



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2015

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Emmeline LAURIA

le 02 avril 2015

**Courbes personnalisées *versus* courbes standardisées
pour l'évaluation de la croissance périnatale :
une étude prospective dans le service de Néonatalogie
à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Michel Hascoët	Président
M. le Professeur Olivier Claris	Juge
M. le Professeur Olivier Morel	Juge
Mme le Professeur Rachel Vieux	Juge
Mme le Docteur Émilie Maciejewski	Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -
François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de
LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre
GAUCHER
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET
Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre
LANDES
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise
MONERET-VAUTRIN Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
- Gilbert PERCEBOIS

Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND
René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelynne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (pharmacien)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN – Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire*)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline
HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Michel HASCOËT

Professeur de Pédiatrie

Vous nous faites l'honneur de présider ce travail de thèse.

Nous espérons avoir répondu à vos attentes au travers de ce sujet.

Merci pour les précieux enseignements que vous nous apportez quotidiennement. Nous nous réjouissons de pouvoir continuer à apprendre la Néonatalogie à vos côtés en travaillant dans votre service.

Veillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

À notre Juge,

Monsieur le Professeur Olivier CLARIS

Professeur de Pédiatrie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous sommes honorée de l'intérêt que vous portez à ce sujet et vous remercions pour l'expertise que vous apporterez grâce à vos connaissances dans ce domaine.

Nous espérons que ce travail aura su vous intéresser.

Veuillez recevoir l'expression de notre gratitude et de notre respect sincère.

A notre Juge

Monsieur le Professeur Olivier Morel

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Nous sommes honorée de votre présence dans le jury de notre thèse.

Nous espérons que la lecture de ce travail vous aura été agréable et sommes heureuse de pouvoir bénéficier de votre expertise de Professeur de Gynécologie-Obstétrique.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et respect sincère.

A notre Juge et Directrice de Thèse

Madame le Professeur Rachel Vieux

Professeur de Pédiatrie

Tu as su me guider avec bienveillance et rigueur tout au long de ce travail de thèse. Merci de m'avoir donné l'opportunité de découvrir ce sujet intéressant.

Merci infiniment pour toute l'aide et le soutien que tu m'as apporté pour ce travail comme dans la vie de tous les jours.

Ton dévouement envers les enfants et leurs familles ainsi que ton professionnalisme sont de vrais modèles. J'espère pouvoir un jour exercer la Médecine avec autant d'empathie que toi.

Sois assurée de mon profond respect et de mon amitié sincère.

Bonne route.

A notre Juge,

Madame le Docteur Émilie Maciejewski

Assistante Spécialiste de Pédiatrie

Merci d’avoir accepté de juger ce travail.

Merci de tes conseils judicieux et de ton implication dans ce travail (entre autres le fastidieux recueil de données !). Sans toi je n’aurais pu venir à bout de tout cela. Merci aussi pour m’avoir soutenue dans les moments difficiles pendant cette thèse et en dehors !

Je suis heureuse de pouvoir travailler à tes côtés.

Avec toute mon amitié et ma reconnaissance.

Aux personnes qui ont participé à ce travail de thèse :

A Mme le Dr Jeanne FRESSON, pour son aide indispensable apportée lors de la recherche des données *via* les RSS et le système PMSI.

A tous les médecins, internes et externes de Néonatalogie qui m'ont aidé à remplir pendant un an les très nombreuses feuilles de recueil. Sans vous, ce travail n'aurait pu voir le jour. Je vous en remercie vivement.

A toutes les personnes rencontrées au cours de mon internat et qui ont participé à ma formation, à l'ensemble des Professeurs, Praticiens Hospitaliers et Chefs de clinique.

Et notamment:

A toute l'équipe de Pédiatrie et Néonatalogie de Remiremont. C'est à vos côtés que j'ai fait mes premiers pas d'interne et que j'ai découvert la Néonatalogie. Un merci tout particulier à Simona.

Aux équipes de Pédiatrie de Metz et du service de Médecine Infantile III, pour leur dynamisme et la bonne ambiance dans les services.

A Mme le Dr Chrystèle BONNEMAINS et M. le Professeur François FEILLET, pour les six mois où vous m'avez patiemment initiée aux maladies métaboliques, pour votre compétence et votre dévouement envers les enfants. J'ai été marquée par votre humanité et ce stage à vos côtés m'a amenée à exercer la médecine avec beaucoup plus d'empathie. Je vous remercie pour toutes les belles choses que vous m'avez enseignées. A Hélène, en souvenir de tous ces bons moments à papoter et à manger du chocolat (avec la participation de Chrystèle, bien sûr !).

A l'ensemble de l'équipe de la Maternité Régionale, puéricultrices, sage-femmes, nounous, médecins, vous qui m'avez vue arriver « bébé néonatalogue ». J'ai eu plaisir à travailler avec vous lors de mon 1^{er} passage, et tout autant lors de ce semestre qui s'achève. Merci à tous pour votre enthousiasme, votre professionnalisme, vos encouragements et votre soutien lors des moments difficiles. Je suis heureuse de poursuivre mon chemin à vos côtés !

A toute l'équipe d'onco-hématologie pédiatrique. Votre présence attentive auprès des enfants et de leur famille fut un exemple pour moi. Une mention particulière au Dr Ludovic MANSUY, impressionnant de connaissances, de gentillesse et de dévouement.

A l'ensemble de l'équipe de la Réanimation Pédiatrique, ainsi qu'aux anesthésistes du bloc enfants. J'ai vécu à vos côtés 6 mois très enrichissants. Bonne humeur, professionnalisme, adrénaline et chocolats étaient au rendez-vous ! Encore merci pour votre soutien et votre présence lorsque nous sommes passés « de l'autre côté du miroir » !

A tous mes co-internes et pour certains, futurs « co-chefs », et notamment :

Isis, Laura et Vincent qui ont accompagné mes premiers pas d'interne ;

Claire-Marie et Kaci, en souvenir de nos jours de galère au 1^{er} étage ;

Calina, Caroline, Emily, Gaëlle, Hatem, Marion, Ombeline, Sébastien S, mes anciens co-internes de la maternité, tous chefs maintenant, et avec qui j'ai le plaisir de travailler à nouveau pour ceux qui sont encore dans le coin ; Audrey, que j'ai appris à connaître ces 6 derniers mois et que j'apprécie beaucoup. Merci tout particulièrement à Emily pour les bisous et à Marion et Calina pour les encouragements !

Apolline, Erika, Florence, Peguy et Sébastien K, mes supers co-internes de réa ped ;

Chloé G, Maëlle, Tara, Isabelle J, Isabelle M, Aurélie, mes co-internes de ce dernier semestre ;

Prisca, ma compagne de DESC et quasi jumelle de doctorat !

Stéphanie, ma future « co-chef de clinique », que j'apprécie particulièrement pour sa gentillesse et avec qui je vais partager mes doutes de jeune « rang B ». Merci pour les gardes reprises au dernier moment ! Je te préparerai un kit spécial garde avec un « essuie » top confortable ;-)

A mes proches,

A mes parents, pour votre présence, votre soutien de chaque instant et votre amour inconditionnel.

A Maman, pour tous tes enseignements si précieux dont le fameux : « Non, on n'écrit pas FIN à la fin d'une rédaction, ni d'une thèse, d'ailleurs ! ».

A Papa, à qui je voue une admiration sans bornes depuis qu'il a recousu mon maillot de bain quand j'avais 5 ans. Merci pour m'avoir toujours soutenue et pour ta relecture des fautes d'orthographe.

A mes cousins adorés : Gaël, Alix, Pierre-Nicolas, Romain, Hélène, Odile, Marianne, Léa, Antoine, Fanny, Nicolas et Annabelle. De gros bisous à chacun de vous.

A Mamie Monique. J'espère que tu es fière de ma réussite. Je pense fort à Papi en ces instants.

A mes beaux-parents, pour votre gentillesse, vos petites attentions et vos ondes positives.

A mes beaux-frères et belles-sœurs. J'ai trouvé de vrais frères et sœurs de cœur. A mes neveux et nièce adorables et pleins de vie ;-)

A Badi et Lulu, pour votre gentillesse, votre façon de partager sans compter, pour le gigot de chevreuil, le « bacon » et la crème de marrons au chocolat. Vous êtes tous deux une mine de savoir et vous écouter est un vrai plaisir.

A toute ma famille.

A mes Amis

A Cécile et Hélène, mes meilleures amies.

Que de chemin accompli pour toutes les trois depuis le lycée ! Nous ne sommes certes pas parties tourner des films en Australie, mais notre amitié est déjà une très belle aventure. Merci à vous de m'avoir soutenue dans les moments difficiles et pour tous vos petits messages d'encouragement au long de la rédaction de cette thèse !

A Anne-Christelle, Chloé, Mathieu et Victorien.

Un mariage, deux bébés et deux thèses, et maintenant un Docteur de plus dans la bande ! Je suis heureuse de pouvoir partager tous ces moments avec vous. Vous êtes tous les quatre des amis très chers à mon cœur, merci d'être là !

A Fred, ma petite sœur de cœur, et à sa petite puce que j'ai hâte de rencontrer.

A Clochette la cliqueteuse. J'ai hâte de ressortir mes aiguilles et de venir vous retrouver !

A tous mes amis musiciens de l'Orchestre d'Harmonie d'Épinal. La musique et l'Harmonie tiennent une place importante dans ma vie, et je suis heureuse de pouvoir continuer à jouer avec vous !

Et à tous ceux que j'oublie de citer...

A Benoît, avec tout mon amour.

Tu es le plus parfait des compagnons, toujours attentif et prévenant. Merci pour tout le bonheur et la tendresse que tu m'apportes. Merci d'avoir été là, depuis toujours, à mes côtés.

A Gabin, mon si adorable petit garçon.

Tu nous émerveilles chaque jour et te voir découvrir le monde est un vrai bonheur. Je t'aime fort, petit babinien !

A Guillaume.

T'écrire ce petit mot ravive en moi tous nos souvenirs d'enfance et la douleur de ton absence. J'aurais tant aimé que tu sois là pour partager ces moments avec nous. Je pense à toi et je t'aime. Ta grande sœur.

« Je ne vous dirai pas de ne pas pleurer, car toutes les larmes ne sont pas un mal. »

Je dédie ce travail à tous les nouveau-nés et à leurs familles

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être

fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

ABBREVIATIONS	25
INTRODUCTION	27
PREMIÈRE PARTIE	30
1. DÉFINITIONS.....	31
1.1. Enfant de faible poids de naissance	31
1.2. Hypotrophie ou « petit pour l'âge gestationnel »	31
1.3. Retard de croissance intra-utérin	32
1.4. Restriction de croissance	32
2. ÉTIOLOGIES DU RETARD DE CROISSANCE INTRA UTÉRIN	33
2.1. Rappels et généralités sur la croissance fœtale.....	33
2.2. Étiologies fœtales du RCIU	35
2.2.1. Aberrations chromosomiques fœtales	35
2.2.2. Syndromes malformatifs congénitaux et maladies osseuses constitutionnelles	35
2.2.3. Infections	35
2.3. Étiologies maternelles du RCIU	36
2.3.1. Causes vasculaires	36
2.3.2. Causes toxiques	37
2.3.3. Carence d'apports.....	38
2.3.4. Malformation utérine, hypoplasie, fibrome	38
2.3.5. Pathologies maternelles à l'origine d'une hypoxie chronique	38
2.3.6. Autres	38
2.4. Étiologies utéro-placentaires du RCIU.....	39
2.5. Autres facteurs influençant le poids fœtal	39
2.5.1. Le sexe.....	39
2.5.2. Les grossesses multiples.....	40
3. CONSÉQUENCES DU RETARD DE CROISSANCE INTRA UTÉRIN	40
3.1. Conséquences à court terme	40
3.1.1. Mortalité	40
3.1.2. Pré maturité	41
3.1.3. Mauvaise adaptation néonatale.....	42
3.1.4. Hypothermie	42
3.1.5. Hypoglycémie	42
3.1.6. Hypocalcémie	43
3.1.7. Polyglobulie.....	43
3.1.8. Autres	43

3.2. Conséquences à moyen et long terme	44
3.2.1. Croissance	44
3.2.2. Développement neurologique.....	45
3.2.3. Syndrome métabolique.....	47
4. LES COURBES DE CROISSANCE	47
4.1. Hétérogénéité des courbes de croissance standards.....	48
4.2. Les courbes de croissance personnalisées	49
DEUXIÈME PARTIE : Étude	52
1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	53
2. SUJETS ET MÉTHODE	53
2.1. Type d'étude.....	53
2.2. Population d'étude.....	53
2.3. Variables recueillies	54
2.4. Information des parents	55
2.5. Analyse des données	56
3. RÉSULTATS	58
3.1. Caractéristiques générales de la population.....	58
3.1.1. Nombre de sujets inclus.....	58
3.1.2. Données maternelles.....	58
3.1.3. Données néonatales	61
3.2. Classement des nouveau-nés en fonction des courbes de croissance	64
3.2.1. Courbes de croissance analysées	64
3.2.2. Comparaison des courbes de croissance pour le diagnostic de RCIU	64
3.2.3. Pourcentage d'enfants « reclassés » par les courbes personnalisées	68
3.3. Comorbidités néonatales	70
3.3.1. Incidence selon l'âge gestationnel.....	70
3.3.2. Comorbidités selon les courbes de croissance.....	73
4. DISCUSSION.....	78
4.1. Caractéristiques de la population.....	78
4.1.1. Caractéristiques générales de notre population	78
4.1.2. Comorbidités dans notre population.....	80
4.2. Courbes personnalisées vs courbes standardisées	81
4.2.1. Hétérogénéité du diagnostic de RCIU	81
4.2.2. Nouveaux diagnostics de RCIU	82
4.2.3. Incidence des pathologies selon les groupes de nouveau-nés	83
4.3. Construction des courbes de croissance personnalisées	86

4.3.1. Choix de la formule	86
4.3.2. Choix des paramètres pour la construction des courbes personnalisées.....	87
4.3.3. Choix des courbes standardisées	89
4.4. Limites de l'étude.....	90
4.4.1. Représentativité de notre population	91
4.4.2. Données manquantes et petits effectifs	92
4.4.3. Rôle des paramètres paternels	93
4.5. Perspectives	93
CONCLUSION	95
BIBLIOGRAPHIE	97
ANNEXES	103
ANNEXE 1 : Article	104
ANNEXE 2 : Feuille de recueil.....	105
ANNEXE 3 : Formule de calcul des courbes personnalisées selon Gardosi.....	119

ABBREVIATIONS

AG : Age gestationnel

CA : Canal Artériel

CNOGF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CPG : Courbes Personnalisées selon la formule de Gardosi

DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire

DIM : Département d'Information Médicale

DR : Détresse Respiratoire

EAI : Encéphalopathie Anoxo-Ischémique

ECUN : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante

HIV : Hémorragie Intra Ventriculaire

HTA : Hypertension Artérielle

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

MMH : Maladie des Membranes Hyalines

MRUN : Maternité Régionale Universitaire de Nancy

NRCIU : Nouveau Retard de Croissance Intra-Utérin

PAG : Petit pour l'Age Gestationnel

PC : Périmètre Crânien

PEP : Pression Expiratoire Positive

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RSS : Résumé de Sortie Standardisé

SA : Semaines d'Aménorrhée

TIU : Transfert In Utéro

INTRODUCTION

La croissance périnatale est étudiée depuis de nombreuses années. Les conséquences à court, moyen et long terme d'un défaut de croissance anté- ou néonatale sont bien décrites dans la littérature. L'étude des courbes de croissance est d'une réelle importance en périnatalogie, tant sur le plan obstétrical avec le suivi de la croissance fœtale, que sur le plan pédiatrique pour la prise en charge à la naissance des nouveau-nés présentant une restriction de croissance. Sur le plan obstétrical, cela se traduit par une surveillance accrue des échographies et Doppler fœto-maternels, dans le but de rechercher des complications anténatales pouvant motiver une extraction fœtale ou une interruption médicale de grossesse dans les cas les plus graves. Sur le plan néonatal, être informé d'un retard de croissance permet d'anticiper l'accueil du nouveau-né en salle de naissance en étant plus vigilant quant aux risques de complications précoces qu'il pourrait présenter. Par la suite, nous pouvons agir pour prévenir la survenue de complications et notamment optimiser la croissance de rattrapage post-natale.

Des enquêtes nationales périnatales ont mis en évidence l'évolution des populations sur le plan anthropométrique, sur les pratiques et l'organisation des soins et sur la santé des nouveau-nés. En France, entre 1995 et 2010, le taux de naissances prématurées a augmenté passant de 5,4 % en 1995 à 6,6 % en 2010. Le taux d'enfants hypotrophes a également augmenté de 6,2% en 1995 à 7,2% en 1998 puis s'est stabilisé à 7,1% en 2010.¹ L'âge maternel moyen a augmenté de façon significative pour les primipares et les multipares. Ces changements rendent utile une mise à jour des courbes de croissance. Les courbes actuellement utilisées en France sont très disparates et ont pour certaines été élaborées il y a plusieurs dizaines d'années sur la base de faibles effectifs. Notre précédent travail sur les courbes de croissance au sein du Réseau Périnatal Lorrain nous a permis de constater l'hétérogénéité des courbes utilisées dans la pratique clinique actuelle, d'où l'intérêt d'apporter une mise à jour et une homogénéisation des courbes de croissance afin d'harmoniser nos pratiques et d'ajuster la prise en charge à la situation réelle des enfants.²

Le défi d'une bonne prise en charge des nouveau-nés présentant une restriction de croissance est d'autant plus important qu'un nouveau type de courbes de croissance a vu le jour ces dernières années rendant le diagnostic de retard de croissance davantage certain.

En tenant compte de la notion de potentiel de croissance fœtale génétiquement programmé, certains auteurs ont développé des courbes de croissance dites personnalisées, en complément des ^{et/ou} en alternative aux courbes de croissance standardisées proposées jusqu'alors.³⁻⁵ Ces courbes sont basées sur des données anthropométriques maternelles décrites comme influençant la croissance fœtale, telles que le poids pré-conceptionnel, la taille, la parité et l'ethnie, et permettent d'obtenir une courbe personnalisée, plus représentative de la croissance fœtale attendue. Ceci permet de dépister de façon beaucoup plus fiable les anomalies de croissance et introduit la notion de restriction de croissance et non plus seulement la simple notion d'hypotrophie dont la définition est basée uniquement sur le poids de naissance.

Plusieurs études ont déjà comparé ces deux types de courbes. Le poids de naissance de nouveau-nés a été reporté à la fois sur les courbes classiques standardisées et sur leur courbe personnalisée : de nombreux nouveau-nés ont été « reclassés » grâce à l'usage des courbes personnalisées. Des nouveau-nés initialement considérés comme hypotrophes ont été reclassés en constitutionnellement petits, c'est-à-dire ayant un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile sur les courbes classiques tout en étant considérés eutrophes d'après leur courbe personnalisée. Les études ont montré que ces enfants avaient une morbi-mortalité comparable à celle des enfants eutrophes de la population générale. A l'inverse, les nouveau-nés eutrophes sur les courbes classiques mais ayant subi une restriction de croissance et étant hypotrophes sur leur courbe personnalisée ont un risque de complications identique aux nouveau-nés hypotrophes. Ces éléments ont permis de valider la référence des courbes personnalisées utilisées pour reclasser les nouveau-nés.

PREMIÈRE PARTIE

1. DÉFINITIONS

Actuellement, plusieurs termes sont utilisés chez un nouveau-né pour qualifier son faible poids de naissance : retard de croissance intra-utérin (RCIU), hypotrophie, ou encore enfant petit pour l'âge gestationnel (PAG), ceci sans toujours une réelle distinction.

Il est donc nécessaire d'attribuer à chaque terme une définition unique et de préciser la dimension anthropométrique utilisée en référence : poids, taille ou périmètre crânien (PC). Ces multiples termes aboutissent à une confusion et à une inhomogénéité des pratiques obstétricales et pédiatriques concernant la prise en charge des nouveau-nés souffrant de ces pathologies.⁶

1.1. Enfant de faible poids de naissance

Défini par un poids de naissance < 2500g, ce seuil correspond au 10^{ème} percentile à 37 semaines d'aménorrhée (SA) pour les courbes de références américaines et canadiennes, mais ne coïncide pas avec le seuil du 10^{ème} percentile selon l'étude française AUDIPOG, à savoir 2397g pour les garçons et 2277g pour les filles.⁷ Cette définition ne tient pas compte de l'âge gestationnel et ne devrait plus être utilisée.

1.2. Hypotrophie ou « petit pour l'âge gestationnel »

On utilise le terme d'hypotrophie fœtale, ou de « petit pour l'âge gestationnel » selon les dernières recommandations du CNOGF pour les nouveau-nés dont le poids ou la taille de naissance se situent en dessous du 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel.⁸ L'hypotrophie sévère est caractérisée par un poids ou une taille de naissance inférieur(e) au 3^{ème} percentile.

Cette définition repose sur une notion statistique et résulte de mesures anthropométriques réalisées à partir de valeurs obtenues dans la population de référence à chaque semaine d'âge gestationnel.

On oppose deux types d'hypotrophie. D'une part, l'hypotrophie harmonieuse avec atteinte globale de tous les paramètres (poids, taille et PC), classiquement liée à une anomalie innée ou acquise précocement dans le déroulement de la grossesse telle une anomalie chromosomique ou une infection ; d'autre part, l'hypotrophie disharmonieuse avec une atteinte prédominante au niveau du poids alors que le PC est conservé. Cette dernière est le plus souvent la conséquence d'une pathologie vasculaire altérant la croissance fœtale en fin de grossesse et résulte en la capacité d'adaptation du fœtus de redistribuer son volume sanguin en priorisant la vascularisation des organes dits « nobles » tels le cœur et le cerveau.

