



## **ECOLE DOCTORALE 570 : EDSP - SANTE PUBLIQUE**

Doctorat en Santé Publique de l'université RENE DESCARTES-  
Paris 5

**Spécialité Epidémiologie**

Thèse présentée par

**Madame Mayass EL AYOUBI**

Pour obtenir le grade de docteur de l'Université Paris Descartes

**Le retard de croissance intra-utérin et la grande  
prématurité: impact sur la mortalité et les morbidités à  
court et à moyen terme**

Dirigée par madame Jennifer ZEITLIN

Soutenue publiquement le 17 novembre 2015

Devant le jury composé de :

Rapporteurs :	Madame le Professeur Delphine MITANCHEZ Madame le Professeur Catherine ARNAUD
Examineurs :	Monsieur Jean Bouyer (président) Monsieur le Professeur Jean-Christophe ROZÉ Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIÈRE
Directrice de thèse :	Madame Jennifer ZEITLIN

*A la mémoire de mon père*

## **Remerciements**

### **A Madame Jennifer ZEITLIN**

Je tiens à remercier Jennifer d'avoir accepté de diriger cette thèse dans la continuité de mon Master 2 effectué au sein de l'unité U1153. S'engager dans un projet de thèse en collaboration avec un clinicien, en ayant travaillé à temps plein dans un service clinique, c'était un pari risqué, alors je te remercie de m'avoir fait confiance de pouvoir aboutir ce travail à bout. Je ne te remercierai jamais assez pour la façon dont tu m'as guidée pendant ces années, toujours avec assiduité, patience, encouragement, enthousiasme, et un optimisme sans limites. Je te remercie pour tout ce que j'ai appris avec toi dans le domaine d'épidémiologie et de la recherche. Ton humanisme, ton intelligence et ton professionnalisme suscitent chez moi une immense estime et une source d'inspiration. J'ai eu et j'aurai un grand plaisir à travailler avec toi.

### **A Madame Monique KAMINSKI**

Je vous remercie de m'avoir dirigé pour mon Master d'épidémiologie. Votre excellence dans le domaine de l'épidémiologie et la recherche est une source d'enseignement pour moi. Veuillez recevoir toute ma gratitude et mon profond respect.

### **A Monsieur Jean BOUYER**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse. Je vous dois ma formation initiale en épidémiologie en Master 2 à Paris 11. Je tiens à vous exprimer mon profond respect pour la pertinence de votre enseignement et la manière de diriger l'école doctorale. Je voulais vous remercier pour votre soutien pendant ces années de thèse. Votre compréhension et vos encouragements vis-à-vis des médecins, qui partageaient leur temps entre la clinique et la recherche, étaient très importants et indispensables pour moi pour poursuivre ce parcours, je vous en suis extrêmement reconnaissante. Vous étiez le

président de mon jury de Master 2, c'est un honneur que vous présidez également mon jury de thèse. Comme ça, la boucle est bouclée.

**A Madame Delphine MITANCHEZ**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. C'est un honneur pour moi de vouloir juger ce travail. Veuillez recevoir toute ma gratitude et mon plus profond respect.

**A Madame Catherine ARNAUD**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. C'est un honneur pour moi de vouloir juger ce travail. Veuillez recevoir toute ma gratitude et mon plus profond respect.

**A Monsieur Jean-Christophe ROZE et Monsieur Christophe VAYSSIERE**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être examinateurs et faire partie du jury de cette thèse. Veuillez recevoir toute ma gratitude et mon plus profond respect.

Je remercie Monsieur **Pierre-Yves Ancel, responsable de l'équipe EPOPé**, unité Inserm U1153, pour votre accueil, vos conseils et votre soutien.

Je remercie toute l'équipe de l'unité, tous les chercheurs : Madame **Anne EGO** dont ses travaux sur la question du RCIU m'ont beaucoup aidé, Monsieur **Gérard Bréart**, Madame **Béatrice Blondel**, Madame **Marie-Hélène Bouvier-Colle**, Monsieur **Babak Khoshnood**, Madame **Catherine Deneux-Tharaux...** pour tous vos conseils et vos enseignements, les secrétaires surtout **Mesdames Edith Choplin et Sophie Gouvaert....**, à **Madame Françoise Maillard** et les autres membres de l'unité pour votre aide et votre soutien. Je remercie mes collègues en thèse pour votre aide et soutien surtout : Isabelle (merci pour tes corrections, ton aide et ton soutien surtout), Marie, Monica, Bénédicte et les autres...

Je remercie Monsieur **François Goffinet**, directeur de l'unité Inserm U953, au tout début de ma thèse. Je te remercie pour ton accueil et ton soutien. Ton professionnalisme dans le

domaine de l'obstétrique clinique et de l'épidémiologie est une source d'admiration pour moi. J'espère que notre collaboration va continuer.

Je remercie mon chef de service, **Monsieur Pierre-Henri Jarreau**, d'avoir accepté que je travaille ma thèse à côté de mes activités cliniques. Je te remercie pour ton soutien et tes encouragements ; ta volonté pour que les médecins de ton équipe puissent mener les deux activités incite tout mon respect ; je n'oublierai pas ta fameuse phrase « Alors, ça avance la thèse ! ». Je suis sincèrement très reconnaissante.

Je remercie mon ancien chef de service, Monsieur **Guy Moriette**, pour toutes les années passées de collaboration dans le service. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris dans le domaine de la néonatalogie. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée dès mes premiers jours dans le service comme jeune interne, et pour vos encouragements et votre soutien quand j'ai voulu découvrir le monde de la recherche. Votre professionnalisme et votre humanisme resteront une source d'admiration et d'inspiration pour moi.

Je tiens à remercier Madame **Michèle COUCHARD**, pour tout ce que j'ai appris à vos côtés. Apprendre à faire les échographies transfontanellaires, certes, mais surtout que, grâce à vous que, j'ai découvert le monde de la recherche. Vous m'avez initié et transmis tout l'intérêt pour ce domaine. J'ai appris à votre contact beaucoup de choses surtout la rigueur, le professionnalisme et la persévérance. Nos balades dans Paris (pour me faire découvrir la capitale) resteront à jamais graver dans ma mémoire. Je suis sincèrement très reconnaissante de tout ce que vous m'avez appris et honorée d'être votre dernière « élève » de l'ETF avant de partir à la retraite.

Je tiens à remercier Madame **Odile De BETHMANN**, de tout ce que j'ai appris avec toi en ETF et ce que j'apprends tous les jours. Ton dynamisme et ton esprit très curieux inspirent mon admiration. Je te remercie pour ton amitié.

Je tiens à remercier mes chefs de mes débuts en néonatalogie et qui ont marqué mon parcours surtout : Véronique ZUPAN, Anne BRUNHES, Luc DESFRERES....

Je tiens à remercier toute l'équipe médicale et paramédicale de Port Royal qui a mis en place le projet de suivi des extrêmes prématurés depuis une quinzaine d'années et tous mes collègues qui ont participé et qui participent à suivre ces enfants.

Je remercie **mes amis et anciens et actuels collègues**: Sandra, Emmanuel, Cyril, Gaëlle, Rita, Salima, Charlotte, Claudia, Shushanik, Sophie, Clément, Claire L, Aurélie, Clémence, Pascale, Françoise, Ghislaine, Claire B, Lise-Marie... j'espère que j'ai oublié personne !. Je vous remercie pour toutes ces années partagées ensemble à Port Royal, et pour votre amitié.

Je remercie toute l'équipe paramédicale de Port Royal, les psychologues : Danièle, Elise et Bernadette pour tout le travail que tu as fait pour la cohorte de suivi, les kinésithérapeutes : (Jacques, Marie et Romain) et les secrétaires pour votre aide surtout Geneviève pour ton aide très précieuse pour la cohorte de suivi de Port Royal.

*A mon père disparu. Tu étais un père formidable et exceptionnel. Ton amour, ton calme et tes conseils nous accompagnent pour toujours. J'espère que tu te reposes en paix là où tu es, et que tu es surtout fier de nous.*

*A ma mère, tu es une maman formidable et exceptionnelle. Ton amour indéfectible nous nourrit tous les jours et nous accompagne pour toujours. Ta volonté acharnée pour que tes enfants poursuivent leurs études (surtout les filles!) était notre socle depuis notre jeune âge. C'est grâce à toi et à mon père que nous avons pu avancer dans la vie.*

*A mes frères et mes sœurs, pour votre amour indéfectible et intouchable qui nous unisse et pour votre soutien. A tous mes nièces et mes neveux. A toute ma famille.*

*A mes amis de la faculté de médecine à Beyrouth, je n'oublierai jamais tous les moments vécus ensemble malgré la période difficile que traversait le pays pendant nos années d'étude : Hanadi, Mona, Yasmine, Dina, Joumana, Hala, Hania, Marcelle, Ali, Bassam, Amer et les autres... Notre amitié est pour la vie.*

*A mes amis et collègues : Laurence, Simona, Juliana, Marie-Stéphanie (merci pour ton aide très précieuse pour les corrections et tes conseils en orthographe !), Alexandre, Elodie, Jean-Françoise, Valérie, Amélie, Doriane, Marianne, Cécile et Philippe (mes deux voisins de notre ancien bureau !), Simone (notre ancienne assistante sociale préférée), Annie, Claudette...Merci beaucoup pour votre soutien et merci pour votre amitié.*

**Je dédie cette thèse**

## Résumé

### **Le retard de croissance intra-utérin et la grande prématurité : impact sur la mortalité et morbidité à court et moyen terme.**

**Contexte:** Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) désigne l'incapacité du fœtus à atteindre son potentiel de croissance déterminé génétiquement en raison de diverses causes. Il est défini le plus souvent par un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel sur les courbes néonatales. Ce travail de thèse a comme objectif de répondre aux questions non-résolues sur la définition et les conséquences du RCIU dans le contexte de la grande prématurité: (1) Quelle est la meilleure définition du RCIU à utiliser pour identifier les enfants à risque ? (2) Quels sont les risques de mortalité et de morbidités néonatales respiratoires et neurologiques associés au RCIU et existe-t-il des interactions avec les pathologies de la grossesse responsables de cette naissance très prématurée ? (3) Quel est l'impact du RCIU sur le devenir neuro-développemental à 2 ans, en particulier chez les enfants nés extrêmement prématurément ?

**Méthodes:** Nous avons utilisé deux sources de données. L'étude MOSAIC (Models for Organising Access to Intensive Care for Very Preterm Babies in Europe) est une étude européenne en population qui porte sur l'ensemble des naissances survenues entre 22 et 31 semaines d'aménorrhée en 2003 dans dix régions européennes. Les enfants ont été suivis jusqu'à la sortie d'hospitalisation (population d'étude : 4525 enfants). La deuxième source est une cohorte d'enfants nés avant 27SA qui ont été hospitalisés dans le service de réanimation néonatale à l'hôpital de Port-Royal de 1999 à 2008 et qui ont eu un examen pédiatrique et une évaluation selon l'échelle de Brunet-Lézine qui inclut quatre domaines du développement global de l'enfant : la motricité globale, la motricité fine, le langage et l'interaction sociale (445 enfants admis, 268 enfants suivis à 2 ans).

**Résultats:** Dans les deux populations, les risques de décès et de dysplasie broncho-pulmonaire étaient plus élevés pour les enfants ayant un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile des courbes néonatales, mais également pour des enfants avec un poids plus élevé (entre le 10<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> percentile des courbes néonatales ou <10<sup>ème</sup> percentile des courbes fœtales). Par contre, il n'y avait pas de lien entre les complications neurologiques et le faible poids, ni d'interaction avec les pathologies de la grossesse. Le RCIU était associé à un risque élevé du retard neurocognitif à deux ans d'âge corrigé chez les extrêmes prématurés, surtout dans le domaine de la motricité fine et de l'interaction sociale mais pas dans le domaine du langage et de la motricité globale. Nous n'avons pas trouvé d'association entre le RCIU et le risque d'infirmité motrice cérébrale à deux ans d'âge corrigé.

**Conclusions:** L'utilisation du 10<sup>ème</sup> percentile des courbes néonatales n'est pas adaptée pour identifier l'impact du RCIU chez les grands prématurés ; l'utilisation de multiples seuils ou de courbes de croissance fœtale est nécessaire. Le RCIU accroît les risques de mortalité et de dysplasie broncho-pulmonaire, mais n'est pas associé aux lésions cérébrales sévères ; ces associations sont observées dans différents contextes périnataux (pathologies vasculaires et infectieuses, et naissances à des âges gestationnels très précoces). Le RCIU représente un facteur pronostic défavorable pour le neuro-développement à moyen terme. Nos résultats soulèvent de nouvelles questions sur le suivi adapté pour les enfants ayant un RCIU après leur sortie de l'hôpital et aussi sur les éventuels mécanismes biologiques pouvant expliquer les liens entre le RCIU avec une morbidité respiratoire et certains domaines du développement neurocognitif à moyen terme.

**Mots clés :** Retard de croissance intra-utérin (RCIU), grands prématurés, extrêmes prématurés, poids de naissance, courbe de croissance néonatale, courbe de croissance fœtale, mortalité, morbidités néonatales, développement neurocognitif à deux ans d'âge corrigé.

## Summary

### **Intrauterine growth restriction and very preterm birth: impact on mortality and short and medium-term morbidity**

**Background:** Intrauterine growth restriction (IUGR) refers to the inability of the fetus to achieve its genetically determined growth potential due to various causes. Most often, it is defined by a birth weight less than the 10th percentile for gestational age using neonatal growth curves. This thesis aims to answer unresolved questions about the definition and consequences of IUGR in the context of very preterm birth: (1) what is the best definition of IUGR for identifying children at risk? (2) What are the risks of mortality and neonatal respiratory and neurological morbidity associated with IUGR and are there interactions with the underlying pregnancy complications responsible for the very preterm birth? (3) What is the impact of IUGR on neurodevelopmental at 2 years, especially for children born extremely preterm?

**Methods:** We used two data sources. The MOSAIC study (Models for Organising Access to Intensive Care for Very Preterm Babies in Europe) is a European population-based study that included all births occurring between 22 and 31 weeks of gestation in 2003 in ten European regions. The children were followed until hospital discharge (study population = 4525 infants). The second source is a cohort of children born before 27 weeks of GA who were hospitalized in the neonatal intensive care unit at the Port Royal Hospital from 1999 to 2008 and had a pediatric examination and Brunet-Lézine (BL) neurodevelopmental assessment at 2 years of corrected age (445 children in the cohort, 268 children followed at 2 years). The BL assessment includes four areas of child development: gross motor, fine motor, language and social interaction skills.

**Results:** In both populations, the risk of death and bronchopulmonary dysplasia were higher for children with a birth weight <10th percentile of neonatal growth curves but also for children with a higher birth weight (between the 10th and the 24th percentile of neonatal growth curves or <10th percentile of fetal growth curves). In contrast, there was no link between neurological complications and low birth weight and no interactions with pregnancy complications. IUGR was associated with neurocognitive delay among extremely preterm children evaluated at two years of corrected age, especially for fine motor and social interaction skills, but not for language and gross motor skills. We did not find any association between IUGR and the risk of cerebral palsy at two years of corrected age.

**Conclusions:** The use of the 10th percentile of neonatal growth curves is not suitable for identifying the impact of IUGR in very preterm infants; using higher thresholds or fetal growth curves is necessary. IUGR increased the risks of mortality and bronchopulmonary dysplasia, but was not associated with severe brain damage; these associations are observed in multiple clinical contexts (vascular and infectious pregnancy complications, and births at very early gestational ages). IUGR is a risk factor for poor medium-term neuro-development. Our results raise new questions about the appropriate surveillance for children with IUGR after discharge from the hospital and also about possible biological mechanisms that could explain the relationship between IUGR and respiratory morbidity and neurocognitive development.

**Keywords:** Intrauterine growth restriction, Very preterm birth, extreme prematurity, birth weight, neonatal growth curves, fetal growth curves, mortality, neonatal morbidity, neurocognitive development at two years corrected age

*Cette thèse a été préparée au sein de l'unité Inserm UMR S953*  
*« Recherche épidémiologique en santé périnatale et en santé des femmes et*  
*des enfants »*

*Directeur : Professeur François GOFFINET*

*Puis au sein de l'unité Inserm UMR 1153*  
*« Centre de Recherche Épidémiologique et Statistiques Sorbonne Paris Cité*  
*(CRESS) »*

*Directeur : Professeur Philippe RAVAUD*

*Equipe EPOPé – « Épidémiologie Périnatale, Obstétrique et Pédiatrique »*

*Responsable : Docteur Pierre-Yves ANCEL*

*Maternité de Port-Royal*  
*53, avenue de l'observatoire*  
*75014 Paris*  
*Téléphone : 01 42 34 55 70*  
*Fax : 01 43 26 89 79*

## ABREVIATIONS

AG : âge gestationnel

BL : Brunet-Lézine

CNGOF : collège national des gynécologues et obstétriciens français

DBP : dysplasie bronchopulmonaire

ENP : enquête nationale périnatale

ETF: échographie transfontanellaire

HIV : hémorragie intraventriculaire

HTA : hypertension artérielle

IC : intervalle de confiance

IMC : infirmité motrice cérébrale

IRM: imagerie par résonance magnétique

LPV : leucomalacie périventriculaire

OR : odds ratio

PAG : petit poids pour l'âge gestationnel

PC : paralysie cérébrale

QI : quotient intellectuel

RCF : restriction de la croissance fœtale

RCIU : retard de croissance intra-utérin

RR : risque relatif

SA : semaines d'aménorrhée

SCPE : Surveillance of Cerebral Palsy in Europe

## Table de Matières

<b>ABREVIATIONS</b> .....	11
<b>Chapitre I : Introduction et objectifs</b> .....	19
I. Introduction .....	20
I.1 État de la question .....	20
I.1.1 La prématurité .....	20
I.1.2 Le retard de croissance intra-utérin .....	22
I.1.3 Le retard de croissance intra-utérin et la grande prématurité .....	24
I.2 Objectifs de la thèse .....	27
I.3 Plan de la thèse .....	29
<b>Chapitre II : Le retard de croissance intra-utérin : définitions et conséquences..</b>	30
II. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) .....	31
II.1. La croissance fœtale .....	31
II.1.1 Régulation de la croissance fœtale .....	33
II.1.2. Étiologies des anomalies de la croissance .....	36
II.2 Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) : définition et méthodes de mesure .....	37
II.2.1. Terminologie et définitions .....	37
II.2.2 Les courbes de référence : le concept de norme de poids .....	41
II.2.3 Les courbes de poids de naissance .....	44
II.2.4 Courbes intra-utérines <i>versus</i> courbes de poids de naissance .....	49
II.2.5 Courbes Customisées ou individualisées .....	51
II.2.6 Le choix des références chez les prématurés .....	53
II.3. Conséquences du retard de croissance intra-utérin .....	56
II.3.1. Conséquences du retard de croissance intra-utérin à court terme .....	56
II.3.2 Conséquences du retard de croissance intra-utérin à plus long terme .....	60
<b>Chapitre III : La grande prématurité</b> .....	64
III. La grande prématurité .....	65
III.1 Rappel historique de la grande prématurité .....	65
III.2. Les conséquences respiratoires et neurologiques à court terme .....	66
III.2.1. Les complications respiratoires .....	66
III.2.1.a La DBP: physiopathologie des lésions pulmonaires .....	67
III.2.1.b La DBP : définition et épidémiologie .....	68
III.2.1.c La DBP : conséquences à long terme .....	69
III.2.2. Les complications neurologiques chez les grands prématurés .....	71

III.2.2.1. Les complications neurologiques à court terme .....	71
III.2.2.1.a La leucomalacie périventriculaire (LPV) : définition et prévalence.....	71
III.2.2.1.b. Les hémorragies cérébrales ou intraventriculaires (HIV).....	71
III.2.2.2. Les complications neurologiques à long terme .....	72
<b>Chapitre IV : Objectif 1 de la thèse .....</b>	<b>80</b>
I. Introduction.....	81
II. Population et méthodes.....	87
II.1 Source de données .....	87
II.2 Population d'étude .....	88
II.3 Définition du petit poids pour l'âge gestationnel et du choix de courbe de croissance .....	89
II.4 Les variables étudiées .....	92
II.4.1 Mortalité et morbidité néonatales .....	92
II.4.2 Facteurs prénataux .....	92
II.5 Stratégie d'analyse.....	95
III. Résultats .....	96
III.1 Analyse descriptive .....	96
III.2 Relation entre le devenir à court terme et le poids de naissance .....	98
III.3 Relation entre le devenir à court terme et le poids de naissance après stratification des complications de la grossesse.....	100
IV. Discussion .....	100
V. Conclusion.....	104
<b>Chapitre V : Objectif 2 de la thèse.....</b>	<b>118</b>
I. Introduction.....	119
II. Population et méthodes.....	120
II.1 Source de données .....	120
II.2 Les variables étudiées .....	121
III. Stratégie d'analyse.....	123
III. Résultats .....	124
IV. Discussion .....	127
V. Conclusion.....	130
<b>Chapitre VI : Objectif 3 de la thèse .....</b>	<b>140</b>
I. Introduction.....	141
II. Méthodes.....	142
II.1 Sources des données .....	142
II.2 Population d'étude .....	143

II.3 Données obstétricales et néonatales.....	144
II.4 Données socio-familiales.....	145
II.5 Devenir neurologique étudié à deux ans d'âge corrigé.....	145
II.6 Identification des enfants de petit poids pour l'âge gestationnel et choix de la courbe de croissance.....	146
II.7 Stratégie d'analyse.....	147
III. Résultats .....	149
III.1 Résultats du devenir à court terme jusqu'à la sortie à domicile .....	150
III.2 Résultats du devenir neurologique à deux ans d'âge corrigé .....	152
IV. Discussion .....	155
V. Conclusion.....	161
<b>Chapitre VII : Conclusions et perspectives.....</b>	<b>198</b>
VII. Conclusions et perspectives .....	199
<b>Bibliographie.....</b>	<b>208</b>

## Liste des tableaux

Tableau 2.1 Les étiologies du retard de croissance intra-utérin .....	37
Tableau 2.2 Terminologies et définitions selon les sociétés savantes anglaise, américaine et française .....	39
Tableau 4.1 Caractéristiques de la population selon les données anténatales et les complications de la grossesse en fonction des percentiles de poids de naissance.....	108
Tableau 4.2 Mortalité et morbidités par classes de percentiles de poids de naissance .....	110
Tableau 4.3 Mortalité et morbidités par percentiles de poids de naissance en fonction des groupes des complications de la grossesse .....	111
Tableau 5.1 Caractéristiques cliniques des enfants en fonction du diagnostic anténatal du RCIU de la population globale par classes de percentiles de poids de naissance pour toutes les naissances vivantes entre 24-31 SA .....	133
Tableau 5.2 Relation entre la mortalité et la morbidité et la détection anténatale du RCIU dans la population globale .....	134
Tableau 6.1 Taux de mortalité et de morbidité en fonction des caractéristiques de la cohorte .....	164
Tableau 6.2 Relation entre le poids de naissance en 6 classes de percentiles selon la courbe néonatale et la mortalité et morbidité néonatale .....	165
Tableau 6.3 Relation entre le poids de naissance en classes de percentiles selon la courbe fœtale et mortalité et morbidité néonatale .....	166
Tableau 6.4 Concordance de poids de naissance entre la courbe néonatale et la courbe fœtale .....	166
Tableau 6.5 Caractéristiques de la cohorte globale et du suivi à deux ans .....	167
Tableau 6.6 Caractéristiques de la cohorte suivie à deux ans et en fonction des percentiles du poids de naissance .....	168
Tableau 6.7 Associations entre le poids de naissance, les facteurs cliniques et socio-professionnels et le risque de l'IMC parmi les enfants évalués à 2 ans d'âge corrigé .....	169
Tableau 6.8 Associations entre le poids de naissance, les facteurs cliniques et socio-professionnels et le quotient corrigé du développement global (QDGC) parmi les enfants évalués à 2 ans d'âge corrigé .....	170
Tableau 6.9 Associations entre le poids de naissance, les facteurs cliniques et socio-professionnels et les quotients corrigés des quatre domaines du développement global parmi les enfants évalués à 2 ans d'âge corrigé .....	171
Tableau 6.10 Associations entre le poids de naissance, les facteurs cliniques et socio-professionnels et le quotient corrigé du développement global <85 (QDGC) parmi les enfants évalués à 2 ans d'âge corrigé.....	172

## Liste des figures

Figure 2.1 Recouplement entre PAG et RCIU .....	41
Figure 2.2 Comparaison entre courbe de poids fœtaux estimés et courbe de poids de naissance de référence dans une population française .....	52
Figure 3.1 Le quotient intellectuel moyen en fonction de l'âge gestationnel .....	78
Figure 4.1 Les régions européennes de la cohorte MOSAIC .....	89
Figure 4.2 Comparaison entre les deux courbes de croissance Lubchenco et MOSAIC .....	92
Figure 4.3 Répartition de la mortalité et des morbidités par âge gestationnel .....	107
Figure 4.4 Distribution des percentiles de poids de naissance par complications de la grossesse .....	109
Figure 4.5 Répartition des pourcentages de la DBP par classes de percentiles de poids de naissance .....	109
Figure 5.1 Répartition de la détection anténatale du RCIU en fonction de percentiles du poids de naissance .....	132
Figure 6.1 Présentation de la cohorte des enfants nés <27SA pendant la période d'étude .....	163

## **Publications et communications orales**

### **Liste des publications**

**Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in the MOSAIC very preterm birth cohort.** *J pediatr* 2010; 157:733-9

Jennifer Zeitlin, **Mayass El Ayoubi**, Pierre-Henri Jarreau, Elizabeth S Draper, Béatrice Blondel, Wolfgang Künzel, Marina Cuttini, Monique Kaminski, Ludwig Gortner, Patrick van Reempts, Louis Kollée, Emile Papiernik and the MOSAIC Research Group

**Does the antenatal detection of fetal growth restriction (FGR) have a prognostic value for mortality and short term morbidity for very preterm infants? Results from the MOSAIC cohort.** *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Mar 9:1-6

**Mayass El Ayoubi**, Pierre-Henri Jarreau, Patrick Van Reempts, Marina Cuttini, Monique Kaminski, Jennifer Zeitlin and the MOSAIC Research group

**The impact of fetal growth restriction (FGR) on neurodevelopmental outcome at two years for extremely preterm infants born before 27 weeks of gestation.** *Article soumis au journal Developmental Medicine and Child Neurology.*

**Mayass El Ayoubi**, Juliana Patkai, Cécile Bordarier, Luc Desfrere, Guy Moriette, Pierre-Henri Jarreau and Jennifer Zeitlin.

