démontré sur la santé périnatale en population générale.

La courbe d'estimation de poids fœtal qu'il est recommandé d'utiliser en dépistage par la Conférence Nationale de l'Échographie Obstétricale de France (CNEOF) (12) est la courbe généralisée du CFEF 2014 (24).

Il existe différents moyens de dépistage des fœtus PAG pendant la grossesse : le dépistage clinique par la mesure de la hauteur utérine (HU) à chaque consultation de suivi de grossesse (mensuelle à partir du troisième mois de grossesse, devant conduire à la prescription d'une échographie de biométrie en cas d'anomalies), et le dépistage échographique par l'estimation de poids fœtal au deuxième (entre 20 et 25SA) mais surtout au troisième trimestre (entre 30 et 35 SA) de la grossesse sont recommandées en France par la Haute Autorité de Santé (HAS) et le Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France (CNGOF).

Dans une population à bas risque de PAG et dans le cadre d'une échographie de dépistage, un avis auprès d'un médecin référent échographiste doit être proposé dès lors que l'EPF est inférieure au 3^e percentile, en l'absence de toute autre anomalie clinique ou échographique associée. Pour les populations à risque (antécédent de PAG, âge > 35 ans, primiparité et grande multiparité, HTA et prééclampsie, Diabète, Tabagisme ou consommation d'autres toxiques, insuffisance pondérale, obésité, niveau socio-économique défavorable), en présence d'une anomalie clinique ou échographique (y compris Doppler) associée, le seuil du 10^e percentile

est choisi pour induire un avis référent. Un avis doit également être demandé pour un fœtus non PAG présentant une importante cassure de la courbe de croissance.

La surveillance des fœtus PAG pendant la grossesse est claire. Elle repose sur la surveillance échographique de la croissance, des doppler fœtaux et du rythme cardiaque fœtal selon un organigramme précis, à la recherche de l'apparition d'un authentique retard de croissance intra-utérin. L'échographie doit être répétée en respectant l'intervalle de 3 semaines, pour mesurer la croissance fœtale, les dopplers, la quantité de liquide amniotique et évaluer les mouvements actifs fœtaux à la recherche d'une cassure de la courbe de croissance ou d'une altération du bien être fœtal.

En cas d'apparition d'une de ces anomalies, le fœtus devient « RCIU » et la surveillance est renforcée (échographie, dopplers fœtaux, RCF). Une naissance est envisagée en cas d'anomalies sévères du rythme cardiaque fœtal ou du doppler fœtal (ductus venosus). Elle est précédée d'une cure de corticothérapie anténatale à visée de maturation pulmonaire fœtale avant 34 SA. (Figure 22)

A terme, les recommandations ne sont pas claires et laissent libre choix à l'obstétricien ; « Une naissance peut être envisagée à partir de 37SA en fonction de l'estimation pondérale, de la quantité de liquide amniotique de la mesure des Doppler ».