Ces associations entre le type d'hypotrophie et l'étiologie ne semblent cependant pas si claires selon plusieurs études récentes.⁹⁻¹²

1.3. Retard de croissance intra-utérin

Le RCIU est une anomalie dynamique de la croissance fœtale qui peut aboutir à une hypotrophie. Il est diagnostiqué au moyen d'échographies fœtales répétées (au moins deux examens à trois semaines d'intervalle) qui mettent en évidence une croissance fœtale pathologique telle un infléchissement ou un arrêt de la croissance.⁸

1.4. Restriction de croissance

Depuis quelques années, la littérature s'intéresse à la notion de restriction de croissance fœtale. La restriction de croissance est définie par une croissance insuffisante du fœtus par rapport à

son potentiel de croissance génétiquement programmé. Chaque fœtus hérite d'un potentiel de croissance, déterminé par des facteurs influençant physiologiquement la croissance intra-utérine tels que la parité, l'âge, le poids, la taille, l'origine ethnique de la mère et le sexe de l'enfant.³

Ainsi, un nouveau-né jugé hypotrophe selon une courbe de croissance standard n'est pas forcément affecté par un retard de croissance. Il peut être constitutionnellement petit. Inversement, un nouveau-né peut subir une restriction de croissance sans être hypotrophe.

2. ÉTIOLOGIES DU RETARD DE CROISSANCE INTRA UTÉRIN

2.1. Rappels et généralités sur la croissance fœtale

Différents facteurs influencent la croissance fœtale : des facteurs génétiques, fœtaux, maternels ou circulatoires. Le placenta prend en charge la croissance fœtale à partir du 4^{ème} mois. La croissance est maximale au 2^{ème} trimestre sur le plan statural et au 3^{ème} trimestre sur le plan pondéral.

La croissance fœtale est proportionnelle à la croissance placentaire sans pour autant être linéaire et le défaut de croissance placentaire en fin de grossesse constitue un facteur limitant la croissance fœtale.

L'évaluation de la croissance fœtale se fait sur plusieurs paramètres. L'examen clinique et la réalisation d'échographies constituent l'évaluation de routine de la croissance fœtale. Pour cela, le terme exact de la grossesse doit être établi avec certitude. Les mesures biométriques doivent être standardisées et les courbes de croissance utilisées pour rapporter les biométries fœtales doivent être des courbes de référence adaptées à la population étudiée. En France, les courbes

de référence pour la croissance anténatale sont celles éditées par le Collège Français d'Echographie Fœtale⁸.

L'examen clinique comporte l'interrogatoire (prise pondérale, évaluation de l'état nutritionnel maternel) ainsi que la mesure de la hauteur utérine.

Trois échographies systématiques sont normalement réalisées au cours du suivi d'une grossesse :

- Entre 11 et 14 SA : Dite échographie de datation, elle permet l'estimation de l'âge gestationnel en se basant sur la mesure de la longueur cranio-caudale. Elle évalue aussi le nombre de fœtus, permet la mesure de l'épaisseur de la nuque et la recherche de malformations fœtales précoces ou de malformations utérines.
- Vers 22 SA : Dite échographie morphologique, elle évalue la morphologie, la croissance et le bien être fœtal, ainsi que l'évolution des annexes. Un RCIU diagnostiqué à ce terme précoce est souvent sévère.
- Vers 32 SA : Dite échographie de croissance, elle évalue la croissance fœtale au dernier trimestre, recherche des malformations à révélation tardive, informe sur la quantité de liquide amniotique, sur la localisation du placenta et sur la présentation fœtale. Elle permet de diagnostiquer des RCIU modérés et tardifs.

A chaque échographie, des mesures biométriques du fœtus sont réalisées. La croissance est évaluée sur des courbes de référence établies en percentiles pour le terme. La croissance cérébrale est évaluée au moyen de la mesure du diamètre bipariétal et du périmètre céphalique. La croissance abdominale reflète l'état nutritionnel du fœtus. Elle est mesurée *via* le diamètre abdominal transverse et la circonférence abdominale. Cette dernière est le premier paramètre altéré en cas de retard de croissance¹³. Enfin, la croissance osseuse, au moyen de la mesure de la longueur fémorale, permet d'évaluer la taille. L'estimation pondérale fœtale est réalisée à

partir de trois paramètres biométriques : le périmètre crânien, le périmètre abdominal et la longueur fémorale, selon la formule de Hadlock.^{14,15}

Les étiologies du RCIU sont diverses et peuvent survenir en début ou en fin de grossesse. Selon les études, 20 à 40% des RCIU sont inexpliqués. Ils sont le plus souvent modérés et disharmonieux.

2.2. Étiologies fœtales du RCIU

2.2.1. Aberrations chromosomiques fœtales

Sont notamment en cause les trisomies 13, 18 et 21, ainsi que la monosomie X ou syndrome de Turner. La pratique d'une amniocentèse avec étude du caryotype fœtal doit faire partie du bilan de RCIU précoce ou du RCIU associé à d'autres signes d'appel échographiques.

2.2.2. Syndromes malformatifs congénitaux et maladies osseuses constitutionnelles

Des signes d'appels échographiques et/ou des antécédents familiaux associés à la suspicion anténatale de RCIU peuvent orienter le bilan étiologique réalisé en cours de grossesse, tant sur le plan métabolique que génétique.

2.2.3. Infections

Sont essentiellement impliqués le cytomégalovirus, la rubéole, l'herpès, le parvovirus, Epstein-Barr Virus, le VIH, la toxoplasmose, et la syphilis. La recherche d'arguments en faveur d'une de ces infections fait partie du bilan anténatal systématique en cas de RCIU.

2.3. Étiologies maternelles du RCIU

Les causes vasculaires, dont la pré-éclampsie, sont à l'origine d'environ 40% des RCIU, et les autres causes maternelles environ 10% des étiologies de RCIU.

2.3.1. Causes vasculaires

Ces maladies se caractérisent par une diminution du débit utéro-placentaire. Des antécédents d'insuffisance vasculaire tels l'hypertension artérielle (HTA) chronique, le diabète, le lupus et les maladies thrombogènes acquises ou héréditaires sont des facteurs de risque de développement d'une pré-éclampsie.

La pré-éclampsie résulte en partie d'une ischémie placentaire due à une mauvaise invasion trophoblastique dans les artères spiralées.

Durant le développement placentaire normal, le cytotrophoblaste envahit les artérioles spiralées maternelles et les remodèle pour former des vaisseaux à faible résistance. Dans la pré-éclampsie, l'invasion des artérioles utérines spiralées est uniquement superficielle, conduisant à une perfusion placentaire réduite et à une insuffisance placentaire, probablement par un mécanisme d'hypoxie placentaire¹⁶. Le placenta libère alors dans la circulation maternelle diverses substances (radicaux libres, cytokines,...) engendrant un dysfonctionnement de l'endothélium maternel et l'apparition des signes cliniques maternels de la pré-éclampsie : HTA gravidique, protéinurie, HELLP syndrome, coagulation intravasculaire disséminée, éclampsie. La figure 1, tirée de l'article de Tsatsaris V, *et al.*¹⁶, illustre la physiopathologie de la pré-éclampsie.

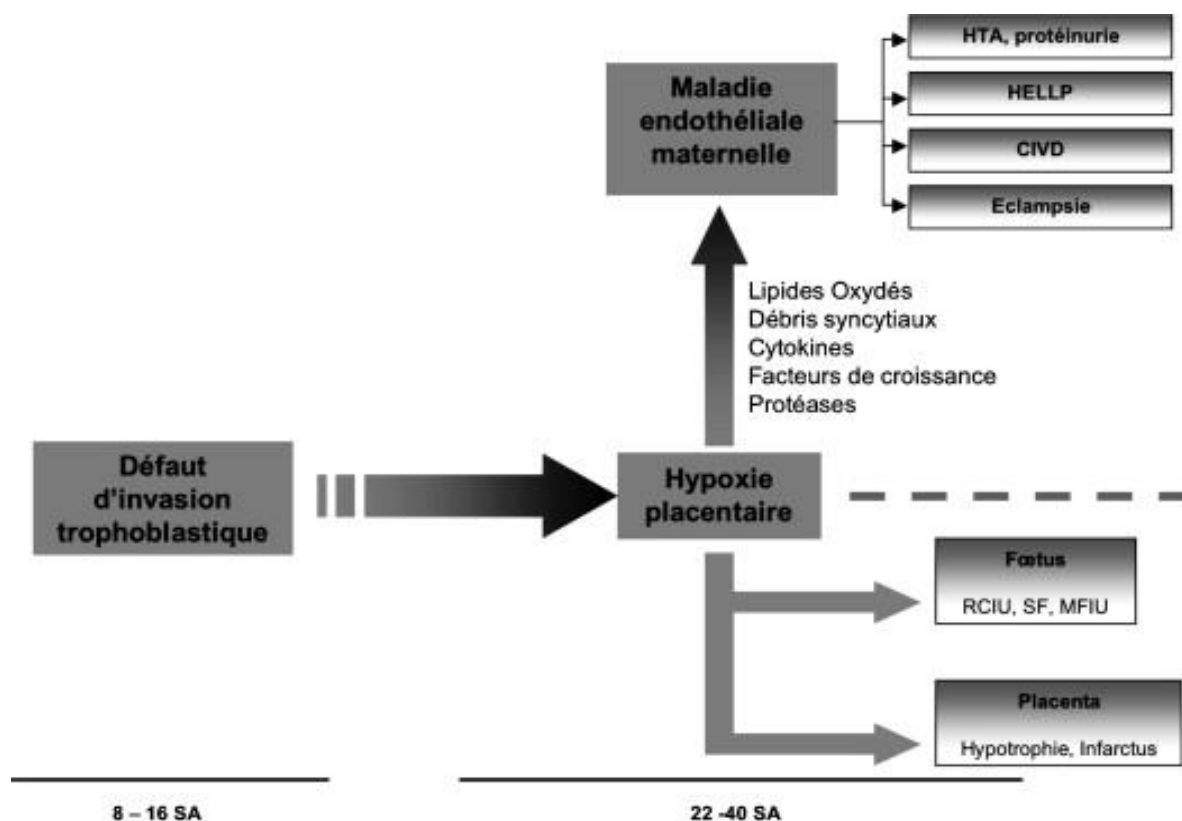


Figure 1 : Schéma classique de la physiopathologie de la prééclampsie¹⁶

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, HTA : hypertension artérielle, MFIU : mort fœtale in utero, RCIU : retard de croissance intra-utérin, SF : souffrance fœtale.

2.3.2. Causes toxiques

La consommation de tabac entraîne une restriction de croissance par un mécanisme de vasoconstriction de l'artère utérine. C'est un facteur de risque dose-dépendant, qui à lui seul explique 9% (pour les prématurés) à 12% (pour les enfants à terme) des cas d'hypotrophie.⁴ Dans notre population lorraine en 2010, ce facteur a été estimé associé à une hypotrophie inférieure au 5^{ème} percentile chez 23,9 % des nouveau-nés.¹¹ En cas de sevrage tabagique pendant la grossesse, l'impact sur la croissance est moindre.¹⁷

Il existe également une influence de la consommation d'alcool, de drogues et de certains traitements tels que les antiépileptiques, les immunosuppresseurs ou les corticoïdes sur le poids de naissance.¹⁸⁻²⁰

2.3.3. Carence d'apports

Un mauvais état nutritionnel *antepartum* ou une prise de poids < 6,5 kg pendant la grossesse est un facteur de risque de RCIU.²¹ Cette donnée est à analyser en tenant compte du poids maternel de base. En effet, il importe de différencier un petit poids de naissance dû à une restriction de croissance et un petit poids de naissance d'origine constitutionnelle.

2.3.4. Malformation utérine, hypoplasie, fibrome

Ces pathologies entraînent des modifications de l'environnement utérin et peuvent gêner le développement fœtal.

2.3.5. Pathologies maternelles à l'origine d'une hypoxie chronique, quelle qu'en soit l'étiologie

On peut citer dans cette catégorie de nombreuses pathologies chroniques, comme l'anémie maternelle sévère, l'insuffisance respiratoire, les cardiopathies cyanogènes, la drépanocytose homozygote, ...

2.3.6. Autres

La primiparité, des antécédents de RCIU ou de pré-éclampsie, des grossesses rapprochées (moins de 6 mois), une exposition prolongée à l'altitude (>1000m), un milieu socio-

économique défavorisé ou un âge maternel supérieur à 35 ans sont des facteurs de risque de RCIU.²²

2.4. Étiologies utéro-placentaires du RCIU

Toutes les pathologies ou malformations intéressant l'unité utéroplacentaire et le cordon peuvent être à l'origine d'une mauvaise vascularisation fœtale et donc d'un RCIU. On peut citer par exemple les phénomènes à l'origine d'une ischémie ou hypovascularisation placentaire, les chorangiomes et hémangiomes, les anomalies d'implantation placentaire telles le placenta prævia, ainsi que toute anomalie funiculaire : artère ombilicale unique, cordon grêle, insertion vélamenteuse.

2.5. Autres facteurs influençant le poids fœtal

Les paramètres développés dans cette partie sont des facteurs décrits comme faisant varier le poids à la naissance, sans que cela soit pour autant considéré comme pathologique.

2.5.1. Le sexe

Le poids de naissance varie en fonction du sexe de l'enfant avec, pour un même âge gestationnel, un poids plus important chez les garçons. Cette variation de poids selon le sexe est physiologique et n'est pas corrélée à une augmentation de l'incidence des pathologies liées à un faible poids de naissance.

2.5.2. Les grossesses multiples

La croissance des fœtus issus d'une grossesse gémellaire est identique à celle des fœtus issus d'une grossesse simple jusqu'à l'âge de 31 à 34 semaines d'aménorrhée. Tout infléchissement de la croissance avant ce terme doit motiver une enquête étiologique.

3. CONSÉQUENCES DU RETARD DE CROISSANCE INTRA UTÉRIN

Le ralentissement de la croissance fœtale en cas de RCIU secondaire à une cause extrinsèque au fœtus est une adaptation à un environnement intra-utérin défavorable et a comme conséquence des altérations permanentes du métabolisme, de la croissance et du développement.²³

3.1. Conséquences à court terme

Un nouveau-né atteint de RCIU risque, plus qu'un autre enfant au même âge gestationnel, de souffrir de façon aiguë pendant le travail. Il est donc important d'identifier en amont le RCIU, ceci afin de pouvoir assurer une prise en charge optimale du fœtus et du nouveau-né dès le travail puis à son arrivée en salle de naissance. Les deux dangers principaux sont l'anoxie cérébrale per-natale et l'inhalation méconiale.

3.1.1. Mortalité

Selon une revue de la littérature de 2013 réalisée par Flamant et Gascoin, la mortalité néonatale est 2 à 4 fois plus élevée chez les nouveau-nés PAG, aussi bien pour les nouveau-nés prématurés

que pour ceux nés à terme.²⁴ En 1999, McIntire *et al.* retrouvaient une augmentation de l'incidence de la mortalité chez les nouveau-nés à terme hypotrophes dont le poids de naissance était inférieur au 3^{ème} percentile par rapport aux nouveau-nés eutrophes : 0,3% vs. 0,03% ($p < 0,001$).²⁵ Selon une étude de Gardosi, 40% des enfants mort-nés présentaient un RCIU.²⁶

3.1.2. Prématurité

La prématurité en contexte d'hypotrophie fœtale a deux origines. D'une part la prématurité médicalement consentie pour sauvetage fœtal ou maternel, d'autre part la prématurité spontanée faisant suite à une menace d'accouchement prématuré associée ou non à une rupture prématurée des membranes. En effet, une naissance prématurée en contexte de RCIU, donc de souffrance fœtale chronique, semble être un mécanisme d'adaptation et d'échappement à un environnement défavorable.⁴

Le risque de prématurité, et par conséquent des complications y étant associées, est donc plus important chez les fœtus présentant une hypotrophie ou un retard de croissance. Les nouveau-nés prématurés souffrant d'un RCIU ont une morbidité plus élevée que les nouveau-nés eutrophes du même âge gestationnel avec une augmentation de l'incidence des détresses respiratoires néonatales, de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) et de l'entérococolite ulcéro-nécrosante (ECUN).²⁷ D'après Flamant et Gascoin, l'impact du RCIU sur l'incidence des hémorragies intra ventriculaires (HIV) est controversé.²⁴ Dans l'étude de McIntire *et al.*, chez les prématurés dont le poids était inférieur au 3^{ème} percentile, le taux d'HIV de grade 3 ou 4 était deux fois plus élevé que chez les prématurés eutrophes au même âge gestationnel (3.2 vs 1.5%).²⁵

3.1.3. Mauvaise adaptation néonatale

Les nouveau-nés présentant un RCIU sont exposés à une insuffisance placentaire et à une hypoxie chronique. Il y a plus de risques qu'ils présentent une souffrance fœtale aigüe au moment de la naissance. Cela se traduit par une acidose plus marquée, des scores d'Apgar plus bas et un risque de convulsions anoxo-ischémiques plus important.^{24,27} Une étude de O'Callaghan montrait en 2011 un risque d'encéphalopathie anoxo-ischémique de 43,9% chez les nouveau-nés à terme présentant une hypotrophie sévère, versus 6,3% chez les enfants non hypotrophes (OR 11,75 ; IC 95% 6,25-22,08).²⁸

3.1.4. Hypothermie

Les enfants souffrant d'un RCIU sont davantage exposés au risque d'hypothermie du fait de leur faible quantité de tissu adipeux²⁷. Il est nécessaire de prévenir la survenue d'une hypothermie qui entraîne une consommation d'énergie importante.

3.1.5. Hypoglycémie

C'est le risque principal du nouveau-né à terme souffrant d'un RCIU. En effet, le nouveau-né atteint de RCIU est dépourvu de réserves énergétiques. Son stock hépatique de glycogène est abaissé, l'utilisation du substrat glucosé est accrue et il existe une baisse des activités enzymatiques nécessaires à la néoglucogenèse. Dans une population de nouveau-nés présentant un RCIU défini comme moins de 70% du poids attendu, Sehested objectivait en 2014 la survenue d'épisodes d'hypoglycémie dans 31% des cas.²⁹ La prématurité associée au RCIU ou, chez le nouveau-né à terme, le sexe masculin et le caractère symétrique du RCIU, sont des facteurs de risque supplémentaires d'hypoglycémie, tout comme l'association avec une autre

pathologie périnatale (hypoxie, hypothermie, consommation de toxiques).³⁰ Les hypoglycémies surviennent le plus souvent dans les premiers jours de vie et nécessitent parfois l'administration d'apports glucosés parentéraux.²⁷

3.1.6. Hypocalcémie

D'origine multifactorielle (prématurité, asphyxie per-natale, hypoxie chronique), l'hypocalcémie est à dépister chez les nouveau-nés prématurés présentant un RCIU.^{27,31}

3.1.7. Polyglobulie

Elle est définie par un taux d'hémoglobine > 22 g/dl et/ou un hémocrite > 65% durant la première semaine de vie en dehors d'une déshydratation. L'hypoxie fœtale engendrée par le RCIU entraîne une augmentation de la synthèse d'érythropoïétine. La manifestation la plus courante de la polyglobulie est une érythrocyanose. Parfois, l'hyperviscosité sanguine se complique de thrombose des veines rénales, de convulsions ou de troubles digestifs par phénomène d'hypoxie tissulaire. La polyglobulie favorise également l'hypoglycémie et l'hyperbilirubinémie.²⁷

3.1.8. Autres

Sont également rapportées les complications suivantes²⁷ : dysfonction hépatocellulaire, coagulopathie par diminution des facteurs vitamine K dépendants avec risque d'hémorragie dans les cas extrêmes, intolérance aux apports protidiques oraux la 1^{ère} semaine de vie, susceptibilité à la cholestase si l'enfant est né prématuré, neutropénie et susceptibilité aux

sepsis, thrombopénie (une thrombopénie isolée devant faire évoquer un RCIU d'origine infectieuse au cytomégalovirus).

3.2. Conséquences à moyen et long terme

Il est maintenant bien admis que les enfants présentant un RCIU sont plus à risque de complications à moyen et long terme que les enfants nés eutrophes. Il semble que le pronostic soit meilleur en cas de RCIU disharmonieux, en comparaison au RCIU harmonieux. Cependant l'étiologie du RCIU, les comorbidités néonatales, (dont la sévérité de la prématurité), le rattrapage ou non de croissance dans les premiers mois de vie, ont également une influence sur le devenir à long terme tant sur le plan neurologique, que sur la survenue d'un syndrome métabolique.