### **Liste des communications orales et affichées**

**L'impact du retard de croissance intra-utérin sur le devenir neurologique à deux ans d'âge corrigé chez les extrêmes prématurés nés avant 27 SA.** *Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie (JFRN). Paris décembre 2013*

**Mayass El Ayoubi**, Juliana Patkai, Cécile Bordarier, Luc Desfrere, Guy Moriette, Pierre-Henri Jarreau and Jennifer Zeitlin.

**The impact of fetal growth restriction (FGR) on neurodevelopmental outcome at two years for extremely preterm infants born before 27 weeks of gestation.** *Second international conference of fetal growth. Baltimore September 2013*

**Mayass El Ayoubi**, Pierre-Henri Jarreau, Jennifer Zeitlin

**The prognostic value of an antenatal diagnosis of fetal growth restriction for very preterm infants: mortality and short term morbidity.** (*Communication affichée*). *First international conference of fetal growth. Birmingham September 2012*

**Mayass El Ayoubi, Jennifer Zeitlin & MOSAIC Research Group.**

## **Chapitre I : Introduction et objectifs**

## I. Introduction

### I.1 État de la question

La prématurité et le retard de croissance intra-utérin représentent deux enjeux majeurs en santé périnatale. Ils représentent les deux complications que redoutent le plus les spécialistes en obstétrico-pédiatrie du fait des risques et des conséquences qu'elles peuvent engendrer sur la santé de l'enfant à court et à long terme.

#### I.1.1 La prématurité

**La naissance prématurée est** définie par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Selon la dernière enquête nationale périnatale, elle représente 7,4 % de naissances en France. Une augmentation constante de la prématurité a été observée ces dernières années, évaluée à 1,5 % depuis une quinzaine d'années selon les différentes enquêtes nationales périnatales entre 1995 et 2010<sup>1</sup>. La grande prématurité, définie par une naissance avant 32SA, représente plus de 10000 naissances en France chaque année. Sa fréquence en France est estimée par les différentes études entre 1,3 % et 1,5 %<sup>2-4</sup>. La naissance prématurée est associée à des risques importants de mortalité et de morbidité à court terme (ou à la sortie à domicile suite à l'hospitalisation en néonatalogie) et à plus long terme (tout le long du développement de l'enfant) ; ces risques sont d'autant plus élevés que l'âge gestationnel est plus petit en raison de l'immaturité fœtale<sup>2,5,6</sup>.

Les progrès réalisés dans les domaines de l'obstétrique et de la réanimation néonatale dans les trente dernières années ont amélioré la survie des enfants de plus en plus immatures. Depuis la fin des années 1990, des changements en santé périnatale ont été observés, le plan périnatalité s'est concrétisé par la mise en place des Réseaux de santé en Périnatalité pour une meilleure coordination entre les différents professionnels en santé périnatale<sup>7</sup> ; les changements ont également concerné la prise en charge néonatale avec le recours à de

nouvelles avancées thérapeutiques, surtout dans les domaines de la prise en charge respiratoire (administration du surfactant, amélioration des techniques ventilatoires moins agressives et mieux adaptées aux enfants grands prématurés), et de la nutrition. Cependant, certaines complications restent fréquentes, en particulier les complications neurologiques et respiratoires à court et à long terme. Parmi les complications neurologiques à court terme les plus graves, on observe essentiellement les complications d'origine hémorragique (hémorragies intra-ventriculaires ou intra-parenchymateuses) <sup>8</sup>, ou d'origine hypoxiques-ischémiques (les leucomalacies périventriculaires) <sup>9</sup>. De nombreuses études rapportaient des complications à plus long terme telles que les séquelles neurologiques et le retard du développement psychomoteur à plus long terme, imputables à la naissance prématurée. Dans la littérature, de nombreuses études démontraient que la présence des lésions cérébrales sévères représente un facteur de risque prédictif des séquelles ou d'atteintes neuro-développementales modérées ou sévères à plus long terme <sup>10-15</sup>.

Les complications respiratoires dues à l'immatunité pulmonaire se traduisent par une détresse respiratoire initiale modérée ou sévère et une évolution possible, dans certains cas, vers une pathologie pulmonaire chronique ou la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), définie par une supplémentation en oxygène et / ou une assistance ventilatoire persistante à la 36<sup>ème</sup> semaine d'âge corrigé <sup>16</sup>. Le risque de la DBP à 36SA est d'autant plus élevé que l'âge gestationnel est plus bas <sup>6,17,18</sup>. Cette pathologie respiratoire chronique peut être responsable d'une fragilité vis-à-vis des infections respiratoires dans les premières années de vie, pouvant conduire à des hospitalisations à répétition et au recours à des traitements à visée pulmonaire pendant les premières années de vie <sup>19</sup>. Dans la littérature, certaines études concluaient que la DBP était associée à un risque de troubles moteurs et auditifs, à des difficultés cognitives globales et à des difficultés scolaires. Ces risques sont proportionnellement liés à la sévérité de la pathologie pulmonaire <sup>20,21</sup>.

### I.1.2 Le retard de croissance intra-utérin

**Le retard de croissance intra-utérin (RCIU)** est la deuxième cause de mortalité et de morbidité périnatales juste après la prématurité <sup>22,23</sup>. Il représente 5 à 12 % des grossesses dans la population générale <sup>24</sup>. Le RCIU est défini par l'incapacité du fœtus à atteindre son potentiel de croissance génétiquement déterminé en raison de diverses causes. Dans la pratique, il est le plus souvent évalué par un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel selon des courbes de référence. Cependant, cette définition regroupe un ensemble hétérogène de fœtus comprenant des fœtus constitutionnellement petits ayant répondu à leur programmation génétique de croissance, et d'autre part, des fœtus présentant une véritable restriction de croissance avec un poids inférieur à leur programmation génétique. Contrairement aux fœtus constitutionnellement petits, les fœtus porteurs d'un RCIU sont exposés à des risques accrus de mortalité anté- et périnatale <sup>25,26</sup> et de morbidités à court et à long terme <sup>27,28</sup>. Différentes étiologies ou facteurs peuvent être responsables du problème de RCIU :

- Les facteurs maternels : comme les pathologies gravidiques incluant les pathologies hypertensives (hypertension artérielle maternelle, pré éclampsie, syndrome de HELLP), le diabète maternel compliqué, certaines maladies auto-immunes, certaines maladies chroniques, la malnutrition sévère au cours de la grossesse, les antécédents du RCIU <sup>29,30</sup>, la consommation de tabac <sup>29,31</sup>, d'alcool <sup>31-34</sup>, de cocaïne et d'héroïne <sup>35-37</sup>, et de certains médicaments qui ont été également incriminés (anticancéreux, antiépileptiques ou anti thrombotiques) <sup>38-41</sup>.

- Les facteurs fœtaux : essentiellement certains syndromes génétiques ou certaines aberrations chromosomiques <sup>42,43</sup>, les grossesses multiples <sup>44</sup> et certaines infections materno-fœtales (malaria, cytomégalovirus, VIH, etc...) <sup>45-48</sup>.

- Les facteurs utéroplacentaires : certaines anomalies utérines, placentaires (placenta prævia ou accreta, chorioangiome, etc...) <sup>49,50</sup>, ou anomalies chromosomiques confinées au placenta <sup>51,52</sup>, ou une insertion vélamenteuse du cordon.

**Les conséquences du RCIU** ont été d'abord décrites chez les nouveau-nés à terme ou proches du terme. Pour les enfants à terme, le RCIU est associé à un risque plus élevé de mortalité et de morbidité. À partir d'une population de plus de 122000 naissances vivantes uniques à partir de 24SA entre 1988 et 1996 sans malformations, *McIntire et al.* ont montré que le risque de mortalité était dix fois plus élevé chez les enfants nés à terme avec un RCIU très sévère (inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile) <sup>28</sup>. Ces enfants avaient également un risque plus élevé de détresse respiratoire initiale, d'infections ou des complications digestives. Des complications métaboliques telles que l'hypothermie ou l'hypoglycémie sont aussi plus fréquentes surtout les premiers jours de vie, liées aux faibles réserves en glycogène et en lipides <sup>53</sup>. Des études récentes montraient qu'ils sont plus exposés au risque de maladies métaboliques et cardiovasculaires à l'âge adulte <sup>54</sup>. Certaines études rapportaient aussi un risque plus élevé de séquelles neurologiques comme la paralysie cérébrale ou l'infirmité motrice cérébrale chez des enfants nés à terme ou proche du terme après 33SA <sup>55,56</sup>, et de déficit intellectuel modéré ou sévère <sup>57</sup>. D'autres études trouvaient que les enfants présentant un RCIU avaient un risque plus élevé de troubles cognitifs et comportementaux <sup>58</sup>, et de retard scolaire à l'adolescence <sup>59</sup>.

### I.1.3 Le retard de croissance intra-utérin et la grande prématurité

**Dans le contexte de la grande prématurité**, la question qui se pose est de savoir si le RCIU représente ou non un risque surajouté de mortalité et morbidité. L'influence du RCIU sur la mortalité et la morbidité à court et à long terme a été discutée dans la littérature, mais avec des résultats parfois contradictoires. Des études anciennes semblaient montrer moins de risques de mortalité et de morbidité pulmonaire ou neurologique en cas de RCIU <sup>60,61</sup>. L'interprétation donnée à l'époque était basée sur l'idée que ces enfants avaient été exposés à un « stress » anténatal qui aurait accéléré la maturation globale par rapport aux enfants issus des grossesses sans RCIU. En revanche, des études récentes n'ont pas confirmé ces conclusions et montraient un risque identique <sup>62,63</sup>, ou au contraire plus élevé de mortalité ou de morbidité à court terme en cas de RCIU, en particulier pour la pathologie respiratoire <sup>64,65</sup>. À plus long terme, certaines études montraient un risque plus élevé du retard neuro-développemental chez les grands prématurés ayant un RCIU <sup>66-68</sup>.

Ces résultats divergents peuvent être expliqués en partie parce que les études anciennes avaient défini la prématurité comme un petit poids de naissance (en général, un poids de naissance de moins de 1500g), et non pas comme un petit âge gestationnel <sup>69</sup>. Cette définition (prise en compte du poids de naissance) conduisait à une surreprésentation des enfants avec RCIU, mais d'âge gestationnel plus élevé et donc des enfants présentant une maturation plus avancée et par conséquent ayant un meilleur pronostic. Cependant, les études récentes prennent en compte l'âge gestationnel, mais présentent aussi des limites méthodologiques : il s'agit d'études hospitalières rétrospectives <sup>70,71</sup>, avec de faibles effectifs <sup>64,65,70</sup>, ou ne prenant pas en compte des complications de la grossesse à l'origine de la naissance prématurée <sup>65,70,71</sup>.

Lorsqu'un enfant naît très prématuré, cela s'explique souvent par une complication de la grossesse. Alors, lorsqu'on compare des grands prématurés avec un retard de croissance à des

enfants de même âge gestationnel, mais sans problème de croissance associé, on les compare en réalité à des enfants qui ont été exposés à d'autres complications de la grossesse qui peuvent avoir une influence sur le devenir de l'enfant<sup>72</sup> ; de plus, le retard de croissance lui-même peut être associé à certaines de ces complications. Les complications les plus fréquentes sont notamment les maladies hypertensives maternelles, les hémorragies, les ruptures prématurées des membranes, les infections ou le travail prématuré spontané. Il est donc nécessaire de prendre en compte différents facteurs prénataux qui peuvent contribuer à expliquer l'impact du retard de croissance sur le devenir chez les grands prématurés.

Pour mieux comprendre l'impact du RCIU dans le contexte de la grande prématurité, plusieurs questions se posent :

- 1) Quelles sont les définitions à utiliser pour étudier le RCIU dans le contexte de la grande prématurité ?*

Les études utilisent de mesures différentes pour définir le RCIU ce qui complique l'identification des enfants à risque. Conventionnellement, le RCIU est défini par un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel en utilisant des courbes de référence de poids néonataux (établies à partir du poids à la naissance). Cette approche n'est pas adaptée pour étudier la croissance chez les enfants prématurés en raison de nombreuses pathologies maternelles ou fœtales qui sont à la fois liées au problème de la croissance fœtale ou RCIU et à la naissance prématurée. Cette association entre la naissance prématurée et le défaut de croissance a été mise en évidence dans de nombreuses études<sup>73-75</sup>. Par conséquent, les courbes établies à partir des poids de naissance sont biaisées. À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur les meilleures références des courbes de croissance à utiliser pour mieux identifier les enfants prématurés avec un RCIU.

2) *Quel est l'impact du RCIU sur la mortalité et les morbidités, en particulier, les séquelles respiratoires et neurologiques à court terme ?*

Les études récentes ont montré un risque de mortalité et de dysplasie broncho-pulmonaire plus élevé chez les grands prématurés avec un RCIU par rapport aux enfants eutrophes du même âge gestationnel ; mais des questions méthodologiques se posent, essentiellement liées aux multiples définitions utilisées pour identifier le RCIU et aux faibles effectifs surtout pour les âges gestationnels les plus petits dans ces études. Pour les complications neurologiques, dans la littérature, les résultats concernant l'association entre le RCIU et les lésions cérébrales pendant la période néonatale semblent contradictoires et par conséquent non concluants.

3) *Existe-t-il une interaction du RCIU avec les pathologies de la grossesse et d'autres expositions maternelles ?*

Chez les grands prématurés, on observe souvent une complication de la grossesse à l'origine de la naissance prématurée. Certaines complications de la grossesse sont associées à un RCIU, principalement les pathologies hypertensives maternelles qui peuvent amener à induire la naissance prématurée ; par conséquent, les grands prématurés ayant un RCIU diffèrent des prématurés eutrophes, non seulement par leur poids de naissance, mais aussi par les complications de la grossesse responsables de cette naissance prématurée. Cependant, la majorité des études ont négligé une possible interaction entre les complications de la grossesse et le RCIU.

4) *Quel est l'impact du RCIU sur devenir neurologique à plus long terme ?*

Les études en population ont montré une amélioration de la survie chez les enfants grands et extrêmes prématurés, mais le taux de morbidité reste élevé<sup>17,76,77</sup>. Actuellement, peu de travaux ont étudié l'impact du RCIU sur le devenir neurologique et les performances cognitives surtout chez les extrêmes prématurés.

## I.2 Objectifs de la thèse

**A. L'objectif général** de ce travail de thèse est de mieux comprendre et analyser l'impact de l'anomalie de la croissance fœtale ou le RCIU sur le devenir à court terme (à la sortie à domicile) et à deux ans d'âge corrigé (moyen terme) chez les grands et les extrêmes prématurés. Ce travail poursuit trois objectifs :

### 1) Premier objectif

Notre premier objectif consiste à étudier l'impact du retard de croissance intra-utérin sur la grande prématurité à court terme. Plus particulièrement, nous avons cherché à :

- a) étudier le lien entre le faible poids de naissance et la mortalité et la morbidité respiratoire et neurologique à court terme ;
- b) définir un seuil de poids de naissance permettant d'identifier une population exposée à des risques de mortalité et de morbidité à court terme qui se surajoutent à la prématurité ;
- c) étudier les interactions avec certains facteurs prénataux pouvant contribuer à expliquer l'effet du retard de croissance intra-utérin sur le devenir à court terme.

### 2) Deuxième objectif

Dans le contexte de la grande prématurité et surtout chez les extrêmes prématurés à la limite de la viabilité, l'estimation du poids fœtal et la détection du RCIU prennent une place importante dans les décisions prises par les équipes obstétrico-pédiatriques et les informations données aux parents. Le deuxième objectif est d'étudier la valeur pronostique du diagnostic ou de la suspicion anténatale du RCIU sur la mortalité et la morbidité (respiratoire et neurologique) à court terme après contrôle du poids réel à la naissance.

### **3) Troisième objectif**

La survie des grands et extrêmes prématurés semble s'améliorer, mais les risques de morbidités restent élevés et stables au fil du temps. L'influence du RCIU sur le devenir à moyen terme est peu étudiée dans cette population. Le troisième objectif de notre travail vise à étudier l'impact du RCIU sur le devenir neurologique et cognitif à moyen terme dans cette population vulnérable et à risque élevé de séquelles neuro-développementales.

#### **B. Sources des données**

Nos données sont issues, pour les deux premières parties de la thèse, de l'**étude MOSAIC** (Models for Organising Access to Intensive Care for Very Preterm Babies in Europe). Il s'agit d'une étude européenne en population réalisée dans dix régions de neuf pays européens, incluant l'ensemble des naissances (nés vivants ou mort-nés), uniques ou multiples, et les interruptions médicales de grossesse survenues entre 22 et 31 semaines d'aménorrhée révolues en 2003.

Pour le troisième objectif, nous avons étudié l'impact du RCIU sur le devenir neurologique à moyen terme. Étant donné que dans la cohorte MOSAIC, le suivi à moyen et à long terme n'était pas prévu lors de la conception de l'étude ; nous avons fait le choix d'utiliser les données qui proviennent d'une cohorte d'extrêmes prématurés nés avant 27SA et hospitalisés à l'hôpital de Port-Royal à Paris entre 1999 et 2008. Tous les enfants nés avant 27SA, ayant été hospitalisés dans le service, ont été suivis depuis la sortie à domicile jusqu'à l'âge de 7 ans, selon un protocole incluant des visites annuelles et des consultations pluridisciplinaires.

### **I.3 Plan de la thèse**

La thèse comprend cinq grandes parties. Dans la première partie (incluant les chapitres 1 à 3), nous présentons le contexte clinique et épidémiologique du retard de croissance intra-utérin et de la grande prématurité. Nous faisons la description de la croissance fœtale normale et sa régulation et exposons la problématique du retard de croissance (les mécanismes biologiques de la croissance fœtale, les définitions du RCIU et les différentes questions méthodologiques posées dans les constructions des courbes de croissance. Nous présentons également les conséquences du RCIU à court et à long terme chez les enfants à terme ou proches du terme. Ces conséquences chez les enfants prématurés sont détaillées dans le premier objectif de la thèse. Nous avons également réalisé une revue de la littérature portant sur la grande prématurité et ses conséquences sur la santé de l'enfant à court et à plus long terme.

Les trois parties de 2 à 4 décrivent les études répondant aux trois objectifs de la thèse ; le contexte et les questions de recherche sont présentés ainsi que les méthodes employées pour répondre à ces questions. Ces chapitres correspondent aux trois articles scientifiques faisant partie de la thèse. Enfin, la dernière partie conclut sur les apports de l'ensemble de la thèse et la pertinence de ces résultats pour la prise en charge des enfants grands prématurés avec un RCIU, ainsi que sur les questions de recherche pour des travaux futurs.

## **Chapitre II : Le retard de croissance intra-utérin : définitions et conséquences**

## II. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU)

Le retard de croissance intra-utérin est un des facteurs de risques principaux de mortalité et de morbidité péri et néonatales. Il s'agit de l'une des préoccupations majeures des obstétriciens et des néonatalogistes dans les différentes démarches diagnostiques et les prises en charge adaptées<sup>23,24,78</sup>. Le RCIU est défini comme l'incapacité du fœtus à atteindre une croissance potentielle déterminée génétiquement en raison de diverses causes. Il témoigne d'une altération de la nutrition du fœtus d'origine fœtale, maternelle, placentaire ou extrinsèque. Ce chapitre décrit les mécanismes biologiques de la croissance fœtale normale et les facteurs qui sont associés à une croissance anormale, ainsi que les définitions utilisées pour identifier les fœtus et les nouveau-nés avec un retard de croissance.

### II.1. La croissance fœtale

La croissance fœtale est grossièrement exponentielle. Elle nécessite l'apport de nutriments nécessaires et dont la régulation est assurée par des facteurs placentaires et fœtaux. Le processus de croissance fœtale passe par trois phases. La première est la phase d'augmentation rapide du nombre de cellules, ou hyperplasie, jusqu'à la seizième semaine. La deuxième est la phase d'augmentation en nombre et en taille des cellules, ou hyperplasie/hypertrophie, entre la seizième et la trente-deuxième semaine. La troisième phase est l'augmentation de la taille des cellules, ou hypertrophie, à partir de la trente-deuxième semaine de gestation ; c'est au cours de cette phase que se constituent les réserves en graisses et en glycogène<sup>79,80</sup>.

Conventionnellement, lorsque la première phase est altérée, l'atteinte de la croissance est précoce et la restriction de la croissance fœtale va toucher tous les organes. Dans ce cas, le RCIU dans ce cas est symétrique. On estime à 25 % les RCIU associés à une atteinte précoce

<sup>79,81-83</sup>. Lors d'une altération de la deuxième ou de la troisième phase, l'atteinte des organes est asymétrique (et représente autour de 75 % des RCIU) et intervient à la phase d'hypertrophie. Le retard asymétrique peut être secondaire à une insuffisance placentaire. Cette asymétrie de la croissance est due au fait que le fœtus est capable de s'adapter et de redistribuer le débit cardiaque vers les organes vitaux, et par conséquent, la croissance du cerveau et du cœur peut être particulièrement épargnée. Récemment, le Comité national des Obstétriciens et Gynécologues français (CNGOF) a recommandé de supprimer le terme « RCIU symétrique et asymétrique » du vocabulaire médical <sup>84</sup>.

La croissance fœtale est sous la dépendance de *l'insulin like growth factor 2* (IGF-2) fœtal, dont la sécrétion dépend, elle-même, de l'hormone lactogène placentaire (hLP). Après la vingtième semaine, la croissance rapide est sous la dépendance de l'insuline et de *l'insulin like growth factor 1* (IGF-1) fœtaux, mais elle dépend également d'autres facteurs moins connus <sup>79,80,83</sup>. Ces facteurs jouent un rôle dans la synthèse protéique et dans le métabolisme glucidique fœtal. La sécrétion fœtale de l'IGF-1 ne dépend pas de l'hormone de croissance (« *growth hormone* » ou la GH) hypophysaire fœtale, mais elle est principalement régulée par le statut nutritionnel du fœtus. C'est à la naissance que le contrôle de la sécrétion d'IGF-1 devient dépendant de la GH. Il est probable que l'hLP et la GH placentaire jouent un rôle dans la croissance fœtale, mais le mécanisme d'action précis n'est pas connu.

La croissance staturale du fœtus est maximale au milieu du deuxième trimestre et sa croissance pondérale est maximale au milieu du troisième trimestre de la grossesse. La présence des androgènes fœtaux masculins pourrait expliquer les différences de poids moyen observées entre garçons et filles. D'après les valeurs de référence obtenues sur des populations de nouveau-nés, la croissance fœtale ralentit à proximité du terme. Ce phénomène est attribué à la limitation de la fonction placentaire et/ou à la taille de l'utérus ;

en cas de grossesse multiple, la croissance fœtale ralentit à partir de 30 semaines de grossesse environ <sup>79,80,83</sup>.

### **II.1.1 Régulation de la croissance fœtale**

La régulation de la croissance fœtale est un processus complexe et multifactoriel encore mal connu, dans lequel interviennent notamment : des facteurs génétiques, nutritionnels maternels et circulatoires conditionnant la croissance et la fonction du placenta et des facteurs fœtaux, notamment hormonaux <sup>85</sup>.

#### **II.1.1.1 Rôle du placenta**

Le placenta est le site privilégié des échanges fœto-maternels. Il présente des fonctions endocrines, immunologiques et de filtration. Il intervient dans la respiration, la nutrition du fœtus, la protection du fœtus contre les agressions infectieuses et toxiques, et dans l'équilibre hormonal de la grossesse.

La croissance fœtale nécessite l'apport de nutriments. Il semble que lors de la première partie de la grossesse, la croissance fœtale soit conditionnée par la spécificité tissulaire de certaines enzymes liées à des facteurs génétiques, puis dans la deuxième moitié, ce sont les facteurs placentaires et nutritionnels qui jouent un rôle prépondérant. C'est à partir du quatrième mois que la croissance fœtale est effectivement prise en charge par le placenta. Le métabolisme fœtal est alors conditionné par l'apport placentaire d'éléments nutritifs, de substances minérales et de vitamines. Le glucose maternel est le principal élément énergétique ; le métabolisme glucidique utilise 80 % de l'oxygène du fœtus à terme. La concentration en acides aminés est multipliée par trois par rapport à celle de l'adulte. En revanche, les acides gras libres sont en faible concentration.