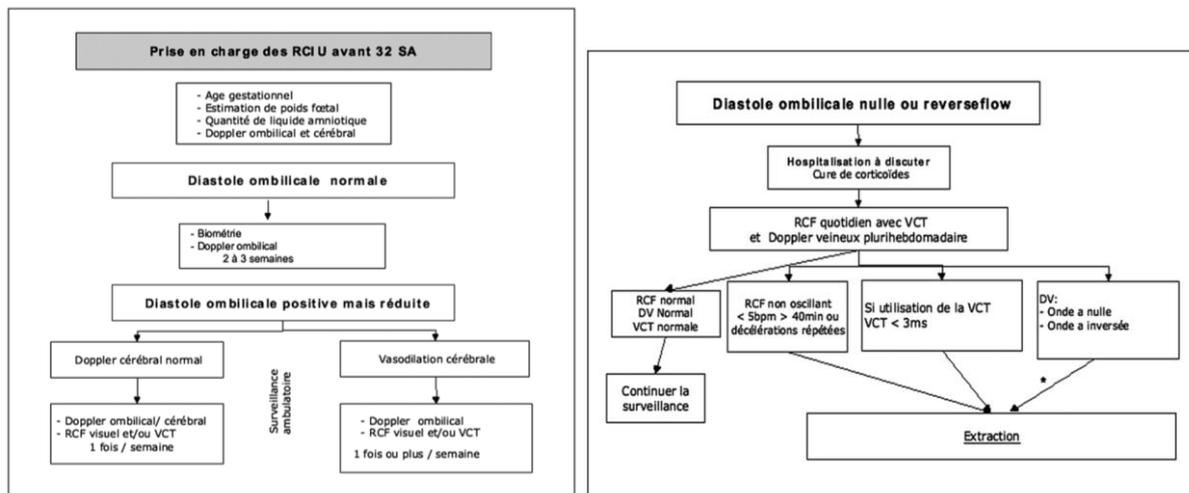


Figure 22 : Organigramme de prise en charge des RCIU avant 32SA selon le CNGOF (4)

- **Recommandations britanniques**

Les recommandations de prise en charge des fœtus PAG et RCIU sont établies par le Royal College of Obstetricians & Gynaecologists en 2014.(42)

Les britanniques précisent que la définition du PAG est un poids fœtal ou un PA estimés inférieurs au 10^o percentile, et que le seuil de sévérité est le 3^o percentile.

Il est précisé qu'utiliser une référence customisée de poids fœtal augmente la prédiction des nouveau-nés ayant une issue périnatale défavorable, et qu'il est recommandé de l'utiliser chez des patientes ayant des échographies répétées de contrôle biométrique.

Il n'est pas précisé si cette référence doit être utilisée en dépistage, mais aucun type de courbe généralisée à utiliser n'est spécifié pour autant.

En Angleterre, le suivi d'une grossesse singleton normale est établi d'après le National Health Service (NHS)(78) ; seulement deux échographies sont recommandées pendant la grossesse : l'échographie de datation du premier trimestre et une échographie morphologique entre 18 et 20SA.

Le suivi de croissance fœtale s'effectue à l'aide de la mesure de la HU de façon mensuelle en consultation à partir de 24 SA. Des échographies biométriques supplémentaires sont recommandées uniquement en cas de facteurs de risque, d'anomalies de suivi de la hauteur utérine ou d'impossibilité de sa mesure (BMI \geq 35, utérus fibromateux, hydramnios).

L'échographie de dépistage du troisième trimestre de la croissance fœtale chez les patientes à bas risque n'est pas recommandée. Ces données s'appuient sur une méta-analyse de la Cochrane réalisée en 2008, qui a retrouvé que la réalisation d'une échographie de routine au troisième trimestre chez ces patientes n'apporte pas de bénéfice pour les mères ni les enfants, mais est associé à une augmentation du taux de césarienne(79).

Une surveillance échographique régulière de la croissance avec doppler est recommandée à partir de 26 - 28SA chez les patientes présentant un facteur de risque majeur de développer un fœtus PAG (âge > 40 ans, tabagisme > 11 cigarettes par jour, Consommation de cocaïne, activité physique intense quotidienne, antécédent de PAG ou de MFIU, PAG maternel ou paternel, HTA chronique, diabète, maladie rénale, SAPL, métrorragies, intestin hyperéchogène, prééclampsie ou HTA gravidique sévère, faible prise de poids, PAPP-A < 0,4 MoM au premier trimestre).