3.2.1. Croissance

La croissance post-natale des nouveau-nés avec un RCIU est en général plus rapide que celle des enfants eutrophes : il existe un phénomène de rattrapage de la croissance durant les deux premières années de vie et notamment au cours des six premiers mois. La plupart des enfants rattrapent le poids vers l'âge de 6 mois et la taille à l'âge d'un an.³²

Le pourcentage d'enfants ayant rattrapé leur poids est de 75 % à l'âge de 6 mois dans l'étude de Harding, de 76,7% à l'âge de 9 mois dans l'étude nancéienne d'E. Maciejewski (86,4% en cas de RCIU sévère), et de 80% et 87% à l'âge de 1 an selon respectivement Pallotto et Gascoin.^{11,27,32,33}

Ce rattrapage de croissance est variable selon les études, et selon les trois paramètres anthropométriques : poids, taille et PC. D'après Chatelain *et al.*, il existe des facteurs de risque

de non rattrapage de la croissance et le schéma de rattrapage de croissance serait variable pour un même individu, avec des périodes d'accélération puis de décélérations de la croissance.³⁴

Selon les études, 8 à 12% des nouveau-nés hypotrophes ne rattrapent pas leur taille cible à l'âge de 2 ans.^{27,35}

En 1997, une étude française de Léger montrait chez d'anciens nouveau-nés nés sévèrement hypotrophes (<3^{ème} percentile) une réduction de la taille à l'âge de 20 ans de 4,5 cm pour les hommes et de 3,9 cm pour les femmes.³⁶

Récemment, en 2015, Lei *et al.* ont identifié la trajectoire optimale du rattrapage de croissance en se basant sur le schéma de croissance ayant le moins de complications : une croissance rapide les premiers mois de vie pour atteindre rapidement le 30^{ème} percentile, puis une stabilisation et une prise pondérale plus lente pour se situer aux alentours du 50^{ème} percentile à l'âge de sept ans.³⁵ Les enfants PAG sans rattrapage de croissance ont, à 7 ans, un retard staturo-pondéral (OR 11,2 ; IC 95% 8,6-14,6). Ceux avec un faible rattrapage de croissance avaient également un retard staturo-pondéral mais de façon moins prononcée (OR 2,2 ; IC 95% 1,5-3,2).

Concernant la croissance du périmètre crânien, la plupart des études objectivent un retard de croissance du PC ou du moins un rattrapage incomplet.³⁷⁻³⁹ La vitesse de croissance du PC selon que l'enfant a un RCIU symétrique ou non est actuellement discutée. Dans l'étude nancéenne d'E. Maciejewski, les enfants avaient à 9 mois une vitesse de croissance du PC identique.¹¹ Baschat *et al.* observaient au contraire une croissance du PC plus rapide chez les enfants ayant présenté un RCIU asymétrique.⁴⁰

3.2.2. Développement neurologique

Petite enfance : Le score neuro-développemental à 2 ans est plus faible chez les enfants nés avec un RCIU ou hypotrophes, prématurés ou à terme, avec un effet semblant plus marqué chez les enfants nés avec un RCIU par rapport à ceux nés hypotrophes.^{8,32} L'incidence du retard psychomoteur est majorée en cas de retard de croissance portant sur le périmètre crânien, que cela soit à la naissance ou à l'âge de 2 ans.⁴⁰ Le développement neurologique serait meilleur chez les enfants allaités, malgré une prise pondérale moindre : il s'agit du « *breastfeeding paradox* » rapporté dans l'étude EPIPAGE.⁴¹

Moyenne enfance : Les enfants de la cohorte EPIPAGE nés entre 29 et 32 SA ont un risque plus élevé de déficit cognitif mineur (OR 1,7 IC 95% 1,1-2,7), de symptômes d'hyperactivité et d'inattention à 5 ans (OR 1,8 IC 95% 1,1-2,9) et de difficultés scolaires à 8 ans (OR 1,7 IC 95% 1,1-2,8). Chez les enfants nés avant 28 SA, les effets semblent davantage associés à la prématurité qu'au retard de croissance intra-utérin. Dans la même cohorte, les enfants dont le poids de naissance était situé entre le 10^{ème} et le 20^{ème} percentile étaient également à risque de présenter un déficit cognitif mineur ou des troubles du comportement. Des troubles de la coordination, du langage, du sommeil, une instabilité psychomotrice et des difficultés d'apprentissage sont également rapportés.^{27,32}

Dans l'étude de Lei *et al.*, il était rapporté une baisse du quotient intellectuel à l'âge de 7 ans pour les enfants n'ayant pas ou ayant peu rattrapé leur couloir de croissance (respectivement OR 2,1 IC 95% 1,7-2,8 et OR 1,6 IC 95% 1,2-2,1)³⁵.

Le pronostic neurologique semble donc lié à la fois au RCIU et à la croissance de rattrapage post-natale. Il ne faut pas oublier non plus l'impact de l'environnement, des conditions socio-économiques et de la prise en charge spécialisée de ces enfants.

A l'adolescence et à l'âge adulte : Il existe un risque plus élevé de déficit cognitif et de difficultés scolaires (OR 2,4 IC 95% 1,9-3,1)³².

3.2.3. Syndrome métabolique

Initialement, plusieurs études avaient mis en évidence une association entre faible poids de naissance et HTA / infarctus à l'âge adulte.^{23,42} Ce constat avait donné naissance au concept de programmation fœtale de Barker : des pathologies chroniques de l'adulte trouveraient leurs sources dans une origine fœtale. Dans les années 2000, une méta-analyse a remis en cause ce lien entre HTA et faible poids de naissance : la prématurité, plus que le RCIU, modifierait la pression artérielle à l'âge adulte.³²

Barker *et al.* ont montré que l'association d'un faible poids de naissance et d'une croissance lente jusqu'à l'âge de 2 ans puis d'une croissance rapide pendant l'enfance était significativement liée à une augmentation du risque d'HTA, de pathologies cardiovasculaires et de diabète de type 2.^{23,43} De même, Lei *et al.* ont montré que les enfants ayant un rattrapage de croissance excessif avaient, à 7 ans, davantage de risques de surpoids ou d'obésité (OR 7,5 IC 95% 5,4-10,5) et d'élévation de la tension artérielle (OR 1,7 IC 95% 1,1-2,4).³⁵

Le risque de survenue d'un diabète de type 2, d'un surpoids ou d'une obésité en contexte de RCIU est indépendant de la prématurité.⁴⁴

4. LES COURBES DE CROISSANCE

4.1. Hétérogénéité des courbes de croissance standards

Les courbes de croissance sont des outils d'évaluation anthropométrique d'une population ou d'un individu donnés. C'est à partir de ces courbes que sont posés les diagnostics d'hypotrophie et de retard de croissance. Il est donc important d'avoir des courbes récentes, actualisées et représentatives de notre population.

Il existe deux grands types de courbes de croissance : les courbes dites descriptives et celles dites normatives.

Les premières, réalisées sur la base de populations entières n'excluant que les enfants mort-nés ou ceux porteurs de malformations congénitales sont des courbes descriptives, également appelées références. Elles sont le reflet de l'état de santé de la population étudiée et présentent une distribution des mesures anthropométriques pour chaque âge gestationnel. Actuellement, 80% des courbes de croissance néonatales sont des courbes de référence.

Les courbes normatives sont construites en se basant sur des fœtus ou des nouveau-nés issus de grossesses non pathologiques.

Toutefois, la différence entre ces deux types de courbes n'est pas toujours évidente car les méthodes de construction des courbes et les critères d'exclusion des nouveau-nés sont variables d'une étude à l'autre. Nous avons récemment réalisé une étude montrant une grande variabilité des courbes de croissance périnatale utilisées au sein du Réseau Périnatal Lorrain (*Annexe 1*).² Dans notre population, le pourcentage de diagnostic de nouveau-nés hypotrophes selon les différentes courbes variait de 3,8 % à 23,2 % (pour une définition du seuil d'hypotrophie au 10^{ème} percentile). Cette variabilité peut être expliquée par le fait que certains auteurs excluent de leur population les nouveau-nés issus de grossesses multiples ou ceux dont la mère a présenté une pathologie gravidique, ou encore ceux exposés à un tabagisme maternel. Par ailleurs, certaines courbes, les plus anciennes, présentent les données en ne tenant pas compte de la

différence de sexe. On note également une différence de précision en ce qui concerne le terme exact de la grossesse : évaluation par mesure échographique, clinique (mesure de la hauteur utérine, date des dernières règles), ou association des deux. Enfin, se pose la question de la comparabilité avec notre population : certaines courbes ont été construites à partir d'enfants de pays différents, d'autres sont anciennes et l'évolution des caractéristiques anthropométriques n'est donc pas prise en compte. Pour notre population, les courbes les plus représentatives étaient les courbes AUDIPOG.^{45,46} Cette étude a mis en évidence l'importance de la standardisation des courbes de croissance afin de pouvoir effectuer une évaluation correcte et superposable d'un centre à l'autre de la croissance périnatale.

Pour les praticiens, trouver une courbe de croissance adaptée à sa population peut donc s'avérer compliqué. Pour pallier cette difficulté, et également pour être au plus juste de l'évaluation de la croissance, certains auteurs proposent l'utilisation de courbes de croissance personnalisées.

4.2. Les courbes de croissance personnalisées

Il s'agit de déterminer une courbe de croissance spécifique pour chaque fœtus, adaptée à son propre potentiel de croissance. D'après Gardosi, les paramètres influençant la croissance fœtale sont le poids, la taille, l'ethnie maternels et le sexe du fœtus. Dans une étude de 1992, il a montré que 28% des nouveau-nés jugés hypotrophes sur les courbes de croissance standards n'étaient pas hypotrophes sur les courbes personnalisées, et que 24% des enfants hypotrophes d'après les courbes personnalisées étaient considérés dans la norme par les courbes standards.³ Ces pourcentages sont variables selon les études. Selon l'étude AUDIPOG en 1996, 1,2% des enfants était reclassé hypotrophe et 1,1% était reclassé non hypotrophe.⁴⁷ Selon Ego en 2006, 2,7% des enfants étaient reclassés hypotrophes et 2,3% étaient reclassés non hypotrophes.⁴⁸ Les résultats de Gaillard en 2011 se rapprochent de ceux de Gardosi, avec 25% de nouveau-nés

reclassés hypotrophes et 16% reclassés non hypotrophes par les courbes personnalisées.⁴⁹

Plusieurs groupes apparaissent donc :

- Les enfants eutrophes sur les deux types de courbe.
- Les enfants hypotrophes sur les deux types de courbe.
- Les enfants constitutionnellement petits, qui seraient considérés hypotrophes si on ne se basait que sur le poids de naissance, mais qui sont eutrophes lorsque l'on tient compte de leur potentiel intrinsèque de croissance.
- Les enfants nouvellement étiquetés RCIU par les courbes de croissance personnalisées, qui auraient été considérés eutrophes si l'on tenait uniquement compte de leur poids.

Il a été démontré qu'à l'image des nouveau-nés hypotrophes sur les deux courbes, les nouveau-nés reclassés hypotrophes ont un risque plus important de présenter des pathologies périnatales par rapport aux nouveau-nés eutrophes. Les nouveau-nés reclassés hypotrophes par les courbes personnalisées ont un risque plus élevé de mortalité périnatale : augmentation du taux de mort-nés (OR 4,52 ; IC 95% 2,5 – 8,1) et donc du taux de mortalité périnatale (OR 2,60 ; IC 95% 1,6 – 4,2).⁴⁸ Ces enfants ont également plus de risque de présenter un épisode d'hypothermie ou hypoglycémie.⁵⁰

En ce qui concerne les pathologies gravidiques, il a été mis en évidence que les mères d'enfants nouvellement étiquetés RCIU étaient hypertendues dans 12% des cas, soit un taux légèrement supérieur à celui retrouvé dans le groupe des enfants hypotrophes selon les deux courbes. Dans le groupe des enfants constitutionnellement petits, le taux de mères hypertendues est semblable à celui retrouvé dans le groupe des enfants eutrophes.^{47,48}

Selon Palloto, 8 à 12% des nouveau-nés hypotrophes ne rattrapent pas leur taille cible²⁷ : peut-être sont-ce là des enfants constitutionnellement petits, qui suivent en postnatal leur couloir de croissance.

Le débat reste ouvert sur l'intérêt et l'indication d'utilisation des courbes personnalisées pour le dépistage et la prise en charge des nouveau-nés présentant un RCIU. Les recommandations 2013 du CNGOF sont en faveur d'une généralisation de l'utilisation des courbes de croissance personnalisées en échographie diagnostique.⁸

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude qui va maintenant vous être présentée.

DEUXIÈME PARTIE : Étude

1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Nous avons souhaité mener une étude pour évaluer dans notre population l'impact des courbes de croissance personnalisées.

Notre objectif principal était de créer des courbes de croissance personnalisées et de les comparer aux courbes de croissance standardisées actuellement utilisées dans notre service.

Pour cela nous avons comparé le pourcentage d'enfants hypotrophes selon les deux types de courbes et calculé le taux d'enfants nouvellement RCIU et constitutionnellement petits.

Notre objectif secondaire était d'évaluer l'incidence des principales pathologies néonatales dans chaque groupe.

2. SUJETS ET MÉTHODE

2.1. Type d'étude

Cette étude est une étude de cohorte prospective, observationnelle, monocentrique, réalisée à la Maternité Régionale Universitaire de Nancy (MRUN) de janvier à décembre 2013.

2.2. Population d'étude

Nous avons inclus tous les nouveau-nés, nés vivants en 2013 à la MRUN. Nous avons également inclus les nouveau-nés *outborn*, hospitalisés dans le premier mois de vie à la MRUN sur la période étudiée.

Nous avons exclu les nouveau-nés présentant une malformation congénitale du fait du lien potentiel entre la malformation ou son étiologie et un retard de croissance intra utérin.

2.3. Variables recueillies

Le recueil de données a été effectué de façon prospective à l'aide d'une fiche standardisée réalisée pour l'étude (*Annexe 2*), des données du Résumé de Sortie Standardisé (RSS) de chaque enfant, et des données de la base du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) obtenues auprès du département d'information médicale (DIM) de notre établissement.

Les données néonatales recueillies étaient les suivantes :

- Sexe de l'enfant
- Age gestationnel, en semaines d'aménorrhée révolues
- Poids de naissance, en grammes
- Taille de naissance, en centimètres
- Périmètre Crânien (PC) à la naissance, en centimètres
- Morbidités néonatales : hémorragies intra-ventriculaire (HIV), dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) définie soit comme une oxygénodépendance au 28ème jour de vie, soit comme une oxygénodépendance au terme corrigé de 36 SA, maladie des membranes hyalines (MMH), entéocolite ulcéro-nécrosante (ECUN), persistance de l'ouverture du canal artériel avec traitement médicamenteux et/ou chirurgical (CA), anoxo-ischémie, durée de séjour, et décès.

Les données maternelles recueillies étaient les suivantes :

- Parité, par le nombre de naissances à un terme ≥ 22 SA
- Poids de la mère en début de grossesse
- Taille de la mère

- Origine géographique. Les zones géographiques ont été réparties en 6 catégories identiques à celles décrites par *Gardosi* : Europe, Afrique, Moyen-Orient / Maghreb, Asie, Inde, autres.³

Le recueil était effectué au moyen d'une fiche de recueil anonymisable, constituée de deux parties (*Annexe 2*) : une partie supérieure nominative avec l'étiquette de l'enfant comportant ses nom, prénom(s), date de naissance, numéro de séjour et identifiant permanent patient ; une partie inférieure comportant les données personnelles d'auxologie de l'enfant et de sa mère. Les deux parties étaient reliées par un même numéro d'inclusion dans ladite étude.

Pour tout nouveau-né hospitalisé, la fiche de recueil était remplie par un pédiatre, un interne de pédiatrie ou un étudiant hospitalier lors de son entrée dans l'une des différentes unités d'hospitalisation néonatales : réanimation, soins intensifs, médecine néonatale et unité kangourou. Pour les nouveau-nés hospitalisés en secteur mère-enfant auprès de leur mère, la fiche était remplie par le médecin effectuant l'examen de sortie de l'enfant, au 3^{ème} jour de vie.

Les données manquantes ont été collectées le cas échéant *a posteriori* en reprenant les dossiers médicaux.

2.4. Information des parents

Nous avons informé les parents de cette étude et recueilli leur non-opposition orale lors de la collecte des données.

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de la maternité (CREEM, Commission de Recherche, Ethique et Enseignement à la Maternité), et soumise à l'approbation du correspondant informatique et liberté de l'établissement.

2.5. Analyse des données

Courbes de croissance :

Deux types de courbes de croissances à la naissance ont été comparés dans cette étude.

D'une part, des courbes de croissance se basant sur les données recueillies en population. Nous avons pour cela choisi d'étudier les courbes de croissance les plus représentatives de notre population, à savoir les courbes AUDIPOG et les courbes d'Olsen, actuellement utilisées au sein du Réseau Périnatal Lorrain et définies comme nos courbes de références.²

D'autre part, des courbes de croissance personnalisées, construites à partir de la formule de Gardosi publiée dans la littérature, qui prend en compte certaines données maternelles comme le poids, la taille, la parité et l'ethnie (*Annexe 3*).^{5,51} Une formule pondérant chacun de ces paramètres et issue d'une régression polynomiale permet de calculer pour tout nouveau-né, son poids attendu à 40 SA, en fonction des caractéristiques maternelles suscitées. La croissance fœtale n'étant pas linéaire, d'autres régressions polynomiales logarithmiques permettent de déduire de ce poids estimé à 40 SA le poids à tout AG compris entre 22 et 42 SA pour les 10^{ème} et 90^{ème} percentiles. Pour estimer le poids personnalisé de chaque nouveau-né, nous avons travaillé avec deux régressions publiées dans la littérature, celle de Gardosi utilisant une base de données de Nottingham ayant inclus 30000 mères pendant une période de 5 ans de 1987 à 1991 ; et celle d'Anne Ego menée sur la base de l'enquête périnatale de 1998 en France. 56000 mères ont été incluses, issues de plusieurs maternités, dont celle de Nancy.

Les données de naissance des nouveau-nés ont été reportées sur chaque courbe. En prenant chaque enfant comme son propre témoin, nous avons comparé les deux types de courbes. Nous avons mesuré la sensibilité et la spécificité de chaque courbe standardisée (courbe personnalisée = *gold standard*) pour classer un enfant comme hypotrophe ou non.

Nous avons ensuite recherché l'association entre l'hypotrophie et la survenue de pathologies fréquentes et/ou sévères dans notre service de Néonatalogie (HIV, DBP, MMH, ECUN, CA,

anoxo-ischémie). Les données ont été extraites de la base de codage PMSI. Nous avons comparé la force de l'association de la survenue de ces pathologies en fonction du classement des enfants sur les courbes de croissance en population et sur les courbes de croissance personnalisées à l'aide de tests de Chi-2.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS statistical software, version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Le risque alpha de première espèce a été fixé à 5%.

3. RÉSULTATS

3.1. Caractéristiques générales de la population

3.1.1. Nombre de sujets inclus

Nous avons inclus 3415 nouveau-nés et 3350 mères. 126 nouveau-nés étaient issus de grossesses gémellaires et 3 étaient issus d'une grossesse triple. Les mères ayant donné naissance à deux enfants non jumeaux en 2013 ont été comptées deux fois. 3 accouchements « sous X » ont été recensés ; seules les données néonatales des nouveau-nés issus de ces accouchements ont été incluses, les données maternelles étant d'emblée considérées comme données manquantes.

3.1.2. Données maternelles

L'origine ethnique maternelle est présentée figure 2. Les données maternelles concernant le poids, la taille et la parité sont synthétisées dans le tableau 1. Les caractéristiques anthropométriques des mères n'étaient pas significativement différentes selon les différentes classes d'âge gestationnel, ni selon que le nouveau-né soit né prématurément ou à terme.

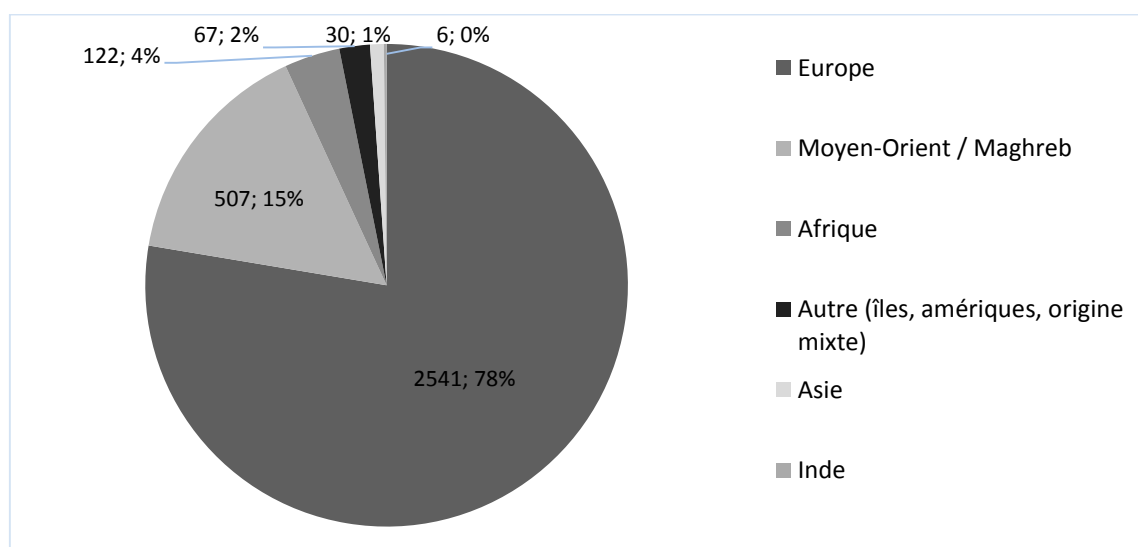


Figure 2 : Origine ethnique des mères dans notre population (N = 3273)

Tableau 1 : Caractéristiques anthropométriques de notre population

	< 26 SA	26 - 27 SA	28 - 31 SA	32 - 36 SA	≥ 37 SA
Effectifs	14	27	120	319	2863
Données des nouveau-nés					
Sex ratio (G/F)	0,75	2,38	1,07	1,38	1,17
Poids	692,8 ± 94,2	898,8 ± 234,0	1320,2 ± 410,3	2318,3 ± 569,5	3313,8 ± 467,0
Taille	32,1 ± 1,6	34,5 ± 2,3	38,8 ± 3,3	45,4 ± 3,2	49,0 ± 2,2
Périmètre crânien	22,3 ± 1,3	24,5 ± 1,7	27,3 ± 2,2	31,8 ± 2,1	34,5 ± 1,7
Données maternelles					
Poids mère	58,8 ± 7,3	70,6 ± 19,7	66,8 ± 17,0	64,9 ± 15,5	64,7 ± 14,4
Taille mère	165 (152 – 176)	162 (141 – 175)	164 (147 – 180)	165 (125 – 190)	164 (135 – 190)
Parité	2 (1 – 4)	2 (1 – 10)	1 (1 – 6)	2 (1 – 7)	2 (1 – 9)

SA : semaines d'aménorrhée ; Poids des nouveau-nés en grammes ; Poids des mères en kilogrammes ; Taille et périmètre crânien en centimètres. Les paramètres sont exprimés en moyenne ± écart-type ou médiane - étendue

Les tableaux 2 et 3 présentent le poids et la taille des mères de notre population selon les classes définies par les courbes de Sempé, à savoir en percentiles pour le poids et en déviations standards pour la taille. 66,7 % des mères d'enfants prématurés et 65,7% des mères d'enfants à terme avaient un poids supérieur au 75ème percentile.