### **II.1.1.2 Pathologies placentaires et impact sur la croissance fœtale**

*a) Principes physiopathologiques de la maladie vasculaire gravidique entraînant une insuffisance utéroplacentaire.*

La circulation utéroplacentaire est indispensable à un apport optimal de nutriments et d'oxygène. Le flux maternel parvient dans la chambre intervillieuse par les artères spiralées. Des modifications histologiques et morphologiques au niveau de ses artères sont expliquées par l'invasion trophoblastique qui se déroule en deux phases. Une insuffisance utéroplacentaire serait due à une anomalie de placentation, plus précisément une anomalie de l'invasion trophoblastique. Ce défaut d'invasion entraîne un certain nombre de phénomènes vasculaires, à savoir :

- Une absence de vasodilatation des vaisseaux nourriciers du placenta ;
- Une oblitération vasculaire par du matériel trophoblastique (emboles trophoblastiques) ;
- Une capacité conservée par les vaisseaux de répondre par une vasoconstriction aux hormones vasopressines.

Il en résulte un débit insuffisant avec comme conséquence une ischémie placentaire. Cependant, ces anomalies vasculaires de la placentation sont loin d'être les seules responsables de l'insuffisance placentaire ; l'autre mécanisme est la « maladie » endothéliale qui entraînerait une cascade d'événements. La cellule endothéliale libère en excès de l'endothéline et du thromboxane, qui sont des vasoconstricteurs puissants ; ces deux facteurs augmentant la sensibilité à l'angiotensine, favorisent l'élévation des résistances vasculaires et par conséquent une hypertension artérielle. Par ailleurs, la cellule endothéliale lésée libère moins de facteurs vasodilatateurs, principalement la prostaglandine (PGI<sub>2</sub>) et le monoxyde d'azote. Une altération de l'équilibre entre ses différents facteurs entraîne non seulement une vasoconstriction vasculaire et des lésions de l'endothélium vasculaire, mais aussi une

activation de la cascade de la coagulation, une augmentation de l'agrégation plaquettaire qui est associée à un risque de microthrombi, en particulier au niveau placentaire. Ces différents événements aboutissent à une vasoconstriction, une microangiopathie et une microcoagulopathie disséminée (CIVD). Ces lésions peuvent atteindre le système nerveux central, le rein (genèse de la pré éclampsie) et le foie ; avec comme conséquence clinique la genèse du syndrome de HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzym, Low platelets*). L'anomalie de placentation et les lésions endothéliales sont à l'origine de nombreuses formes cliniques de la pathologie gravidique dont le retard de croissance intra-utérin n'est qu'un aspect. Enfin, les différents mécanismes sont loin d'être élucidés et de nombreuses voies de recherche sont en cours.

*b) Mécanismes entraînant le défaut de la croissance fœtale dans l'insuffisance utéroplacentaire*

La croissance fœtale normale est en partie liée à l'apport par la mère au fœtus de substrats nutritionnels et d'oxygène et à l'excrétion par le fœtus du dioxyde de carbone et des métabolites produits par son organisme. Ces échanges sont conditionnés par le placenta, ainsi que par les circulations utérines et ombilicales. Tout facteur interrompant brutalement la circulation utéroplacentaire entraîne une hypoxie fœtale. Une réduction chronique des échanges utéroplacentaires entraîne non seulement une réduction de l'apport en oxygène, mais également une réduction de la disponibilité en glucose et en réserve de glycogène, ainsi qu'une réduction du ratio fœto-maternel d'acides aminés essentiels. Les conséquences sont une diminution, voire un arrêt de la croissance fœtale, une réduction de l'activité fœtale et une redistribution vasculaire vers les organes nobles (le cœur, le cerveau et les glandes surrénales)<sup>86</sup>. Enfin, l'hypoxie fœtale et l'hypoglycémie pourraient entraîner une diminution de la sécrétion de l'insuline qui est une hormone de croissance, ou bien une augmentation des facteurs inhibiteurs de l'action de l'insuline et de l'IGF-2.

## II.1.2. Étiologies des anomalies de la croissance

La croissance fœtale normale dépend de facteurs maternels, fœtaux et placentaires et de facteurs externes qui s'allient à un potentiel intrinsèque vraisemblablement préétabli génétiquement. Les étiologies du RCIU ou les problèmes de croissance sont nombreuses. Une synthèse des différentes étiologies est présentée dans le tableau ci-dessous <sup>84,87</sup>.

**Tableau 2.1 - Les étiologies du retard de croissance intra-utérin**

Causes maternelles		Causes placentaires et cordonales :	Causes fœtales	Idiopathique
<i>Terrain prédisposant</i>	<i>Pathologies maternelles</i>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge maternel &lt;20ans ou &gt;35ans</li> <li>- Primiparité</li> <li>- Niveau socio-économique défavorisé, altitude</li> <li>- Stress, pénibilité au travail</li> <li>- Antécédents de RCIU</li> <li>- Faible poids de naissance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malnutrition maternelle chronique, faible gain pondéral pendant la grossesse</li> <li>- Maladies maternelles chroniques : HTA, diabète et complication vasculaire, lupus érythémateux disséminé (LED), néphropathies chroniques, thrombophilies avérées, pathologies digestives et intestinales chroniques</li> <li>- Hypoxie chronique : cardiopathies, anémie ou polyglobulie (hémoglobinopathies), pathologies respiratoires chroniques</li> <li>- Malformations : utérine, fibrome</li> <li>- Intoxications : tabac, substances addictives, toxiques, médicaments : bêtabloquants, corticoïdes, immunosuppresseurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trouble de la placentation avec une mauvaise invasion trophoblastique</li> <li>- Insuffisance utéroplacentaire, pathologies vasculaires gravidiques : pré-éclampsie, éclampsie HELLP</li> <li>- Hémangiome, chorangiome placentaire</li> <li>- Anomalie chromosomique (mosaïque) confinée au placenta : trisomie du chromosome 16 confinée au placenta</li> <li>- Anomalies du cordon: artère ombilicale unique, insertion vélamenteuse.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalies chromosomiques :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>*Aneuploïdies, triploïdies : trisomies 13, 18, 21</li> <li>*Anomalies chromosomiques de structure : délétions (syndrome de Prader-Willi, syndrome de cri du chat, syndrome de Wolf-Hirschhorn, etc...)</li> <li>*Mosaïques confinées au placenta : trisomie 16</li> <li>*Disomies uniparentales</li> </ul> </li> <li>-Syndromes malformatifs : syndrome de Smith-Lemli-Opitz, syndrome de Cornelia de Lange, syndrome de Silver Russell, etc...</li> <li>-Maladies osseuses constitutionnelles</li> <li>-Infections congénitales : toxoplasmose, cytomégalovirus, rubéole, paludisme, etc...</li> <li>-Grossesses multiples</li> </ul>	Retard de croissance intra-utérine sans cause identifiée

Le bilan étiologique comprend toujours un examen clinique détaillé avec les différentes mensurations qui peut, dans certains cas, nous orienter vers des étiologies plus spécifiques et guider les explorations complémentaires à faire ou à compléter lorsque des investigations ont été réalisées en anténatal<sup>84</sup>.

## II.2 Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) : définition et méthodes de mesure

### II.2.1. Terminologie et définitions

Il n'existe pas de définition consensuelle du RCIU. Sa définition en fonction de l'étiologie est difficile, puisque dans un grand nombre de cas, le faible poids est isolé et son origine reste mal connue. Ainsi, l'auxologie périnatale repose donc principalement sur des références de poids mesuré à la naissance et estimé chez le fœtus, qui permettent de déterminer ce qu'est un poids normal à un âge gestationnel donné et donc d'identifier le défaut de poids selon cette norme. Cependant, le défaut de poids étant un continuum, il est difficile de choisir un seuil unique. Selon les disciplines et les pays, différents seuils de poids sont utilisés et exprimés en percentile ou en nombre d'écart-type. Le seuil le plus souvent retenu pour définir le RCIU est un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel d'une courbe de poids. Ce seuil se justifie en raison de l'augmentation de la morbidité et de la mortalité en dessous de ce seuil du 10<sup>ème</sup> percentile dans un grand nombre d'études<sup>88,89</sup>. Cependant, tous les enfants avec un poids inférieur à ce seuil n'auront pas un retard de croissance – il s'agit d'un groupe hétérogène au sein duquel 50 à 70 % seraient des fœtus constitutionnellement petits en bonne santé<sup>90,91</sup>.

Les Anglo-Saxons utilisent trois termes pour distinguer les notions de : « *Low Birth Weight* » (LBW), « *Small for Gestational Age* » (SGA) et « *Fetal/Intra-Uterine Growth Restriction/Retardation* » (FGR ou IUGR). En France, il n'existait pas jusqu'à très

récemment de terme équivalent à « SGA » ; les deux termes « retard de croissance intra-utérin » (*RCIU*) et « hypotrophie » étaient employés. Des recommandations pour la pratique clinique (RCP) <sup>84,92</sup> ont été élaborées en 2013 par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français ; elles ont adopté des terminologies nouvelles avec des définitions précises. Elles préconisent également que le terme « hypotrophie fœtale » soit abandonné. Le tableau 2.2 présente les différentes terminologies et définitions du faible poids fœtal ou à la naissance selon les sociétés savantes anglaises, américaines et françaises d'après les nouvelles recommandations publiées en 2013 <sup>84,87,93</sup>.

**Tableau 2.2 Terminologies et définitions selon les sociétés savantes anglaise, américaine et française** <sup>84,94,95</sup>

Terminologie	Définitions		Terminologie	Définitions
	Royal College of Obstetrics and Gynaecology (RCOG) 2013	American Congress of Obstetrics and Gynecology (ACOG) 2013	Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) 2013	
<i>Low Birth Weight (LBW)</i>	Nouveau-né avec un poids de naissance < 2500 g, quel que soit l'âge gestationnel	Nouveau-né avec un poids de naissance < 2500 g, quel que soit l'âge gestationnel	Nouveau-né de faible poids de naissance	Nouveau-né avec poids un de naissance < 2500 g, quel que soit l'âge gestationnel
<i>Small for Gestational Age (SGA)</i>	Fœtus ou nouveau-né avec estimation de poids fœtal ou poids de naissance inférieur au 10 <sup>ème</sup> percentile	Nouveau-né avec un poids de naissance inférieur au 10 <sup>ème</sup> percentile	Petit poids pour l'âge gestationnel (PAG)	Fœtus ou nouveau-né avec estimation de poids fœtal ou poids de naissance inférieur au 10 <sup>ème</sup> percentile
<i>Fetal/Intra-Uterine Growth Restriction/Retardation (FGR ou IUGR)</i>	Fœtus ou nouveau-né SGA dans la majorité des cas avec des arguments en faveur d'un mécanisme pathologique (infléchissement ou arrêt de croissance, anomalies du bien-être fœtal)	Fœtus avec un poids fœtal estimé inférieur au 10 <sup>ème</sup> percentile	Retard de croissance intra-utérin (RCIU)	Fœtus ou nouveau-né SGA dans la majorité des cas avec des arguments en faveur d'un mécanisme pathologique (infléchissement ou arrêt de croissance, anomalies du bien-être fœtal)

Faible poids de naissance/Low Birth Weight : ce terme correspond aux enfants de faible poids de naissance (<2500 g) quel que soit leur âge gestationnel. L'utilisation de ce terme est indépendante du choix d'une courbe de référence. Cette terminologie était définie par l'OMS dans les années 70. Les Anglo-Saxons y distinguent deux sous-groupes : les *very low birth weight* (VLBW) qui sont les enfants de moins de 1500 g et les *extremely low birth weight* (ELBW) qui sont les enfants de moins de 1000 g. La définition basée sur le poids de naissance inclut les enfants prématurés avec et sans retard de croissance intra-utérin, ainsi que les enfants à terme avec des RCIU.

Petits poids pour l'âge gestationnel (PAG)/Small for Gestational Age (SGA) : le SGA est défini par un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile d'une courbe de référence. Cette définition est valable, quelle que soit l'origine de ce faible poids. Le SGA n'est pas synonyme d'une restriction de la croissance, mais permet d'identifier un groupe d'enfants à plus haut risque de problèmes de croissance et d'issues défavorables.

Pour les Français et les Anglais, le terme de « SGA » peut s'appliquer au poids de naissance du nouveau-né et à l'estimation du poids du fœtus. Par contre, les Américains réservent l'utilisation du terme « SGA » pour identifier les enfants ayant un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile après la naissance (période post-natale). Ils utilisent le terme « *fetal growth restriction* » (*FGR*) pour identifier les fœtus dont l'estimation du poids fœtal est inférieure au 10<sup>ème</sup> percentile (période anténatale). Ces deux notions se distinguent par un critère chronologique et ceci indépendamment du mécanisme lié au faible poids. En d'autres termes, un même enfant va être successivement *FGR*, puis *SGA*. Cette différence illustre la confusion autour des définitions du RCIU et la difficulté pour établir un vocabulaire commun. Pour notre travail, nous avons retenu la terminologie et les définitions proposées par les Français et les Anglais.

RCIU « Fetal / Intra-Uterine Growth Restriction / Retardation » (FGR ou IUGR) : la restriction de la croissance fœtale (FGR ou IUGR) est définie par l'incapacité du fœtus à atteindre une croissance potentielle déterminée génétiquement en raison de diverses causes, ce qui amène à une déviation ou un infléchissement de la trajectoire attendue de la croissance aboutissant à un défaut de poids <sup>96</sup>. Cette notion de la restriction de croissance s'appuie sur l'observation, à partir de plusieurs mesures échographiques, d'une cassure ou un arrêt de croissance, associés parfois à une altération du bien-être fœtal (anomalies du Doppler, oligoamnios). À noter qu'il n'y a pas de distinction entre « Retardation » et « Restriction » qui sont tous les deux utilisés dans les différents travaux scientifiques. Cependant, le terme « Restriction » semble être le plus fréquemment utilisé actuellement. Selon les dernières recommandations du CNOGF, l'utilisation du terme « RCIU » est approprié en cas de présence de retard de croissance évident touchant le fœtus, le placenta et le liquide amniotique; cependant, quand le diagnostic est basé sur le faible poids à la naissance, l'utilisation du terme restriction de la croissance fœtale « RCF » est mieux appropriée <sup>84</sup>.

La Figure 2.1 illustre la distinction entre les notions de PAG et de RCIU telle qu'elles sont définies par les recommandations françaises et anglaises. Ce graphique illustre également qu'un fœtus avec une restriction de croissance peut avoir un poids au-dessus du 10<sup>ème</sup> percentile c'est-à-dire, ne pas être PAG <sup>94,97</sup>.

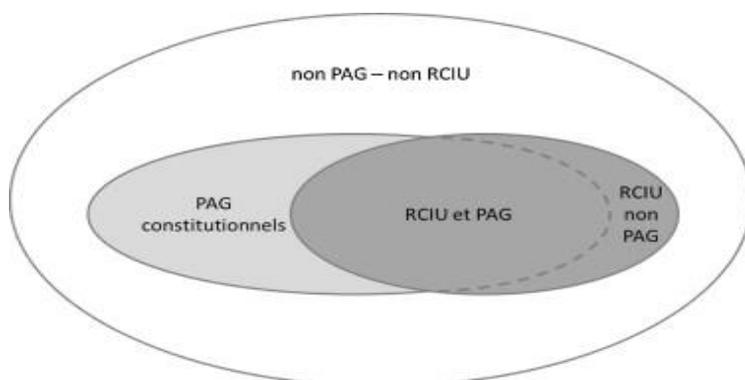


Figure 2.1 Recoupement entre PAG et RCIU <sup>94</sup>

## II.2.2 Les courbes de référence : le concept de norme de poids

L'identification d'un défaut de croissance nécessite de disposer des normes de poids pour décrire la croissance, puis de préciser le seuil en dessous duquel le faible poids est considéré comme étant anormal.

Historiquement, la définition du poids normal s'est appuyée sur l'observation des poids de naissance, qui s'est traduite par la description de la distribution des valeurs de poids par âge gestationnel. Selon le concept purement statistique, la moyenne de poids observée par âge gestationnel dans la population s'est imposée comme la norme. Sous l'hypothèse d'une distribution normale du poids par âge gestationnel, la moyenne est fréquemment remplacée par le 50<sup>ème</sup> percentile. La dispersion des valeurs de poids autour de la moyenne a permis de décrire les seuils du poids correspondants aux différents percentiles. La déviation standard est utilisée pour définir les poids seuils correspondants aux percentiles.

Le choix d'un seuil de poids doit tenir compte du type de courbe utilisé et de la population sélectionnée dans cette référence. Il dépend également de la population à laquelle on veut appliquer cette courbe. Le plus souvent, le seuil du 10<sup>ème</sup> percentile du poids pour l'âge gestationnel est utilisé.

Dès 1967, *Battaglia et Lubchenco* ont recommandé l'utilisation du 10<sup>ème</sup> percentile à chaque âge gestationnel comme seuil approprié compte tenu de son association à la morbidité et la mortalité périnatale<sup>89,98,99</sup>. Mais selon l'objectif retenu, les 15<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> percentiles sont recommandés par d'autres auteurs<sup>100,101</sup>. L'écart au poids moyen peut également être exprimé en nombre de déviations standards, et le seuil de 2 déviations standards est fréquemment retenu<sup>102</sup>. Le RCIU sévère est défini comme un poids de naissance inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile ou au moins deux déviations standards (2,5<sup>ème</sup> percentile). Chez les enfants à terme, certaines

études considéraient que le 3<sup>ème</sup> percentile semblait être le seuil le plus approprié en dessous duquel une augmentation du risque de morbi-mortalité est observée<sup>28,101,103</sup>.

Il est aussi possible d'étudier le défaut de poids en utilisant une variable continue permettant de refléter un « effet dose » entre poids et morbidité. Les recommandations de l'OMS sur la construction de courbes de poids de naissance encouragent l'utilisation du *Z-score* depuis leur parution en 1978<sup>104</sup>.

Le *Z-score* qui est égal au rapport de la différence entre poids de naissance et poids moyen pour l'âge gestationnel sur la déviation standard correspondante. Il traduit en pratique de combien s'écarte le poids de naissance de la moyenne, si on exprime cette différence en nombre de déviations standards. Il se distribue de manière symétrique autour de valeur zéro. Il a l'avantage d'intégrer dans une seule valeur la mesure réalisée, la moyenne et la déviation standard. Il est possible de convertir le *Z-score* en percentile exact et inversement. Le 10<sup>ème</sup> percentile correspond à un *Z-score* de -1,28 déviation standard et le 90<sup>ème</sup> percentile à +1,28 déviation standard. L'utilisation du *Z-score* est conditionnée par la distribution des valeurs de poids par âge gestationnel, qui doit être proche d'une distribution normale : moyenne et médiane se superposent dans ce cas, et la distribution des valeurs de poids est symétrique de part et d'autre.

Le « *birth weight ratio* » (*BWR*) ou le rapport de poids est un autre paramètre quantitatif utilisé, qui correspond au rapport entre poids de naissance et poids moyen pour l'âge gestationnel. Ce ratio permet également de traduire l'écart relatif entre la mesure et le poids moyen, mais ne donne pas d'information sur la distribution des valeurs de poids par âge gestationnel. Ces mesures quantitatives sont fréquemment reconverties en données qualitatives. Un même *BWR* peut être attribué à deux nouveau-nés se trouvant pourtant à des percentiles de poids et *Z-score* différents, si le coefficient de variation (qui est le rapport de la

déviations standard sur la moyenne) n'est pas constant. Récemment, le BWR individualisé a été proposé : il consiste au ratio du poids observé sur le poids prédit selon les courbes ajustées individuelles de poids fœtal. Ces courbes adoptant une distribution constante (coefficient de variation stable) pour tout âge gestationnel, le BWR est plus facilement utilisable<sup>105,106</sup>. Certains auteurs ont utilisé cette approche quantitative pour construire une courbe de croissance conditionnée par un potentiel individuel de la croissance.

### **Courbes de croissance conditionnelle**

Le principe de ces courbes est de considérer que chaque fœtus dispose d'un potentiel de croissance spécifique. La prédiction individuelle de la croissance attendue est obtenue par extrapolation de la croissance observée en début de grossesse. Différentes approches ont été proposées, incluant la vitesse de croissance à partir du gain moyen de poids par jour<sup>107</sup>, le calcul de la différence de Z-scores entre 2 points<sup>108</sup> ou la comparaison entre poids observé et poids prédit à partir d'un poids observé en début de grossesse<sup>109</sup>. L'approche la plus développée consiste, en fonction du percentile observé à un âge gestationnel donné, à prédire le poids attendu au même percentile à un terme ultérieur.

Peu de travaux sont disponibles dans la littérature sur leur utilisation pour surveiller la croissance fœtale. Une étude canadienne a comparé les courbes de poids de naissance et les percentiles conditionnels. Elle a trouvé que l'association entre RCIU et le morbi-mortalité périnatale est meilleure avec les courbes de poids de naissance<sup>110</sup>. Une autre étude d'*Owen et al.*, utilisant les Z-scores conventionnels et conditionnels pour prédire l'index pondéral, trouvait que les résultats entre les deux courbes n'étaient pas différents<sup>111</sup>. *Iraola et al.* ont comparé la sensibilité entre les courbes conditionnelles et les courbes individualisées pour prédire les césariennes en urgence, l'acidose ou l'hospitalisation néonatale. Ils ont trouvé que la spécificité entre les deux courbes était semblable, en revanche, la sensibilité des courbes individualisées était meilleure<sup>112</sup>. Cette approche est intéressante pour suivre la vitesse de la

croissance fœtale, mais son application sur le plan pratique est difficile à mettre en place, puisqu'elle nécessite d'avoir au moins deux valeurs de poids fœtal pour pouvoir étudier le potentiel de croissance, mais ne permet pas d'identifier un RCIU sur une seule valeur de poids.

### **II.2.3 Les courbes de poids de naissance**

Depuis les années 50, un grand nombre de courbes de poids de naissance ont fait leur apparition dans la littérature. Certaines références dataient de plusieurs dizaines d'années et ne sont plus pertinentes compte tenu de l'évolution des caractéristiques anthropométriques des populations, des méthodes utilisées pour dater les grossesses et de l'amélioration dans les méthodes statistiques de la construction d'une courbe de croissance depuis les recommandations de l'OMS <sup>113</sup>. Beaucoup de ces courbes sont basées sur des séries hospitalières qui présentaient des biais de sélection liés à la population étudiée et aux caractéristiques socio-démographiques, mais aussi à la spécificité des différents centres hospitaliers et de leurs recrutements. Les courbes les plus anciennes regroupent souvent les garçons et les filles, tandis que les plus récentes multiplient les paramètres de spécification du poids, donnant des références incluant la parité ou l'ethnie. Plusieurs facteurs peuvent expliquer les différences observées entre les différentes courbes de croissance, qui influencent la construction des courbes de référence et par conséquent la définition du RCIU.

#### **Validation des données sur l'âge gestationnel et le poids**

Au fil des années, l'échographie obstétricale a remplacé l'utilisation de la date des dernières règles pour dater la grossesse. D'une courbe de poids de naissance à l'autre, la datation est tantôt basée sur la date des dernières règles seule (DDR) <sup>114,115</sup>, ou associée à la clinique <sup>116</sup>, tantôt échographique seule <sup>117</sup>, tantôt mixte <sup>118</sup>. Le retentissement de l'utilisation de l'une ou l'autre de ces méthodes n'est pas négligeable. Lorsque la date des dernières règles est utilisée,

la mesure de l'âge gestationnel pourrait être sous ou surestimé. La date des dernières règles peut néanmoins donner une estimation correcte du terme lorsqu'elle est confrontée et corrigée par l'examen clinique<sup>119</sup>. Certains auteurs utilisaient le score de *Dubowitz et al.* pour vérifier le terme à la naissance en appréciant la maturité du nouveau-né<sup>120</sup>, mais cette approche n'est plus d'actualité.

Pour la datation échographique, *Mongelli et al.*<sup>121</sup> ont démontré que la datation échographique avait une meilleure valeur prédictive de la date d'accouchement chez les enfants à terme que l'association échographie-date des dernières règles ou la date des dernières règles seule. Des études américaines comparant l'âge gestationnel basé sur la DDR *versus* l'estimation clinique, qui prend en compte des mesures échographiques, ont montré qu'il y a beaucoup plus d'aberrations poids/âge gestationnel en cas d'utilisation des DDR. L'utilisation systématique des échographies pour dater les grossesses est ainsi un critère de qualité important dans le choix des références. La validation de la cohérence des poids pour l'âge gestationnel en est un autre. Plusieurs raisons sont à l'origine des aberrations entre l'âge gestationnel et le poids de naissance: il s'agit d'erreurs humaines de saisie qui sont indépendantes du poids et de l'âge gestationnel ; ou bien d'authentiques erreurs de datation de la grossesse qui sont plus fréquentes dans le cas des références anciennes. Selon l'âge gestationnel, les erreurs ont des conséquences différentes. Des erreurs classant des enfants à terme parmi les prématurés ont un impact important en raison du faible effectif des prématurés et conduisent à surestimer le 90<sup>ème</sup> percentile<sup>122</sup>. Après le terme, il existe parfois un infléchissement de la courbe, surtout avec les courbes anciennes, lié à une surestimation du terme des nouveau-nés<sup>102,123</sup>. Cette diminution du poids post-terme n'a pas d'explication physiologique, et les courbes échographiques ne confirment pas cette tendance<sup>124,125</sup>.