Pour les patientes présentant au moins 3 facteurs de risque mineurs (âge > 35 ans, nulliparité, BMI < 20, BMI ≥ 25, tabagisme < 10 cigarettes, grossesse obtenue par FIV, faible consommation de fruits, antécédent de prééclampsie à une précédente grossesse, intervalle avec la précédente grossesse < 6 mois ou ≥ 60 mois, HTA gravidique modérée, décollement placentaire, consommation de caféine > 300 mg/j), un doppler des artères utérines maternelles est indiqué entre 20 et 24SA. S'il est anormal, une surveillance échographique répétée de la croissance et des dopplers fœtaux est indiquée à partir de 26-28SA. S'il est normal, une estimation unique de poids fœtal avec mesure du doppler ombilical est suffisante. (Figure 23)

Tout comme pour les recommandations françaises, la surveillance doit être renforcée répétée (toutes les 2 à 3 semaines) et renforcée en cas d'anomalies, pour envisager une maturation fœtale (avant 34SA) et si nécessaire et une naissance. (Figure 24)

Pour les fœtus PAG à terme, différemment aux recommandations françaises, l'attitude est plus claire ; l'avis de l'obstétricien est préconisé mais la naissance doit être proposée à 37 SA (d'autant plus en cas de doppler ombilical anormal).

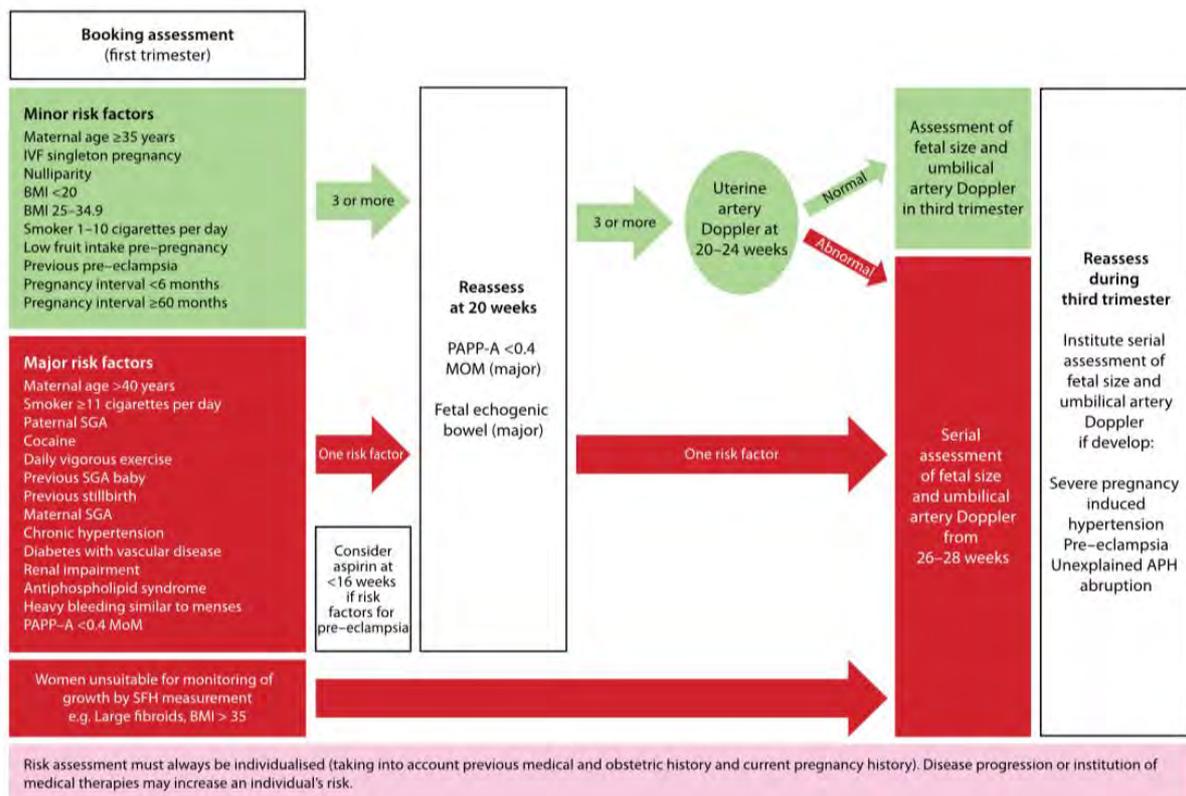
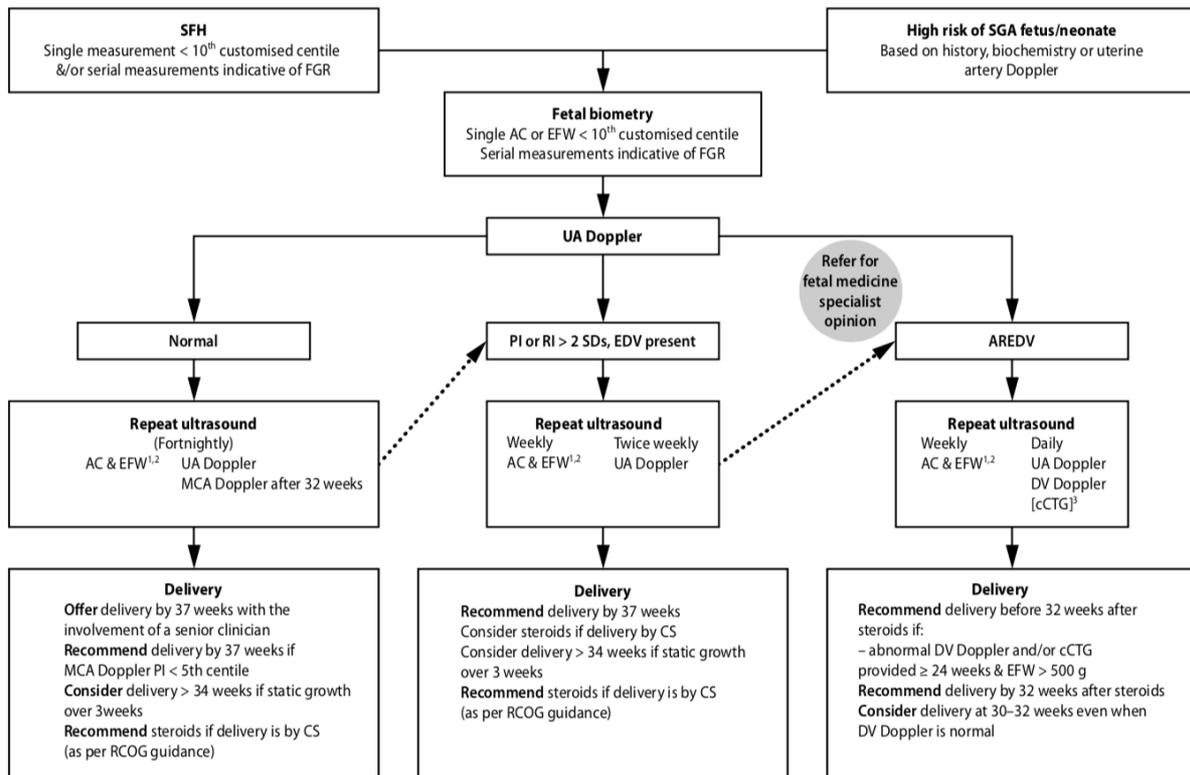