Le tableau 3 met en évidence une distribution similaire de la taille par rapport aux normes définies par Sempé. Le tableau 4 rappelle les seuils de poids et taille pour les femmes adultes selon Sempé.

Tableau 2 : Répartition du poids des mères selon les courbes de Sempé

	Effectif de mères	Effectif de mères de nouveau-nés prématurés	Effectif de mères de nouveau-nés à terme
poids $\leq$ p3	24	8 (2,0%)	16 (0,6%)
p3 < poids $\leq$ p25	179	32 (8,1%)	147 (5,4%)
p25 < poids $\leq$ p75	866	91 (23,1%)	770 (28,3%)
p75 < poids $\leq$ p97	977	114 (28,9%)	859 (31,5%)
poids > p97	1083	149 (37,8%)	931 (34,2%)

p3 : 3^{ème} percentile ; p25 : 25^{ème} percentile ; p75 : 75^{ème} percentile ; p97 : 97^{ème} percentile.

Tableau 3 : Répartition de la taille des mères selon les courbes de Sempé

	Effectif de mères	Effectif de mères de nouveau-nés prématurés	Effectifs de mères de nouveau-nés à terme
taille $\leq$ -2DS	98	12 (3,0%)	86 (3,1%)
-2DS < taille $\leq$ -1DS	473	75 (18,6%)	398 (14,3%)
-1DS < taille $\leq$ +1DS	1929	242 (60,0%)	1687 (60,1%)
+1DS < taille $\leq$ +2DS	538	57 (14,1%)	481 (17,3%)
taille > +2DS	135	17 (4,2%)	118 (4,2%)

DS : déviation standard

Tableau 4 : Classes de poids et taille à l'âge de 18 ans selon les courbes de Sempé (1979)

Percentiles	3^{ème}	25^{ème}	50^{ème}	75^{ème}	97^{ème}
Poids (kg)	42,0	48,0	52,5	57,0	66,5
DS	-2 DS	-1 DS	Moyenne	+1 DS	+2 DS
Taille (cm)	152,0	158,0	163,5	169,0	175,0

DS : déviation standard

3.1.3. Données néonatales

Parmi les 3415 nouveau-nés répondant aux critères d'inclusion, 72 ont été exclus par défaut d'âge gestationnel. 2863 étaient nés à terme (83,8%) et 480 prématurément (14,1%). L'âge gestationnel variait de 22 à 42 SA. Il y avait une plus grande proportion de garçons (54%), notamment dans la population des enfants prématurés (57%). 13,6% des filles et 15% des garçons étaient nés prématurément. Les données anthropométriques des nouveau-nés inclus sont présentées tableau 1.

Les figures 3, 4 et 5 représentent l'effectif et le pourcentage de filles et de garçons dans notre population.

La figure 6 représente la répartition des nouveau-nés en fonction du terme.

Les figures 7 et 8 représentent la répartition des nouveau-nés par sexe selon l'âge gestationnel.

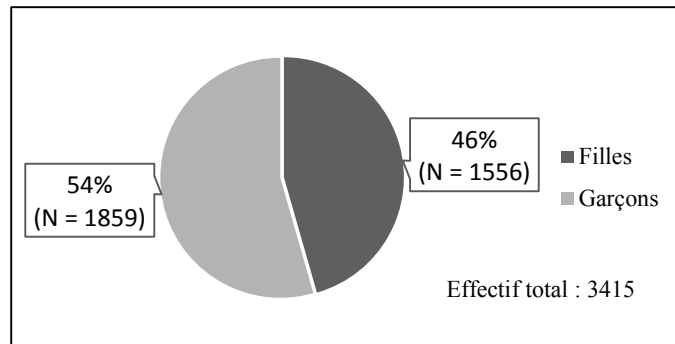


Figure 3 : Pourcentage de filles et de garçons dans notre population

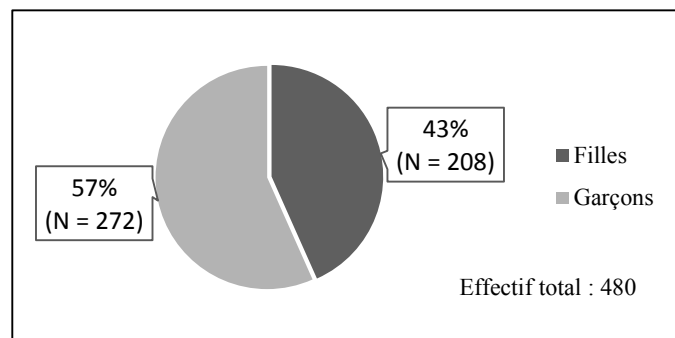


Figure 4 : Pourcentage de filles et de garçons dans le groupe des enfants nés prématurés

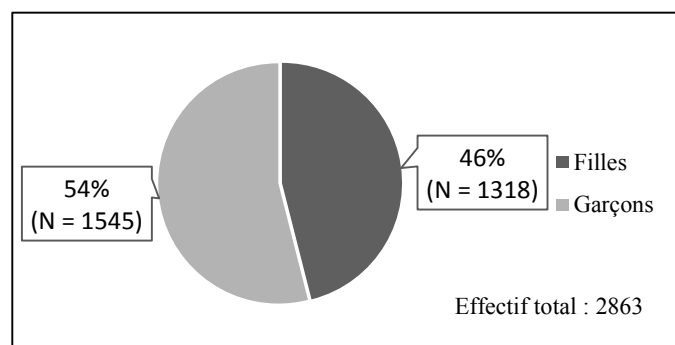


Figure 5 : Pourcentage de filles et de garçons dans le groupe des enfants nés à terme

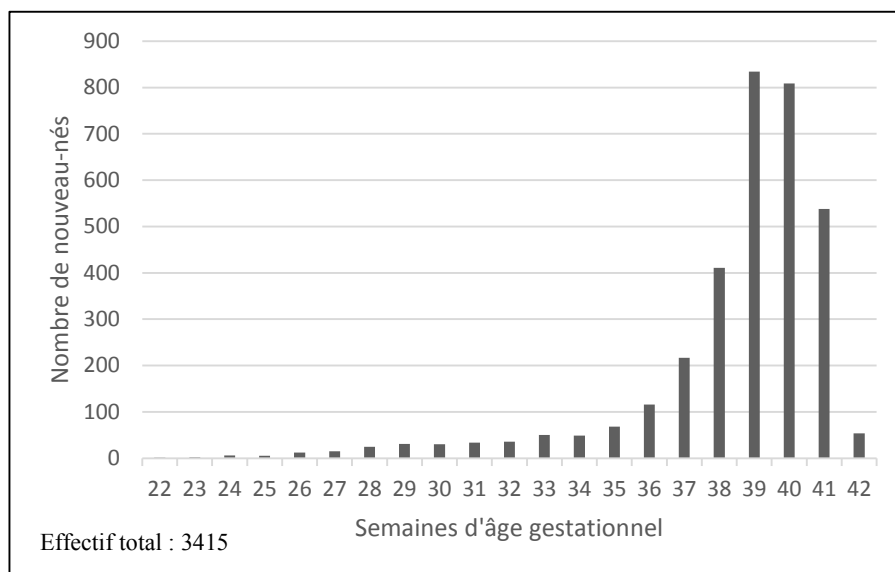


Figure 6 : Nombre d'enfants par semaines d'âge gestationnel, sexes confondus

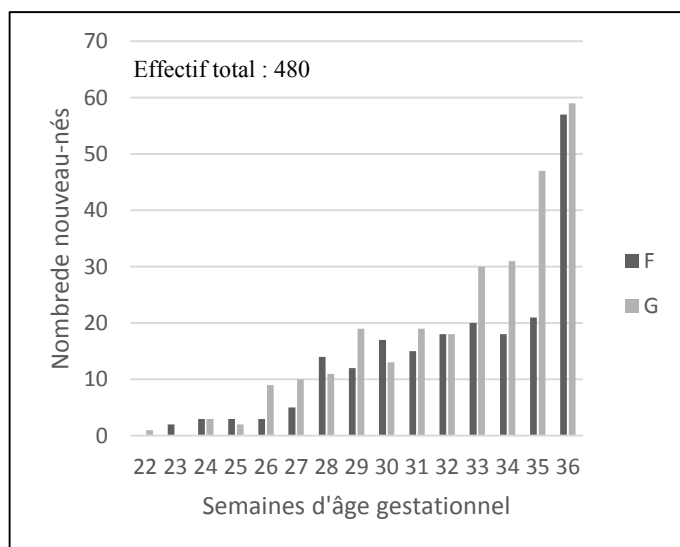


Figure 7 : Répartition par sexe des enfants nés prématurés

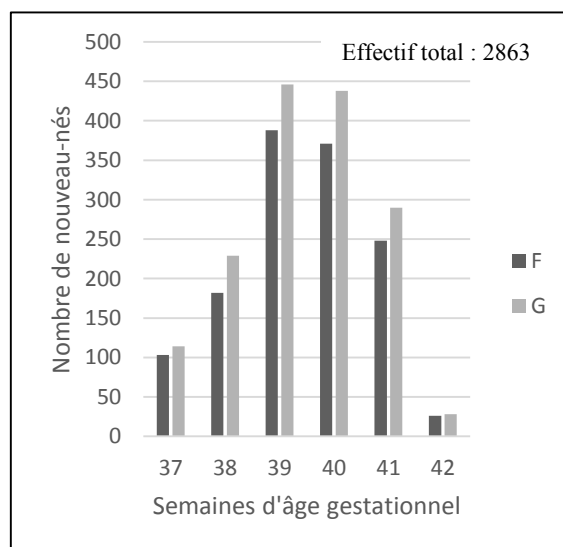


Figure 8 : Répartition par sexe des enfants nés à terme

3.2. Classement des nouveau-nés en fonction des courbes de croissance

3.2.1. Courbes de croissance analysées

Le poids et la taille médians des mères de notre population étaient plus proches de ceux des mères de la population de J. Gardosi que celle d'A. Ego, avec laquelle il existe une différence de 5 kg et 2,7 cm.

En effet, pour les nouveau-nés de 40 SA, la taille médiane des mères de notre population d'étude était de 161 cm et leur poids médian de 65 kg, tandis que ces derniers étaient respectivement de 162,3 cm et 64,3 kg dans la base de Nottingham et de 163,7 et 60,1 kg dans l'enquête nationale menée de 1997 à 2002.

Les courbes personnalisées utilisées pour cette étude ont donc été élaborées à partir de la formule de Gardosi, avec calcul des 10^{ème}, 50^{ème} et 90^{ème} percentiles.

3.2.2. Comparaison des courbes de croissance pour le diagnostic de RCIU

En se basant sur le 10^{ème} percentile pour le poids nous avons calculé l'incidence du RCIU dans notre population pour les courbes Audipog, d'Olsen et les courbes personnalisées. L'analyse a été faite pour l'ensemble de la population, puis par classes d'âge gestationnel. Ces résultats sont présentés dans les tableaux 5 à 7.

Selon les courbes personnalisées, plus de 20% de notre population aurait subi un RCIU. Il y a statistiquement plus d'hypotrophes chez les enfants prématurés d'après les courbes personnalisées et les courbes d'Olsen. Nous ne retrouvons pas ce résultat avec les courbes Audipog. Avec les courbes personnalisées, nous mettons en évidence une différence significative de la survenue du RCIU selon la classe d'AG ; l'incidence est majorée dans le

groupe des nouveau-nés de terme 28 à 31 SA. Quelle que soit la courbe, aucun nouveau-né de moins de 26 SA n'était hypotrophe.

Tableau 5 : Hypotrophie dans la population générale

Courbes	Effectifs	Données manquantes	RCIU
CPG	3405	7	685 (20,1%)
Olsen	2912	154	346 (10,6%)
Audipog	3412	0	282 (8,3%)

CPG : Courbe de croissance personnalisée d'après la formule de Gardosi ; RCIU : retard de croissance intra-utérin

Tableau 6 : Hypotrophie selon l'âge gestationnel, termes vs. prématurés

Courbes	RCIU	Prématurés	Termes	p
CPG	RCIU	141 (29,5%)	544 (19,1%)	< 0,0001
	Non RCIU	337 (70,5%)	2311 (80,9%)	
Olsen	RCIU	73 (15,9%)	273 (9,8%)	< 0,0001
	Non RCIU	386 (84,1%)	2526 (90,2%)	
Audipog	RCIU	40 (8,4%)	242 (8,5%)	0,94
	Non RCIU	439 (91,6%)	2619 (91,5%)	

CPG : Courbe de croissance personnalisée d'après la formule de Gardosi ; RCIU : retard de croissance intra-utérin

Tableau 7 : Hypotrophie selon l'âge gestationnel par classes d'âge de prématurés

Courbes	RCIU	< 26 SA	26-27 SA	28-31 SA	32-36 SA	p
CPG	RCIU	0	8 (29,6%)	51 (42,9%)	82 (25,8%)	0,0004
	Non RCIU	14 (100%)	19 (70,4%)	68 (57,1%)	236 (74,2%)	
Olsen	RCIU	0	4 (21,1%)	22 (18,6%)	47 (14,8%)	0,52
	Non RCIU	5 (100%)	15 (78,9%)	96 (81,4%)	270 (85,2%)	
Audipog	RCIU	0	0	9 (7,6%)	31 (9,7%)	0,2
	Non RCIU	14 (100%)	27 (100%)	110 (92,4%)	288 (90,3%)	

CPG : Courbe de croissance personnalisée d'après la formule de Gardosi ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SA : semaines d'aménorrhée

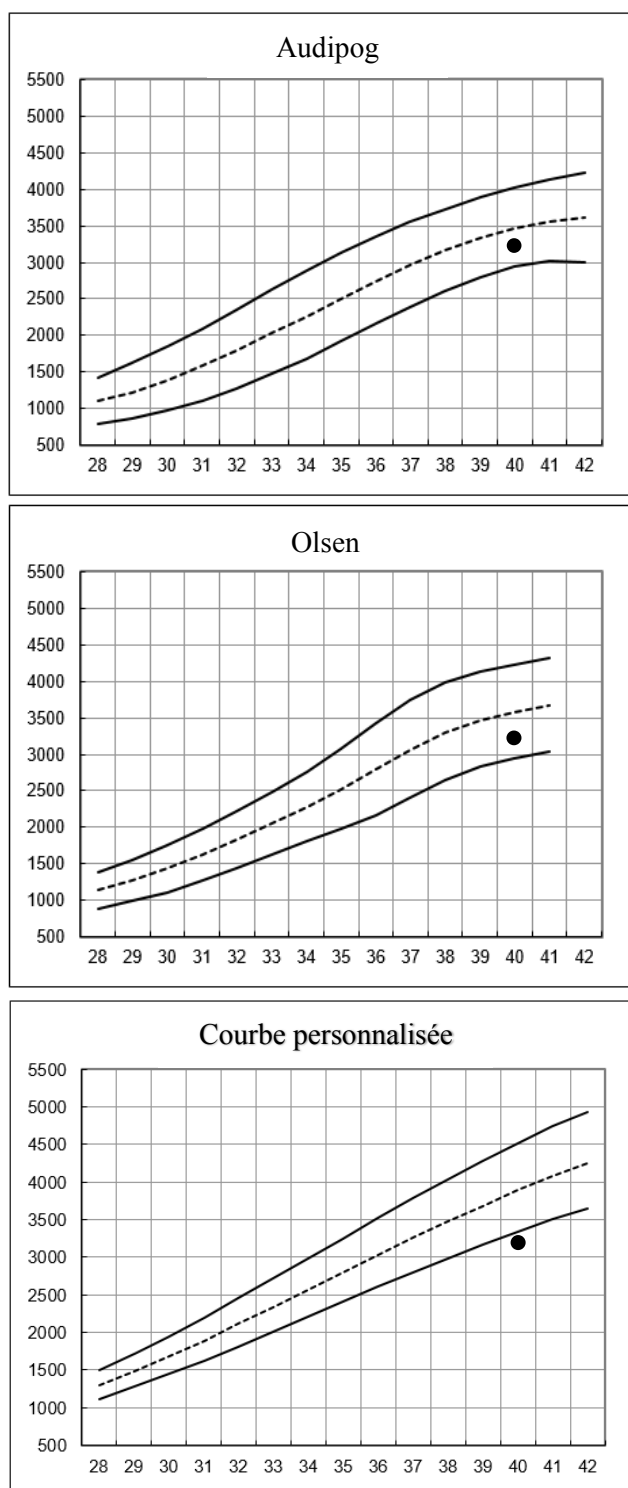


Figure 9 : Poids de naissance d'un nouveau-né sur les trois courbes de croissance

La figure 9 permet de comparer les 3 courbes de croissance étudiées. Nous avons reporté le poids de naissance d'un enfant issu de notre base de données qui est né à 3210g pour un âge

gestationnel de 40 SA. L'enfant était eutrophe d'après les courbes Audipog et Olsen. En revanche, son poids était inférieur au 10^{ème} percentile d'après la courbe personnalisée.

La courbe personnalisée a été réalisée avec les paramètres suivants : nouveau-né de sexe masculin, taille maternelle de 165cm, poids maternel de 93 kg, origine européenne, 2^{ème} pare. Le poids attendu pour cet enfant au terme de 40 SA était de 3880g. Le seuil du 10^{ème} percentile était de 3345g.

3.2.3. Pourcentage d'enfants « reclassés » par les courbes personnalisées

Les courbes personnalisées ont permis de reclasser comme hypotrophes des nouveau-nés supposés eutrophes d'après les courbes Audipog. Les pourcentages étaient variables selon l'âge gestationnel et étaient significativement plus élevés chez les enfants prématurés (22,4% d'enfants reclassés vs. 11,2% chez les enfants à terme). Quelques nouveau-nés furent reclassés en constitutionnellement petits, mais en un plus faible pourcentage : 1,3% des enfants à terme et 1,9% des enfants de la classe d'âge 32-36 SA. Aucun enfant d'âge gestationnel < 32 SA ne fut reclassé constitutionnellement petit. Ces résultats sont présentés dans le tableau 8.

La concordance entre les deux types de courbes peut être calculée en additionnant le pourcentage d'enfants eutrophes et hypotrophes sur les deux courbes. La concordance entre les courbes Audipog et les courbes personnalisées était de 76,3% pour les enfants prématurés et de 88,1% pour les enfants à terme. En prenant les courbes personnalisées comme référence, la sensibilité des courbes Audipog était de 0,85 pour les nouveau-nés prématurés et 0,41 pour les nouveau-nés à terme et la spécificité respectivement de 0,75 et 0,99.

Pour les courbes d'Olsen, de la même façon que pour les courbes Audipog, il y avait plus d'enfants reclassés hypotrophes chez les prématurés : 16,1% de reclassement chez les

prématurés vs. 10,2% pour les enfants à terme. C'est dans la classe d'AG 28-31 SA que le plus d'enfants furent reclassés NRCIU.

Quelques enfants ont été reclassés constitutionnellement petits : 2% des enfants prématurés et 0,9% des enfants à terme. Ces résultats sont présentés dans le tableau 9.

La concordance entre les courbes de Olsen et les courbes personnalisées était de 81,9 % pour les enfants prématurés et de 88,9% pour les enfants à terme. En prenant les courbes personnalisées comme référence, la sensibilité des courbes d'Olsen était de 0,46 pour les nouveau-nés prématurés et à terme et la spécificité de 0,97 pour les nouveau-nés prématurés et 0,99 pour les nouveau-nés à terme.