Plusieurs méthodes statistiques sont proposées dans la littérature pour tester la normalité de distribution du poids par âge gestationnel, éliminer les données aberrantes ou les corriger

<sup>126,127</sup>. Par exemple, *Kramer et al.* Proposaient trois types de valeurs dans leur courbe de poids de naissance à partir du registre canadien: « *crude* » (brutes), « *corrected* » (corrigés) et « *smoothed* » (lissées) <sup>128</sup>. Ce traitement des données explique le fait que la proportion des enfants en dessous du 10<sup>ème</sup> percentile s'écarte modérément de 10%.

### La sélection de la population

Certaines courbes de croissance ont été réalisées en population <sup>114,116,129,130</sup> et d'autres sur des échantillons non représentatifs de la population générale <sup>102,115,118,131,132</sup>. Les variations importantes constatées dans un même pays illustrent les conséquences du choix des échantillons en raison des facteurs méthodologiques et des caractéristiques des populations sélectionnées <sup>117,123</sup>. Par exemple, en France, la courbe de poids de naissance élaborée dans les Yvelines à partir de 58934 naissances uniques de 2002 à 2005 rapporte des poids moyens à 40 semaines chez les filles et les garçons respectivement de 3267g et 3395g <sup>133</sup>, soit environ 50g et 75g de moins que dans la courbe faite en Bourgogne (3321g et 3468g)<sup>134</sup> ou par l'AUDIPOG (Association des utilisateurs de dossier informatisé en pédiatrie, obstétrique, et gynécologie) (3326g et 3464g respectivement)<sup>118</sup>. Dans l'enquête nationale périnatale de 2010, les filles et les garçons pesaient à 40SA respectivement 3379g et 3512g.

Les critères d'inclusion dans l'échantillon utilisé pour la production des références ont un impact sur les références. Un échantillon exhaustif permet de construire une courbe « *descriptive* » ou « *références* » de l'ensemble des poids observés incluant des pathologies maternelles et fœtales affectant la population. Les courbes anthropométriques néonatales actuelles sont majoritairement (à 80 %) des courbes de « *références* », car elles se contentent d'exclure les mort-nés et ceux porteurs de malformations congénitales. Ces courbes témoignent de la distribution des poids de naissance à chaque âge gestationnel, ce qui permet de faire une évaluation auxologique des nouveau-nés à la naissance. Elles ne permettent pas

d'évaluer la vitesse de croissance fœtale pendant la gestation en particulier chez les prématurés.

Mais certaines courbes publiées ont sélectionné un échantillon représentatif des nouveau-nés « en bonne santé » (exclusion des mort-nés, des malformations congénitales, parfois des pathologies maternelles, comme les pathologies vasculaires, le diabète, le chorioamniotite, l'obésité...ou le tabagisme maternel) de croissance supposée optimale. Ces références peuvent être qualifiées de « *normatives* » ou « *standards* »<sup>135,136</sup>. Dans ce deuxième cas, l'exclusion des pathologies rend la population d'enfants plus homogène et la dispersion des poids plus faible (déviations standard moindres) ; la valeur du poids par âge gestationnel est plus élevée sur ces courbes par rapport à celle sur les courbes en population générale, de même que la proportion du RCIU identifiée.

Cependant, la distinction entre les courbes « *références* » et « *standards* » n'est pas si schématique dans la pratique courante, car ces courbes proposent d'exclure plusieurs éléments pour le poids des naissances vivantes d'exclure. *Bertino et al.*<sup>136</sup> ont récemment noté que 80% des courbes de poids de naissance excluaient les mort-nés et les malformations congénitales ; environ deux tiers sont spécifiques du sexe et se limitent aux grossesses uniques ; quelques-unes sont spécifiques de la parité. De plus, l'âge gestationnel a été déterminé, dans 80 % des courbes, par la date des dernières règles et seulement quatre de ces courbes prennent en compte la détermination échographique de l'âge gestationnel. Tout cela explique la difficulté méthodologique à comparer ces courbes entre elles.

### **Variation entre les pays et au cours du temps**

Il existe d'importantes disparités du poids de naissance moyen à 40 semaines d'un pays à l'autre, mais aussi d'une période à une autre dans des échantillons différents issus d'un même pays. Globalement, on constate une tendance à l'augmentation du poids de naissance au cours

des décennies, et il existe des variations importantes de cette augmentation d'un pays à l'autre. Dans certains cas, cette variation est observée par les différences entre les populations sélectionnées d'une étude à l'autre dans un même pays.

La première courbe de poids de naissance publiée a été réalisée par *Lubchenco et al.* en 1963 à Denver aux États-Unis à partir des observations de poids de naissance faites sur 5635 nouveau-nés issus de familles défavorisées. La particularité de cette population venait de l'altitude particulièrement élevée de Denver à 1609 mètres pouvant induire des situations d'hypoxie relative <sup>131</sup>. Le poids moyen dans ce travail était de 270g plus bas qu'à celui retrouvé avec *Alexander et al.* en 1970 <sup>114</sup>.

Entre pays ou populations, les travaux réalisés par l'*International Collaborative Effort (ICE) on Birth Weight*, ainsi que l'étude EURONATAL (incluant sept pays européens : Belgique, Danemark, Écosse, Finlande, Norvège, Pays-Bas et Suède) ont montré que les écarts de poids de naissance étaient parfois considérables <sup>137,138</sup>. *Hemming et al.* <sup>139</sup> ont analysé dix courbes de poids de naissance en Europe et ont trouvé que les différences de poids de naissance à terme atteignaient 325g chez les garçons et 295g chez les filles. Un poids de naissance de 2500g correspondait au 10<sup>ème</sup> percentile à 37SA pour les références canadiennes <sup>130</sup> et américaines <sup>114</sup>, mais représentait le 13<sup>ème</sup> percentile des garçons et le 22<sup>ème</sup> percentile des filles pour les courbes françaises de l'Association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie (AUDIPOG) <sup>140</sup>. L'étude EURONATAL montrait que le poids moyen optimal par population, défini comme celui associé à la plus faible mortalité périnatale, était variable. Elle soulignait l'importance de développer des références de poids de naissance spécifiques à chaque pays <sup>137,138</sup>.

La description des poids de naissance au cours des décennies montre que le poids moyen des nouveau-nés à terme a augmenté de 50 à 100g en une vingtaine d'années dans certains pays européens (Finlande <sup>141</sup>, Royaume-Uni <sup>142</sup>, Norvège <sup>143</sup>), au Canada <sup>129</sup> ou en Inde <sup>144</sup>. En

France, d'après les Enquêtes nationales périnatales de 1981 à 1995, il a été constaté une augmentation du poids des garçons de 3459 à 3510g et des filles de 3313g à 3361g à 40SA<sup>145</sup>. Les dernières données de cette enquête conduite en 2010<sup>3</sup> permettaient d'observer une moindre augmentation du poids à la naissance avec un poids moyen à 40SA pour les filles de 3379g et pour les garçons de 3512g. Cette évolution pourrait s'expliquer dans certains pays par l'augmentation de l'indice de masse corporelle en début de grossesse et de la prise de poids en cours de grossesse, ainsi que par la diminution du tabagisme maternel<sup>146,147</sup>.

En conclusion, étant donné les différences de poids de naissance entre pays, il semble essentiel de choisir une courbe adaptée à la population étudiée.

#### II.2.4 Courbes intra-utérines *versus* courbes de poids de naissance

Pour la surveillance échographique de la croissance fœtale, les obstétriciens disposent de diverses formules d'estimation du poids fœtal qu'ils appliquent à la biométrie pour calculer le poids *in utero*. Ces courbes sont utilisées pour surveiller la croissance *in utero* pendant la grossesse, mais leur utilisation en population pour l'étude du RCIU est rare, à quelques exceptions près<sup>124</sup>. En France, deux courbes intra-utérines sont disponibles, celles de *Salomon et al.* et du Collège français d'échographie fœtale (CFEF), construites à partir de l'enregistrement en routine des mesures réalisées par des échographistes expérimentés<sup>148,149</sup>. D'autres courbes, construites à partir des populations de fœtus dans d'autres pays sont utilisées en France<sup>124,150-155</sup>, et en particulier celle d'*Hadlock*<sup>153</sup> recommandée par la Commission échographie du CNGOF pour le dépistage. Cependant, les courbes *in utero* ne fournissent pas toujours de valeurs pour les naissances après 38SA et ne différencient pas filles et garçons, ce qui limite leur utilisation pour l'évaluation post-natale ou dans les études épidémiologiques.

Les courbes de croissance *in utero* permettent une meilleure description de la croissance normale des enfants au terme précoce. Les caractéristiques des enfants nés prématurément diffèrent de ceux qui restent *in utero* en raison des nombreuses pathologies maternelles et fœtales qui sont à la fois liées au faible poids et à la naissance prématurée. L'association entre la naissance prématurée et le défaut de croissance a été montrée dans de nombreuses études<sup>73-75</sup>. Les naissances prématurées constituent ainsi un échantillon biaisé pour la description de la croissance normale des enfants avant terme. Ce biais de sélection est responsable de l'infléchissement des courbes de poids à la naissance entre 22 et 32SA (Figure 2.2)<sup>133</sup>.

Les courbes de croissance *in utero*, établies à partir de mesures échographiques, ne présentent pas la forme sigmoïde des courbes de poids de naissance (Figure 2.2). Cet aspect dû au ralentissement de croissance aux petits âges gestationnels n'est pas observé lorsque la croissance est mesurée de manière longitudinale<sup>124,125,153,156</sup>. De même, l'infléchissement observé en post-terme, surtout sur les courbes post-natales anciennes, semble dû à des erreurs de datation ou à des aberrations entre l'âge gestationnel et le poids non corrigés (comme décrit précédemment). La croissance *in utero* ne montre pas ce ralentissement post-terme<sup>157</sup>. D'un point de vue statistique, les courbes *in utero* ont montré que la déviation standard du poids estimé fœtal était constante, quel que soit l'âge gestationnel ; le coefficient de variation (égal au rapport de la déviation standard sur la moyenne pour l'âge gestationnel) permettant d'évaluer la précision des résultats varie de 11 % à 13 %. En revanche, avec les courbes de poids de naissance, la variabilité de ce coefficient est plutôt de 20 % à 30 % pour les naissances prématurées, en raison de l'hétérogénéité de cette population et des faibles effectifs aux âges gestationnels précoces dans les différentes courbes de croissance<sup>117,118,130,131</sup>.

*Ferdynus et al.* ont montré qu'on peut faire converger une courbe de poids de naissance vers une courbe *in utero* lorsqu'on exclut les nouveau-nés malades. Ils ont inclus 127584 des naissances vivantes entre 28 et 41SA en Bourgogne. Ils ont identifié des enfants PAG sur les

deux courbes de croissance (en excluant les mort-nés, les grossesses multiples et les anomalies chromosomiques) : une courbe issue de la population globale et une courbe incluant des enfants issues des grossesses normales sans aucune pathologie maternelle. Le taux de PAG à 32SA était de 10 % et de 22 %<sup>134</sup> respectivement.

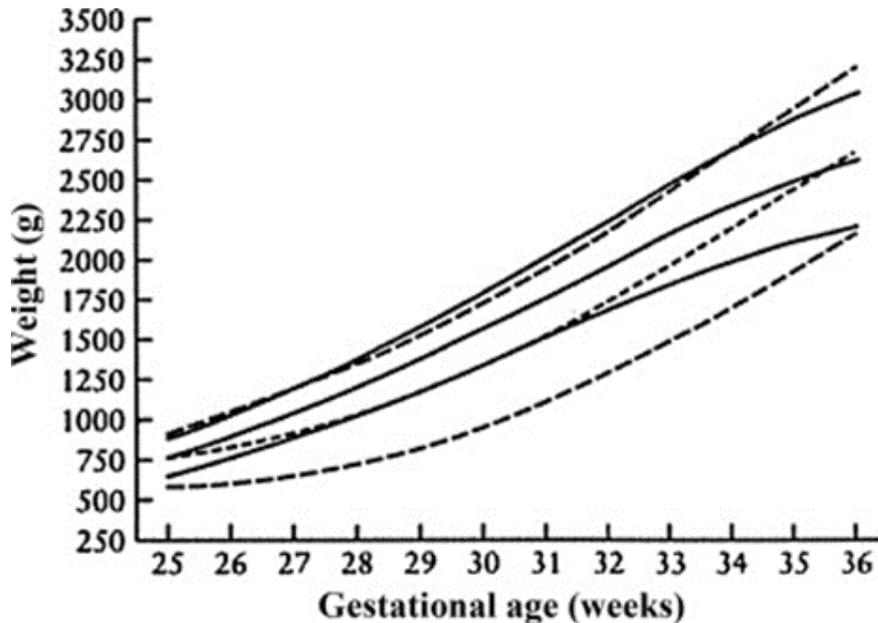


Figure 2.2 Comparaison entre courbe de poids fœtaux estimés (lignes pleines), et courbe de poids de naissance de référence (lignes pointillées) dans une population française de 18959 fœtus (10<sup>ème</sup>, 50<sup>ème</sup>, et 90<sup>ème</sup> percentiles).<sup>133</sup>

## II.2.5 Courbes Customisées ou individualisées

Certains facteurs peuvent avoir une influence sur le poids fœtal dont seuls ceux ayant un effet physiologique sur la croissance doivent être pris en compte pour définir le caractère normal ou anormal de la croissance. La nature physiologique de cette influence peut être évaluée en étudiant les relations entre le facteur étudié, le poids et l'issue, en particulier la mortalité périnatale. Il a été observé qu'un faible poids n'était pas systématiquement associé à une augmentation du risque de décès périnatal. Dans une étude suédoise en population réalisée en

1998, *Cnattingius et al.* ont montré que le faible poids (*Birth weight ratio*  $\leq 0,75$ ) des femmes de petite taille n'entraînait pas un excès de mortalité périnatale <sup>158</sup>.

Dès la fin des années 1990, plusieurs auteurs vont étudier les paramètres maternels individuels dont le rôle physiologique a été recherché à partir des analyses multivariées réalisées en population sur le poids de naissance <sup>128,159</sup> et les estimations de poids fœtal <sup>160</sup>. D'autres travaux plus récents ont été réalisés en France et dans d'autres pays européens et en Australie, sur des échantillons des naissances vivantes à terme, de manière à se rapprocher d'une population d'enfants de croissance supposée « normale » <sup>161-166</sup>. Leurs résultats concordent à retenir la taille maternelle et le poids en début de grossesse, la parité, l'ethnie et le sexe du nouveau-né comme facteurs physiologiques de la croissance fœtale.

Néanmoins, des interrogations ont vu le jour concernant certains facteurs. Par exemple, concernant la parité, tenir compte de ce facteur dans les modèles ajustés de croissance revient à considérer qu'il est physiologique que les primipares aient des enfants de poids plus faible que les multipares, au risque de méconnaître un enfant avec un RCIU chez une primipare avec une pré-éclampsie <sup>167</sup>. De même ajuster le poids sur l'ethnie est discutable dans la mesure où elle, est en partie, prise en compte par la taille et le poids de la mère, mais également par d'autres facteurs de risque potentiellement associés au petit poids d'origine ethnique, comme les facteurs socio-économiques défavorables, le diabète et les comportements alimentaires <sup>168</sup>.

Au début des années 90, *Jason Gardosi* <sup>169</sup> au Royaume-Uni a proposé une définition de la croissance ajustée sur des paramètres individuels. Cette alternative est intéressante, car elle propose une solution qui abolit le concept de normalité en population et privilège celui d'un potentiel individuel. À partir de l'analyse des facteurs associés au poids de naissance dans un échantillon représentatif de naissances à terme, les facteurs retenus dans son modèle de la régression multiple sont : la taille et le poids de la mère au début de la grossesse, sa parité, son

ethnie, ainsi que le sexe du fœtus et l'âge gestationnel en jours pour construire pour chaque enfant une courbe ajustée individuelle de poids fœtal <sup>162</sup>.

Certains auteurs ont soulevé quelques incertitudes quant à ces courbes individualisées. D'une part, la formule de proportionnalité d'*Hadlock* suppose que l'effet des facteurs constitutionnels maternels et fœtaux soit constant durant la grossesse, ce qui n'est pas démontré. D'autre part, la notion des facteurs physiologiques qui influencent la croissance fœtale peut être remise en question. La critique adressée au modèle par l'équipe canadienne d'*Hutcheon* et *Platt* était que le rôle des caractéristiques maternelles (taille, poids, parité) est probablement marginal par rapport à celui de l'âge gestationnel et du sexe, et que l'ajustement sur ces facteurs améliore très faiblement la prédiction de la morbi-mortalité associée au RCIU<sup>170</sup>.

Ces courbes, initialement développées au Royaume-Uni <sup>162</sup>, ont été adaptées aux populations de différents pays comme la France <sup>161</sup>, la Nouvelle-Zélande, l'Australie, l'Espagne, la Suède, les États-Unis et l'Irlande. Le modèle français a été élaboré initialement à partir des données de l'Enquête nationale périnatale de 1998 <sup>161</sup>, mises à jour récemment avec les données de la même enquête conduite en 2010 <sup>3</sup>. Dans le modèle français, l'origine ethnique n'est pas prise en compte, faute de disponibilité de cette information. Le rôle des différents paramètres d'ajustement est assez constant entre les 8 modèles publiés jusqu'à présent dans différents pays. Cet ajustement permet d'expliquer 20 à 30 % des variations du poids de naissance à terme. Le facteur prépondérant est le sexe fœtal.

### II.2.6 Le choix des références chez les prématurés

La différence entre les courbes de poids à la naissance, courbes de poids après exclusion des pathologies et courbes *in utero* porte sur les seuils croissants de poids retenus aux petits âges

gestationnels, du fait de l'association entre le RCIU et les naissances prématurées. Cet effet de l'âge gestationnel est omniprésent dans les comparaisons réalisées entre les courbes *in utero* et de poids de naissance<sup>94</sup>. Quand les courbes de référence sont basées sur le poids de naissance de la population d'étude, par définition les pourcentages de PAG selon l'âge gestationnel seront très proches de 10 %. Par contre, la proportion de PAG est plus élevée lorsqu'est utilisée une courbe de croissance fœtale ou une courbe construite après exclusion des grossesses pathologiques. En Suède, *Marsal et al.* ont reporté les poids de 8663 enfants nés entre 25 et 30 semaines sur une courbe de croissance construite à partir de l'observation longitudinale de fœtus *in utero* : ils ont montré que la proportion d'enfants de petit poids de naissance (inférieur à 2 déviations standard) était de 32 %. Les courbes intra-utérines modélisées développées récemment pour la population de naissances en France identifiaient 22,2 % des naissances prématurées comme PAG. Chez les grands prématurés uniques nés vivants (<32SA), les taux de PAG au 10<sup>ème</sup> percentile est de 33,3 %<sup>171</sup>.

Dans la région de Bourgogne, *Ferdynus et al.* ont évalué les performances des courbes de poids de naissance en population *versus* des courbes de poids de naissance d'enfants après exclusion des pathologies maternelles gravidiques à partir de 127584 naissances entre 2000 et 2006, puis de 9100 prématurés de 2000 à 2009<sup>134,172</sup>. Ce travail a montré que le taux d'enfants exclus variait de 6 % à terme à plus de 50 % avant 32 semaines d'aménorrhée. Parmi l'ensemble des enfants prématurés, le taux de PAG passait de 11 % à 17,5 % après sélection de la population, et de 11 % à 30 % chez les enfants grands prématurés. Parmi les prématurés (<32SA), les enfants avec un PAG identifié selon la courbe des enfants «en bonne santé» avaient un excès de risque de dysplasie bronchopulmonaire et d'hémorragie intraventriculaire par rapport à ceux avec un PAG identifié sur la courbe standard en population avec un OR était de 1,6 [IC95 % :1,0-2,3]<sup>134</sup>. Les risques de décès fœtaux et

néonataux étaient 2 à 3 fois plus élevés chez les enfants avec un PAG identifié sur la deuxième courbe par rapport à ceux considérés comme non PAG selon la première courbe <sup>172</sup>.

Une étude en population menée dans le registre des naissances en Suède de 1992 à 2001 a comparé l'utilisation rétrospective de courbe de poids de naissance et courbe *in utero* <sup>170</sup>. Les auteurs ont trouvé que les risques de mortinatalité et de décès néonatal des enfants PAG sur une courbe de poids de naissance étaient plus élevés avec OR est égal à 3,8 [IC95 % : 3,4-4,1] et de 3,6 [IC95 % : 3,1-4,2] respectivement. Ces risques étaient de 6,2 [IC95 % : 5,7-6,7] et de 5,9 [IC95 % : 5,1-6,8] respectivement sur une courbe *in utero*.

L'intérêt de l'utilisation des courbes individualisées chez les prématurés reste à ce jour controversé. Certains auteurs trouvent que l'association de la taille maternelle, du poids avant la grossesse, de la parité et de l'origine ethnique dans les courbes individualisées n'explique que 9 à 29 % de la variabilité du poids fœtal selon les études <sup>170,173</sup>, et que l'importance des facteurs de personnalisation pourrait être surestimée <sup>173</sup>. Certains auteurs ne trouvent aucun avantage aux courbes customisées de poids de naissance par rapport à une référence intra-utérine en termes de prédiction de mortinatalité ou de mortalité néonatale chez les enfants prématurés <sup>170</sup>.

La cohorte française d'Étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels (EPIPAGE-1) composée de prématurés nés avant 33SA, a montré qu'une référence de poids fœtal identifiait plus des enfants ayant une restriction de croissance fœtale <10<sup>ème</sup> percentile qu'une référence de poids de naissance (38 % *versus* 15 %), et avait une meilleure valeur prédictive concernant les résultats cognitifs et scolaires défavorables à l'âge de huit ans. La courbe de référence de poids fœtal individualisée avait des résultats comparables à ceux de la référence du poids fœtal standard <sup>174</sup>. Dans cette même cohorte, le pourcentage des enfants PAG nouvellement identifiés ne représentait que 6 % de l'ensemble des enfants PAG (en utilisant une définition

individualisée). Dans d'autres études, comprenant aussi des enfants nés à terme, ce pourcentage variait de 16 % à 19 % des enfants PAG nouvellement identifiés. L'intérêt de l'utilisation des références individualisées chez les enfants prématurés semble probablement limité.

### II.3. Conséquences du retard de croissance intra-utérin

Ce chapitre présente les conséquences du RCIU dans la population générale et chez les enfants à terme ou proches du terme. Les conséquences, surtout sur la mortalité et les morbidités respiratoires et neurologiques chez les grands prématurés, sont présentées dans le premier objectif de la thèse.

#### II.3.1. Conséquences du retard de croissance intra-utérin à court terme

##### a) Mortalité néonatale

Chez les nouveau-nés à terme, plusieurs études ont montré que le risque de mortalité néonatale était plus élevé chez les nouveau-nés PAG que chez les nouveau-nés eutrophes<sup>28,30</sup>. Une première étude monocentrique nord-américaine réalisée par *McIntire et al.* en 1999 a montré une augmentation d'un facteur 10 de la mortalité néonatale chez les PAG sévères (3<sup>ème</sup> percentile) par rapport aux nouveau-nés eutrophes de poids de naissance compris entre le 26<sup>ème</sup> et le 75<sup>ème</sup> percentile<sup>28</sup>. Cependant, cette différence significative n'était pas retrouvée entre les nouveau-nés eutrophes et les deux autres groupes de nouveau-nés des PAG plus modérés (4<sup>ème</sup> à 5<sup>ème</sup> percentile et 6<sup>ème</sup> à 10<sup>ème</sup> percentile). Une seconde étude de cohorte rétrospective basée sur un registre américain (*National Center for Health Statistics of the Centers for Disease Control and Prevention*) a montré dans une très large population que le risque relatif de décès en période néonatale augmentait significativement chez les nouveau-nés avec PAG<sup>30</sup>. Ainsi dans la même étude, le risque relatif (RR) ajusté du décès avant J7

était de 4,4 [IC95% : 4,1-4,6] et du décès entre J7 et J28 était de 3,3 [IC95% : 3,0-3,6] chez un nouveau-né avec PAG par rapport à un nouveau-né eutrophe. Une méta-analyse publiée récemment incluant des pays en voie de développement, montrait que le risque de mortalité chez les nouveau-nés à terme avec PAG était plus élevé avec un OR=2,4 [IC95% : 1,7-3,6]<sup>175</sup>.

**b) Risque d'anoxie périnatale et morbidité neurologique à court terme**

Les nouveau-nés PAG à terme ont un risque significativement plus élevé de mauvaise adaptation à la vie extra-utérine par rapport aux nouveau-nés eutrophes. Ainsi, l'étude rétrospective de *Ananth et al.* ont montré que le score d'Apgar < 7 à 5 minutes de vie était significativement plus élevé chez les nouveau-nés PAG : RR ajusté=2,0 [IC95% : 1,9-2,1]<sup>30</sup>. Dans l'étude de *McIntire et al.*, le risque d'asphyxie périnatale (évalué par un score d'Apgar <3 à 5 minutes) n'augmentait pas significativement qu'en cas de PAG très sévère avec un poids de naissance < 3<sup>ème</sup> percentile<sup>28</sup>. On n'observait aucune différence en cas de PAG plus modéré. Dans cette même étude, les auteurs ont trouvé que le risque de convulsions dans les 24 premières heures de vie était plus élevé chez les enfants avec un PAG sévère < 3<sup>ème</sup> percentile (taux de 0.4 %) par rapport aux nouveau-nés eutrophes avec un poids entre les 26<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles (taux de 0.1 %). Dans une étude rétrospective de cas témoins de 129 enfants, les auteurs ont montré que la proportion des nouveau-nés à terme avec PAG était significativement plus élevée chez les nouveau-nés avec une encéphalopathie anoxo-ischémique (30 % vs 2.4 %), un OR=17,6 [IC95% : 1,8-102,0]<sup>53</sup>.