Figure 23 : Dépistage échographique des PAG selon les recommandations du RCOG (42)



¹ Weekly measurement of fetal size is valuable in predicting birthweight and determining size-for-gestational age

² If two AC/EFW measurements are used to estimate growth, they should be at least 3 weeks apart

³ Use cCTG when DV Doppler is unavailable or results are inconsistent – recommend delivery if STV < 3 ms

Abbreviations: AC, abdominal circumference; EFW, estimated fetal weight; PI, pulsatility index; RI, resistance index; UA, umbilical artery; MCA, middle cerebral artery; DV ducts venous; SD, standard deviation; AREDV, Absent/reversed end-diastolic velocities; cCTG, computerised cardiotography; STV, short term variation; SFH, symphysis-fundal height; FGR, fetal growth restriction; EDV, end-diastolic velocities.

Figure 24 : Organigramme de prise en charge des PAG pendant la grossesse selon le RCOG (42)

- **Recommandations Américaines**

Les recommandations de prise en charge des PAG ont été publiées en 2013 par l'American College of Obstetrician-Gynecologists (ACOG) (43), et mises à jour en février 2019 (44).

Le terme de PAG (SGA = small for gestational age) est réservé aux nouveau-nés, alors que le terme de RCIU (fetal growth restriction) concerne la vie in utéro.

Le type de courbe à utiliser pour définir ces fœtus n'est pas précisé dans les recommandations américaines. Il est indiqué que des investigateurs ont créé des courbes individualisées pour tenter de déterminer avec précision les fœtus ayant une croissance inappropriée, mais qu'il n'a pas été prouvé que leur utilisation améliorerait les résultats.

Aux États-Unis, le suivi de grossesse recommandé est établi par le National Institute of Health (NIH).(80)

Une consultation prénatale est recommandée tous les mois jusqu'à 28SA, puis deux fois par mois jusqu'à 36SA, en enfin une fois par semaine jusqu'au terme de la grossesse. A chaque consultation à partir de 24SA est mesurée la HU permettant d'évaluer la croissance fœtale.

Concernant la surveillance échographique, il est recommandé de réaliser deux échographies : une au premier trimestre pour l'évaluation du risque de trisomie 21, et une entre 18-20SA pour l'évaluation morphologique.

Tout comme pour les recommandations anglaises, des échographies supplémentaires sont indiquées en cas de HU non contributive (myomes, obésité).

Il est recommandé de réaliser un suivi échographique de la croissance fœtale à intervalle de 3 à 4 semaines en cas de facteurs de risque de RCIU ou d'antécédent de nouveau-né PAG.

En cas de retard de croissance, la mesure du doppler ombilical est recommandée à visée étiologique (en faveur d'une insuffisance placentaire) et pronostique, une anomalie entraîne un renforcement de la surveillance (RCF, échographie) influence la décision d'accouchement.

Il est précisé que le doppler de l'artère cérébrale moyenne et du ductus venosus n'ont pas montré d'intérêt dans l'amélioration de l'issue périnatale et leur rôle en pratique est incertain, contrairement aux recommandations françaises qui sollicitent le ductus venosus pour les décisions de naissance.

La naissance est recommandée entre 32 et 37⁺⁶SA en cas de RCIU associé à des facteurs de risque de mauvaise issue périnatale (oligoamnios, anomalie du doppler ombilical, facteurs de risque maternels ou comorbidités), ou plus tôt dans les cas sévères (doppler ombilical en diastole nulle ou reverse flow). Ce critère a été modifié en février 2019, car les recommandations préalables étaient entre 34 et 37⁺⁶SA. L'indication de corticothérapie de maturation fœtale a été élargie dans la mise à jour de 2019 aux femmes dont la naissance est prévue entre 34 et 36⁺⁶ SA, qui sont à risque d'accouchement prématuré dans les 7 jours.

En cas de RCIU isolé (notre définition de « PAG »), la naissance entre 38 et 39⁺⁶ est recommandée.

- **Recommandations Australiennes et Néozélandaises**

Ces recommandations ont été établies par le Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG) en 2015 et mises à jour en juillet 2018 (45).

Les PAG sont définis par un poids de naissance ou un périmètre abdominal inférieur au 10^o percentile, la notion de PAG sévère est défini comme un PAG \leq au 3^o ou au 5^o percentile.

Il est indiqué que plusieurs standards de croissance fœtale sont utilisés sans en recommander un pour autant. Parmi toutes les recommandations que nous avons cité, ils sont les seuls à évoquer l'étude INTERGROWTH-21st, en précisant que les courbes échographiques dérivées de cette études en précisant que ces diagrammes pourraient améliorer la standardisation du diagnostic de PAG.

Le suivi de grossesse en Australie est établi par le Australian Government Department of Health.

Le suivi de la croissance fœtale s'effectue par la mesure mensuelle de la hauteur utérine.