**Tableau 8 : Comparaison des courbes Audipog et des courbes personnalisées :
reclassement des nouveau-nés**

	< 26 SA	26-27 SA	28-31 SA	32-36 SA	Prématurés	Terme
Effectifs	14	27	119	318	478	2855
DM	0	0	0	1	1	6
RCIU x 2	0	0	7,6%	7,9%	7,1%	7,8%
Eutrophes	100%	70,4%	57,1%	72,3%	69,2%	80,3%
NRCIU	0	29,6%	35,3%	17,9%	22,4%	11,2%
C-petits	0	0	0	1,9%	0,7%	1,3%

C-petits : constitutionnellement petits ; DM : données manquantes ; NRCIU : Nouvellement RCIU ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; RCIU x 2 : enfant RCIU sur les deux courbes ; SA : semaines d'aménorrhée ;

**Tableau 9 : Comparaison des courbes d'Olsen et des courbes personnalisées :
reclassement des nouveau-nés**

	< 26 SA	26-27 SA	28-31 SA	32-36 SA	Prématurés	Terme
Effectifs	5	19	118	317	459	2799
DM	9	8	1	2	20	62
RCIU x 2	0	15,8%	18,6%	12,3%	13,9%	8,8%
Eutrophes	100%	68,4%	56,8%	71,6%	68,0%	80,1%
NRCIU	0	10,5%	24,6%	13,6%	16,1%	10,2%
C-petits	0	5,3%	0	2,5%	2,0%	0,9%

C-petits : constitutionnellement petits ; DM : données manquantes ; NRCIU : Nouvellement RCIU ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; RCIU x 2 : enfant RCIU sur les deux courbes ; SA : semaines d'aménorrhée ;

3.3. Comorbidités néonatales

3.3.1. Incidence selon l'âge gestationnel

Les comorbidités néonatales sont survenues de façon plus fréquente chez les nouveau-nés de faible âge gestationnel. Les nouveau-nés à terme présentaient plus de pathologies neurologiques et moins de problèmes respiratoires. Le tabagisme maternel était plus fréquent chez les mères d'enfants prématurés : 23% vs. 14,7% pour les enfants à terme.

100% des nouveau-nés de moins de 28 SA ont été intubés *versus* 76,4% des nouveau-nés de la classe d'âge 28-31 SA. 91,4% des nouveau-nés de moins de 28 SA présentaient une MMH et 77,1% ont reçu du surfactant.

La faible incidence de certaines pathologies rend délicate l'interprétation des résultats. Aussi, pour les ECUN et les HIV, les résultats sont présentés tous stades confondus.

L'ensemble de ces résultats est présenté dans les tableaux 10 et 11.

Tableau 10 : Incidence des comorbidités néonatales chez les prématurés selon l'âge gestationnel

Comorbidités	< 26 SA	26-27 SA	28-31 SA	32-36 SA	Tous
Effectifs	13	22	106	306	447
<i>Facteur de risque et adaptation périnatale</i>					
Tabagisme	18,2%	11,8%	31,7%	21,1%	23,0%
Apgar 0-3	46,2%	50,0%	24,5%	10,1%	16,6%
Apgar 4-7	46,2%	45,5%	53,8%	34,6%	40,0%
<i>Paramètres respiratoires</i>					
MMH	92,3%	90,9%	60,4%	16,3%	32,7%
Surfactant	84,6%	72,7%	42,5%	7,8%	21,5%
Intubation	100%	100%	76,4%	22,6%	41,4%
PEP	61,5%	90,9%	79,3%	26,1%	42,9%
DBP	100%	77,8%	20,2%	0,3%	9,9%
DBP J28	85,7%	66,7%	17,3%	0,3%	8,5%
DBP S36	71,4%	22,2%	9,6%	0%	4,4%
<i>Autres paramètres</i>					
HIV	76,9%	22,7%	21,7%	2,9%	10,5%
ECUN	0	4,6%	10,4%	0,3%	2,9%
PCA	69,2%	45,5%	16%	1,6%	9,2%
Ictère	15,4%	59,1%	62,3%	33,7%	41,2%
Décès	46,2%	18,2%	1,9%	0,3%	2,9%

DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire, selon la définition à 28 jours de vie ou à 36 semaines d'âge corrigé chez les nouveau-nés survivants; ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante, tous stades confondus ; HIV : Hémorragie intraventriculaire, tous grades confondus ; MMH : Maladie des membranes hyalines ; PCA : Persistance du canal artériel, ayant nécessité un traitement médicamenteux ou chirurgical ; PEP : Pression expiratoire positive ; SA : semaines d'aménorrhée

Tableau 11 : Incidence des comorbidités chez les enfants à terme

Comorbidités	Enfants à terme
Effectifs	2838
<i>Facteur de risque et adaptation néonatale</i>	
Tabagisme	14,7%
Apgar 0-3	5,4%
Apgar 4-7	9,6%
<i>Paramètres respiratoires</i>	
Détresse respiratoire	4,7%
Intubation	2,6%
Pression Expiratoire Positive	4,5%
<i>Autres paramètres</i>	
Hémorragie Intra Ventriculaire	0,2%
Encéphalopathie Anoxo-ischémique	1,1% dont :
	Stade de Sarnat 1 : 64,5%
	Stade de Sarnat 2 : 12,9%
	Stade de Sarnat 3 : 22,6%
Ictère	7,4%
Entérocolite Ulcéronécrosante	0,04%
Décès	0,2%

3.3.2. Comorbidités selon les courbes de croissance

Nous avons calculé l'incidence de survenue des comorbidités selon que le nouveau-né était classé RCIU ou non, prématuré ou à terme, ceci en fonction des courbes personnalisées et des courbes standardisées Audipog et Olsen.

En tant que facteur de risque, le tabagisme maternel ressortait comme un facteur statistiquement lié au RCIU, quelle que fut la courbe choisie pour la définition du RCIU et que l'enfant fut prématuré ou à terme, sauf dans le groupe des nouveau-nés prématurés définis RCIU par les courbes d'Olsen.

Dans le groupe des nouveau-nés prématurés, les courbes de croissance personnalisées mettaient en évidence que le RCIU était associé à une majoration significative du risque de mauvaise adaptation néonatale, d'ictère, d'ECUN et de mise en place d'une ventilation par PEP. Cette association n'était pas mesurée lorsque le RCIU était défini d'après les courbes Audipog. Les nouveau-nés RCIU d'après les courbes d'Olsen présentaient uniquement une augmentation significative de l'incidence d'ictère et de mise en place d'une PEP. Sur le plan ventilatoire, il y avait une tendance à une augmentation du taux de nouveau-nés ayant été intubés ou présentant une DBP chez les RCIU selon les courbes personnalisées *versus* les nouveau-nés eutrophes sur ces mêmes courbes.

Dans le groupe des enfants à terme, le RCIU était associé à une plus mauvaise adaptation néonatale quelle que soit la courbe utilisée. Aucune autre comorbidité n'était associée au RCIU défini par les courbes personnalisées. En revanche, les courbes Audipog mettaient en évidence un lien avec une mise en place plus fréquente de la PEP. Cette tendance était observée également, mais de façon non significative, avec les courbes d'Olsen.

Ces résultats sont présentés dans les tableaux 12 et 13.

Le tableau 14 présente l'incidence des principales comorbidités néonatales survenues dans notre population pour les 4 groupes d'enfants, obtenus par la comparaison des courbes personnalisées avec les courbes Audipog. L'incidence de pathologies telles qu'une mauvaise adaptation, une détresse respiratoire, une intubation, la mise sous PEP, un ictère ou une ECUN était plus élevée dans le groupe des enfants nouvellement classés RCIU.

Tableau 12 : Comparaison des comorbidités entre les nouveau-nés prématurés RCIU et non RCIU selon les courbes personnalisées, courbes Audipog et courbes d'Olsen

Comorbidités	RCIU	CPG	p	Audipog	p	Olsen	p
Tabagisme	RCIU	31,9%	0,005	38,7%	0,03	30,5%	0,13
	Non RCIU	18,6%		21,5%		21,4%	
Apgar 0-3	RCIU	22,1%	0,04	8,8%	0,33	18,2%	0,57
	Non RCIU	14,3%		17,2%		15,4%	
Apgar 4-7	RCIU	47,3%	0,04	41,2%	0,89	47,0%	0,17
	Non RCIU	36,8%		40,0%		37,9%	
MMH	RCIU	34,3%	0,64	17,7%	0,05	31,8%	0,83
	Non RCIU	32,1%		33,9%		30,5%	
Intubation	RCIU	46,6%	0,16	26,5%	0,07	42,4%	0,60
	Non RCIU	39,4%		42,6%		39,0%	
PEP	RCIU	59,5%	<0,0001	32,4%	0,19	53,0%	0,04
	Non RCIU	36,2%		43,8%		39,8%	
DBP_{S36}	RCIU	6,1%	0,21	5,9%	0,65	6,1%	0,24
	Non RCIU	3,5%		4,1%		2,8%	
HIV	RCIU	9,9%	0,78	0%	0,04	6,1%	0,48
	Non RCIU	10,8%		11,4%		9,6%	
ECUN	RCIU	5,3%	0,04	3,0%	1	4,6%	0,43
	Non RCIU	1,9%		2,9%		2,8%	
PCA	RCIU	9,9%	0,73	0%	0,06	6,1%	0,80
	Non RCIU	8,9%		9,9%		7,7%	
Ictère	RCIU	54,2%	0,0003	52,9%	0,15	57,6%	0,005
	Non RCIU	35,9%		40,2%		39,3%	
Décès	RCIU	0,8%	0,0014	0%	0,61	0%	0,61
	Non RCIU	3,8%		3,2%		2,2%	

CPG : Courbes personnalisées d'après la formule de Gardosi ; DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire ; HIV : Hémorragie intraventriculaire ; MMH : Maladie des membranes hyalines ; PCA : Persistance du canal artériel ; PEP : Pression expiratoire positive ; RCIU : Retard de croissance intrautérin

Tableau 13 : Comparaison des comorbidités entre les nouveau-nés à terme RCIU et non RCIU selon les courbes personnalisées, courbes Audipog et courbes d'Olsen

Comorbidités	RCIU	CPG	p	Audipog	p	Olsen	p
Tabagisme	RCIU	23,0%	<0,0001	25,0%	<0,0001	24,8%	<0,001
	Non RCIU	12,7%		13,7%		13,5%	
DR	RCIU	3,7%	0,23	3,4%	0,29	3,7%	0,40
	Non RCIU	4,9%		4,9%		4,9%	
Apgar 0-3	RCIU	6,7%	0,12	8,0%	0,007	7,4%	0,10
	Non RCIU	5,0%		5,2%		4,0%	
Apgar 4-7	RCIU	12,6%	0,007	13,8%	0,002	14,4%	0,005
	Non RCIU	8,8%		9,2%		9,2%	
Intubation	RCIU	2,4%	0,79	2,9%	0,74	3,0%	0,66
	Non RCIU	2,6%		2,6%		2,5%	
PEP	RCIU	5,4%	0,26	7,5%	0,02	6,7%	0,07
	Non RCIU	4,3%		4,2%		4,3%	
EAI	RCIU	0,6%	0,25	0,8%	1	1,2%	0,76
	Non RCIU	1,3%		1,2%		7,0%	
Ictère	RCIU	8,2%	0,42	8,0%	0,72	7,0%	0,80
	Non RCIU	7,2%		7,3%		7,5%	
Décès	RCIU	0%	0,60	0%	1	0%	1
	Non RCIU	0,3%		0,3%		0,2%	

CPG : Courbes personnalisées d'après la formule de Gardosi ; DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire ; DR : Détresse respiratoire ; EAI : Encéphalopathie anoxo-ischémique ; PEP : Pression expiratoire positive ; RCIU : Retard de croissance intra-utérin

Tableau 14 : Incidence des comorbidités néonatales dans les 4 groupes d'enfants selon les courbes standards d'Audipog et les courbes personnalisées

Comorbidités	Effectif	RCIU x 2	Eutrophes	C-petits	NRCIU
Effectif		250	2624	23	420
<i>Facteurs de risque et adaptation périnatale</i>					
Tabagisme	482	28,0 %	13,3 %	6,3 %	22,5 %
Apgar 0-3	225	7,6 %	6,0 %	13,0 %	11,0 %
Apgar 4-7	453	18,0 %	12,2 %	8,7 %	20,2%
<i>Paramètres respiratoires</i>					
MMH	156	2,0 %	4,2 %	4,3 %	9,5 %
Surfactant	106	1,2 %	2,6 %	0 %	8,1 %
DR	360	8,4 %	10,1 %	13,0 %	16,9 %
Intubation	258	4,8 %	6,9 %	17,4 %	14,8 %
PEP	320	10,8 %	8,0 %	8,7 %	19,1 %
DBP	44	1,2 %	1,0 %	0 %	3,3 %
<i>Autres paramètres</i>					
HIV	53	0 %	1,5 %	4,4 %	3,1 %
EAI	33	0,4 %	1,1 %	4,4 %	0,5 %
ECUN	14	0,4 %	0,3 %	0 %	1,4 %
Canal artériel	63	0,4 %	1,7 %	4,4 %	4,1 %
Ictère	392	14,0 %	10,5 %	8,7 %	16,7 %
Décès	20	0 %	0,7 %	0 %	0,2 %

C-petits : Enfants constitutionnellement petits ;DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire ; DR : Détresse respiratoire ; EAI : Encéphalopathie anoxo-ischémique ; MMH : Maladie des membranes hyalines ; HIV : Hémorragie intraventriculaire ; NRCIU : Nouveaux RCIU ; RCIU : Retard de croissance intra-utérin ; RCIU x 2 : RCIU sur les 2 courbes de croissance

4. DISCUSSION

4.1. Caractéristiques de la population

4.1.1. Caractéristiques générales de notre population

En 2013, l'Institut National d'Études Démographiques recensait 781 621 naissances en France métropolitaine, dont 400 149 garçons (51,2 %) et 381 472 filles (48,8%). Cette même année, 8197 enfants sont nés en Meurthe et Moselle, 4254 garçons (51,9%) et 3943 filles (48,1%).⁵² D'après l'OMS, en 2012, 28 900 garçons (soient 54,5%) et 24 100 filles (soient 45,5%) sont nés prématurément en France. A Nancy entre 1997 et 2002, le pourcentage de naissances de garçons était de 51,6%.⁴⁸

Par ailleurs, l'incidence de la mortalité et des pathologies néonatales est sexe dépendante, avec une incidence accrue chez les nouveau-nés de sexe masculin.⁵³⁻⁵⁵ En effet, les garçons ont un plus fort risque de naissance prématurée par menace d'accouchement prématuré incoercible⁵⁵ et ils présentent un retard de la maturation pulmonaire en rapport avec des facteurs hormonaux (hormone anti-müllérienne, oestrogène).^{5,6}

Ces paramètres concourent à une hospitalisation plus fréquente des garçons.

Dans notre population, nous avons observé une plus forte représentation des garçons que dans la population générale: 54,4% de tous les nouveau-nés et 56,7% des prématurés.

Ceci peut en partie être dû à un biais de recrutement. Notre étude a été réalisée dans un centre de type III, habilité à accueillir des femmes présentant une grossesse pathologique d'origine maternelle ou fœtale ou en cas de menace d'accouchement prématuré avant 32 SA. Notre maternité accueille non seulement des nouveau-nés issus de grossesses simples, mais aussi un nombre non négligeable de prématurés et grands prématurés. La Maternité Régionale de Nancy étant le seul centre de type III en Lorraine, nous avons inclus dans notre étude tous les enfants

prématurés de moins de 32 SA nés dans la région en 2013. Le pourcentage plus élevé de garçons chez les prématurés a donc augmenté nos effectifs de garçons dans la population d'étude.

Le taux de prématurés dans notre population était élevé par rapport à celui de la population générale française : 14,1% *versus* 5,5% en 2006 et 6,6% en 2010 d'après les données Audipog.

Le taux de prématurés d'âge gestationnel < 33 SA était lui aussi élevé : 7,2 % *versus* 1,7 %.^{1,56}

Les résultats de l'étude EPIPAGE 2 ont montré que 0,44% des naissances se produisaient avant 27 SA en France, 0,84% entre 27 et 31 SA et 1,8% à 32-34 SA⁵⁷. Nous avons inclus 0,78% d'enfants nés avant 27 SA et 4 % d'enfants nés de 27 à 31 SA et de 32 à 34 SA. Ces pourcentages plus élevés que ceux de l'enquête nationale sont dus à l'effet centre de notre maternité de type III qui accueille tous les extrêmes et grands prématurés de la région.

Le poids moyen des nouveau-nés à terme dans notre étude était semblable à celui observé en France en 2010.¹

Le poids moyen des mères était plus élevé que celui attendu d'après les courbes de Sempé. En ce qui concerne la taille maternelle, la répartition était normale et superposable à celle décrite par Sempé. Les courbes de Sempé ont été réalisées à partir d'une étude séquentielle portant sur le suivi d'une cohorte d'enfants en bonne santé en région parisienne entre 1953 et 1975. Depuis, les données démographiques ont évolué, notamment en ce qui concerne le poids : nous observons depuis plusieurs années une augmentation du poids moyen des adolescents et adultes en France, ceci associé à une augmentation du taux de surpoids et d'obésité. Les courbes de Sempé ne seraient donc plus vraiment représentatives de notre population actuelle pour ce paramètre.

La parité de notre cohorte était de 1,88 enfants par femme dans notre étude. Le nombre d'enfants par femme en 2012 était de 2,01 dans la population française.⁵⁸

4.1.2. Comorbidités dans notre population

Comme attendu, les comorbidités néonatales sont majoritairement survenues chez les nouveau-nés prématurés. Les prématurés présentaient davantage de complications de type respiratoire et il est intéressant de constater que dans notre population tous les enfants de moins de 28 SA et plus de 75% des enfants d'AG 28 à 31 SA ont été intubés.

Il semble que le groupe de nouveau-nés constitué par la classe d'âge gestationnel 28 à 31 SA soit particulier ; les enfants de ce groupe semblaient plus malades que les enfants de plus faible âge gestationnel avec notamment davantage d'entérocrites et d'ictère. Il aurait été intéressant de comparer le taux de prématurité consentie selon les groupes d'âge gestationnel. En effet, les décisions de déclenchement ou d'extraction pour cause fœtale se basent entre autres sur les études de cohorte comme EPIPAGE qui ont montré une moindre morbidité néonatale à partir du seuil de 28 à 29 SA.^{57,59-61} Dans le cas de nouveau-nés présentant un RCIU, il se pourrait que le fait de retarder la naissance pour atteindre le seuil des 28 SA soit plus délétère en engendrant une augmentation de la morbidité.^{59,62}

Le faible effectif de nouveau-nés dans la catégorie d'âge gestationnel < 26 SA ne permettait pas une analyse optimale de toutes les comorbidités.

Nous remarquons une plus forte incidence du tabagisme maternel dans le groupe des enfants prématurés : 23% vs. 14,7% chez les enfants à terme. Le taux de tabagisme maternel nous a semblé bas, notamment pour les enfants à terme, mais ces chiffres sont semblables à ceux retrouvés par *B. Blondel* dans l'enquête de périnatalité en 2010, où elle rapportait une évolution des pratiques en matière de prévention des risques périnatals, avec notamment une baisse de la consommation de tabac pendant la grossesse.¹ Par ailleurs, il ne s'agit là que de données déclaratives et il convient d'être prudents dans l'interprétation de ces résultats.

4.2. Courbes personnalisées vs courbes standardisées

4.2.1. Hétérogénéité du diagnostic de RCIU

Cette étude a mis en évidence une **hétérogénéité du diagnostic de RCIU**. En effet, d'après les courbes personnalisées, plus de 20% de notre population présenteraient un RCIU alors que d'après les courbes standards ces chiffres étaient plus bas (10,6 % pour Olsen et 8,3% pour Audipog). Nous sommes surprise par le taux de détection de RCIU par les courbes standardisées que nous attendions plus élevé, cette étude s'étant déroulée en centre de type III avec une surreprésentation des grossesses pathologiques et donc des facteurs de risque de RCIU.

L'analyse en sous-groupes avec les courbes personnalisées a montré que les nouveau-nés de la classe d'âge gestationnel 28 à 31 SA étaient ceux chez qui l'incidence du RCIU était la plus importante. Cette différence n'est pas retrouvée avec les courbes de croissance standardisées. De la même façon que l'on constate une augmentation paradoxale des comorbidités dans cette classe d'âge gestationnel, l'augmentation du taux de RCIU dans cette classe d'âge peut s'expliquer par la tendance actuelle qui est d'attendre dans la mesure du possible le seuil de 28 à 29 SA pour extraire l'enfant.

Que ce soit avec les courbes standardisées ou avec les courbes personnalisées, aucun nouveau-né né à moins de 26 SA n'était RCIU. Une explication pourrait être statistique, du fait du faible effectif de nouveau-nés dans cette classe d'AG, ce qui peut conduire à une non-significativité de ce résultat. Une autre hypothèse serait que la survenue d'un RCIU chez ces nouveau-nés extrêmement prématurés pourrait avoir pour conséquence un poids estimé si faible qu'il soit considéré comme non compatible avec la vie. De fait aucune extraction ne serait décidée avec pour but un sauvetage fœtal. Cela semble cohérent avec les protocoles locaux anténatals pour les RCIU où les éléments médicaux sont présentés aux pédiatres à partir de 26 SA et de 650

grammes. En deçà de ces seuils, une décision anténatale d'absence d'extraction à visée fœtale ne requiert pas systématiquement d'avis pédiatrique.

4.2.2. Nouveaux diagnostics de RCIU

Au moyen des courbes de croissance personnalisées, nous pouvons définir quatre groupes de nouveau-nés : les nouveau-nés de petit poids ayant subi un RCIU, les nouveau-nés eutrophes, les nouveau-nés constitutionnellement petits et les nouveau-nés ayant un poids correct mais ayant subi un RCIU (nouveau-nés nouvellement classés RCIU).

Ce dernier groupe est illustré par la figure 9 : le nouveau-né dont le poids est reporté sur ces courbes ne semblait pas hypotrophe : son poids de 3210g à 40 SA était aux alentours du 25^{ème} percentile sur les courbes standardisées. En réalité, cet enfant n'avait pas atteint son potentiel de croissance. Sur les courbes personnalisées, son poids était inférieur au 10^{ème} percentile et il devait être considéré comme hypotrophe. Afin de bien analyser le poids de naissance de cet enfant, il aurait été intéressant de savoir si la croissance s'était infléchie en fin de grossesse ou si la mère avait présenté une pathologie, notamment vasculaire.