L'asphyxie périnatale peut conduire à une encéphalopathie anoxo-ischémique avec paralysie ou infirmité motrice cérébrales dont l'incidence est augmentée chez le nouveau-né à terme avec un PAG<sup>27,176,177</sup>. *Topp et al.* ont trouvé un risque plus élevé d'infirmité motrice cérébrale chez les enfants nés après 33SA avec un PAG<sup>178</sup>. Dans l'étude de *Jacobsson et al.*, portant sur 397 enfants, le risque relatif de paralysie cérébrale à 4 ans était 3 fois plus élevé dans le

groupe de nouveau-nés à terme avec PAG que dans le groupe contrôle eutrophe (OR=3,0 [IC95 % : 1,9-4,7])<sup>176</sup>. L'étude européenne de *Jarvis et al.*, sur 4503 nouveau-nés de 32SA à 42SA, a retrouvé une augmentation comparable de risque (OR=3,7 ; [IC95 % : 3,2-4,3])<sup>27</sup>. L'étude d'*O'Callaghan et al.* (1741 enfants dont 547 avec paralysie cérébrale d'âge gestationnel moyen de 35SA) a confirmé que l'incidence de la paralysie cérébrale était d'autant plus élevée que le retard de croissance était sévère (PAG <3<sup>ème</sup> percentile) avec un OR=11,7 [IC95 % : 6,3-22,1]; en cas de PAG entre le 6<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> percentile avec un OR=2,1 [IC95% : 1,3-3,6]<sup>177</sup>.

### c) Morbidité respiratoire

Chez le nouveau-né à terme, l'étude de *McIntire et al.* a montré une augmentation du risque de détresse respiratoire en cas de retard de croissance très sévère < 3<sup>ème</sup> percentile<sup>28</sup>. Le risque d'intubation en salle de naissance était significativement plus élevé dans ce groupe (2,2 % *versus* 0,6 %, groupe de référence 26<sup>ème</sup>-75<sup>ème</sup> percentile,  $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas de différence en cas de PAG plus modéré<sup>28</sup>.

### d) Complications digestives

Le faible poids de naissance pour l'âge gestationnel constitue un facteur de risque de troubles digestifs pouvant évoluer vers une entérocolite ulcéro-nécrosante surtout chez les enfants prématurés. Ces troubles seraient favorisés par l'hypoxie fœtale chronique à l'origine d'une redistribution vasculaire favorisant la circulation cérébrale au détriment de la vascularisation mésentérique<sup>179</sup>. Les autres mécanismes possibles sont une diminution de la longueur du tractus intestinal, une altération des villosités et de la taille du foie<sup>180</sup>. L'incidence de l'entérocolite ulcéro-nécrosante est très faible chez les nouveau-nés à terme.

e) **Complications métaboliques**

Les principaux problèmes métaboliques observés en période néonatale sont l'hypoglycémie et l'hypocalcémie. Le risque d'hypoglycémie est majeur surtout dans les 72 premières heures de vie. Il est lié à de faibles réserves en glycogène et en lipides (peu de tissu adipeux) ce qui prive les tissus de substrats alternatifs et augmente la demande tissulaire en glucose<sup>181</sup>. En plus de stocks limités en graisses au niveau du tissu adipeux, l'oxydation des acides gras est dysfonctionnelle<sup>180</sup>. Le déficit en corps cétoniques expose particulièrement les enfants aux séquelles neurologiques de l'hypoglycémie<sup>182</sup>. Il existe un hyperinsulinisme ou une sensibilité accrue à l'insuline pouvant exacerber l'hypoglycémie<sup>180</sup>. Le risque d'hypoglycémie est majoré par la survenue conjointe d'une asphyxie périnatale, d'une hypothermie et/ou d'une polyglobulie qui augmente la consommation tissulaire en glucose.

Dans une cohorte nord-américaine de 263 nouveau-nés à terme, le risque d'hypoglycémie symptomatique était significativement plus élevé chez les nouveau-nés à terme avec un PAG < au 10<sup>ème</sup> percentile (5 % vs 1,1 %,  $p < 0,05$ )<sup>183</sup>. Une autre étude rétrospective dans une population de 86 nouveau-nés prématurés (34-36SA) retrouve une augmentation significative d'épisodes d'hypoglycémie en cas de faible poids de naissance (24 % vs 6 %;  $p = 0,047$ )<sup>184</sup>.

Les nouveau-nés prématurés avec PAG sont également exposés au risque d'hyperglycémie ou d'intolérance glucidique dans les premières semaines de vie, liée à un défaut de synthèse en insuline par immaturité pancréatique, avec une résistance à l'insuline<sup>181</sup>. Ce risque est d'autant plus élevé que la prématurité est importante et que le PAG est plus sévère.

Le faible poids de naissance est associé à un risque d'hypocalcémie ; cette dernière est parfois secondaire à l'hypophosphorémie induite par l'hypoxie chronique<sup>185</sup>. Ce risque est majoré chez l'enfant prématuré par un déficit associé en parathormone (immaturité des glandes parathyroïdes).

**f) Complications hématologiques**

L'hypoxie fœtale chronique, liée à un dysfonctionnement placentaire, est à l'origine d'une synthèse majorée d'érythropoïétine responsable de l'augmentation de la masse globale de la lignée rouge avec polyglobulie et thrombopénie <sup>186</sup>. L'incidence de la polyglobulie (hématocrite > 65 %) est significativement augmentée chez les nouveau-nés PAG (17 %) par rapport aux nouveau-nés eutrophes de même terme (5 %) <sup>187</sup>. Des désordres plaquettaires sont également rapportés chez les nouveau-nés PAG, mais le recours à une transfusion reste rare <sup>188</sup>. *Baschat et al.* ont trouvé que le risque de thrombopénie était plus élevé chez ces enfants, et il est proportionnel à l'importance des anomalies du doppler au niveau de l'artère ombilicale reflétant la sévérité du dysfonctionnement placentaire <sup>189,190</sup>.

**g) Complications infectieuses**

Le risque infectieux, secondaire à la leuconéutropénie, est associé au faible poids de naissance. Ce risque est plus important chez les prématurés. Cette susceptibilité aux infections s'explique par un déficit de l'immunité humorale (diminution de la concentration en immunoglobulines G) et cellulaire (diminution de l'index phagocytaire) et par une neutropénie. Cependant, l'utilisation du facteur de croissance granulocytaire GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*), chez les enfants prématurés avec PAG n'a pas montré son efficacité dans la prévention des septicémies secondaires <sup>191</sup>.

### **II.3.2 Conséquences du retard de croissance intra-utérin à plus long terme**

**a) Morbidité neurologique**

Plusieurs travaux ont étudié l'association entre le risque des séquelles neurologiques à plus long terme chez les enfants nés avec un PAG. Dans une petite cohorte de 66 enfants nés à terme : 33 nouveau-nés avec PAG et 33 eutrophes, nés entre 1960-1966 sans contexte

d'asphyxie périnatale ; à l'adolescence entre l'âge de 13 et 19 ans, les enfants avec PAG avaient tendance à avoir un score du développement cognitif plus faible par rapport aux enfants eutrophes, bien que ce score restait dans les limites de la normale <sup>192</sup>. Dans une cohorte historique prospective israélienne incluant 1758 enfants nés à terme entre 1970-1971, une évaluation de l'intelligence à l'âge de 17 ans a montré que les enfants ayant un retard de croissance sévère (poids de naissance <3<sup>ème</sup> percentile) avaient un score d'intelligence plus faible par rapport aux enfants eutrophes. Cette association a été retrouvée chez les filles et non pas chez les garçons avec PAG. Par contre, ces derniers avaient un risque accru des difficultés scolaires (durée de scolarité moins de 12 ans, recours à des écoles spécialisées) <sup>57</sup>. Les auteurs ont refait la même étude sur une période de 1975-1976. Ils ont trouvé que les performances cognitives étaient plus faibles chez les garçons et les filles avec un PAG <10<sup>ème</sup> percentile après ajustement sur des facteurs de confusion. En revanche, ils n'ont pas observé de retentissement sur leurs résultats scolaires <sup>193</sup>. Dans une cohorte australienne prospective incluant plus de 5000 enfants évalués à l'âge de 14 ans, les auteurs avaient observé plus de difficultés scolaires chez les enfants avec un PAG <10<sup>ème</sup> percentile, ce risque étant plus prononcé chez les enfants avec un PAG <3<sup>ème</sup> percentile. Des problèmes d'attention étaient observés chez les filles avec un retard de croissance sévère (<3<sup>ème</sup> percentile) <sup>194</sup>. Dans une large cohorte australienne plus récente incluant 2625 adolescents ayant un déficit intellectuel et 217252 normaux, nés entre 1983-1992 et vivants en 2002, les auteurs ont trouvé que la restriction de croissance sévère (poids de naissance <3<sup>ème</sup> percentile), définie par un pourcentage de poids de naissance optimal égal au poids observé sur le poids optimal customisé, était associée à un risque plus élevé du retard intellectuel minime à modéré chez les enfants à terme et chez les prématurés, après ajustement sur les facteurs sociodémographiques, avec un OR = 2,4 [IC95 % : 1,9-3,1] et OR = 1,7 [IC95 % : 1,1-2,8] respectivement ; l'impact était plus important chez les enfants nés à terme. Quant au déficit

intellectuel sévère, le risque était quatre fois plus élevé en cas de restriction de croissance sévère (<3<sup>ème</sup> percentile) chez les enfants nés à terme avec un OR = 4,8 [IC95 % : 2,6-8,8] <sup>195</sup>.

En conclusion, le retard de croissance intra-utérin semble avoir un impact négatif sur le devenir cognitif et neuro-développemental et comportemental chez les enfants nés à terme. Ce risque est plus important en cas de retard de croissance le plus sévère <3<sup>ème</sup> percentile.

### **b) Morbidités métaboliques**

À plus long terme, le RCIU est associé à un risque de développer des maladies métaboliques, le syndrome métabolique ou le « syndrome X » (hypertension artérielle, diabète de type 2 et atteinte d'autres organes comme le foie) à l'âge adulte. Ce phénomène est appelé « programmation fœtale ». Cette hypothèse a été formulée par *Barker et al.* est connue sous le nom « d'hypothèse de Barker » <sup>196</sup>. Le fœtus avec un RCIU serait programmé pour développer un phénotype « économe » avec une augmentation de la prise alimentaire, du stockage des graisses et probablement une diminution de la consommation d'énergie. Cette hypothèse a été évoquée suite à des études épidémiologiques réalisées chez des individus nés pendant l'hiver 1944-1945 aux Pays-Bas, période de grande famine, qui montraient que la privation alimentaire maternelle était associée à une diminution du poids de naissance, par une malnutrition fœtale essentiellement des acides aminés, et une diminution de la fonction et du nombre des cellules bêta au niveau du pancréas. Par conséquent, à l'âge adulte il y a une augmentation de la résistance à l'insuline, de l'obésité, et de l'hypertension artérielle <sup>196,197</sup>. *Barker et al.* ont montré une augmentation du risque de décès par pathologies coronariennes ou accident vasculaire cérébral à l'âge adulte <sup>198</sup>. La programmation fœtale pourrait se faire par des modifications épigénétiques irréversibles (méthylations, acétylations de l'ADN, modification des histones) de la chromatine modulant l'expression des gènes.

D'autres études ont montré aussi que le rattrapage staturo-pondéral rapide pendant la première année de vie pourrait être un facteur de risque supplémentaire dans la survenue de l'hypertension artérielle à l'âge adulte <sup>199,200</sup>.

Cette hypothèse de programmation fœtale et d'association entre faible poids de naissance et la survenue d'hypertension artérielle à l'âge adulte, a été remise en cause dans une méta-analyse incluant 55 études en 2000 <sup>201</sup>. Dans cette revue de la littérature, cette association n'a pas été retrouvée ; les auteurs attribuent cette discordance de résultats à des problèmes méthodologiques : ajustement inapproprié sur des facteurs confondants, accent mis sur certains résultats et prise en compte insuffisante de l'erreur aléatoire. Dans les deux cohortes suédoise (adolescents évalués à 19 ans) et néerlandaise (hommes évalués à 49 ans), les auteurs n'ont pas observé de corrélation entre RCIU et hypertension artérielle à l'âge adulte. En revanche, ils ont mis en évidence une corrélation entre prématurité et hypertension artérielle, indépendamment du poids de naissance. Une autre méta-analyse récente a été effectuée en 2013 sur 27 études, incluant des enfants nés avant 37 SA (17030) et des enfants nés à terme (295261). L'objectif était d'étudier l'association entre prématurité et risque de syndrome métabolique à l'âge adulte. Cette étude a montré que les enfants nés prématurément avaient un taux plasmatique de LDL (*low-density lipoprotein*) augmenté par rapport à celui des enfants nés à terme, entraînant un risque plus élevé d'athérosclérose et de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. La naissance prématurée était associée à un risque d'hypertension artérielle plus élevé chez les femmes. En ce qui concerne l'association entre syndrome métabolique et prématurité, les résultats ne sont pas concluants à ce jour. L'impact du faible poids de naissance sur les facteurs de risque d'hypertension artérielle à l'âge adulte n'a pas été étudié séparément ; les auteurs ont souligné la présence de biais de recrutement entre les différentes études, pouvant interférer dans l'interprétation des résultats sur le lien entre le RCIU et les différentes issues <sup>202</sup>.

## **Chapitre III : La grande prématurité**

### III. La grande prématurité

La prématurité, définie par une naissance avant 37SA, représente selon une revue systématique plus de 15 % des naissances dans le monde<sup>203</sup>. La grande prématurité est définie comme la naissance entre 22 et 32SA révolues. En France, sa fréquence a été estimée dans les différentes enquêtes nationales périnatales à 1,3 % en 1995, 1,6 % en 1998, 1,7 % en 2003 et 1,5 % en 2010<sup>1,4</sup>. Dans les études épidémiologiques nationales en population EPIPAGE (étude épidémiologique des petits âges gestationnels), ce taux était estimé à 1,3 %<sup>2</sup> en 1997 et à 1,4 % en 2011 (EPIPAGE-2)<sup>17</sup>.

#### III.1. Rappel historique de la grande prématurité

Les français ont été les pionniers dans le domaine de la médecine néonatale et des soins prodigués aux enfants nés prématurément. Jusqu'au début du 19ème siècle, la grande majorité des enfants prématurés mourait d'hypothermie, d'infections, de détresse respiratoire et de déshydratation. Cependant, la réanimation néonatale n'a commencé qu'au milieu des années soixante associant la recherche scientifique fondamentale et les avancées techniques<sup>204-207</sup>.

De nombreux changements ont été réalisés dans les trente dernières années dans le domaine de la médecine néonatale et obstétricale, notamment par la large diffusion de la corticothérapie anténatale à visée maturative pulmonaire<sup>208</sup>, les orientations des femmes enceintes à risque vers des maternités de type 3, c'est-à-dire disposant d'une réanimation néonatale sur place<sup>209-213</sup> et la coopération étroite entre les équipes obstétricale et pédiatrique pour une meilleure prise en charge des grossesses à haut risque. Également, différents protocoles ont été élaborés pour optimiser la prise en charge de ces enfants : stratégies pour éviter l'hypothermie à la naissance<sup>214</sup>, administration de surfactant exogène de manière préventive ou curative pour la maladie respiratoire initiale ou la maladie des membranes

hyalines (MMH)<sup>215</sup>, développement de la ventilation mécanique avec des nouvelles techniques mieux adaptées et moins agressives, optimisation de la prise en charge nutritionnelle. Tous ces moyens ont permis de réduire la mortalité péri et néonatale des enfants grands prématurés<sup>216-218</sup>.

En France, en 1997, dans l'enquête EPIPAGE-1 portant sur l'ensemble des enfants nés entre 22 et 32SA dans neuf régions, le taux de survie global était de 85 %, et variait de 50 % à 25SA à 97 % à 32SA<sup>2</sup>. Faisant suite à cette enquête, l'étude EPIPAGE-2 menée dans 25 régions françaises en 2011 montrait une augmentation du taux de survie de 11 % à 25SA et de 2,1 % à 31SA<sup>5</sup>.

Malgré l'amélioration de la survie des grands prématurés, ce type de naissance est associé à un risque élevé de morbidités néonatales de type respiratoire, neurologique, digestif et ophtalmologique. Ces complications sont fortement et inversement liées à l'âge gestationnel à la naissance. Le devenir de ces enfants à long terme demeure l'objet d'interrogations du fait des risques importants de séquelles, en particulier neurologiques.

## **III.2. Les conséquences respiratoires et neurologiques à court terme**

### **III.2.1. Les complications respiratoires**

La complication respiratoire initiale spécifique de la grande prématurité est la maladie des membranes hyalines, définie par une insuffisance fonctionnelle en surfactant liée à l'immaturation pulmonaire à l'origine de la détresse respiratoire initiale. La corticothérapie anténatale et le traitement par du surfactant exogène ont permis d'améliorer la survie et la pathologie respiratoire immédiate, mais l'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire reste élevée<sup>65</sup>. La DBP est la complication respiratoire d'apparition plus tardive et d'évolution plus chronique.

### III.2.1.a La DBP: physiopathologie des lésions pulmonaires

La DBP a été initialement définie comme une pathologie liée à la ventilation mécanique chez les enfants atteints de maladie des membranes hyalines. La description initiale comprenait une métaplasie muqueuse des voies aériennes, de l'emphysème et une importante fibrose interstitielle <sup>219</sup>. Les poumons des enfants décédant de DBP montraient des anomalies du mésenchyme associées à un arrêt de la septation alvéolaire normale et de la microvascularisation. Ces anomalies témoignent d'une inhibition de la maturation pulmonaire normale <sup>220-223</sup>.

Avec l'amélioration des stratégies thérapeutiques et de la survie des enfants nés très prématurés, la description de la DBP a évolué vers une diminution des lésions des voies aériennes, mais à une augmentation des troubles de la croissance alvéolaire <sup>224</sup> conduisant à une nouvelle définition de la DBP dans laquelle les anomalies de la croissance pulmonaire sont prédominantes, responsables d'une diminution globale du nombre d'alvéoles et de la surface d'échanges gazeux <sup>220,225</sup>. La DBP a alors été définie comme une pathologie pulmonaire chronique secondaire à des modifications de la croissance physiologique des poumons. La présence de certains facteurs comme : la ventilation mécanique et le risque de volo- et barotraumatisme associé, l'oxygénothérapie, les infections secondaires et d'autres processus inflammatoires anté- et post-natal va contribuer à cette évolution pulmonaire chronique en interférant avec le développement alvéolaire et vasculaire sur des poumons immatures <sup>225</sup>. D'autres facteurs hémodynamiques peuvent contribuer également au risque de DBP comme la persistance du canal artériel <sup>226</sup> et/ou des apports hydro-sodés excessifs au cours des premiers jours de vie <sup>227</sup>. Une susceptibilité génétique a émergé comme un potentiel facteur de risque de développement de la DBP. Elle est probablement liée à certains polymorphismes génétiques dans la population <sup>16,228</sup>. *Bhandari et al.* ont montré, après prise en compte des facteurs confondants, que les facteurs génétiques comptaient pour 53 % à

l'héritabilité pour la DBP <sup>229</sup>. Plus récemment, Lavoie *et al.* ont montré que l'héritabilité de la DBP dans une population de 318 jumeaux prématurés (70 paires monozygotes et 89 paires dizygotes) était de 82 %. Les différences de concordance entre jumeaux monozygotes et dizygotes pour la survenue d'une DBP sont observées lorsque la définition d'une persistance d'une oxygénothérapie à 36SA est utilisée pour la DBP, mais ne sont plus présentes lorsque les DBP légères sont incluses, c'est-à-dire les enfants avec sevrage des besoins supplémentaires en oxygène entre le 28<sup>ème</sup> jour de vie et 36SA. Le phénotype clinique à J28 ne serait donc que le reflet des agressions environnementales, alors que la persistance de l'oxygène-dépendance à 36SA dépendrait d'interactions gènes-environnement <sup>230</sup>.

### *III.2.1.b La DBP : définition et épidémiologie*

La DBP a été initialement décrite comme un besoin d'oxygène à 28 jours de vie <sup>219,231</sup>, des signes cliniques de détresse respiratoire et des modifications radiologiques pulmonaires. Avec l'augmentation de la survie des grands prématurés, en particulier aux très petits âges gestationnels, Shennan *et al.*<sup>232</sup> ont proposé en 1988 une définition plus restreinte de cette pathologie, par la persistance des besoins en oxygène ou d'une assistance respiratoire à 36SA d'âge corrigé, puisque les extrêmes prématurés seraient probablement encore oxygène-dépendants à 28 jours de vie. Le diagnostic est donc clinique. C'est le degré de l'oxygène-dépendance à 36SA qui définit la sévérité de la DBP. La forme légère est définie par des besoins en oxygène à 28 jours de vie mais plus à 36SA, la forme modérée est définie par des besoins en oxygène persistants à 36 SA avec des FiO<sub>2</sub> (fraction inspirée en oxygène) inférieures à 30 %, alors que la forme sévère de la DBP est définie par une supplémentation en oxygène avec une FiO<sub>2</sub> ≥ à 30 % et / ou une assistance ventilatoire en pression positive <sup>16</sup>. Les enfants atteints de DBP sont plus susceptibles d'avoir besoin d'un traitement à visée pulmonaire (les corticoïdes systémiques ou inhalés par exemple) pendant l'hospitalisation et à la sortie à domicile.

Le risque de la DBP à 36SA est d'autant plus élevé que l'âge gestationnel est plus bas. Selon les études, son incidence varie largement de 10 à 74 % avant 26SA <sup>6,233-235</sup> et de 2 à 13 % à 30-31SA <sup>233,234</sup>. En Amérique du Nord, le taux moyen de la DBP est de 22 % chez les prématurés de moins de 1500g à la naissance, avec des variations importantes de 46 % chez les nouveau-nés de moins de 750g à 10 % pour ceux dont le poids de naissance est compris entre 1000-1500g <sup>236</sup>. En France, dans une étude multicentrique incluant huit centres de réanimation de type 3, ce taux était de 50 % avant 26SA et de 4 % à 30-31SA <sup>65</sup>. Dans l'enquête EPIPAGE-2, le taux de DBP sévère était de 30 % avant 26SA et de 1,6 % à 30-31SA <sup>17</sup>.

Ces variations d'incidence pourraient s'expliquer par des différences de prise en charge et/ou de susceptibilité entre les populations étudiées, mais aussi à l'hétérogénéité des définitions utilisées : en effet, la DBP est définie à partir du traitement qui consiste à adapter les apports en oxygène à l'intérieur d'un intervalle de saturation en oxygène à respecter pour en éviter la toxicité. Cependant, aucun consensus n'est actuellement établi pour définir les limites de cet intervalle <sup>237</sup>. Avec les progrès de prise en charge des enfants prématurés et un meilleur contrôle des facteurs de risque de la DBP, son incidence a tout d'abord diminué pour atteindre un plateau depuis quelques années <sup>236</sup>.

### *III.2.1.c La DBP : conséquences à long terme*

Les conséquences de la pathologie respiratoire chronique se traduisent surtout par une fragilité vis-à-vis des infections respiratoires dans les premières années de vie <sup>19,228</sup> et par des traitements de longue durée comme les corticoïdes systémiques ou inhalés, ou par de l'oxygénothérapie pendant plusieurs mois après la sortie à domicile <sup>238</sup>. *Doyle et al.* ont montré que les enfants ayant eu une DBP pendant la période néonatale avaient une capacité résiduelle fonctionnelle pulmonaire réduite à l'adolescence <sup>20,239</sup>.

*Short et al.* ont montré dans une cohorte des prématurés de poids de naissance inférieur à 1500g, que les enfants ayant présenté une DBP sans lésions cérébrales, avaient plus de difficultés scolaires, cognitives et d'attention à l'âge de huit ans par rapport enfants sans DBP, après ajustement sur l'âge gestationnel <sup>240</sup>. Dans une autre étude, les enfants ayant eu une DBP sévère, nécessitant une oxygénothérapie à domicile, avaient plus de difficultés neurosensorielles, de troubles praxiques visuels et de difficultés comportementales à l'âge de neuf ans <sup>241</sup>. Deux revues de la littérature avaient aussi conclu que la DBP était associée à un risque accru de troubles moteurs et auditifs, à des difficultés cognitives globales et à des difficultés scolaires. Ces risques étaient proportionnellement liés à la sévérité de la pathologie<sup>20,21</sup>.

Plusieurs facteurs peuvent rendre compte de ces conséquences neuro-développementales de la DBP : l'hypoxie chronique, l'oxygénothérapie prolongée, la fragilité respiratoire durant l'enfance nécessitant des hospitalisations à répétition et la corticothérapie post-natale systémique administrée pour réduire l'oxygène-dépendance <sup>240</sup>.