Les seules échographies recommandées dans la population à bas risque sont tout comme pour les américains et les anglais, l'échographie du premier trimestre et l'échographie morphologique du deuxième trimestre, et l'échographie de croissance du troisième trimestre n'est pas recommandée chez les femmes à bas risque.

La conduite à tenir recommandée pour la prise en charge des fœtus PAG dans ces pays est celle du RCOG.

Annexe 5 : Construction de la formule d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH-21st

- **La formule d'EPF**

Comme expliqué en introduction, la courbe d'estimation de poids fœtal INTERGROWTH a été construite à partir d'une population multiethnique, issue d'un environnement sans contraintes pouvant influencer la croissance fœtale in utero, par échographies répétées d'estimation de poids fœtal(40).

Mais la première étape a été la construction de cette formule d'estimation de poids fœtal. La méthodologie précise que les nouveau-nés ayant eu une échographie dans les 14 jours de la population de l'étude « Fetal Growth Longitudinal Study » et « INTERBIO-21st » ont été choisis pour permettre la construction de cette courbe, mais les caractéristiques de cette population ne sont pas précisées. On ne peut donc pas les comparer aux données de notre population et savoir si cette formule d'estimation de poids, sur laquelle est basée la construction de la courbe, y est adaptée.

La formule d'estimation de poids fœtal Hadlock 3, estimée en 1985 sur une population de 276 enfants américains caucasiens (Houston, USA) ayant eu une échographie dans la semaine précédant leur naissance(16), semble mieux convenir.

Monier et al. (81), dans une population française (EPIPAGE 2), ont comparé la formule d'estimation de poids fœtal Hadlock 3 et INTERGROWTH au poids de naissance de 578 enfants nés prématurément (22-34SA ; poids moyen 1219g) ayant eu une échographie de biométries fœtales dans les 2 jours précédant leur naissance ; l'erreur moyenne était significativement moindre avec Hadlock 3 (-0,7 (DS=10,1)) qu'avec INTERGROWTH (-3,5 (DS=11,6)), et plus d'enfants avaient une EPF juste à $\pm 10\%$ avec Hadlock 3 (68,7%) qu'avec INTERGROWTH (57,8%) ($p < 0,001$).

Kong et al.(82) ont comparé les formules d'estimation de poids fœtal de Hadlock à 4 paramètres (16), à la formule Shepard (15) et à la formule INTERGROWTH (40) sur une population d'ethnie chinoise : Sur les 403 enfants ayant eu une échographie dans les 7 jours précédant leur naissance, la formule Hadlock était la plus précise.

- **Variations ethniques du poids foetal**

La construction de la courbe prospective INTERGROWTH-21st part du principe que les variations physiologiques du poids au sein des groupes ethniques sont marginales, et principalement dues à des différences socio-économiques (36).

Pourtant, Buck Louis et al. (83) ont montré qu'au sein d'une population à bas risque aux USA de 2 334 grossesses singleton (âge 18-40 ans, BMI 19-30 kg/m², mode de vie sain, pas d'antécédents médicaux et obstétricaux), le poids foetal estimé en échographie était significativement variable en fonction des ethnies (femmes blanches, hispaniques, asiatiques, noires). Ces variations augmentaient avec l'âge gestationnel.

En 2018 Francis et al. (73) comparent la performance des courbes individualisées et INTERGROWTH-21st, chez 1,25 millions de naissances menées à terme, dans 10 pays, pour mettre en évidence la mortalité périnatale. Ils montrent que les courbes individualisées sont plus performantes, et en étudiant la relation entre poids moyen prédit par pays en fonction des caractéristiques maternelles, et pourcentage de PAG par les courbes néonatales INTERGROWTH-21st, ils ont mis en évidence que cette relation n'était pas linéaire, ce qui suggère qu'il existe des variations physiologiques du poids foetal au sein des populations.

On peut se demander si ces variations sont secondaires aux caractéristiques de la mère, ou si indépendamment l'ethnie est responsable.