Le pourcentage d'enfants « reclassés » nouvellement RCIU était variable selon la courbe utilisée et la classe d'âge gestationnel : respectivement 10,2% et 11,2% des enfants à terme eutrophes sur les courbes d'Olsen et Audipog étaient reclassés par les courbes personnalisées. Ce pourcentage augmentait chez les prématurés, avec respectivement 16,1 et 22,4% de reclassement en RCIU par rapport aux courbes d'Olsen et Audipog. Le pourcentage était plus important avec les courbes Audipog qu'avec celles d'Olsen du fait de la plus grande différence de base entre les courbes Audipog et les courbes personnalisées dans le dépistage des enfants RCIU.

Ces pourcentages sont plus élevés que ceux publiés dans la littérature, même si les pourcentages de nouveau-nés reclassés RCIU varient d'une étude à l'autre : en 1992, Gardosi objectivait 24% de reclassement.³ L'étude de McCowan en 2005, reclassait 7% de nouveau-nés comme RCIU lorsque ces nouveau-nés étaient issus de grossesses suivies pour un retard de croissance.⁶³ Dans la population générale de leur étude, le taux de reclassement était de 3,5%, soit un taux proche de celui d'A. Ego avec ses 2,7% de reclassement.⁴⁸ Enfin, une étude de Law publiée en 2012 évaluait à 30% le pourcentage de reclassement en RCIU dans une population de nouveau-nés prématurés.⁶⁴ Ces différences s'expliquent par les différences des groupes de population étudiés (enfants à terme, prématurés) ainsi que par le choix de la formule utilisée pour la construction des courbes personnalisées.

Nous avons moins d'enfants reclassés constitutionnellement petits, ce qui est concordant avec les données de la littérature.^{48,63} Entre Audipog et les CPG, aucun nouveau-né d'âge gestationnel inférieur à 32 SA n'était reclassé constitutionnellement petit et seul un enfant l'était entre Olsen et les CPG.

4.2.3. Incidence des pathologies selon les groupes de nouveau-nés

L'intérêt de créer ces 4 groupes est d'identifier les nouveau-nés présentant un vrai RCIU et d'y prêter tout particulièrement attention. Les éléments publiés dans la littérature démontrent que ces derniers ont des comorbidités semblables aux nouveau-nés diagnostiqués RCIU par les deux types de courbes.^{3,48,63,64} Les enfants identifiés constitutionnellement petits ont quant à eux une morbidimortalité superposable à celle des enfants eutrophes et nécessitent de fait une moindre surveillance et une prise en charge moins intense.⁶⁵ Une classification adéquate de ces enfants permettra que les parents soient rassurés à juste titre.

Cette étude confirme que les nouveau-nés prématurés avec un retard de croissance défini par les courbes personnalisées ont significativement une **plus mauvaise adaptation néonatale** par rapport aux nouveau-nés avec RCIU défini par les courbes classiques standardisées.

De même, ils sont plus fréquemment placés sous PEP alors qu'ils sont tout autant intubés. Les nouveau-nés nouvellement diagnostiqués RCIU d'après les courbes personnalisées ont donc **plus de risque de présenter une détresse respiratoire**, ce qui confirme les données de l'étude de Pallotto.²⁷ L'incidence de la DBP augmente en cas de RCIU diagnostiqué par les courbes personnalisées, mais ceci de façon non significative. Toutefois, cette absence de significativité pourrait être liée à un manque de puissance dans notre population.

Nous confirmons que **le RCIU est un facteur de risque de développer une ECUN** (5,3% vs. 1,9% en l'absence de RCIU).²⁷ Seules les courbes personnalisées permettent de mettre en évidence cette association.

Les nouveau-nés RCIU présentent plus d'ictère, de façon significative lorsque le RCIU est défini d'après les courbes personnalisées mais également d'après les courbes d'Olsen. L'association RCIU et ictère est décrite dans la littérature.²⁷

Nous ne pouvons conclure quant au lien entre RCIU et HIV ; même si nos effectifs sont acceptables si l'on prend en compte tous les grades d'HIV, l'analyse par grade manquera de puissance. Or, le grade de l'hémorragie signe sa gravité et le retentissement sur le développement neurologique. Il n'est donc pas pertinent de parler de l'HIV de façon globale.

A l'inverse des résultats d'A. Ego, qui montraient une augmentation du taux de décès périnataux dans le groupe de nouveau-nés nouvellement classés RCIU, la mortalité dans notre étude n'était pas différente selon que les enfants étaient RCIU ou non.⁴⁸ Dans notre population, cette occurrence de décès restait heureusement rare et étroitement liée à l'âge gestationnel des nouveau-nés.

Chez les nouveau-nés à terme, le RCIU était associé à une moins bonne adaptation néonatale, et l'on connaît le risque accru d'anoxo-ischémie en cas de restriction de croissance avec risque également augmenté d'inhalation méconiale.⁸ Quelle que fut la courbe utilisée, l'association RCIU et mauvaise adaptation était retrouvée, sans que nous puissions définir la supériorité d'une courbe par rapport aux autres. Aucune autre comorbidité n'apparaissait liée au RCIU avec les courbes personnalisées comme avec les courbes d'Olsen. Les courbes Audipog montraient que les enfants RCIU étaient plus fréquemment placés sous PEP.

Il aurait été intéressant pour ce groupe de pouvoir analyser l'incidence des épisodes d'hypoglycémie et d'hypothermie. En effet, ces pathologies sont fréquemment rapportées en cas de RCIU chez les enfants à terme.²⁷ Malheureusement nous n'avons pas pu obtenir de données concernant ces comorbidités, car celles-ci n'étaient pas cotées sur les RSS.

Quelques résultats peuvent paraître surprenants. Comme attendu, l'incidence des pathologies néonatales était augmentée chez les nouveau-nés nouvellement classés RCIU par rapport aux nouveau-nés eutrophes, mais elle dépassait largement l'incidence des enfants hypotrophes sur les deux courbes. Ceci peut sembler paradoxal car l'hypotrophie confirmée par deux références est *a priori* plus sévère que celle diagnostiquée uniquement à partir des courbes personnalisées. Certains auteurs rapportent une possible avance de maturation fœtale secondaire à la sécrétion de corticostéroïdes en cas de souffrance fœtale chronique. Ce phénomène aurait principalement un impact sur les fonctions d'adaptation et le système respiratoire. Cette maturation liée au stress engendré par le RCIU pourrait expliquer nos résultats. Toutefois, cette hypothèse est remise en cause par des études montrant une augmentation de l'incidence de certaines pathologies comme la DBP chez les nouveau-nés prématurés de moins de 30 SA présentant un RCIU.¹²

Quant à eux, les enfants constitutionnellement petits présentaient également une forte incidence de comorbidités. Toutefois, les effectifs dans ce groupe étant faibles, ce résultat ne permettait pas de conclure.

Notre étude confirme le lien entre RCIU et certaines comorbidités néonatales. Ainsi, les courbes personnalisées sont utiles pour dépister les nouveau-nés présentant de véritables RCIU. Nous avons montré que **le RCIU défini par les courbes personnalisées était significativement associé à une augmentation de la morbidité chez les enfants prématurés**. Ces courbes restent à discuter pour le groupe des enfants à terme, pour lequel elles n'ont pas fait la preuve de leur supériorité pour le diagnostic des comorbidités par rapport aux courbes standardisées.

Les courbes personnalisées ciblent les nouveau-nés nouvellement classés RCIU et permettent de mettre en place une surveillance et une prise en charge basée sur l'anticipation des comorbidités pouvant survenir. Par exemple, nous pourrions envisager la mise en place de protocoles d'alimentation spécifiques pour ces enfants qui ont un risque majoré d'ECUN, ou la surveillance de façon plus rapprochée de la bilirubinémie en raison du risque d'ictère augmenté.

4.3. Construction des courbes de croissance personnalisées

4.3.1. Choix de la formule

Nous avons choisi de créer les courbes personnalisées de notre étude selon la formule établie par Gardosi. Il s'agit d'un modèle de croissance ajusté à certaines caractéristiques fœto-maternelles et excluant le tabagisme et les pathologies gravidiques comme le diabète gestationnel ou l'HTA gravidique. Les caractéristiques maternelles et fœtales influençant la croissance étaient le sexe fœtal, le poids et la taille maternels, l'ethnie et la parité.^{3,66,67}

En se basant sur ces caractéristiques, on peut estimer le poids optimal du fœtus à 40 SA, ou plus exactement à 280 jours de gestation. Selon Gardosi, l'influence de ces caractéristiques est linéaire durant la grossesse et il est possible d'estimer le poids à n'importe quel âge gestationnel au moyen d'un modèle de régression polynomiale dérivé de l'équation établie par Hadlock.³ Ces courbes prédisent le poids optimal en cas de grossesse non incidentée, et permettent la détection d'une déviation pondérale liée à des facteurs pathologiques. Le RCIU est défini par un poids inférieur au 10^{ème} percentile de cette courbe personnalisée.

La limite principale est que la formule de Hadlock nécessaire à la construction des courbes personnalisées est basée sur un concept de proportionnalité et linéarité de l'influence des facteurs constitutionnels fœto-maternels ; or ceci n'a pas été démontré. Il est possible qu'à l'instar de la croissance fœtale qui n'est pas linéaire au cours de la gestation⁶⁸, l'impact de ces facteurs soit variable sur la croissance au cours de la vie fœtale. Le modèle de Gardosi peut donc potentiellement surestimer les effets des facteurs constitutionnels sur la croissance.

4.3.2. Choix des paramètres pour la construction des courbes personnalisées

Nous avons choisi de prendre en compte les mêmes paramètres que Gardosi.³ Toutefois, certains d'entre eux sont discutés dans la littérature.

Gardosi a inclus le poids des mères à la première visite sans préciser à quel terme de la grossesse cette pesée avait lieu. Nous avons estimé que le poids maternel ne variait pas au cours du premier trimestre et avons indifféremment recueilli le poids avant la grossesse ou lors de la création du dossier obstétrical lorsque la visite était effectuée dans les trois premiers mois de la grossesse. Avec moins de 1 kg de différence, le poids médian des mères de l'étude de Gardosi et le poids des mères de notre population ont été jugés comparables.

Le rôle strictement physiologique de la parité ou de l'ethnie est souvent débattu, ces variables pouvant être associées au poids fœtal par un mécanisme pathologique direct ou par le biais de caractéristiques socio-culturelles ou économiques.

Gardosi décrit des enfants de plus faible poids de naissance chez les primipares. Selon Ego, l'ajustement sur la parité pourrait ainsi masquer chez les primipares un faible poids lié à la pathologie vasculaire. Cette hypothèse a été testée sur une population à risque dans des maternités de type III dans une enquête de périnatalité : l'exclusion de la parité du modèle n'améliorait pas de façon significative l'identification d'enfants porteurs de retard de croissance.⁶⁹

Certains auteurs soulignent le lien entre ethnie et facteurs socioéconomiques : l'ethnie peut être associée à une situation sociale défavorisée, elle-même facteur de risque d'enfants petits pour l'âge gestationnel par augmentation de la morbidimortalité.

Jacquemyn a montré que l'ethnie influençait le périmètre crânien et le poids fœtal estimé.⁷⁰ Une étude néerlandaise confirme l'impact de l'ethnie sur la croissance fœtale. La différence selon l'ethnie était moins importante mais toujours significative après ajustement avec le sexe fœtal, le poids, la taille, l'âge maternels et la parité.⁷¹ Dans notre population, 22% des mères n'étant pas d'origine européenne, il nous a paru important de tenir compte de l'ethnie maternelle.

Le tabagisme est un facteur ayant un impact négatif sur la croissance fœtale. L'inclusion de ce paramètre dans le modèle des courbes personnalisées est auteur dépendant. La formule d'A. Ego tient compte de ce paramètre. Gardosi n'avait pas retrouvé de différence selon le tabagisme maternel mais le taux de mères fumeuses dans sa population était faible.

Enfin, certains auteurs incluent l'âge maternel dans leur modèle. Une étude de *Bakker* en 2011 affirme qu'un jeune âge maternel est lié à un risque augmenté de RCIU alors que les mères plus âgées ont un risque accru d'avoir un enfant macrosome.⁷² L'influence de l'âge était significative

après ajustement des facteurs socioculturels. Toutefois, il est possible que ces résultats soient liés à une augmentation du poids maternel avec l'âge, le poids maternel étant un facteur connu pour influencer la croissance fœtale.⁷³⁻⁷⁵

4.3.3. Choix des courbes standardisées

De nombreuses courbes de croissance standardisées et réalisées en population sont actuellement utilisées en Lorraine. Dans un précédent travail, nous avons été amenée à nous interroger sur la place et l'intérêt de ces multiples courbes. Nous avons démontré que toutes ces courbes n'étaient pas adaptées à notre population. Parmi les courbes correspondant le plus à notre population, nous en avons sélectionné deux pour les comparer aux courbes personnalisées : les courbes Audipog, qui sont les courbes les plus utilisées au sein de notre réseau de Périnatalité, et les courbes d'Olsen, utilisées dans notre maternité depuis 2013 et définies par plusieurs centres en France comme des courbes actuelles et de référence.

Les courbes d'Olsen présentent toutefois une limite pour un usage courant au plan local : le mode de calcul de l'AG fixe un terme différent des 41 SA actuellement utilisées au sein de notre établissement.

Il existe une différence de 5 jours pour l'âge gestationnel : les nouveau-nés de 41 SA chez Olsen sont âgés de 40 SA + 2 jours dans notre population. Ceci a donc un impact lorsqu'on applique les courbes de croissance d'Olsen à notre population : on compare les nouveau-nés de notre population avec des nouveau-nés 5 jours plus âgés, donc plus gros. De fait, les courbes d'Olsen sous-estiment le poids des nouveau-nés de notre centre. Les poids étant donnés par semaines entières de grossesse, il ne nous était pas possible de corriger ce point pour adapter parfaitement les courbes d'Olsen à notre population. Ce problème a pour conséquence que ces courbes ne

présentent pas de résultats pour les nouveau-nés de plus de 41 SA et nous ne pouvons analyser les données concernant les 28 nouveau-nés âgés de 42 SA.

Il aurait été possible de comparer les courbes personnalisées avec les courbes OMS. Ces courbes publiées en 2006 ont été construites à partir de données recueillies dans diverses populations de 1997 à 2003.^{76,77} Les pays concernés étaient les suivants : Brésil, Norvège, Ghana, Inde, Oman et États-Unis. Les enfants inclus étaient des enfants allaités exclusivement pendant une durée d'au moins 4 mois et dont l'environnement était « favorable à une bonne santé ». Ainsi, l'OMS a pu publier des courbes montrant comment les enfants « devraient grandir », en lieu et place d'une courbe uniquement descriptive. Les auteurs partaient du postulat que la croissance dans un environnement favorable devrait être identique, quelle que soit l'origine d'un enfant.

A la suite de cette publication, plusieurs auteurs ont étudié l'effet de ces courbes sur la caractérisation du statut pondéral et/ou statural de leur population. Wright trouvait que ces courbes n'étaient pas représentatives de la taille ou du poids de naissance des nouveau-nés du Royaume Uni.⁷⁸ En France, de Onis a montré que le poids et la taille de naissance des courbes OMS était superposable à ceux des références françaises.^{77,79}

Dans notre étude, nous avons considéré que l'ethnie était un facteur influençant la croissance fœtale. Aussi, nous n'avons pas comparé les courbes personnalisées avec des courbes ayant été construites à partir de populations de différents pays sans prise en compte des variations ethniques. Par ailleurs, ces courbes donnent des mensurations à la naissance, mais s'intéressent surtout à la croissance postnatale.

4.4. Limites de l'étude

4.4.1. Représentativité de notre population

Il existe dans la population lorraine une plus forte incidence de l'hypertension artérielle et des pathologies cardiovasculaires que dans le reste de la population française.⁸⁰ Cela a été attribué à une consommation d'aliments plus gras et plus salés dans notre région. Cette augmentation se répercute chez les femmes enceintes qui présentent dans notre région une plus grande incidence d'HTA gravidique et de pré-éclampsie.

Comme nous l'avons vu précédemment, un lien de cause à effet existe entre troubles tensionnels gravidiques et retard de croissance. Selon les études, 20 à 40% des RCIU sont attribués à une cause vasculaire.

Nous pouvons donc nous interroger sur la validité de notre population pour tester les différentes courbes de croissance. Une courbe de croissance issue de notre population ne serait pas valable dans des régions où le taux de RCIU est moins important car ces courbes sous-estimeraient le taux de nouveau-nés hypotrophes.

S'il est décrit que les mères hypertendues ont un risque plus élevé d'avoir un enfant présentant un RCIU, l'inverse est également vrai : les enfants RCIU ont plus fréquemment des mères ayant présenté des troubles tensionnels gravidiques. Dans l'étude française multicentrique d'A. Ego, 7% et 3,1% des nouveau-nés reclassés RCIU avaient une mère ayant présenté respectivement une HTA gravidique ou une pré-éclampsie, *versus* 2,3 % et 1,5% pour les nouveau-nés non RCIU.⁴⁸

4.4.2. Données manquantes et petits effectifs

Plusieurs données étaient manquantes pour l'analyse, notamment les données maternelles. Ces données n'ont pas toujours été retrouvées dans les dossiers médicaux de Néonatalogie et d'Obstétrique.

Les effectifs pour certaines catégories de l'analyse étaient parfois insuffisants. C'est le cas pour la classe d'âge gestationnel des moins de 26 SA qui ne comprend que 14 nouveau-nés. C'est également le cas pour quelques comorbidités. Ces petits effectifs peuvent s'expliquer par la faible incidence de certaines pathologies mais il pourrait également s'agir d'un biais lié à une insuffisance dans le codage des comorbidités. En effet, il paraît surprenant de ne décompter que 14 entérocolites de tous grades (soit 0,42%), que 23 enfants présentant une HIV de grade 1 (0,69%) et seulement 26 enfants (0,78%) ayant été placés sous photothérapie en un an dans notre service de type III.

Une grande partie de ce travail repose sur les données fournies par la base de données PMSI du Département de recherche et d'Information Médicale. Le codage des comorbidités se fait au moyen d'un résumé de sortie standardisé, réalisé pour chaque patient lors de sa sortie du secteur de soins ; ces codages sont ensuite vérifiés avec la lettre de sortie du patient. Toutefois, il est possible que certains diagnostics soient insuffisamment codés, notamment dans le cas d'enfants en secteur mère-enfant ou de nouveau-nés présentant de multiples pathologies. En cas de séjours multiples, il peut également arriver que les codes ne soient pas être pris en compte. Cela se traduit par de petits effectifs n'autorisant pas l'analyse de certaines de comorbidités comme la rétinopathie, la leucomalacie ou le traitement par photothérapie. Nous avons choisi de ne pas présenter les résultats des HIV et des ECUN selon leurs grades en raison des trop faibles effectifs.

4.4.3. Rôle des paramètres paternels

Seuls des paramètres maternels sont pris en compte pour la réalisation des courbes de croissance personnalisées. Cependant, il n'est pas interdit de penser que le facteur héréditaire constitué par la taille du père a également un impact sur la croissance fœtale.. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de formule incluant les données paternelles. Quelques auteurs dans une vieille étude suggèrent que la taille des deux parents est corrélée et que par conséquent tenir compte des paramètres maternels seuls est suffisant.⁸¹ Cette hypothèse n'est pas retenue par la plupart des auteurs. La réalité est qu'il existe une réelle difficulté de recueil des données paternelles.

4.5. Perspectives

Au vu de nos résultats, nous recommanderions le choix des courbes personnalisées pour apprécier au plus juste la croissance anténatale des nouveau-nés de notre population.

Il serait intéressant de poursuivre cette recherche pour étudier l'autre extrémité des courbes, à savoir les nouveau-nés macrosomes. Ces nouveau-nés, dont le poids est supérieur au 90^{ème} percentile, ont, à l'image des nouveau-nés hypotrophes, un risque augmenté de pathologies périnatales. Une étude récente s'est intéressée à l'usage des courbes personnalisées pour dépister dès la période anténatale les fœtus macrosomes. D'après les courbes personnalisées, ils avaient un risque augmenté de naître par césarienne et de présenter des complications néonatales nécessitant une hospitalisation. Le taux d'hémorragie du *post partum* était augmenté lorsque la macrosomie était détectée par les courbes standardisées et confirmée par les courbes personnalisées.⁸²

Les courbes personnalisées constituent un outil intéressant pour le dépistage des nouveau-nés RCIU. Elles pourraient remplacer les courbes standardisées et devenir la référence pour notre population.

Il existe tout de même quelques réserves. Il n'est pas possible avec la formule actuelle de tenir compte de la variabilité de la croissance fœtale et de l'impact fluctuant des différents facteurs constitutionnels. Par ailleurs, les facteurs susceptibles de faire varier le poids de naissance sont encore discutés.

Nos résultats mériteraient d'être confirmés par de nouvelles études qui valideraient le choix de la formule de construction des courbes de croissance.

Prochainement, A. Ego publiera une étude nationale apportant de nouvelles références de poids de naissance en population française. Il serait alors intéressant de mesurer l'adéquation dans la classification des enfants entre les courbes personnalisées et les nouvelles courbes de référence.

D'un point de vue pratique, généraliser l'usage de ces courbes imposerait de créer un logiciel permettant d'obtenir la courbe du poids fœtal attendu selon l'âge gestationnel et les caractéristiques de la mère ; pour l'application en anténatal, la formule pourrait être incluse dans les échographes afin d'obtenir immédiatement les mensurations sur la courbe unique de l'enfant ; en néonatalogie, la formule pourrait être rentrée dans le dossier médical informatisé de l'enfant. Enfin, pour définir les courbes de croissance personnalisée comme notre référence, il faudrait envisager d'en effectuer une validation externe.