L'association entre l'utilisation de la corticothérapie post-natale et les séquelles neuro-développementales n'est pas bien établie dans la littérature. Dans une étude récente *Lim et al.* ont montré que les enfants prématurés avec une DBP à 28 jours, ayant reçu de corticoïdes systématiques administrées après trois semaines de vie à des doses cumulatives de plus de 5mg/kg, avaient plus de risques d'avoir des séquelles neurologiques à moyen terme <sup>242</sup>. En revanche, deux méta-analyses de 6 et 16 essais randomisés contrôlés n'avaient pas montré cette association <sup>243,244</sup>. Cependant, à l'état actuel, l'hétérogénéité des différentes études ne permettait pas de conclure une éventuelle association fondée sur des preuves entre le traitement par corticoïdes systémiques et les risques neurologiques, ni des recommandations pour une stratégie thérapeutique optimale proposée pour les enfants prématurés à risque de développer une DBP.

## III.2.2. Les complications neurologiques chez les grands prématurés

### III.2.2.1. Les complications neurologiques à court terme

Les deux complications neurologiques les plus fréquentes chez les prématurés à court terme sont : la leucomalacie périventriculaire et les hémorragies intra-cérébrales.

#### *III.2.2.1.a La leucomalacie périventriculaire (LPV) : définition et prévalence*

Les lésions de leucomalacie correspondent à une nécrose d'origine ischémique de la substance blanche périventriculaire. À court terme, cette nécrose peut évoluer soit vers la cavitation soit vers une réaction gliale isolée, et à long terme vers l'atrophie de la substance blanche et des anomalies de la myélinisation. Le diagnostic se confirme au cours du premier mois de vie et repose sur la présence d'hyperéchogénicités ou de petites cavités de la substance blanche, et d'anomalies à l'échographie transfontanellaire (ETF) et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Sa prévalence se situe entre 4 et 10 % chez les grands prématurés. Dans l'étude EPIPAGE-1 réalisée en 1997, le taux du LPV cavitaire était de 5 %<sup>245</sup> contre 1,8 % dans EPIPAGE-2 en 2011<sup>5</sup>. Plusieurs facteurs étiologiques pré- ou post-natals peuvent être responsables de ces lésions : phénomènes inflammatoires (infections intra-utérines sévères ou chorioamniotite, infections néonatales, complications digestives graves ou entérocolites ulcéro-nécrosantes), perturbations hémodynamiques (hémorragies maternelles sévères, anoxie périnatale, mort précoce d'un jumeau), ou déficits en facteurs de croissance (thyroxine et hormones placentaires). Tous ces phénomènes vont agir sur la substance blanche vulnérable<sup>246</sup>. Les LPV sont responsables de séquelles motrices sévères et moins fréquemment de déficits intellectuels et neurosensoriels<sup>246</sup>.

#### *III.2.2.1.b Les hémorragies cérébrales ou intraventriculaires (HIV)*

Elles surviennent au niveau de la zone germinative qui est le site de prolifération des neurones et des cellules gliales. Elles peuvent s'étendre vers les parenchymes. Elles sont classées en

quatre stades en fonction de leur gravité par *Papile et al.* en 1978<sup>8</sup>. Les stades III (hémorragies intraventriculaires importantes avec dilatation) et IV (hémorragies intraparenchymateuses) sont les formes les plus graves. En général, le diagnostic est posé au cours de la première semaine de vie. L'incidence est estimée entre 6 et 10 %<sup>14,72,247,248</sup>. Elles sont d'autant plus fréquentes que les enfants sont plus immatures. Une méta-analyse d'essais randomisés avait conclu que la corticothérapie anténatale entraînait une réduction importante de leur fréquence<sup>249</sup>. Ces lésions sont associées à un risque élevé de mortalité (50 %) et à des séquelles neurologiques majeures à long terme<sup>14</sup>.

### III.2.2.2. Les complications neurologiques à long terme

Globalement, les lésions cérébrales et leur gravité sont des facteurs de risque importants des séquelles motrices (infirmité motrice cérébrale ou paralysie cérébrale) et cognitives à long terme chez les grands prématurés.

#### III.2.2.2.a les séquelles motrices : l'infirmité motrice cérébrale (IMC)

L'infirmité motrice cérébrale (ou paralysie cérébrale) est définie comme tout déficit moteur permanent résultant d'une lésion non évolutive ou d'anomalies du développement d'un cerveau immature<sup>250</sup>. Les chercheurs anglophones adoptent en général le terme de paralysie cérébrale ou « cerebral palsy » (PC). Ce terme regroupe tous les enfants et adultes ayant une atteinte motrice en lien avec une atteinte cérébrale non évolutive, quelles que soient leurs capacités intellectuelles et l'étiologie de l'atteinte cérébrale. *Tardieu*, en 1969, a définie L'IMC par un trouble moteur non évolutif dû à une lésion cérébrale survenue pendant la période anténatale ou périnatale. Ce trouble pouvant s'accompagner d'atteintes sensorielles et d'atteintes des fonctions cérébrales supérieures. On distingue deux formes d'IMC : l'IMC avec une atteinte motrice sans retard mental, et l'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) qui associe l'atteinte motrice à un retard mental ou à des performances intellectuelles moins

bonnes, selon les auteurs. Le terme de PC regroupe ainsi l'IMC et l'IMOC. En 1998, un groupe d'épidémiologistes et de cliniciens a créé un réseau collaboratif international des registres et des surveillances de la PC, le *SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe)* incluant 16 registres issus de 9 pays européens<sup>250</sup>. Le *SCPE* va classifier la PC en trois types ou formes selon la présentation clinique : la forme spastique unilatérale (couvrant les termes hémiplégie ou hémiparésie spastique) ou bilatérale (couvrant les termes diplégie ou tétraplégie ou parésies). Elle est caractérisée par la présence d'au moins deux des items suivants : anomalie de la posture et/ou du mouvement, hypertonie (pas nécessairement constante), réflexes pathologiques (hyperréflexivité ou signe pyramidal). Cette forme représente 88 % de la PC. La forme dyskinétique (associant anomalies du mouvement et/ou de la posture et des mouvements involontaires, récurrents, stéréotypés, incontrôlés) peut couvrir la dystonie (caractérisée à la fois par une hypokinésie et une hypertonie) et la choréo-athétose (caractérisée à la fois par une hyperkinésie et une hypertonie). Elle représente 7 % de la PC. La troisième est la forme ataxique, représente 4 % de la PC (associant anomalies du mouvement et/ou de la posture et un trouble de la coordination musculaire, de sorte que les mouvements sont effectués avec une anomalie de la force, du rythme et de la précision)<sup>250</sup>. Le diagnostic définitif est établi à partir de l'âge de quatre ans ; bien que le diagnostic peut être établi avant selon les différentes situations. Cependant, des signes neurologiques peuvent être transitoirement présents ou non fixés avant cet âge. L'extension et la topographie des lésions cérébrales déterminent la forme clinique et la présence d'autres troubles associés et leurs sévérités<sup>251</sup>.

Sa prévalence est estimée entre 2 à 3 par milles naissances vivantes<sup>56,250,252</sup>. Ce taux augmente avec la diminution de l'âge gestationnel et du poids de naissance<sup>250</sup>. Elle atteint 80 pour milles survivants chez les moins de 28SA et 60 pour milles entre 28-32SA. La tendance est vers la diminution depuis les années 80 et 90 chez les prématurés et les enfants de petit

poids de naissance, alors que chez les moins de 28SA, la tendance de la prévalence semble être plutôt stable à un niveau élevé. Selon les données du *SCPE* couvrant les naissances de 1977-1996, 25% des enfants ayant une PC sont nés avant 32SA<sup>250,251</sup>.

Chez les grands prématurés, les lésions cérébrales (leucomalacie périventriculaire et les hémorragies intracérébrales) sont des marqueurs précoces et des facteurs pronostiques importants de la survenue de l'IMC ou la PC, bien que d'autres facteurs de risque anténatals, périnatals ou postnatals, surajoutés à l'immaturation puissent être liés à la survenue de l'IMC chez les grands prématurés.

Dans une méta-analyse de 21 études de cohorte en population incluant des données par âge gestationnel, *Himpens et al.* ont trouvé que le risque moyen de l'IMC diminuait avec l'âge gestationnel : ce taux était de 14,6 % chez les moins de 28SA (ce taux variait de 7 % à 28 %), de 6,2 % entre 28-31SA (variait de 3 % à 10,7 %), de 0,5 % entre 32-36SA (variait de 0,7 % à 1,1 %) et de 0,11 % chez les enfants à terme. Chez les enfants prématurés, la forme spastique est prédominante, alors que la forme non spastique est plus fréquente chez les enfants à terme<sup>253</sup>.

Dans l'étude EPIPAGE-1, le taux de l'IMC chez les grands prématurés était de 8,2 %<sup>254</sup>. Dans la même étude, *Ancel et al.* ont estimé que le risque de paralysie cérébrale chez les grands prématurés à l'âge de 2 ans était de 75 % en cas de LPV cavitaire bilatérale et de 60 % en cas d'hémorragie cérébrale de stade IV<sup>255</sup>. Cette association était confirmée par une étude effectuée dans la même population à l'âge de 5 ans. Les auteurs ont trouvé que le risque d'avoir une IMC était 3 fois plus élevé chez les enfants ayant une LPV cavitaire ou hémorragie intra parenchymateuse (HIV stade IV). Ils ont démontré également que le sexe masculin, la rupture prématurée de la membrane ainsi que le travail prématuré spontané

étaient indépendamment associées à un risque élevé d'IMC à 5 ans mais d'une façon moindre que les lésions cérébrales<sup>11</sup>.

#### *III.2.2.2.b Les séquelles cognitives*

La cognition est l'ensemble des processus mentaux qui se rapportent à la fonction de connaissance, tels que la mémoire, le langage, la perception, l'attention, le raisonnement, la résolution de problèmes, l'apprentissage, l'intelligence et les fonctions exécutives.

Plusieurs études ont montré que la naissance prématurée s'avérait associée à l'apparition de diverses difficultés cognitives<sup>256,257</sup> qui à son tour sont prédictives des difficultés d'apprentissage et des mauvais résultats scolaires<sup>12,258-260</sup>. De larges études de cohorte montraient que le taux des déficiences cognitives chez les grands prématurés tournaient aux alentours de 30 %, ce risque était plus élevé que les déficiences motrices<sup>259</sup>. Les problèmes d'ordre cognitif sont plutôt mis en évidence en début de scolarisation où les fonctions intellectuelles, cognitives et psychosociales sont grandement sollicitées<sup>261</sup>. Avant cet âge, il est plutôt question du « retard » ou « délai » dans le développement cognitif que de déficits cognitifs spécifiques. Certaines études ont trouvé que 52 % de ces enfants ne présentaient aucune difficulté à l'âge de quatre ans alors qu'à huit ans, ce taux passe à 31 %<sup>262,263</sup>. Il est donc important d'évaluer ces enfants tôt dans leur développement et d'assurer un suivi à plus long terme afin d'assurer un bon déroulement de leur scolarité.

Les difficultés cognitives chez les prématurés peuvent toucher plusieurs domaines :

a) **Le langage** : plusieurs études vont rapporter des difficultés langagières chez les grands prématurés. Elles peuvent se manifester par des difficultés d'acquisition du lexique phonologique, morphologique et des habiletés de dénomination. Ces difficultés se traduisent par des troubles de lecture, d'écriture, ainsi que par de troubles d'apprentissage ; ils seraient prédictifs de la dyslexie et de la dyscalculie<sup>264,265</sup>.

**b) La mémoire** : il semble que ces enfants peuvent présenter des déficits sur le plan de leurs habiletés mnésiques verbales et visuelles à l'âge scolaire comparativement à leurs pairs nés à terme, des difficultés à maintenir l'information spatiale et à la manipuler. Toutes ces données semblent indiquer que les enfants prématurés sont moins efficaces que les enfants nés à terme en ce qui concerne l'apprentissage d'informations verbales et visuelles et seraient à risque d'oublier des détails importants en classe<sup>266,267</sup>.

**c) Les fonctions visuo-perceptuelles, visuo-motrices et visuo-spatiales** : ces fonctions sont responsables d'habiletés telles que la coordination papier-crayon, la motricité fine, la coordination et l'intégration visuo-manuelle. L'altération de ces fonctions peut se traduire par des difficultés en mathématiques et en écriture, étant donné l'implication des fonctions visuo-motrices et visuo-spatiales dans ces processus<sup>258</sup>.

**d) L'attention** : l'inattention est probablement le déficit le plus souvent rapporté chez les enfants prématurés<sup>268,269</sup>. Les enfants prématurés sont significativement plus lents que les enfants nés à terme dans les tâches de recherche visuelle, en plus ils éprouvent des difficultés à trouver les cibles<sup>270</sup>. Les troubles attentionnels sont rapportés plus tard dans leur scolarité, où les enfants prématurés sont décrits comme étant plus à risque d'avoir des troubles d'attention avec hyperactivité (TDAH)<sup>258,271</sup>. Ces troubles sont nettement plus fréquents chez les enfants prématurés par rapport aux enfants nés à terme (18 % contre 5 % respectivement)<sup>271,272</sup>. Dans EPIPAGE-1, ce risque était estimé à 5,7 % chez les moins de 32SA<sup>273</sup>.

**e) Troubles comportementaux et émotionnels** : les troubles comportementaux et les difficultés psychologiques toucheraient entre 20 % et 55 % des enfants prématurés<sup>265,274</sup>. Dans EPIPAGE-1, le taux des difficultés comportementales chez les moins de 32SA était

estimé à 21 % alors qu'il est de 11 % chez les enfants à terme issus de la même cohorte. Pour les problèmes émotionnels, ce taux était de 17 % contre 9 % respectivement <sup>260</sup>.

f) **Le fonctionnement intellectuel** : la mesure du quotient intellectuel (QI) procure généralement une base solide sur laquelle s'appuyer afin d'évaluer le fonctionnement cognitif global d'un individu. Dans une méta-analyse de *Bhutta et al.* en 2002, les auteurs vont inclure 15 études où l'âge d'évaluation des enfants variant de 5 à 14 ans. Ils trouvaient que chez les enfants nés prématurément la moyenne de QI s'abaissait avec la diminution de l'âge gestationnel ; il y avait en moyenne 10 points d'écart de QI entre les enfants nés à 25SA et les enfants nés à terme <sup>256</sup>. Cette différence est illustrée dans la figure 3.1.

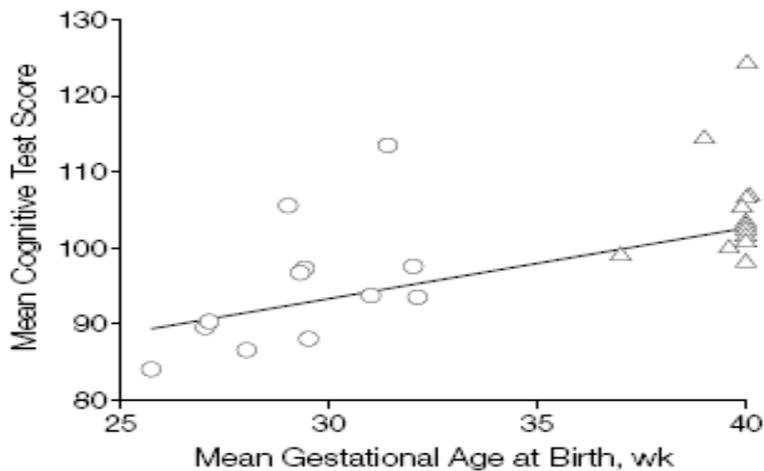


Figure 3.1 Le quotient intellectuel moyen en fonction de l'âge gestationnel <sup>256</sup>

D'autres auteurs se sont intéressés à la prévalence de déficience intellectuelle (un QI < -2 déviations standard par rapport à la moyenne) chez les enfants nés prématurément ; ils ont montré que ce taux variait de 4,4 % à 35 % selon les études comparativement à un taux de 0,4% chez les enfants nés à terme <sup>275,276</sup>. Dans EPIPAGE-1, le risque du déficit cognitif modéré à 5 ans (un QI entre -2 et -1 écart-types), selon le test de *K-ABC (Kaufman Assessment Battery for Children)*, était de 21% chez les moins de 32SA ; alors que le risque du déficit cognitif sévère (un QI < -2 déviations standard) était de 11% <sup>257</sup> dans la même

population. Les facteurs prédictifs identifiés dans cette étude sont : le niveau socio-économique parental bas, les lésions cérébrales sévères (leucomalacie périventriculaire cavitaire et les hémorragies intra-parenchymateuses), le retard de croissance intra-utérin et la présence de nombreuses fratries. Alors que l'allaitement maternel à la sortie à domicile semble être un facteur protecteur<sup>257</sup>.

g) **Les troubles d'apprentissage** : compte tenu de la variabilité des difficultés cognitives et intellectuelles rapportées chez les enfants prématurés, il est logique d'en déduire que leurs capacités d'apprentissages et leurs performances scolaires se trouvent grandement affectées. Les taux élevés des troubles comportementaux et émotionnels contribuent à leurs difficultés scolaires. Des études ont montré que les enfants prématurés étaient significativement moins performants que les enfants nés à terme<sup>259,274,275</sup>. Dans EPIPAGE-1, à l'âge de huit ans, les enfants nés prématurément étaient scolarisés à 95 % dans des classes ordinaires ; parmi eux 19 % ont redoublé (contre 5 % chez les enfants à terme), 41 % n'avaient aucun soutien scolaire ou aide spécialisée, 5 % étaient dans des institutions ou écoles spécialisées (contre 1% chez les enfants à terme).

La littérature démontre que le risque de séquelles cognitives est élevé chez les grands prématurés ; la présence des lésions cérébrales sévères représente un facteur de risque prédictif pour des séquelles cognitives modérées ou sévères. Il est avéré que les lésions cérébrales des prématurés représentent un amalgame complexe de lésions destructives primaires dues à des lésions de LPV ou des hémorragies, et d'anomalies de développement neuronal et axonal secondaires dans différentes structures corticales et sous corticales du cerveau<sup>277</sup>. Toutefois, même en l'absence des lésions cérébrales ou d'autres complications pendant la période néonatale, les enfants prématurés peuvent présenter des déficits cognitifs et

des difficultés d'apprentissage <sup>259</sup>. D'autres facteurs environnementaux peuvent avoir un impact sur le développement cognitif de l'enfant prématuré. Plusieurs études ont montré l'impact négatif d'un milieu socio-économique défavorisé sur le devenir neuro-développemental de l'enfant prématuré, indépendamment de la présence des lésions cérébrales <sup>15,278,279</sup>. Alors que l'allaitement maternel, maintenu à la sortie à domicile, semblait avoir un impact positif sur le développement neurocognitif chez les enfants prématurés <sup>280,281</sup>. Cet effet bénéfique de l'allaitement maternel a été retrouvé également dans l'étude EPIPAGE-1<sup>15</sup>.

## **Chapitre IV : Objectif 1 de la thèse**

## **L'impact du retard de la croissance intra-utérin dans le contexte de la grande prématurité : la mortalité et les morbidités à court terme**

### **I. Introduction**

L'influence du RCIU sur la mortalité et la morbidité à court et à long terme chez les grands prématurés a été discutée dans la littérature, mais les résultats sont quelquefois contradictoires. Des études anciennes semblent montrer moins de risque de mortalité et de morbidité pulmonaire ou neurologique en cas de RCIU<sup>60,61</sup>. Ces observations sont expliquées par l'hypothèse que ces enfants avaient une maturation plus avancée surtout pulmonaire. Cette maturation était accélérée par le stress, induit par l'hypoxie chronique fœtale, chez les enfants avec RCIU par rapport à ceux issus des grossesses sans RCIU. Par contre, des études plus récentes ont montré un risque identique<sup>62,63</sup>, ou plus élevé de mortalité ou de morbidité en cas de RCIU, surtout pour la pathologie respiratoire<sup>28,62,63,64,65,70,71,282-284</sup>, de rétinopathie du prématuré<sup>64,65,70,71,76,285</sup> et de l'entérocolite ulcéro-nécrosante<sup>63,71</sup>. Certaines études avaient rapporté une association entre le RCIU et l'hémorragie intraventriculaire (HIV)<sup>28,63,72,286</sup>. Cependant, cette association n'a pas été retrouvée dans d'autres études<sup>64,70,71,283,287</sup>.

Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués en partie par l'ancienneté des études basées sur une définition erronée de la prématurité comme petit poids de naissance indépendamment de l'âge gestationnel<sup>69</sup>. La prise en compte du poids de naissance conduit à une surreprésentation d'enfants avec un retard de la croissance, mais d'âge gestationnel plus élevé et par conséquent de meilleur pronostic. En ce qui concerne les études plus récentes, des résultats discordants peuvent être aussi le reflet des problèmes méthodologiques. Il s'agit souvent des études hospitalières rétrospectives<sup>70,71</sup>, ou bien des effectifs faibles<sup>64,65,70</sup>.

Les différences de résultats entre études peuvent être expliquées par les définitions utilisées pour identifier les enfants avec un RCIU. De nombreuses références de poids sont utilisées, mais elles sont difficilement comparables les unes aux autres pour des raisons méthodologiques. Certaines courbes de poids de naissance ne sont plus pertinentes compte tenu de l'évolution des caractéristiques anthropométriques des populations. Certaines sont construites en population, mais beaucoup sont basées sur des séries hospitalières qui ne sont pas représentatives de la population générale. Certaines courbes sont établies à partir des grossesses non pathologiques pour mieux refléter la croissance « normale ». Une autre approche est d'utiliser les courbes de croissance intra-utérine à partir des estimations du poids des fœtus *in utero*. En effet, la littérature témoigne de la difficulté de trouver la courbe idéale pour différentes raisons qui ont été détaillées dans le chapitre 2 de la thèse.

Dans le contexte de la grande prématurité, la plupart des études ont utilisé une définition du RCIU basée sur le pourcentage des enfants petits pour l'âge gestationnel (PAG) ou « *small for gestational age* » (SGA). Il est défini comme un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel au sein de leurs propres échantillons<sup>62,71,72,282</sup> ou à partir des courbes publiées de poids de naissance<sup>63-65,284,286</sup>. Par contre, d'autres études utilisent le 10<sup>ème</sup> percentile des courbes de croissance fœtale ou intra-utérine<sup>283,286</sup> ou des courbes de poids de naissance issues de populations saines (par exemple, après l'exclusion de certaines complications de la grossesse qui peuvent altérer la croissance fœtale)<sup>134</sup>. La grande variété des définitions employées montrait les incertitudes qui persistaient sur le meilleur seuil de poids permettant d'identifier les enfants à risque dans cette population.

Enfin, la plupart des études qui évaluent l'impact du RCIU sur le devenir des enfants très prématurés ne prennent pas en compte les complications de la grossesse à l'origine de la naissance prématurée<sup>65,70,71</sup>. Lorsqu'un enfant naît très prématurément, il y a souvent une complication de la grossesse à l'origine de cette naissance. Alors, lorsqu'on compare des

grands prématurés avec un retard de croissance à des enfants de même âge gestationnel mais sans problème de croissance associé, on les compare en réalité à des enfants qui ont été exposés à d'autres complications de la grossesse, qui peuvent avoir une influence sur le devenir de l'enfant <sup>72</sup>. De plus, le retard de croissance peut être associé à certaines de ces complications. Il est donc nécessaire de prendre en compte les différents facteurs prénataux qui peuvent contribuer à expliquer l'impact du RCIU sur le devenir à court terme chez les grands prématurés. Enfin, la plupart des études ont également négligé les interactions possibles entre les complications de la grossesse et le RCIU.

**Les principales complications de la grossesse** qui peuvent être à l'origine de la naissance prématurée sont les suivantes :

a) Les maladies hypertensives maternelles constituent une des principales causes de la grande prématurité, en raison des décisions de césarienne pour indication maternelle ou fœtale. Elles représentent près de 20 % des naissances avant 33SA <sup>288,289</sup>. Elles incluent les hypertensions existantes ou induites par la grossesse, la pré-éclampsie (définie par une hypertension artérielle associée à une protéinurie), l'éclampsie (pré éclampsie associée à des troubles neurologiques et des convulsions), et le syndrome de HELLP (pré éclampsie associée à des complications hématologiques et hépatiques). Elles conduisent à des insuffisances placentaires et une réduction de la surface placentaire qui assure les échanges nutritionnels avec le fœtus et par conséquent un retard ou arrêt de la croissance par insuffisance nutritionnelle. Elles peuvent être associées, dans certains cas, à une redistribution vasculaire pour épargner les organes nobles <sup>86</sup>. Ces pathologies vasculaires gravidiques représentent la principale cause identifiée du RCIU (40 % des cas) par un mécanisme d'anomalie de placentation. Il semble qu'elles soient associées à un risque plus faible de séquelles neurologiques chez les enfants grands prématurés. *Friedman et al.* ont montré qu'il n'y avait pas de différence de risque de mortalité et morbidité respiratoire et neurologique chez les

prématurés nés de mères pré éclamptiques par rapport aux enfants de même âge gestationnel nés de mères normotendues<sup>290</sup>. *Baud et al.* ont trouvé un risque de détresse respiratoire plus élevé et un risque de leucomalacie périventriculaire plus faible en cas d'hypertension maternelle<sup>291</sup>. *Perlman et al.*<sup>292</sup> et *Ancel et al.*<sup>72</sup> ont trouvé que le risque des complications neurologiques était plus faible chez ces enfants par rapport à ceux nés dans d'autres contextes (rupture prématurée des membranes ou travail prématuré spontané principalement).

b) Les hémorragies : plus de 25 % des accouchements avant 33SA font suite à une hémorragie maternelle<sup>288,289</sup>. Elles regroupent : le placenta prævia, défini par un placenta inséré sur tout ou partie du segment inférieur, associé avec un risque d'hémorragies maternelles et fœtales ; l'hématome rétroplacentaire qui correspond à un décollement prématuré du placenta, avec la formation d'un hématome situé sous la plaque basale du placenta, et qui va interrompre la circulation materno-fœtale ; et les autres types d'hémorragies non spécifiées. Ces pathologies peuvent être isolées ou associées à des pathologies hypertensives. *Ancel et al.* ont trouvé que cette complication augmentait le risque des hémorragies cérébrales stade IV<sup>72</sup>. *Baud et al.* ont trouvé que l'hémorragie maternelle était associée à un risque plus élevé de détresse respiratoire initiale<sup>291</sup>.

c) La rupture prématurée des membranes (RPM) : est définie par une rupture avérée et prolongée de la poche des eaux survenant avant toute entrée en travail spontané, quel que soit l'âge gestationnel. Elle est associée avec un risque élevé d'infection néonatale. Une rupture des membranes est considérée comme prématurée si elle se produit un certain nombre d'heures avant le début du travail, en général 12 heures. Selon *Andrews et al.*, la RPM est responsable de 50 % des accouchements prématurés<sup>293</sup>, et d'après *Ancel et al.*, elle concerne 35 % des accouchements avant 33SA<sup>288</sup>. Elle peut être ou non associée à une infection intra-utérine. *Romero et al.* ont estimé que 33 % des RPM étaient associées aux infections intra-utérines<sup>294</sup>. *Baud et al.* ont trouvé un risque plus élevé de mortalité néonatale et d'hémorragie

intraventriculaire en cas de RPM <sup>295</sup>. Dans l'étude EPIPAGE-1, *Ancel et al.* ont trouvé un risque plus élevé de leucomalacie périventriculaire et d'hémorragie intraventriculaire stade III si la naissance prématurée avait lieu dans les 24 heures après la rupture, probablement en lien avec une infection intra-utérine <sup>72</sup>. Une méta-analyse incluant 30 études avait montré une association significative entre la chorioamniotite histologique et clinique et la leucomalacie périventriculaire chez les enfants prématurés <sup>296</sup>.

d) Le travail prématuré spontané : est défini par un début de travail spontané sans cause apparente. Il est associé à un risque plus élevé des complications neurologiques chez les grands prématurés par rapport aux enfants qui sont nés des mères hypertendues <sup>72</sup>.