En 2013 une étude américaine menée à Washington(84) a tenté de répondre à cette question en examinant 100 463 naissances singleton à terme entre 2006 et 2008, de grossesses à bas risque (exclusion des mères consommant des toxiques pendant la grossesse, présentant un diabète ou une pathologie hypertensive). Ils ont défini les enfants comme PAG (< 10^op) selon des courbes construites sur toutes leur population, ou des courbes générales construites par ethnies (blanche, chinoise, Asie du sud). En ajustant leurs résultats sur l'âge maternel, l'IMC, la parité maternelle, le niveau d'éducation, le mode d'accouchement, le statut marital) les enfants définis par les courbes ethniques présentaient une morbidité supérieure (score d'APGAR à 5 minutes < 7, admission en soin intensif, ventilation, durée d'hospitalisation, hypothermie, hypoglycémie, infection) aux non PAG, contrairement aux enfants PAG définis PAG par les courbes générales (augmentation uniquement des hypothermies et admission en soins intensif dans ce groupe).

Bien qu'ils aient apparié sur le BMI, il aurait été intéressant que ces auteurs apparié sur la taille et le poids maternel pour savoir si les caractéristiques sont en lien intrinsèque avec l'ethnie, ou bien avec les biométries des mères.

**CUSTOMIZED CURVE EGO 2006 VERSUS INTERGROWTH-21st
TO PREDICT MORBI-MORTALITY
OF SMALL-FOR-GESTATIONAL-AGE NEWBORN AT TERM
FROM LOW RISK PREGNANCIES**

INTRODUCTION: The objective of our study is to compare the performance of customized Ego 2006 (maternal size, weight, parity, neonatal gender) and general INTERGROWTH-21st standard of fetal weight, for the diagnosis of term newborn small for gestational age (SGA) < 3^o centile and SGA 3^o to 9^o centile infants, with increased morbidity and mortality in a low risk obstetrical population.

STANDARDS AND TOOLS: It was conducted in Toulouse university hospital (level 3 maternity). Retrospectives datas were collected from January 2015 to December 2018. Singleton term neonates (37 to 41 amenorrhea weeks) from low-risk pregnancies (exclusion of mothers with placental vascular pathology, gestational or pre-existing diabetes, hypertensive disease) (n=12 267) were classified into 4 groups: SGA <3^o centile(c) by both standards, SGA <3^o c Ego 2006, SGA <3^o c INTERGROWTH-21st, birthweight \geq 3^o c. In the same way we classified 3-10^o c SGA. The primary endpoint was composite of severe perinatal mortality and morbidity (admission to reanimation unit, respiratory distress (Orotracheal Intubation (OTI) or non-invasive ventilation (NIV) \geq 4h), 5 minutes APGAR score <4, severe fetal acidosis (pH umbilical arterial <7), stillbirth, neonatal death). Secondary endpoint was composite of moderate perinatal morbidity and mortality (Neonatal intensive care unit admission \geq 48h, respiratory support (OIT or NIV), 5 minutes APGAR score < 7, fetal acidosis (pH arterial umbilical < 7,10), stillbirth, neonatal death).

RESULTS: SGA < 3^o c by both standards (n=192 =1,6%) had higher severe perinatal mortality and morbidity than newborns with weight \geq 3^o c (n=11 739 =95,70%) (OR=3,35, IC 95% [1,74-6,46] p<0,01). SGA < 3^o c Ego 2006 (n=286 =2,33%) had higher moderate perinatal mortality and morbidity than newborn with weight >3^o c (OR=2,19, IC 95% [1,61-2,99] p<0,01). None of the SGA <3^o c INTERGROWTH-21st infants (n=10 =0,01%) answered to the primary and secondary endpoints. SGA 3-10^o c had no higher perinatal mortality and morbidity with all standard.

CONCLUSION: Customized Ego 2006 standard of fetal weight show better performance in detecting term SGA<3^o c with increase perinatal mortality and morbidity than INTERGROWTH-21st, in a low risk population.