CONCLUSION

Le retard de croissance intra-utérin est une pathologie fréquente, dont l'origine est multifactorielle et dont les complications pour l'enfant à naître sont nombreuses et peuvent retentir jusque dans sa vie d'adulte.

Le dépistage et la prise en charge de cette pathologie sont essentiels. De la précision et de la fiabilité des courbes de croissance dépend un bon diagnostic de RCIU. De nombreuses courbes de croissance existent, mais elles ne sont pas toutes adaptées à notre population. Les courbes standardisées réalisées en population, qui sont actuellement nos références, ne permettent pas de différencier un fœtus petit en raison de son patrimoine génétique d'un fœtus anormalement petit.

Dans cette étude prospective, nous nous sommes attachée à comparer les courbes standardisées avec les courbes de croissance dites personnalisées en raison de l'ajustement du poids en fonction de caractéristiques materno-foetales connues pour influencer la croissance de façon physiologique.

Nous avons mis en évidence que les courbes personnalisées permettent de classer plus d'enfants RCIU. En effet, ces courbes reclassent RCIU des nouveau-nés initialement dits eutrophes. Ces nouveau-nés reclassés ont plus de risque de présenter des comorbidités néonatales que les enfants eutrophes, notamment en cas de prématurité associée.

Nous avons montré que le RCIU défini par les courbes personnalisées était significativement associé à une augmentation de la morbidité chez les enfants prématurés en termes de mauvaise adaptation néonatale, ECUN et ictère.

Malgré quelques limites dans le choix de la formule de création de ces courbes, elles nous paraissent un bon outil pour notre population et la généralisation de leur usage permettrait d'uniformiser les pratiques au sein de notre réseau périnatal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Blondel, B., Lelong, N., Kermarrec, M., Goffinet, F. & National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **41**, e1–e15 (2012).
2. Lauria, E., Maciejewski, E. & Vieux, R. Comparison of antenatal and neonatal growth charts in Lorraine region: an epidemiological observational study within a French perinatal network. (cf. ANNEXE 1)
3. Gardosi, J., Chang, A., Kalyan, B., Sahota, D. & Symonds, E. M. Customised antenatal growth charts. *Lancet* **339**, 283–287 (1992).
4. Figueras, F. & Gardosi, J. Should We Customize Fetal Growth Standards? *Fetal Diagnosis and Therapy* **25**, 297–303 (2009).
5. Gardosi, J. Customised assessment of fetal growth potential: implications for perinatal care. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **97**, F314–317 (2012).
6. Unterscheider, J. *et al.* Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **174**, 41–45 (2014).
7. Gouyon, J.-B., Ferdynus, C. & Quantin, C. Growth charts and intrauterine growth retardation. *Arch Pediatr* **20**, 1039–1045 (2013).
8. CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français). Retard de croissance intra-utérin : recommandations pour la pratique clinique – Texte court. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* **42**, 1018–1025 (2013).
9. Al Riyami, N. *et al.* Utility of head/abdomen circumference ratio in the evaluation of severe early-onset intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* **33**, 715–719 (2011).
10. Nardoza, L. M. M. *et al.* Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn. *Arch. Gynecol. Obstet.* **286**, 1–13 (2012).
11. Martin-Maciejewski, E. Evaluation à 9 mois des enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin, selon son étiologie et sa caractéristique : symétrique versus asymétrique. 134p. Th: Médecine Spécialisée ; NANCY 2012
12. Claris, O. & Lapillonne, A. Conséquences pédiatriques de l'hypotrophie. (2006). http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1165 (accédé le 10.03.15)
13. Simon, N. V., O'Connor, T. J. & Shearer, D. M. Detection of intrauterine fetal growth retardation with abdominal circumference and estimated fetal weight using cross-sectional growth curves. *J Clin Ultrasound* **18**, 685–690 (1990).
14. Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Carpenter, R. J., Deter, R. L. & Park, S. K. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* **150**, 535–540 (1984).
15. Hadlock, F. P., Harrist, R. B., Sharman, R. S., Deter, R. L. & Park, S. K. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **151**, 333–337 (1985).
16. Tsatsaris, V., Fournier, T. & Winer, N. Physiopathologie de la prééclampsie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* **37**, 16–23 (2008).

17. Vardavas, C. I. *et al.* Smoking and smoking cessation during early pregnancy and its effect on adverse pregnancy outcomes and fetal growth. *Eur. J. Pediatr.* **169**, 741–748 (2010).
18. Veiby, G., Daltveit, A. K., Engelsen, B. A. & Gilhus, N. E. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J. Neurol.* **261**, 579–588 (2014).
19. Braun, T. *et al.* Growth restricting effects of a single course of antenatal betamethasone treatment and the role of human placental lactogen. *Placenta* **34**, 407–415 (2013).
20. Motta, M., Tincani, A., Meroni, P. L. & Cimaz, R. Follow-up of children exposed antenatally to immunosuppressive drugs. *Rheumatology (Oxford)* **47 Suppl 3**, iii32–34 (2008).
21. Triunfo, S. & Lanzone, A. Impact of maternal under nutrition on obstetric outcomes. *J. Endocrinol. Invest.* (2014). doi:10.1007/s40618-014-0168-4
22. Gaudineau, A. Prévalence, facteurs de risque et morbi-mortalité materno-fœtale des troubles de la croissance fœtale. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* **42**, 895–910 (2013).
23. Barker, D. J. P., Eriksson, J. G., Forsén, T. & Osmond, C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* **31**, 1235–1239 (2002).
24. Flamant, C. & Gascoin, G. [Short-term outcome and small for gestational age newborn management]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **42**, 985–995 (2013).
25. McIntire, D. D., Bloom, S. L., Casey, B. M. & Leveno, K. J. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N. Engl. J. Med.* **340**, 1234–1238 (1999).
26. Gardosi, J., Kady, S. M., McGeown, P., Francis, A. & Tonks, A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* **331**, 1113–1117 (2005).
27. Pallotto, E. K. & Kilbride, H. W. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* **49**, 257–269 (2006).
28. O’Callaghan, M. E. *et al.* Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* **118**, 576–582 (2011).
29. Sehested, L. T. & Pedersen, P. Prognosis and risk factors for intrauterine growth retardation. *Dan Med J* **61**, A4826 (2014).
30. J. Baudon , F. Gold , F. Lebas , V Mucignat et S Ducrocq. Prise en charge en néonatalogie des retards de croissance intra-utérins sévères et précoces. (2004). http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=890 (accédé le 10.03.15)
31. Muhammad, T., Khattak, A. A. & Shafiq-ur-Rehman, null. Mortality and morbidity pattern in small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age very preterm babies: a hospital based study. *J Ayub Med Coll Abbottabad* **21**, 16–21 (2009).
32. Gascoin, G. & Flamant, C. [Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **42**, 911–920 (2013).
33. Harding, J. E. & McCowan, L. M. E. Perinatal predictors of growth patterns to 18 months in children born small for gestational age. *Early Hum. Dev.* **74**, 13–26 (2003).
34. Chatelain, P. *et al.* New insights into the postnatal growth of infants born ‘idiopathic’ small for gestational age. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **14 Suppl 6**, 1515–1519 (2001).

35. Lei, X. *et al.* The optimal postnatal growth trajectory for term small for gestational age babies: a prospective cohort study. *J. Pediatr.* **166**, 54–58.e3 (2015).
36. Leger, J. *et al.* Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study. *BMJ* **315**, 341–347 (1997).
37. Constantinou, J. C., Adamson-Macedo, E. N., Mirmiran, M., Ariagno, R. L. & Fleisher, B. E. Neurobehavioral assessment predicts differential outcome between VLBW and ELBW preterm infants. *J Perinatol* **25**, 788–793 (2005).
38. Markestad, T. *et al.* Small-for-gestational-age (SGA) infants born at term: growth and development during the first year of life. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* **165**, 93–101 (1997).
39. Abdeyazdan, Z., Ehsanpour, S. & Hemmati, E. Evaluation of growth and development pattern in normal, low and very low birth weight neonates at 18 months of age. *J Educ Health Promot* **3**, (2014).
40. Baschat, A. A. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* **37**, 501–514 (2011).
41. Rozé, J.-C. *et al.* The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* **2**, (2012).
42. Shankaran, S. *et al.* Fetal origin of childhood disease: intrauterine growth restriction in term infants and risk for hypertension at 6 years of age. *Arch Pediatr Adolesc Med* **160**, 977–981 (2006).
43. Barker, D. J. P., Osmond, C., Kajantie, E. & Eriksson, J. G. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki Birth Cohort. *Ann. Hum. Biol.* **36**, 445–458 (2009).
44. Parkinson, J. R. C., Hyde, M. J., Gale, C., Santhakumaran, S. & Modi, N. Preterm Birth and the Metabolic Syndrome in Adult Life: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* **131**, e1240–e1263 (2013).
45. Vendittelli, F. *et al.* Audipog perinatal network. Part 1: principal perinatal health indicators, 2004-2005. *Gynecol Obstet Fertil* **36**, 1091–1100 (2008).
46. Vendittelli, F. *et al.* Audipog perinatal network 2004-2005. Part 2: assessment of medical practices. *Gynecol Obstet Fertil* **36**, 1202–1210 (2008).
47. Mamelle, N., Munoz, F. & Grandjean, H. Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* **25**, 61–70 (1996).
48. Ego, A. *et al.* Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **194**, 1042–1049 (2006).
49. Gaillard, R. *et al.* Individually customised fetal weight charts derived from ultrasound measurements: the Generation R Study. *Eur J Epidemiol* **26**, 919–926 (2011).
50. Narchi, H., Skinner, A. & Williams, B. Small for gestational age neonates--are we missing some by only using standard population growth standards and does it matter? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **23**, 48–54 (2010).
51. Gardosi, J. Gestation Network. at <<http://www.gestation.net/>>. (Accédé le 10.03.2015)
52. Béziaud, J. & Kauffmann, B. Insee - Population - 25 484 naissances en 2013 en Lorraine. at <http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=17&ref_id=21792> (Accédé le 10.03.15)

53. Manktelow, B. N., Seaton, S. E., Field, D. J. & Draper, E. S. Population-based estimates of in-unit survival for very preterm infants. *Pediatrics* **131**, e425–432 (2013).
54. Peacock, J. L., Marston, L., Marlow, N., Calvert, S. A. & Greenough, A. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr. Res.* **71**, 305–310 (2012).
55. Zeitlin, J., Ancel, P.-Y., Larroque, B., Kaminski, M. & EPIPAGE Study. Fetal sex and indicated very preterm birth: results of the EPIPAGE study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **190**, 1322–1325 (2004).
56. Morin, M., Arnaud, C., Germany, L. & Vayssiere, C. Preterm birth: evolution 1994 to 2006. *Gynecol Obstet Fertil* **40**, 746–752 (2012).
57. Ancel, P.-Y. *et al.* Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr* (2015). doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351
58. Bellamy, V. & Beaumel, C. Insee - Population - Bilan démographique 2012. at <http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1429#inter2> (Accédé le 10.03.15)
59. Larroque, B. *et al.* Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *The Lancet* **371**, 813–820 (2008).
60. Marret, S. *et al.* Brain Injury in Very Preterm Children and Neurosensory and Cognitive Disabilities during Childhood: The EPIPAGE Cohort Study. *PLoS One* **8**, (2013).
61. Goffinet, F., Jarreau, P.-H. & Tsatsaris, V. Retard de croissance intra-utérin : surveillance anténatale et critères de décision d'extraction fœtale. *Archives de Pédiatrie* **20**, 1046–1052 (2013).
62. Ben Hamida Nouaili, E., Chaouachi, S., Bouziri, A., Ben Jaballah, N. & Marrakchi, Z. [Outcome at 2 years of very premature infants. A Tunisian series]. *Tunis Med* **89**, 682–685 (2011).
63. McCowan, L. M. E., Harding, J. E. & Stewart, A. W. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG* **112**, 1026–1033 (2005).
64. Law, T. L. *et al.* Customized versus population-based growth curves: prediction of low body fat percent at term corrected gestational age following preterm birth. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **25**, 1142–1147 (2012).
65. Mongelli, M. & Gardosi, J. Reduction of false-positive diagnosis of fetal growth restriction by application of customized fetal growth standards. *Obstet Gynecol* **88**, 844–848 (1996).
66. Gardosi, J., Mongelli, M., Wilcox, M. & Chang, A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* **6**, 168–174 (1995).
67. Gardosi, J. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm. Res.* **65 Suppl 3**, 15–18 (2006).
68. Guihard-Costa, A. M., Droullé, P., Thiebaugeorges, O. & Hascoet, J. M. A longitudinal study of fetal growth variability. *Biol. Neonate* **78**, 8–12 (2000).
69. Ego, A. *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* **115**, 1256–1264 (2008).

70. Jacquemyn, Y., Sys, S. U. & Verdonk, P. Fetal biometry in different ethnic groups. *Early Hum. Dev.* **57**, 1–13 (2000).
71. Drooger, J. C. *et al.* Ethnic differences in prenatal growth and the association with maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* **26**, 115–122 (2005).
72. Bakker, R. *et al.* Explaining differences in birth outcomes in relation to maternal age: the Generation R Study. *BJOG* **118**, 500–509 (2011).
73. Gaudet, L., Ferraro, Z. M., Wen, S. W. & Walker, M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* **2014**, 640291 (2014).
74. Thame, M., Osmond, C. & Trotman, H. Fetal growth and birth size is associated with maternal anthropometry and body composition. *Matern Child Nutr* (2012). doi:10.1111/mcn.12027
75. Ay, L. *et al.* Maternal anthropometrics are associated with fetal size in different periods of pregnancy and at birth. The Generation R Study. *BJOG* **116**, 953–963 (2009).
76. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* **450**, 76–85 (2006).
77. De Onis, M., Garza, C., Onyango, A. W., Rolland-Cachera, M.-F. & le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. [WHO growth standards for infants and young children]. *Arch Pediatr* **16**, 47–53 (2009).
78. Wright, C., Lakshman, R., Emmett, P. & Ong, K. K. Implications of adopting the WHO 2006 Child Growth Standard in the UK: two prospective cohort studies. *Arch Dis Child* **93**, 566–569 (2008).
79. Leroy, B. & Lefort, F. [The weight and size of newborn infants at birth]. *Rev Fr Gynecol Obstet* **66**, 391–396 (1971).
80. Gérard, S., Stéphane, R. & Marie-Laure, K. *Atlas de la santé en france: Volume 2 - comportements et maladies*. (John Libbey Eurotext, 2006).
81. Lazar, P., Dreyfus, J. & Papiernik-Berkauer, E. Individual correction of birth weight for parental stature with special reference to small-for-date and large-for-date infants. *J Perinat Med* **3**, 242–247 (1975).
82. Pasupathy, D. *et al.* Perinatal outcomes in large infants using customised birthweight centiles and conventional measures of high birthweight. *Paediatr Perinat Epidemiol* **26**, 543–552 (2012).

ANNEXES

ANNEXE 1 :

Comparison of antenatal and neonatal growth charts in Lorraine region: an epidemiological observational study within a French perinatal network.

Short title: Applied comparison of growth charts

Emmeline LAURIA, MD, Emilie MACIEJEWSKI, MD, Rachel VIEUX, MD PhD

ABSTRACT

Background: Gestational dating and birthweight measurement are crucial for identifying neonates born small for gestational age (SGA) and at increased risk of perinatal mortality and morbidity. Our objective was to measure discrepancies between perinatal growth charts used in a perinatal network.

Methods: Firstly, we recorded growth charts used in our Lorraine perinatal network. Secondly, we prospectively collected data from neonates born in 2013 and hospitalised in our type III maternity, excluding those with severe congenital malformations. All preterm infants and a randomised 30% sample of full-term infants were included. Newborns were classified as SGA, appropriate for gestational age, or large for gestational age (LGA), on each reference chart. We studied the concordance rate of SGA and LGA classification in each growth chart, and the mismatch classification. A mismatch threshold of <5% was defined as acceptable.

Results: Nine growth charts were used in Lorraine. We included 1510 infants in our study sample, 480 preterms and 1030 full-terms. Growth charts best adapted to our Lorraine population to identify SGA newborns were (% are mismatch percentage) those of Yudkin (1.4%), Audipog (2.2%), Leroy Lefort (2.8%) and Lubchenco (3.8%) for weight; Audipog (1.2%), Olsen (2.8%) and Yudkin (4.6%) for head circumference (HC); Audipog (1.6%) for height.

Conclusions: As there were several growth charts with classification mismatches, the evaluation of the infants' growth was not standardised in our perinatal network. Determining and generalising appropriate curves for use in a perinatal network could help provide better care and monitoring to neonates.

Assessing foetal and neonatal growth is of major importance to provide good perinatal care. Population trends change. Indeed, in France between 1995 and 2010, rates of newborns born with low birthweight increased: 6.2% in 1995, 7.2 % in 1998, and 7.1% in 2010.[1,2]

Growth charts also changed. They are now mostly sex-dependant, and are more accurate for low gestational ages. Screening of small for gestational age (SGA) newborns is important: being SGA and suffering from an intrauterine growth restriction (IUGR) is associated with an increased risk of foetal and neonatal mortality and morbidity such as difficulties in adaptation at birth, neurological abnormalities or respiratory distress syndrome.[3-7] Several antenatal and postnatal growth charts are currently used in France.[8] As they all differ by the methodology performed to achieve them and by their target population, variations between curves persist, especially on the measures for the 10th centile.[3] Taking time changes in height and weight into account, appropriate protocols, training and resources are necessary to implement effective strategies for prevention. Hence, reassessing and updating growth curve is part of good clinical practice.

We aimed at describing antenatal and postnatal growth charts used in our perinatal network. Secondary objectives were *i.* to describe discrepancies between charts, using a sample of our neonatal population as example; *ii.* to determine curves which best matched with our population in order to implement the use of that curve in our network, to standardise care delivered to newborns.

METHODS

Study Design

We performed a prospective observational study in our regional perinatal network, Lorraine, France. It was approved by our Hospital Ethic Committee.

Study material and subjects

Step 1: We collected all antenatal and neonatal growth charts currently used in obstetric and neonatal units in the Lorraine Perinatal Network (RPL: *Réseau Périnatal Lorrain*), with an email survey to health professionals working in RPL, completed by a phone-call if the e-mail remained unanswered. Tabular data of growth charts were sought for in the original articles.

SGA was defined as birth-weight or height < 10th percentile. Large for gestational age (LGA) was defined as birth-weight or height > 90th percentile. Other newborns were defined as appropriate for gestational age (AGA).

Our level III neonatal reference centre used Yudkin's curves for weight and HC and Usher's curves for height.

Step 2: A sample of neonates, born and/or hospitalised in 2013 in the university maternity ward of Nancy, was selected. This sample included all preterm neonates and a random sample of 30% full-term born neonates. Exclusion criterion was severe congenital malformation(s).

Clinical data were collected using a standardised data collection form. Data collected were: gender, gestational age (GA, in completed weeks of gestation), birth-weight, height at birth, and head circumference (HC) at birth. Data were collected by a paediatrician at admission in the neonatal unit, or at medical examination before hospital discharge for all term-born neonates not admitted in a neonatal intensive care unit (NICU).

Parents were informed of the study by the paediatrician when he collected the data. Data were anonymous.

Statistical analysis

Step 1: We described main characteristics of antenatal and neonatal growth charts used in RPL, using frequency and percentage for categorical variables, and mean and SD for continuous variables.

Step 2: The sample of full term neonates was randomly built with SAS statistical software. All infants were classified as SGA, AGA, or LGA according to each growth chart used in RPL. We studied mismatch in SGA/LGA classification according to growth charts. We considered that a classification > 5% was mismatch. Reference growth charts were designed as those currently used in our level III NICU.

Statistical significance was determined for $P < 0.05$. All analyses were performed using SAS statistical software, version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

Step 1

Description of the Lorraine Perinatal Network

RPL has 19 hospitals and maternity wards where women may deliver. It includes five Neonatal Departments and 14 Paediatric departments where newborns may be admitted. There are ten types 1 maternity wards, eight types 2 (2a and 2b), and one type 3.

Growth charts in the Lorraine perinatal network

For foetal growth, charts most often used were those of the French College of Foetal Ultrasound (CFEF: *Collège Français d'Echographie Fœtale*), because they were integrated in ultrasound softwares (Ultrasound device Voluson E8 of General Electric's healthcare) used in RPL.[9] Antenatal growth chart of Droullé P, were also used in the level 3 maternity ward. It is a local-based chart (no published data). All maternity wards used Hadlock formula to estimate foetal weight.[10,11]

Seven neonatal growth charts were used in RPL.[12-19] All gave weight references, five also height, and five also HC. Four charts presented all three parameters. Five charts were sex specific. All charts except Leroy and Lefort presented data for newborns <28 weeks GA. Data are in table 1.

Charts most often used in RPL were Usher's chart for height, and Yudkin's for weight and HC (six maternity wards). Audipog and Leroy Lefort's charts for weight, height and HC were both used by two maternity wards. Olsen's charts were newly introduced in clinical practice in the level III maternity ward of Nancy. One maternity ward used Keen and Pearse's charts, and another Lubchenco's. Three neonatal units used no neonatal growth chart and data are missing for three departments.