D'autres facteurs anténatals peuvent avoir un impact sur le devenir à court terme des prématurés qui sont :

- La corticothérapie anténatale : dans une méta-analyse incluant un grand nombre d'études, le bénéfice de ce traitement en termes d'augmentation de survie, de diminution de la fréquence et de la sévérité de la pathologie pulmonaire initiale et des HIV a été bien établi<sup>249</sup>. Cependant, aucun effet n'a été démontré sur la DBP. Il existe deux protocoles du traitement administré avant l'accouchement : la bétaméthasone (célestène : deux injections), ou la dexaméthasone (soludécadron: quatre injections). Le traitement complet est de 48 heures, mais une certaine efficacité est observée avec des cures incomplètes lorsque l'accouchement survient moins de 48 heures après le début du traitement.
- Le sexe : des études ont montré que la mortalité néonatale et le risque de séquelles neurologiques à long terme étaient plus élevés chez les garçons que chez les filles <sup>178,245</sup>. *Jones et al.* ont trouvé que le risque de mortalité était le même quel que soit le sexe. En revanche, les risques d'HIV et de DBP étaient plus élevés chez les garçons que chez les filles <sup>297</sup>.

- Le type de la grossesse : Plusieurs études ont montré que chez les grands prématurés, le risque de mortalité et de morbidité était similaire en cas de grossesses uniques ou multiples. Mais, cette variable est prise en compte dans les études à cause des différences dans les causes de prématurité selon le type de la grossesse, et éventuellement dans la croissance.

Certaines complications neurologiques de la prématurité peuvent être associées à l'infection ou la chorioamniotite <sup>72,298,299</sup>. L'effet de la restriction de la croissance sur ces morbidités pourrait être masqué si la plupart des enfants, identifiés comme ayant un RCIU, sont issus des accouchements prématurés sans causes infectieuses. De plus, les enfants prématurés, issus des grossesses compliquées de pathologies hypertensives maternelles, ont un taux de mortalité plus faible par rapport aux enfants prématurés issus de grossesses sans cette complication gravidique <sup>300-302</sup>. Ces résultats pourraient modifier l'estimation de l'impact du RCIU sur les différentes issues.

Notre objectif est d'évaluer l'impact du RCIU sur la mortalité et la morbidité respiratoire et neurologique chez les grands prématurés, en utilisant différents seuils de percentile de poids de naissance. Nous avons aussi cherché à évaluer si cet impact diffère selon les différentes étiologies de la naissance prématurée.

## II. Population et méthodes

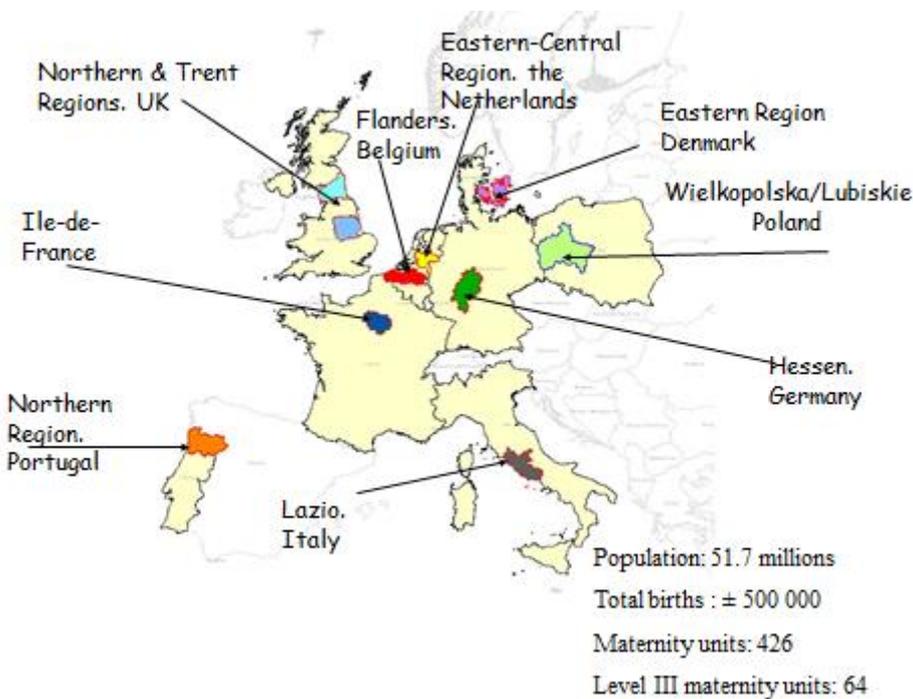
### II.1 Source de données

Les données utilisées proviennent de l'étude **MOSAIC** (Models for Organizing Access to Intensive Care for Very Preterm Babies in Europe) <sup>303</sup>. L'étude MOSAIC est une étude européenne en population réalisée dans dix régions de neuf pays européens en 2003. Le but de cette étude était d'analyser la diversité dans l'organisation des soins pour les enfants grands prématurés entre les différents pays. L'objectif général était d'identifier un modèle de soins qui maximise les naissances dans les maternités de type 3 (c'est-à-dire avec un service de réanimation néonatale sur place), permettant une meilleure prise en charge des enfants et de leurs mères. Les données recueillies permettaient d'évaluer la mortalité et la morbidité à court terme après une naissance prématurée dans les régions d'étude.

Les régions qui ont participé à cette étude étaient : la Hesse en Allemagne, les Flandres en Belgique, la région Est du Danemark, l'Île-de-France en France, le Lazio en Italie, la région centre-est des Pays-Bas, la région Wielkopolska et Lubuskie en Pologne, la région Nord du Portugal et les régions Trent et Nord du Royaume-Uni. L'enquête MOSAIC portait sur l'ensemble des naissances (nés vivants ou mort-nés), uniques ou multiples, et les interruptions médicales de grossesse survenues entre 22 et 31 semaines d'aménorrhée révolues entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2003. Pour la région Île-de-France, l'inclusion avait été limitée à 6 des 8 départements, et à la période comprise entre le 1<sup>er</sup> février et le 31 août 2003, en raison du nombre élevé de naissances par rapport aux autres régions. L'âge gestationnel (AG) retenu est la meilleure estimation obstétricale, incluant l'échographie et la date des dernières règles, l'échographie obstétricale précoce était réalisée en routine pour estimer l'âge gestationnel dans les régions participant à l'étude MOSAIC. Tous les enfants avaient été suivis jusqu'à la sortie à domicile ou jusqu'au décès en néonatalogie.

Les données ont été extraites à partir des dossiers médicaux des nouveau-nés admis en unité des soins intensifs. Pour les mort-nés et les enfants décédés en salle de naissances, les questionnaires ont été remplis à partir des dossiers obstétricaux. Après la collecte des données, les inclusions ont été croisées avec les registres de naissances de chaque maternité. Les enfants ont été suivis jusqu'à la sortie de l'hôpital ou le décès pendant leur séjour à l'hôpital. L'approbation éthique était obtenue pour la collecte de ces données dans chacune des régions d'étude.

**Figure 4.1** Les régions européennes de la cohorte MOSAIC



## II.2 Population d'étude

Le nombre total de naissances dans toutes les régions MOSAIC pendant la période d'étude était de 493.919 enfants, dont 7356 enfants sont inclus dans l'étude MOSAIC. Etant donné que la survie avant 24SA reste exceptionnelle, toutes les naissances avant ce terme ont été

exclus de l'étude. De même, les interruptions médicales de grossesse (IMG) d'une part, et les mort-nés d'autre part, ont été exclus, puisque la date exacte du décès n'était pas connue. Dans ce contexte, le poids fœtal pouvait être sous-estimé en raison d'un processus de perte de poids qui débute quelques heures après le décès. Nous avons inclus les enfants décédés pendant le travail. Enfin, concernant les grossesses multiples, notre choix était d'exclure les grossesses triples ou plus, en raison de la spécificité des problèmes de la croissance chez ces grossesses multi-fœtales. Notre population d'étude comprenait toutes les naissances entre 24 et 31SA révolues, y compris les enfants décédés pendant le travail ou en salle de naissance, survenues dans l'une des régions d'étude pendant la durée de l'enquête. Puisque notre objectif était de comparer le devenir des prématurés selon le statut RCIU ou non à la naissance, les enfants porteurs d'une ou des malformations congénitales avaient été exclus en raison de leur forte association avec un RCIU <sup>42,43</sup>, et de la mortalité en lien avec leur malformation (18 malformés parmi les décédés en salle de naissances et 322 parmi les enfants admis en néonatalogie). Nous avons recensé six données manquantes concernant les malformations, deux parmi les décédés en salle de naissances et quatre parmi ceux admis en néonatalogie. Au total, notre population d'étude incluait toutes les naissances survenues entre 24 et 31SA révolues, issues de grossesse unique ou gémellaire et sans malformations congénitales létales ou non létales. Nous avons fait le choix d'exclure les enfants hospitalisés dans un des centres de la région MOSAIC mais nés en dehors de cette région. Notre population finale était de 4525 enfants.

### **II.3 Définition du petit poids pour l'âge gestationnel et du choix de courbe de croissance**

Dans cet objectif, deux stratégies peuvent être adoptées concernant le choix de la courbe :

### **1) Une courbe de référence issue de la littérature**

De nombreuses courbes sont disponibles dans la littérature, mais aucune d'entre elles ne fait l'objet d'un consensus. Le plus souvent, ces courbes ont été construites à partir des séries locales ou des courbes anciennes [Lubchenco et al. 1963<sup>131</sup>; Usher et al. 1969<sup>102</sup>] avec peu d'effectifs pour les petits termes, sans prise en compte du sexe, ou basées sur des grossesses uniques, ou bien elles sont construites à partir de 28SA [Mamelle et al. 1996<sup>118</sup>; Leroy et Lefort 1971<sup>115</sup>]. Aucune de ces courbes ne fait l'objet d'un consensus et ne paraissait donc être adaptée à notre échantillon d'étude européenne comprenant de très petits âges gestationnels.

### **2) Une courbe de référence interne**

Notre population est plus récente et multicentrique, avec un grand échantillon, y compris des enfants de très petits âges gestationnels et des critères d'inclusion adaptés (naissances vivantes et sans malformations). Ces arguments ont motivé notre choix d'utiliser une courbe de croissance interne pour notre étude. Deux aspects importants ont été pris en compte dans la construction de la courbe:

a) **le sexe** : puisque à chaque semaine d'âge gestationnel, le poids moyen diffère selon le sexe, la courbe de référence a été construite séparément pour les garçons et les filles.

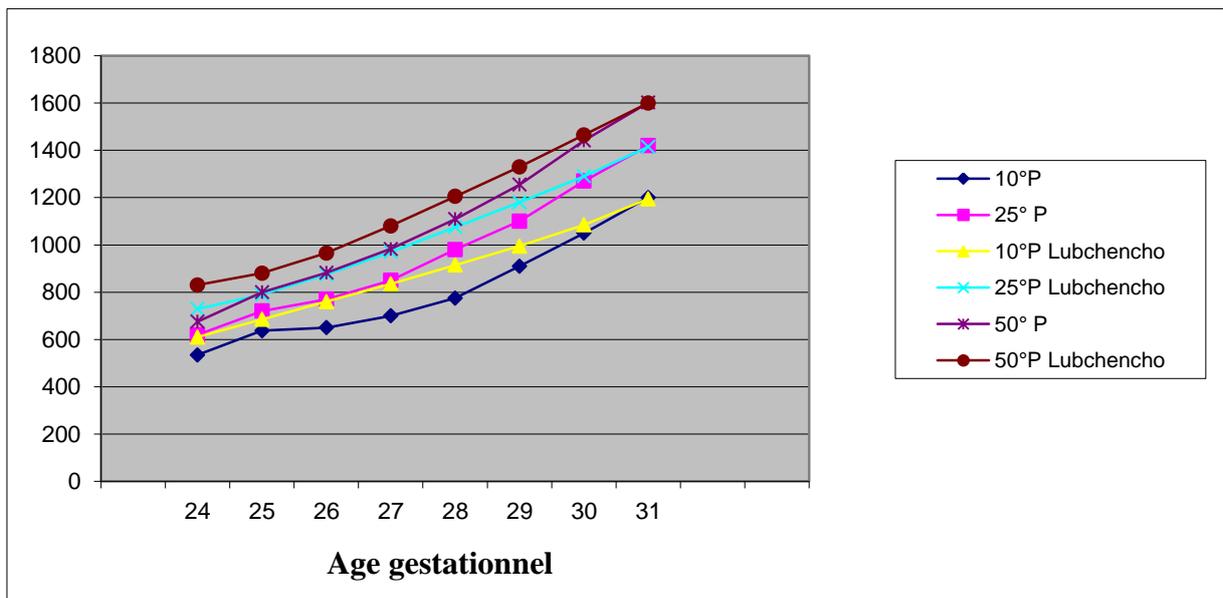
b) **le type de grossesse** (unique ou gémellaire) : après avoir vérifié que le poids moyen était identique pour les grossesses uniques et gémellaires, par semaine d'âge gestationnel, la référence a été établie pour les deux types de grossesses confondus. Nos résultats étaient similaires avec ceux de la littérature<sup>304</sup>.

Dans les graphiques ci-dessous, nous avons présenté la courbe de croissance de *Lubchenco* (utilisée dans certaines unités de médecine néonatales en France) et celle interne à la

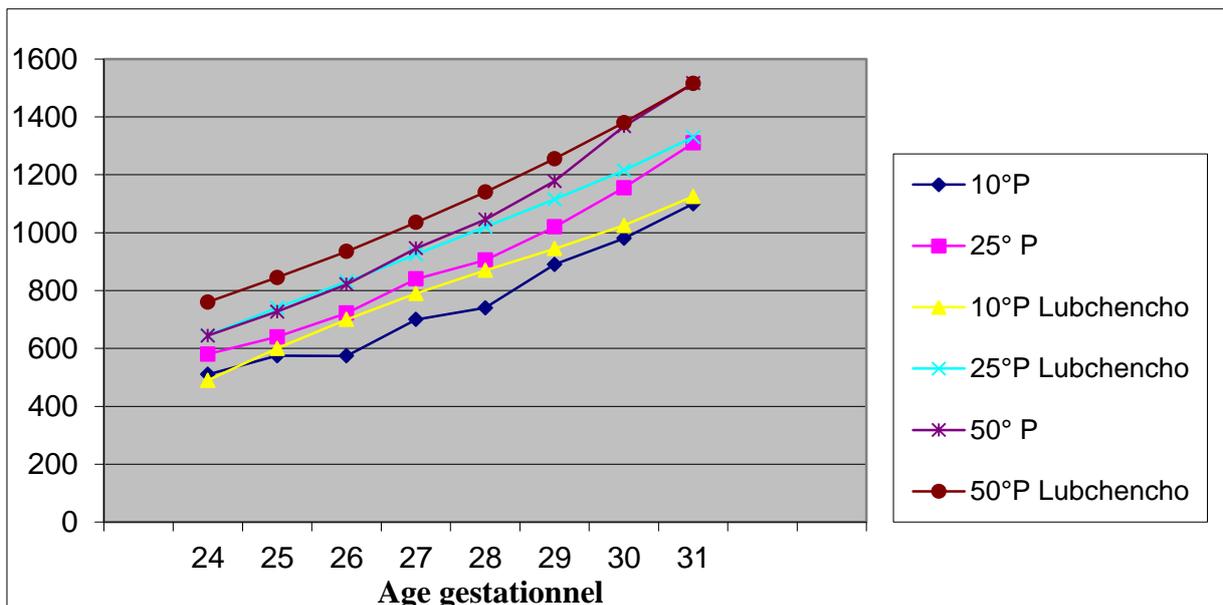
population MOSAIC. Nous avons observé des différences entre les deux courbes de croissance liées probablement aux effectifs faibles surtout pour les âges gestationnels les plus petits.

**Figure 4.2** Comparaison entre les deux courbes de croissance Lubchenco et MOSAIC

**Les garçons**



**Les filles**



## II.4 Les variables étudiées

### II.4.1 Mortalité et morbidité néonatales

a) Le décès néonatal : a été défini comme le décès survenu en salle de naissances ou après l'admission en néonatalogie quel que soit l'âge au décès.

b) La leucomalacie périventriculaire: est caractérisée par de lésions de la substance blanche cérébrale périventriculaire de nature hypoxo-ischémiques. Le diagnostic repose sur la présence d'hyperéchogénicités ou des cavités dans la substance blanche (formes les plus graves), vues à l'échographie transfontanellaire et/ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Puisque le diagnostic de la leucomalacie non cavitaire était difficile à obtenir d'une manière homogène dans une étude multinationale, seules les formes cavitaires ont été recueillies. Le pourcentage des données manquantes était de 5,0 % dans notre échantillon.

c) Les hémorragies intracérébrales : elles sont classées en quatre stades en fonction de leur localisation et leur étendue selon la classification de *Papile*<sup>8</sup>. Seules les formes les plus graves, les stades III (hémorragies intraventriculaires importantes avec dilatation ventriculaire) et IV (hémorragies intraparenchymateuses), ont été recueillies dans notre étude. Le pourcentage des données manquantes était de 3,5 %.

d) La dysplasie broncho-pulmonaire : est définie par des besoins persistants en oxygène et / ou d'une assistance respiratoire à 36SA d'âge post conceptionnel. Le pourcentage des données manquantes était de 2,7 % parmi les survivants à 36SA.

### II.4.2 Facteurs prénataux

Parmi les facteurs prénataux étudiés et inclus dans les analyses :

**A. Les complications de la grossesse** : une variable synthétique a été construite, en attribuant à chaque enfant selon un ordre de priorité, une complication principale. L'ordre de priorité, basé sur les liens entre le RCIU et les complications suivantes:

1) *Les maladies hypertensives maternelles* incluant : les hypertensions existantes ou induites par la grossesse définies par une tension artérielle  $\geq$  à 140 mmHg en systolique ou  $\geq$  à 90 mm Hg en diastolique survenues après 20SA; la pré-éclampsie qui est définie par une hypertension artérielle associée à une protéinurie (définie par la présence de plus de 300 mg de protéines/litre dans un échantillon urinaire ou plus de 300 mg dans les urines par 24 heures) ; l'éclampsie, et le syndrome de HELLP.

2) *Les hémorragies* : regroupaient, en dehors de l'hypertension, les hémorragies survenues pendant la grossesse incluant le placenta prævia, l'hématome rétroplacentaire, et les autres syndromes hémorragiques non spécifiées.

3) *La rupture prématurée des membranes* : est définie par toute rupture avérée de la poche des eaux survenue avant toute entrée en travail spontané d'au moins 24 heures avant l'accouchement, sans hypertension ni hémorragies.

4) *Le travail prématuré spontané et/ou infection* : est défini par un début du travail spontané en dehors des pathologies citées ci-dessus, ou indication pour infection.

5) *Diagnostic anténatal du RCIU* : comme il était mentionné dans les dossiers obstétricaux motivant l'induction de la naissance prématurée.

6) *Autres complications regroupant* : toutes les autres situations y compris les pathologies maternelles non obstétricales et les autres causes non précisées.

Par la suite, nous avons regroupé ces complications, selon la classification proposée par *McElrath et al.*<sup>305</sup>. Ces derniers ont soutenu l'hypothèse que l'environnement intra-utérin

influençaient les risques de mortalité chez les grands prématurés. Dans une étude incluant 1249 naissances avant 28SA, les auteurs ont analysé les caractéristiques démographiques, cliniques, microbiologiques et histologiques placentaires entre les différentes pathologies de la grossesse en lien avec la mortalité néonatale. Suite à cette étude, ils ont proposé une classification des complications de la grossesse en les séparant en deux groupes : un premier groupe des pathologies « inflammatoires », incluant les accouchements prématurés spontanés, les RPM, les décollements placentaires et les béances cervico-isthmiques, et un second groupe du «dysfonctionnement placentaire», incluant les pathologies hypertensives maternelles, les RCIU ou les naissances prématurées pour indication fœtale, caractérisé par une absence d'inflammation et la présence des signes d'infarctus placentaires.

Suivant leur classification, nous avons regroupé les complications liées à des anomalies de la placentation (groupe 1 et 5) dans une seule catégorie, et les complications liées à l'inflammation intra-utérine (groupe 2,3 et 4) dans une deuxième catégorie. Le groupe « autres » n'a pas été inclus dans cette classification car il comprenait un ensemble hétérogène de complications (comme par exemple, les tumeurs malignes, accidents, etc.).

**B. Autres facteurs** ont été inclus dans l'analyse : l'âge gestationnel (basé sur une meilleure estimation obstétricale avec les dates des dernières règles et l'échographie précoce du premier trimestre), le sexe, le type de la grossesse (unique ou gémellaire), l'administration de la corticothérapie anténatale y compris les cures incomplètes, le lieu de naissance (transfert *in utero* ou naissance dans une maternité de type 3) et le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne avant /pendant le travail). Le taux des données manquantes pour la corticothérapie anténatale était de 2,7%. Pour les autres variables, ce taux était inférieur à 1%.

## II.5 Stratégie d'analyse

L'analyse a inclus plusieurs étapes :

- 1) Nous avons construit une courbe du poids de naissance par semaine d'âge gestationnel et par sexe séparé. Pour étudier l'effet du poids de naissance sur le devenir des enfants et pour identifier les enfants à risque, le poids de naissance a été divisé en six classes de percentiles : <10<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup>-24<sup>ème</sup>, 25<sup>ème</sup> - 49<sup>ème</sup>, 50<sup>ème</sup>- 74<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup>- 89<sup>ème</sup> et  $\geq 90^{\text{ème}}$  percentile ;
- 2) Nous avons comparé les caractéristiques des enfants par classe de percentiles de poids de naissance selon les données anténatales et les complications de la grossesse ;
- 3) Nous avons utilisé le test de Chi2 ( $\chi^2$ ) pour comparer l'effet du poids de naissance en classe de percentiles sur la mortalité et les morbidités néonatales ;
- 4) Nous avons étudié, par une régression logistique, la relation entre le poids de naissance en classes de percentiles et les différentes issues en estimant des OR bruts puis ajustés. La classe de percentile (50<sup>ème</sup>-75<sup>ème</sup> percentile) était la classe de référence dans nos analyses. Les variables d'ajustement étaient : l'âge gestationnel en variable continue, le sexe, le type de la grossesse, la corticothérapie anténatale, le transfert *in utero*, la naissance dans un centre de soins de type 3 et les régions MOSAIC. Les variables incluses dans le modèle étaient celles associées aux risques de morbidités et de mortalité dans nos analyses univariées et également celles qui sont identifiées dans la littérature. Nous avons fait les mêmes analyses en excluant les grossesses gémellaires afin d'évaluer si leur inclusion avait un impact sur nos résultats ;
- 5) Nous avons recherché l'éventuel effet de confusion ou d'interaction des complications de la grossesse en étudiant les mêmes relations entre le poids de naissance en classes de percentile et les différentes issues après stratification sur les complications de la grossesse en deux groupes (groupe 1 : les pathologies hypertensives et les RCIU

dépistés en anténatal et le groupe 2 : les hémorragies, les infections, les RPM et le travail spontané) ;

6) Analyses de sensibilité

a- Puisque chez les grands prématurés le taux de décès dans les premières 48 heures après la naissance est important ; un certain nombre des enfants décédaient avant qu'il ait été possible de faire les échographies transfontanellaires permettant de faire le diagnostic de complications neurologiques. Alors, nous avons refait les analyses chez les survivants à 48 heures de vie ;

b- Dans le modèle final, nous avons exclu deux régions : la Hesse et le Trent, en raison des problèmes concernant certaines variables. En Hesse, la corticothérapie anténatale a été notée uniquement si les mères avaient reçu un traitement complet. Pour la région Trent, la variable « hémorragie maternelle » a été notée d'une façon plus large que dans les autres régions.