KEYWORDS : Small-for-gestational age, SGA, estimated fetal weight standards, perinatal morbidity and morbidity, INTERGROWTH-21st project, individualized standards

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Dr Béatrice GUYARD-BOILEAU

**COMPARAISON DES COURBES INTERGROWTH-21st et INDIVIDUALISÉE
DANS LA PREDICTION DE LA MORBI-MORTALITÉ
DES NOUVEAU-NÉS À TERME PETITS POUR L'ÂGE GESTATIONNEL
ISSUS DE GROSSESSE À BAS RISQUE**

INTRODUCTION : L'objectif de notre étude est de comparer la performance des courbes d'estimation de poids fœtal individualisée Ego 2006 (taille, poids, parité maternelle, sexe de l'enfant) et généralisée INTERGROWTH-21st pour le diagnostic des nouveau-nés à terme petits pour l'âge gestationnel (PAG) sévère (poids de naissance < 3^op) et non sévère (3-10^op) ayant une morbi-mortalité élevée selon un critère composite, issus d'une population obstétricale à bas risque.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Notre étude est réalisée au CHU de Toulouse (maternité de niveau 3). Des données rétrospectives ont été recueillies de janvier 2015 à décembre 2018. Les nouveau-nés singleton à terme (37 à 41SA) issues de grossesses à bas risque (mères présentant une pathologie vasculaire placentaire, un diabète gestationnel ou préexistant, une HTA chronique exclues) (n=12 267) ont été classés en 4 groupes: PAG sévère par les deux courbes, PAG sévère Ego 2006, PAG sévère INTERGROWTH-21st, non PAG sévère. De la même façon nous avons classés les PAG non sévères. Le critère de jugement principal était composite de morbi-mortalité périnatale sévère (admission en réanimation, détresse respiratoire (Intubation orotrachéale (IOT) ou ventilation non invasive (CPAP) ≥4h), score d'APGAR à 5 minutes <4, acidose fœtale sévère (pH artériel ombilical au cordon <7), mort fœtale in utero (MFIU), décès néonatal). Le critère de jugement secondaire était composite de morbi-mortalité périnatale modérée (admission en réanimation, en unité de soin intensif pour une durée ≥48h, assistance respiratoire (IOT ou CPAP), score d'APGAR à 5 minutes <7, acidose fœtale (pH artériel au cordon <7,10), MFIU, décès néonatal).

RÉSULTATS : Les nouveau-nés définis PAG sévères par les deux courbes (n=192 =1,6%) présentaient une morbi-mortalité périnatale sévère supérieure aux non PAG sévères (n=11 739 =95,70%) (OR=3,35, IC 95% [1,74-6,46] p<0,01). Les nouveau-nés définis PAG sévères par la courbe individualisée (n=286 =2,33%) présentaient une morbi-mortalité périnatale modérée supérieure aux non PAG sévères (OR=2,19, IC 95% [1,61-2,99] p<0,01). Aucun des nouveau-nés définis PAG sévère par la courbe INTERGROWTH-21st (n=10 =0,01%) ne répondaient au critère de jugement principal ni secondaire. Les nouveau-nés PAG non sévères (peu importe la courbe par laquelle ils étaient définis) ne montraient pas d'augmentation de morbi-mortalité significative selon nos critères composites.

CONCLUSION : La courbe individualisée Ego 2006 présente une meilleure performance pour détecter les nouveau-nés PAG sévères à terme présentant une morbi-mortalité augmentée par rapport à INTERGROWTH-21st, dans une population obstétricale à bas risque.

CUSTOMIZED CURVE EGO 2006 VERSUS INTERGROWTH-21st TO PREDICT MORBI-MORTALITY OF SMALL-FOR-GESTATIONAL-AGE NEWBORN AT TERM FROM LOW RISK PREGNANCIES

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : petit pour l'âge gestationnel, courbe de croissance, morbi-mortalité périnatale, projet INTERGROWTH-21st, croissance individualisée

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Dr Béatrice GUYARD-BOILEAU