Step 2

Newborn study sample:

1510 neonates were included: 480 (31.8%) preterm neonates and 1030 (68.2%) full-term born neonates. 79.2% mothers originated from Europe, 14.7% from Middle East or Maghreb, and 6.1% from Africa, Asia, Ocean Islands. 47.8% mothers were primiparae. Rates of second and third parity were 32.0 % and 12.9%. Boys had higher weight, height and HC than girls. The anthropometric characteristics of the neonates are detailed in Table 2, and presented Figure 1 according to GA and gender.

Antenatal growth charts:

The only parameter of antenatal data we could compare with neonatal data was head circumference (height cannot be measured by ultrasound, and weight only estimated). CFEF's charts underestimated SGA occurrence, with 1.5% newborns classified as SGA. It overestimated LGA (40.8%) in our population.

Applying growth charts to our study population :

Weight growth charts:

8.6% children were SGA on Yudkin's curves, 14.3% among preterm-born children and 6.0% in full-term babies.

Mismatch in classifying SGA was respectively for Olsen: 0.6%, Yudkin: 1.4%, Audipog: 2.2%, Leroy Lefort: 2.7%, and Lubchenco: 3.8%. Usher's and Keen and Pearse's charts were not adapted to our population. More details are presented Table 3.

All charts except Olsen's and Usher's had <5% mismatch for LGA classification.

Height growth charts:

10.1% infants had height <p10 on Usher's chart (0.1% mismatch between Usher and our population). 11.6% newborns and 5.8% preterms were <p10 on Audipog's chart. Leroy, Keen and Olsen's charts were not adapted to our population.

In LGA newborns: Audipog's and Leroy's charts screened 5.8% and 5.2% newborns >p90.

Head circumference growth charts:

14.6% children had HC <p10 on Yudkin's curves (mismatch: 4.6%). The best charts for HC were Audipog (1.2% mismatch), Olsen (2.8%) and Usher (3.6%)

All defined about 10% LGA newborns with HC >p90, except Usher (6.5% mismatch).

All results are presented in Table 4.

DISCUSSION

Evaluating growth in new-borns was not standardised in RPL, with seven neonatal growth charts currently used. However growth references are time-dependant. Indeed, birth-weight increases over time. In the US population, a difference of +292g (boys) and +301g (girls) could be measured in infants born 40 weeks GA between Lubchenco's (1948) and Olsen's (1998) charts.[16,17] All curves except that of Keen and Pearse showed this increase.[14] These trends should be specified by country.[1]

Importantly, as limits for the 10th centile differ between charts, an infant can be classified SGA or AGA at the same weight at a specific GA. However monitoring of SGA or AGA neonates is not the same. These discrepancies in classifying SGA/AGA infants could be explained by different: population they originate from with different ethnical groups; year of study; inclusion criteria, some only including singletons;[15,17,19] absence of gender differences.[15,18] Moreover, half the studies estimated GA associating date of the last menstrual period and ultrasound examination, whereas oldest studies used the date of the last menstrual period.

Methodology to smooth curves was different too: LMS method for Olsen, and outliers' exclusion for other curves.[20] Audipog study highlighted these data, pointing out big variations of the 10th centile of weight distribution according to GA and sex in the international literature, caused by differences of the target population and by lack of power at low gestational ages.[12]

Concerning discrepancies between antenatal and postnatal charts, we only analysed the HC, because of the variability in growth rhythm observed towards the end of gestation disabling to predict biometrical characteristics on the basis of ultrasound scan performed during the last two months of pregnancy.[21] Antenatal charts underestimated incidence of SGA newborns, largely overestimating LGA. Indeed, *CFEF*'s charts included foetuses with congenital abnormalities possibly having lower HC. Noteworthy, these charts are still recommended in France.[3]

Only four weight growth charts at birth met <5% discordance with our population for both SGA and LGA screening. Only Audipog's height chart matched with our population, and the best HC charts were Audipog, Olsen and Yudkin.

We highlighted differences between weight growth curves. Except for Keen and Pearse's chart, discrepancies were globally higher in preterm than in full-term infants. This can be explained by the low number of preterms included. However, the analysis by GA showed an increase in discrepancies in 32-33 weekers for all charts. Less newborns of that GA were included (n=86 32-33 weeks GA *versus* n=120 28-31 weeks GA, and n=233 34-36 weeks GA). Another unexpected result was the concordance rate of 100% in three height growth charts: Usher, Audipog and Olsen. For height and HC charts discrepancies did not differ for preterm or full-term neonates. Finally, Keen and Pearse's was the most different chart of all in our study panel. It largely overestimated SGA for all: weight, height, HC. They included less infants (n=1598 for GA 20 to 42) than for other reference charts. Curves are sex specific from 31 WGA to 42 WGA and there are 30 to 60 data available per sex and GA. Nothing else in the methodology seemed to differ from other charts; they excluded neonates born of diabetic mothers, as in most other studies.

A too little number of inclusions may lead to a lack of precision in the estimation of birth-weight per GA. Indeed, the number of inclusions, especially for preterm neonates, defines how results may be later generalised. The validity of Usher's charts may be questioned as they included very few preterm-born infants. To increase the power of their sample and the validity of their study results, some authors analysed boys and girls together in preterm newborns.[14,19]

It is important to make the difference between SGA and foetal growth restriction (FGR) also named intrauterine growth restriction. According to the French National College of Obstetricians and Gynaecologists, SGA is defined as weight < 10th centile and severe SGA as weight < 3rd centile. In medical literature, the 10th centile is admitted as the threshold below which perinatal morbidity and mortality increase, even if some authors would like to adapt this threshold to GA, defining it as <3rd centile in term newborns.[22] SGA constitutes a heterogeneous group. 50- 70% foetuses are constitutionally small and in good health with no perinatal morbidity increase. Other SGA are FGR.[22-24] Foetuses with FGR are generally SGA with associated arguments for pathologic growth (stop or shift in growth, Foetal Doppler alterations, oligohydramnios).[3,8] Screening foetuses with growth restriction will impact on antenatal monitoring and management: to confirm foetal growth restriction, increase ultrasound monitoring, identify the aetiology, and program delivery. Being SGA with FGR is associated with neonatal mortality with a two to four fold increase in mortality in comparison to AGA newborns;[3] and morbidity such as developmental disabilities, neurological abnormalities and low academic achievement.[4] These newborns can also present birth adaptation complications like hypothermia, hypoglycaemia, or hypocalcaemia. Term newborns with severe SGA have twice the incidence of low Apgar scores and umbilical pH <7.[5] They are more likely to require delivery room resuscitation and have a higher rate of hypoxic ischemic encephalopathy and seizures.[6] Although there are conflicting published data, recent studies showed an increased risk of complications related to prematurity in SGA infants compared with AGA infants, including respiratory distress syndrome and chronic lung disease.[7]

The challenge of a good growth chart is to ensure an efficient screening of SGA and LGA, newborns who are prone to complications at birth like dystocic deliveries. Another major issue of growth charts is to avoid false negative classification. Infants mistakenly considered as SGA are exposed to iatrogenic complications as induced prematurity. Growth curves with a better positive predictive value would allow a better screening of SGA and LGA newborns, and hence better care.

Our study is one centre population-based. Analyses depend on the quality of the data collection, specificities of new-borns delivered in our centre. Outliers or record errors could impact our results. Our study took place during one year, and we included all preterm newborns born or transferred in our type III maternity. Yet, few were included at the lowest gestational ages. Hence, we did not present sex specific data <28 weeks GA, or perform analytic analyses. We did not smooth our figure of weight, height, and HC. Noteworthy, the number of infants per GA and sex was sometimes too low to decrease inter-individual variation in anthropometric

measures. Data collection was performed in a type III centre, hosting very preterm neonates or women with pathological pregnancies. Our population therefore included more SGA and FGR new-borns.

Antenatal growth charts could be improved, building sex specific charts. Recent studies suggest using customised antenatal growth charts, to allow new monitoring and management recommendations in SGA-FGR fetuses. SGA diagnostic based on the customised growth potential could be more strongly associated with abnormal antenatal Doppler findings, foetal distress, caesarean section, admission and prolonged stay in NICUs, as well as stillbirths and neonatal deaths; than when SGA is diagnosed with centiles based on population standards.[25-29]

We could improve neonatal management by standardising growth curves used in our perinatal network, thanks to the definition of charts adapted to our population's characteristics such as defined in our study results. Another possibility would be to create customised charts, adapted to several maternal parameters such as weight, height, parity, and ethnic group.[29] Recent studies showed that newborns identified as SGA on customised curves had an increased risk of perinatal morbidity and mortality.[25-27] It is important and it is good clinical practice to accurately identify SGA newborns, to quickly and efficiently provide them a good support.

CONCLUSION

Accurate gestational dating and measurement of birth-weight and birth length are crucial for identifying neonates who are born SGA. Change in population trends require growth curves be actualised to improve SGA screening in newborns. Standardised neonatal growth charts on a regional level are also required.

The authors declare no conflicts of interests

References

1. Blondel B, Bréart G, Mazaubrun C, *et al.* Santé publique La situation périnatale en France. /data/revues/03682315/00260008/770/. 1997. Available on: <http://www.em-consulte.com/en/article/113621>
2. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, *et al.* Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2012;41(4):e1-15.

3. CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français). Retard de croissance intra-utérin : recommandations pour la pratique clinique – Texte court. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2013;42(8):1018-25.
4. Charkaluk M-L, Marchand-Martin L, Ego A, *et al*. The influence of fetal growth reference standards on assessment of cognitive and academic outcomes of very preterm children. *J Pediatr*. 2012;161(6):1053-8.
5. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, *et al*. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 1999;340(16):1234-8.
6. Bukowski R, Burgett AD, Gei A, *et al*. Impairment of fetal growth potential and neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(4):1011-5.
7. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(2):257-69.
8. Ego A, Blondel B, Zeitlin J. Birthweight curves: a review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2006;35(8 Pt 1):749-61.
9. Créquat J, Duyme M, Brodaty G. Biometry 2000. Fetal growth charts by the French College of fetal ultrasonography and the Inserm U 155. *Gynecol Obstet Fertil*. 2000;28(6):435-45.
10. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, *et al*. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*. 1984;150(2):535-40.
11. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, *et al*. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):333-7.
12. Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, *et al*. Audipog perinatal network. Part 1: principal perinatal health indicators, 2004-2005. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008;36(11):1091-100.
13. Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, *et al*. Audipog perinatal network 2004-2005. Part 2: assessment of medical practices. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008;36(12):1202-10.
14. Keen DV, Pearse RG. Weight, length, and head circumference curves for boys and girls of between 20 and 42 weeks' gestation. *Arch Dis Child*. 1988;63(10 Spec No):1170-2.
15. Leroy B, Lefort F. The weight and size of newborn infants at birth. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1971;66(6):391-6.
16. Lubchenco CF. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation, by Lula O. Lubchenco *et al*, *Pediatrics*, 1963;32:793-800. *Pediatrics*. 1998;102(1 Pt 2):237-9.

17. Olsen IE, Groveman SA, Lawson ML, *et al.* New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*. 2010;125(2):e214-24.
18. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr*. 1969;74(6):901-10.
19. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, *et al.* New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev*. 1987;15(1):45-52.
20. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*. 1992;11(10):1305-19.
21. Guihard-Costa AM, Droullé P, Thiebaugeorges O, *et al.* A longitudinal study of fetal growth variability. *Biol Neonate*. 2000;78(1):8-12.
22. Wilcox AJ. Intrauterine growth retardation: beyond birthweight criteria. *Early Hum Dev*. 1983;8(3-4):189-93.
23. Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1988;15(2):237-63.
24. Chard T, Costeloe K, Leaf A. Evidence of growth retardation in neonates of apparently normal weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1992;45(1):59-62.
25. Figueras F, Figueras J, Meler E, *et al.* Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(4):F277-80.
26. Clausson B, Gardosi J, Francis A, *et al.* Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG*. 2001;108(8):830-4.
27. Ego A, Subtil D, Grange G, *et al.* Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):1042-9.
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;201(1):28.e1-8.
29. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, *et al.* Customised antenatal growth charts. *Lancet*. 1992;339(8788):283-7.

Table 1: Main characteristics of birthweight postnatal curves used in our Regional Perinatal Network

Study	Country	Years of inclusion	Population's origin	Subjects (N)	Gestational Ages	Measure of GA	Outliers excluded?	Smoothed curves	Adjustment criteria	Boys' Weight at GA 40 wks (Mean ± SD)	Girls' Weight at GA 40 wks (Mean ± SD)
AUDIPOG(12,13)	France	1999-2005	22 French Maternities	204316	24-42	US; LMP	Yes	Yes	Sex	3469	3320
Keen, Pearse(14)	UK	1976-84	Sheffield	1692	20-42	US; LMP	Yes	Yes	Sex	3726 ± 341	3438 ± 334
Leroy, Lefort(15)	France	1969-70	21 Centres	18122	28-45	LMP	Missing data	Yes	NA	3370	
Lubchenco(16)	USA	1948-61	1 Hospital, Colorado	5635	24-42	LMP	Missing data	Yes	Sex	3290	3160
Olsen(17)	USA	1998-2006	33 US Hospital	391681	23-41	US; LMP	Yes	Yes	Sex	3582 ± 493	3461± 465
Usher(18)	Canada	1959-63	1 Hospital, Montréal	300	25-44	LMP	No	Yes	NA	3480	
Yudkin(19)	UK	1978-84	1 Hospital, Oxford	20713	24-42	US; LMP	Yes	Yes	Sex	3470 ± 432	3420 ± 417

GA: Gestational Age; LMP: Last Menstrual Period; US: Ultrasound Scan; wks: weeks

Table 2: Anthropometric characteristics of our study sample

	< 28 wks GA	28-31 wks GA	32-33 wks GA	34-36 wks GA	> 37 wks GA
<i>Girls</i>					
Frequency (%)	16 (1.1%)	58 (3.8%)	38 (2.5%)	96 (6.3%)	452 (29.9%)
Weight (grams)	750.4±133	1287.8±414	1689±372.2	2411.8±446	3240.3±428.3
Height (cm)	32.6±1.7	38.8±3.3	42.5±2.7	45.7±2.2	48.7±2.0
HC (cm)	23.7±1.7	27.1±2.2	29.3±1.8	32.1±1.6	34.3±1.7
<i>Boys</i>					
Frequency (%)	25 (1.6%)	62 (4.1%)	48 (3.2%)	137 (9.1%)	578 (38.3%)
Weight (grams)	874.4±241.4	1349.8±404.8	1854±415.3	2582±504	3382.2±485.5
Height (cm)	34.3±2.6	38.8±3.3	43.3±3.5	46.7±2.7	49.4±2.3
HC (cm)	24.2±1.9	27.6±2.1	30.2±2.0	32.8±1.7	34.8±1.7

wks GA: weeks gestational age; HC: head circumference; cm: centimetres. Quantitative

variables are presented with mean,SD

Table 3: Mismatch (in %) in defining SGA with growth charts in our study sample

	28-31 SA	32-33 SA	34-36 SA	Preterm	> 37 SA	All pop.
<i>Neonatal weight</i>						
Audipog ^{12,13}	8.8	10.7	7.3	8.4	1.6	3.8
Keen ¹⁴	12.5	6.0	6.4	8.4	19.1	15.7
Leroy ¹⁵	15.0	19.1	2.6	9.6	1.9	4.4
Lubchenco ¹⁶	8.7	10.7	9.0	9.2	3.1	5.0
Olsen ¹⁷	5.6	14.3	5.2	6.9	3.1	4.3
Usher ¹⁸	9.4	13.1	11.2	10.9	4.1	6.2
<i>Neonatal height</i>						
Audipog	4.0	0	3.6	3.1	3.6	3.4
Keen	9.4	3.6	13.3	10.3	47.7	35.9
Leroy	4.4	11.9	14.6	10.7	4.4	6.4
Olsen	1.3	0	2.7	1.8	6.5	5.0
<i>Neonatal head circumference</i>						
Audipog	4.7	15.7	6.7	7.7	6.9	10.4
Keen	12.0	1.2	7.1	7.7	10.8	20.4
Olsen	4.7	18.1	9.4	9.4	9.9	9.0
Usher	7.3	12.0	13.4	11.2	7.8	9.4

Numbers are percentage of mismatch in defining SGA compared to the reference: Yudkin¹⁹ growth charts (weight, HC) and Usher (Height). 5% mismatch was considered acceptable.

Table 4: Rate of discordance between growth charts studied and our regional population

Charts		Weight	Height	HC
Audipog	SGA	2.2	1.6	1.2
	LGA	2.6	4.6	2.4
Keen Pearse	SGA	13.2	35.6	13.6
	LGA	1.2	8.8	0.9
Leroy Lefort	SGA	2.7	6.5	/
	LGA	2.9	4.8	/
Lubchenco	SGA	3.8	/	/
	LGA	0.6	/	/
Olsen	SGA	0.6	5.0	2.8
	LGA	5.4	7.6	2.7
Usher	SGA	6.1	0.1	4.6
	LGA	6.0	7.5	6.5
Yudkin	SGA	1.4	/	4.6
	LGA	3.3	/	1.4

SGA: Small for gestational age; LGA: Large for gestational age; HC: Head circumference.

Numbers are percentage of difference between charts and our population, on the base of the 10th centile in SGA's definition and of the 90th centile in LGA's definition. The concordance is better when the percentage is lower. Rate of mismatch by screening excess and by screening default are mixed.

< 5% mismatch was considered acceptable. Grey cases correspond to the charts appropriated for our population in the two definitions of SGA and LGA.

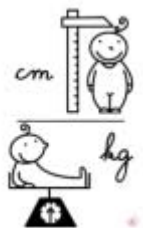
Empty cases are: missing data or data not available for anthropometric parameters.

ANNEXE 2 : Feuille de recueil

Mise à jour des courbes de croissance de l'enfant Recueil de données

(Pour tous les enfants nés du 01/01/13 au 31/12/13)

Etiquette de l'enfant



N° d'inclusion
(ne rien écrire)



Données de l'enfant

Sexe F ☐ G ☐

Terme de naissance __ __ SA révolues

Poids de naissance ____ g

Taille de naissance __ __ , _ cm

PC de naissance __ __ , _ cm

N° d'inclusion
(ne rien écrire)

Données maternelles

Parité __ __ accouchements (y compris celui-ci)

Poids avant grossesse ____ kg

Taille ____ cm

Origine géographique

- ☐ Européen
- ☐ Africain
- ☐ Moyen-Orient/Maghreb
- ☐ Asie
- ☐ Inde
- ☐ Autre :

*Merci de votre participation et de mettre cette feuille dans la bannette prévue à cet effet !
E. LAURIA, E. MACIEJEWSKI, R. VIEUX*

ANNEXE 3 : Formule de calcul des courbes personnalisées selon Gardosi

La formule est issue et présentée dans l'article princeps :

Gardosi, J., Mongelli, M., Wilcox, M. & Chang, A. An adjustable fetal weight standard.
Ultrasound Obstet Gynecol **6**, 168–174 (1995).

La formule s'écrit comme suit pour un poids fœtal estimé à 40 SA :

Constante +

$$\begin{aligned} & 7,8g * \text{cm de taille maternelle différent de la taille médiane} \\ & + 8,7 * \text{kg de PMDPM} - 0,1117 \times \text{kg de PMDPM}^2 + 0,00072 \times \text{PMDPM}^3 \\ & + 108 * \text{parité 1} + 148,6 * \text{parité 2} + 149,9 * \text{parité 3} + 149,8 * \text{parité} \geq 4 \\ & + 58,4 * \text{sexe masculin} - 58,4 * \text{sexe féminin} \\ & - 186 * \text{'indian subcontinent'} - 127,5 * \text{'afro-carribean'} - 65,2 * \text{autre} \end{aligned}$$

PMDPM : Poids maternel différent du poids maternel médian

Equation de régression polynomiale d'Hadlock :

Poids Fœtal estimé = $\exp (0,57 + 0,332 \text{ AG} - 0,00354 \text{ AG}^2)$ où AG est l'âge gestationnel

Les p10 et p90 de la population sont calculés par $\pm 1,28 * \text{CV}$

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est une pathologie périnatale fréquente qui peut engendrer de nombreuses complications pour le nouveau-né. Il est indispensable de pouvoir l'identifier de façon précise. Ceci se fait au moyen de courbes de croissance.

Dans cette étude, nous avons comparé deux types de courbes : d'une part les courbes actuelles réalisées en population et d'autre part des courbes personnalisées construites en tenant compte de certains paramètres fœto-maternels.

Les données de 3415 nouveau-nés nés ou hospitalisés en 2013 à la Maternité Régionale de Nancy ont été recueillies de façon prospective. Les courbes personnalisées ont été élaborées à partir de la formule de Gardosi.

Par rapport aux courbes standardisées, les courbes personnalisées augmentaient le taux de dépistage du RCIU. Elles permettaient le reclassement de plus de 10% de nouveau-nés nés à terme et jusqu'à 22% des nouveau-nés prématurés qui n'étaient pas diagnostiqués RCIU sur les courbes standards. La survenue de comorbidités telles que l'ictère ou l'entérococolite était plus importante dans le groupe des nouveau-nés nouvellement classés RCIU.

Sous réserve de quelques limites, notamment en ce qui concerne les caractéristiques maternelles susceptibles de faire varier le poids de naissance, cette étude suggère que les courbes de croissance personnalisées pourraient, en ciblant de façon plus précise les nouveau-nés présentant un RCIU, avantageusement remplacer les courbes actuellement utilisées, notamment pour les nouveau-nés prématurés.

TITRE EN ANGLAIS

Customized versus standardized growth charts for perinatal growth assessment: a prospective study in a level III maternity ward in the regional university maternity of Nancy

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS CLEFS :

Courbes personnalisées – Retard de croissance intra-utérin – Croissance périnatale – Prématurité

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