Les résultats ont été exprimés avec des OR bruts et ajustés et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %. Pour nos analyses, nous avons utilisé le logiciel STATA version10.0 (Stata corporation, College Station, Texas).

### III. Résultats

#### III.1 Analyse descriptive

Le nombre total de sujets dans l'étude était de 4525 enfants. Les effectifs variaient entre les régions de 238 au Nord du Portugal à 843 en Ile-de-France. L'âge gestationnel moyen de la cohorte était de 28,5SA et 53,6 % étaient des garçons. Une variabilité de l'âge gestationnel était observée selon les régions. Pour les moins de 27SA, les taux variaient de 14 % aux Pays-Bas à plus de 25 % au Nord du Royaume-Uni et en Pologne. Le poids à la naissance

moyen variait également entre les régions. À tous les âges gestationnels, y compris pour les plus faibles, le poids moyen était plus élevé chez les garçons que chez les filles. En revanche il n'y avait pas de différence nette entre les uniques et les jumeaux. Il n'y avait pas de différence de l'âge gestationnel moyen et le sexe entre les classes de percentiles de poids de naissance étant donné que ces deux facteurs avaient été pris en compte dans la construction de la courbe de croissance interne.

Le taux de mortalité global était de 14 %. Il variait de 7 à 25 % selon les régions. Le taux global de leucomalacie périventriculaire cavitaire était de 5 %, avec une variabilité modérée de 2 à 7 % entre les régions. Pour les hémorragies cérébrales de stade (III/IV), le taux global était de 8 % avec une variabilité importante selon les régions, de 3 à 21 %. Le taux global de la dysplasie broncho-pulmonaire était de 16 %, variant de 9 à 25 % selon les régions. Ces résultats nous ont conduits à prendre en compte les régions dans l'analyse. La figure 4.3 présente les taux de la mortalité et les morbidités pour chaque âge gestationnel. Les taux de mortalité et de morbidités étaient fortement et inversement liés à l'âge gestationnel.

Le Tableau 4.1 présente les caractéristiques anté- et périnatales des enfants grands prématurés par classe de poids de naissance. Le taux de la gémellité était plus faible dans les classes extrêmes de percentiles de poids de naissance. Le taux de césarienne avant le travail, l'utilisation des corticoïdes anténatals, le transfert *in utero* et la naissance dans un centre de soins de type 3, étaient plus élevés dans les classes de percentiles de poids à la naissance les plus faibles.

Les enfants issus de grossesses compliquées par les pathologies hypertensives maternelles ou par un diagnostic anténatal du RCIU justifiant l'extraction fœtale (groupe 1 de la classification) représentaient 23,8 % de la cohorte globale; ils constituaient 75 % des enfants ayant un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile et la moitié de ceux avec un poids

de naissance entre le 10<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> percentile. Vingt pour cent des enfants avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile sont nés suite à des complications de la grossesse du groupe 2 de la classification (RPM, hémorragies maternelles et les naissances après un travail spontané). Pour le groupe hétérogène des pathologies maternelles autres, les enfants sont répartis d'une manière équitable entre les différentes classes de poids de naissance.

La figure 4.4 montre la répartition des classes de percentiles de poids de naissance selon les pathologies de la grossesse. Comme attendu, plus de 50 % des enfants issus des grossesses compliquées des pathologies hypertensives maternelles et 75 % des enfants ayant un diagnostic anténatal du RCIU avaient un poids de naissance <25<sup>ème</sup> percentile. Par conséquent, peu d'enfants issus de grossesses compliquées par une RPM, ou hémorragies maternelles, travail spontanée ou infections (groupe 2) ont un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile ; dans ce dernier groupe, environ 10 % des enfants ont un poids de naissance <25<sup>ème</sup> percentile.

## III.2 Relation entre le devenir à court terme et le poids de naissance

### III.2.1 La mortalité

Le taux de la mortalité était de 25,8 % pour les enfants avec un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile, et de 19,6 % pour les enfants avec un poids de naissance entre le 10<sup>ème</sup>-24<sup>ème</sup> percentile, en comparaison avec 12 % à 13 % pour les enfants ayant un poids de naissance entre le 50<sup>ème</sup>-89<sup>ème</sup> percentile (Tableau 4.2). Après ajustement sur les différents facteurs anté- et périnataux, le risque du décès était plus élevé chez les enfants ayant un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile avec un OR est égal à 3,98 [IC95 % : 2,79-5,67], également ce risque reste élevé chez les enfants avec un poids de naissance entre le 10<sup>ème</sup>-24<sup>ème</sup> percentile

avec un OR est égal à 2,15 [IC95 % : 1,54-3,0] par rapport au groupe de référence (50<sup>ème</sup>-74<sup>ème</sup> percentile).

### **III.2.2 Les morbidités neurologiques (leucomalacie périventriculaire cavitaire et les hémorragies cérébrales stade (III/IV))**

Le taux de la LPV cavitaire variait entre 3,9 % et 6,7 % entre les différentes classes de poids de naissance. En cas des HIV (III/IV), le taux varie entre 5,9 % et 9,7 %. Il n'y avait pas de risque des lésions cérébrales sévères chez les enfants de faible poids de naissance par rapport au groupe de référence de poids. Il n'y avait pas de changement des résultats après ajustement (Tableau 4.2).

### **III.2.3 La dysplasie bronchopulmonaire (DBP)**

Le risque de la BPD à 36SA était fortement associé aux classes de percentiles de poids de naissance. Ce risque diminuait d'une façon inversement proportionnel au poids de naissance (Figure 4.5). Les taux de la DBP passaient de 30,4 % dans la classe de poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile à 9,3% dans la classe  $\geq$ 90<sup>ème</sup> percentile. Après ajustement sur les caractéristiques anté- et périnatales, le risque de la DBP à 36SA était six fois plus élevé chez les enfants ayant un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile (OR= 6,42 [IC95 % : 4,51-9,20]), et trois fois plus élevé chez les enfants avec un poids de naissance entre le 10<sup>ème</sup>-24<sup>ème</sup> percentile avec un OR est égal à 3,1 [ IC95 % : 2,23-4,37] par rapport aux enfants de poids de naissance entre le 50<sup>ème</sup>-74<sup>ème</sup> percentile (Tableau 4.2).

Toutes les analyses ont été refaites avec des modèles excluant les jumeaux; nous avons trouvé des associations similaires entre les classes de poids de naissance et la mortalité et la morbidité respiratoire à court terme.

### III.3 Relation entre le devenir à court terme et le poids de naissance après stratification des complications de la grossesse

Le tableau 4.3 montre les taux de mortalité et de morbidité à court terme dans chaque classe de percentiles de poids à la naissance en fonction des deux groupes de complications de la grossesse. Le taux de mortalité était plus faible dans le groupe 1 (variait de 3.0% à 20.5%) que dans le groupe 2 (variait de 12,3 % à 45,1 %), reflétant l'âge gestationnel moyen plus élevé des enfants dans le premier groupe par rapport au deuxième groupe (29,0SA *versus* 27,9SA; P <0,001). Cependant, dans les deux groupes, la mortalité était associée au poids de naissance. Pour le groupe 1, un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile était associée à un risque particulièrement élevé de mortalité avec un OR est égal à 16,43 [IC95 % : 4,29-62,92], en partie en raison du faible taux de mortalité dans la classe de référence de poids.

Nous n'avons pas observé d'impact des percentiles de poids de naissance sur les risques de LPV et de HIV (III/IV) dans les deux groupes. L'effet du retard de croissance sur la DBP avait une tendance similaire dans les deux groupes, avec un risque significativement plus élevé chez les enfants des deux premières classes de poids de naissance par rapport à la classe de référence. En raison de l'association entre le poids de naissance et les complications de la grossesse, le nombre des enfants du groupe 1, qui sont dans des classes de percentile de poids les plus élevées, était faible. Ce résultat expliquait des intervalles de confiance larges pour les différentes estimations d'association.

## IV. Discussion

Dans cette cohorte des enfants grands prématurés, le faible poids de naissance était fortement associé au risque de mortalité et de DBP par rapport aux enfants de même âge

gestationnel mais avec un poids de naissance entre le 50<sup>ème</sup> et le 74<sup>ème</sup> percentile ; pour les complications neurologiques, il n'y avait pas d'association entre le faible poids de naissance et le risque de LPV et de HIV (III/IV). Ces risques persistaient chez les enfants avec un poids de naissance <25<sup>ème</sup> percentile. Le risque de la DBP diminuait avec l'augmentation du poids de naissance.

La variabilité de la répartition du poids de naissance était considérable selon le type des complications de la grossesse, mais les associations entre la mortalité et la morbidité respiratoire et le poids de naissance persistaient après stratification des complications de la grossesse en deux groupes.

La force de l'étude MOSAIC était l'inclusion de l'ensemble des enfants nés très prématurés dans plusieurs régions d'Europe définies géographiquement. Elle permet d'éviter les biais de recrutement des études limitées à des centres spécialisés. De nombreux travaux avaient étudié l'impact du RCIU sur le devenir, mais il s'agit d'études monocentriques ou issues des centres spécialisés avec des recrutements spécifiques<sup>28,62,63,70,71,286</sup>. Nous avons observé que les enfants grands prématurés avec un RCIU naissent dans un centre de soins de type 3, ce qui peut créer un biais de sélection dans les études issues de ces centres. En plus, cette étude était géographiquement diversifiée, ce qui contribue à la généralisation de nos résultats.

Cependant, des pratiques médicales peuvent être hétérogènes entre régions. Une différence, portant sur les pratiques et les prises en charge obstétricales actives des enfants nés à des petits termes de moins de 25SA, a été observée<sup>306</sup>. Ces pratiques peuvent influencer l'exhaustivité du recueil des données, surtout pour les très petits âges gestationnels.

L'étude avait utilisé des données extraites des dossiers médicaux recueillies selon un protocole commun avec les mêmes définitions dans toutes les régions. Cependant certaines

informations médicales, telles que la rétinopathie des prématurés (ROP), l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) et les infections, n'avaient pas été recueillies par manque d'une définition standard entre les différents centres. Nous ne disposons pas aussi d'informations sur le tabagisme, qui est un facteur de risque important pour la survenue du RCIU<sup>31,307</sup> puisque cette information n'était pas bien renseignée dans les dossiers médicaux dans toutes les régions. Enfin, il est possible que le potentiel de croissance diffère selon les régions; nous avons ajusté toutes nos analyses sur la région pour prendre en compte ces différences liées à la région de naissance, ces ajustements n'ont pas modifié nos résultats.

Comme attendu, nous avons trouvé une forte association entre le poids de naissance et les complications de la grossesse associées à la naissance prématurée. Nous avons stratifié notre population selon la classification proposée par *McElrath et al.*<sup>308</sup>, afin d'explorer notre hypothèse d'une éventuelle interaction, entre les étiologies infectieuses et non infectieuses de la grossesse et la restriction de la croissance fœtale, et son impact sur le devenir à court terme chez les grands prématurés. Cette classification a été basée sur des analyses histologiques des placentas, en regroupant d'un côté les complications de la grossesse associées à des anomalies placentaires et l'absence d'inflammation, et de l'autre côté les complications gravidiques liées à la chorioamniotite histologique et la présence d'inflammation. Bien que cette classification différencie des enfants avec des profils de croissance très différents au sein de chaque groupe, le faible poids de naissance était associé à un risque plus élevé de mortalité et de DBP.

D'autres études ont également montré les associations entre le faible poids de naissance et la mortalité et la morbidité respiratoire<sup>28,63,70,71,282,283</sup>. Cependant, nous avons observé dans notre étude, que les enfants, considérés comme appropriés pour l'âge gestationnel dans ces études (ceux qui ont un poids de naissance entre le 10<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> percentile), ont un risque augmenté de décès. Une baisse des OR est observée entre le 50<sup>ème</sup> percentile jusqu'à le 90<sup>ème</sup> percentile, puis une tendance à une augmentation du risque dans la classe de poids  $\geq$

90<sup>ème</sup> percentile mais qui était non significatif. D'autres études ont évalué la mortalité dans des classes de poids de naissance ; ils ont trouvé un effet continu du poids de naissance<sup>28,309</sup>, alors que deux autres études ont observé une augmentation du risque mais non significative dans cette classe de poids de naissance ( $\geq 90^{\text{ème}}$  percentile), ce que nous avons observé dans notre cohorte<sup>76,285</sup>.

Pour la DBP, nous avons montré dans notre étude qu'il y a un déclin continu du risque avec l'augmentation du poids de naissance pour l'âge gestationnel. Des études antérieures ont montré des taux de DBP plus faibles chez les enfants macrosomes<sup>282</sup> et une tendance à la baisse avec le poids de naissance<sup>28</sup>. Les modèles expérimentaux, faisant le lien entre la croissance et l'alvéolarisation, pourraient fournir une explication biologique plausible à cette association linéaire. Comme exemple, une restriction de la croissance intra-utérine due à une insuffisance placentaire, obtenue après une embolisation ombilico-placentaire chez les moutons, a induit une diminution du nombre des alvéoles. Cette anomalie est l'un des aspects caractéristiques de la DBP, ce signe devient plus évident à 8 semaines d'âge post-natal<sup>310</sup> et est toujours présente à l'âge de 2 ans<sup>311</sup>. Egalement, chez les rats sous-alimentés, une croissance pondérale insuffisante est associée à une altération de l'alvéolarisation<sup>312</sup>. L'hypoxie chronique ainsi que la malnutrition, résultantes de l'insuffisance placentaire, pourraient expliquer ces conséquences pulmonaires.

A l'inverse de la forte association avec la mortalité et la DBP, nous n'avons trouvé aucune association entre les percentiles de poids de naissance et les risques de HIV (III/IV) ou de LPV cavitaire, confirmant les résultats de certaines études<sup>70,71,283,287</sup>, mais pas d'autres études concernant les lésions hémorragiques cérébrales<sup>28,63,72,134,286</sup>. Des différences, entre notre étude et les autres travaux montrant cette association avec les HIV, peuvent contribuer à cette

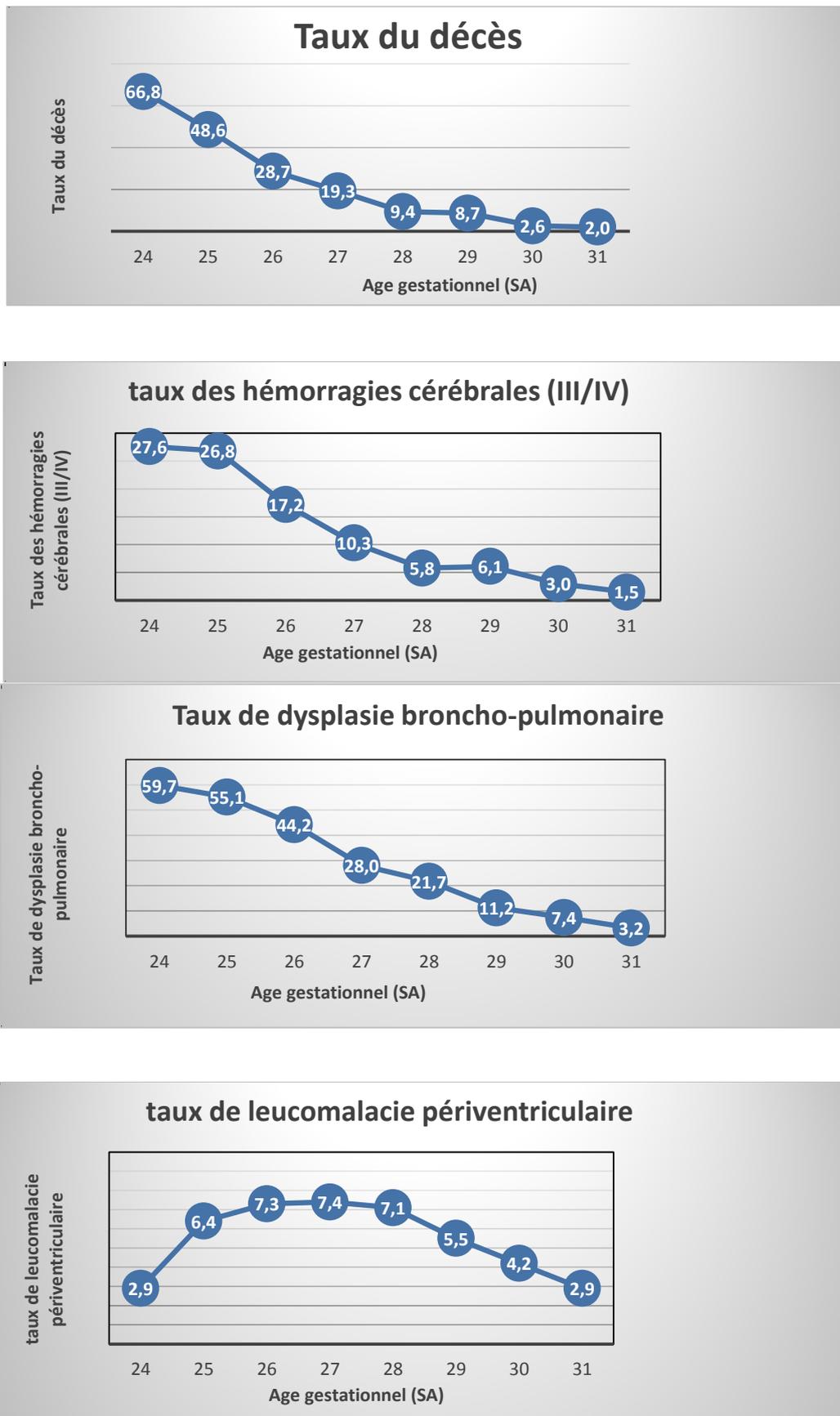
discordance : certains résultats sont à la limite de la significativité statistique <sup>63</sup>, d'auteurs ont utilisé une définition plus large d'HIV incluant toutes les stades <sup>286</sup>, certains auteurs ont trouvé cette association seulement en cas d'hémorragie intra-parenchymateuse (stade IV) mais pas en cas d'HIV stade III <sup>72</sup>, d'autres ont trouvé une association chez les enfants prématurés avec un poids de naissance inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile <sup>28</sup>. Deux autres études plus récentes ont trouvé un risque plus élevé d'HIV chez les enfants ayant un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile selon une courbe de croissance fœtale <sup>286</sup>, ou selon une courbe de croissance construite à partir d'une population saine incluant des grossesses sans complications <sup>134</sup>. En revanche, aucune de ces deux études n'a trouvé le même risque chez les enfants avec un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile selon une courbe de croissance néonatale standard. Les enfants de notre cohorte, avec un poids de naissance entre le 10<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> percentile, n'ont pas un risque plus élevé de HIV (III/IV). La discordance des résultats entre les différentes études pourrait être expliquée par la présence d'autres facteurs de risque, ayant une prévalence variable d'une population à une autre, et qui pourrait avoir un double effet sur le ralentissement de la croissance et également sur le risque de survenue d'HIV (par exemple, certaines substances neurotoxiques tels que l'alcool <sup>313</sup> ou le tabac). Il serait intéressant d'explorer les associations entre le retard de la croissance fœtale et les complications neurologiques, en prenant en considération le tabagisme et la consommation d'alcool maternels pendant la grossesse, dans des projets de recherches futurs.

## V. Conclusion

Nous avons observé dans notre étude une forte association entre les percentiles de poids de naissance et les risques du décès néonatal et de la DBP à 36SA, mais aucune association avec les lésions cérébrales sévères (HIV III/IV et LPV). L'utilisation du 10<sup>ème</sup> percentile sur les

courbes de croissance standard nous semble inadaptée pour décrire les risques associés au retard de la croissance fœtale. Pour identifier les enfants à risque plus élevé de mortalité, le 25<sup>ème</sup> percentile de poids de naissance paraît être un meilleur seuil pour définir la population à risque plus élevé. Dans de nombreuses études, le 25<sup>ème</sup> percentile correspond approximativement au 10<sup>ème</sup> percentile sur les courbes de croissance fœtale ou intra-utérine<sup>124,286</sup>. Enfin, ces risques de mortalité et de DBP, associés aux petits poids de naissance pour l'âge gestationnel, sont présents indépendamment des complications de la grossesse liées à la naissance prématurée.

Figure 4.3 Répartition de la mortalité et des morbidités par âge gestationnel



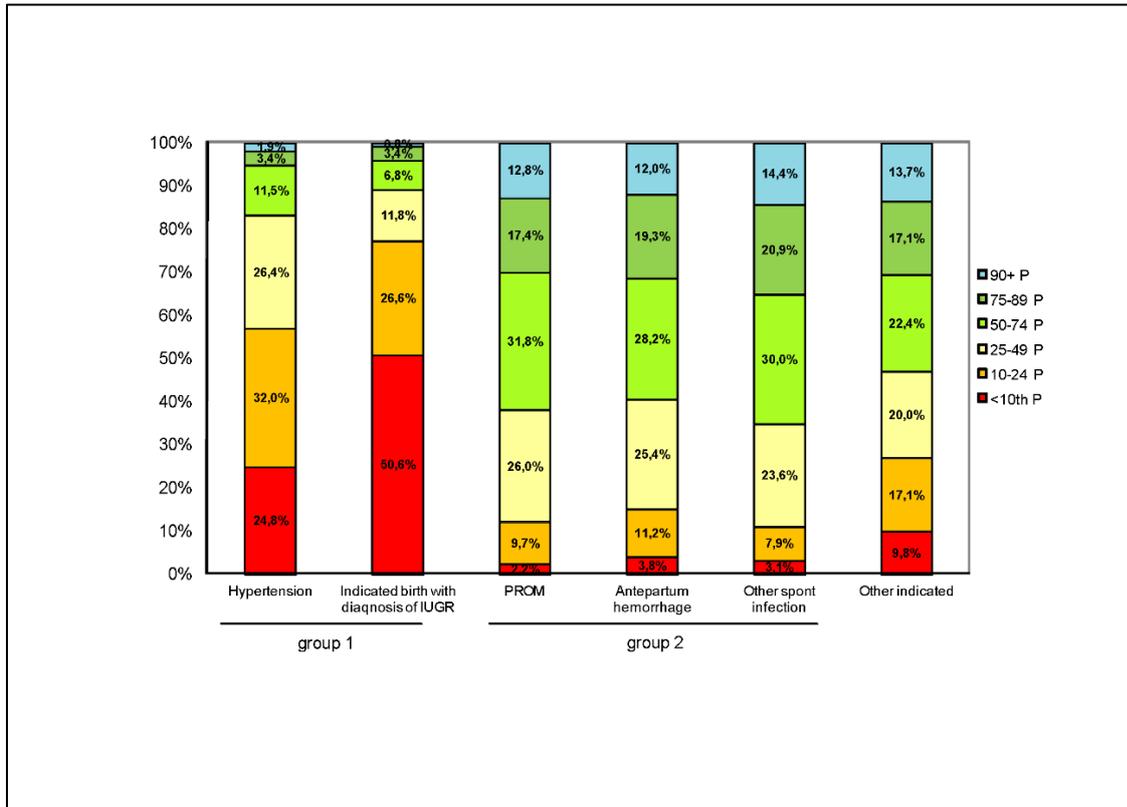
**Tableau 4.1 Caractéristiques de la population selon les données anténatales et les complications de la grossesse en fonction des percentiles de poids de naissance**

	Mode d'accouchement						Pratiques médicales			Classification complications de la grossesse		
	Poids de naissance	Jumeaux	Césarienne avant travail	Césarienne au cours du travail	Voie basse	Corticoïdes anténatales	Transfert in utero	Naissance type 3	Groupe 1 <sup>1</sup> Hypertension/ RCIU <sup>3</sup>	Groupe 2 <sup>2</sup> RPM, hémorragies, travail spontané, infections	Autres indications	
Percentiles de poids de naissance	n	Moyen (ET)	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Total	4525	1120 (387)	26.1	42.7	17.3	40.0	77.3	31.3	73.9	23.8	71.6	4.6
< 10 <sup>ème</sup>	462	763 (212)	18.0	81.8	6.5	11.7	83.5	35.2	84.8	75.3	20.4	4.3
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	632	971 (248)	25.2	65.1	12.8	22.2	79.9	34.2	75.9	49.8	44.3	6.0
25 <sup>ème</sup> -49 <sup>ème</sup>	1120	1122 (287)	32.6	42.0	16.6	41.4	78.2	31.8	74.2	23.2	73.4	3.4
50 <sup>ème</sup> -74 <sup>ème</sup>	1166	1283 (320)	29.0	30.1	22.2	47.8	76.7	30.2	73.2	9.8	86.2	4.1
75 <sup>ème</sup> -89 <sup>ème</sup>	679	1415 (355)	22.7	28.5	20.1	51.4	75.9	31.3	70.3	4.9	89.4	5.7
>= 90 <sup>ème</sup>	466	1593 (421)	17.4	27.1	19.7	53.3	68.9	25.4	66.5	3.6	90.7	5.6
p		<.001	<.001		<.001		<.001	.009	<.001		<.001	

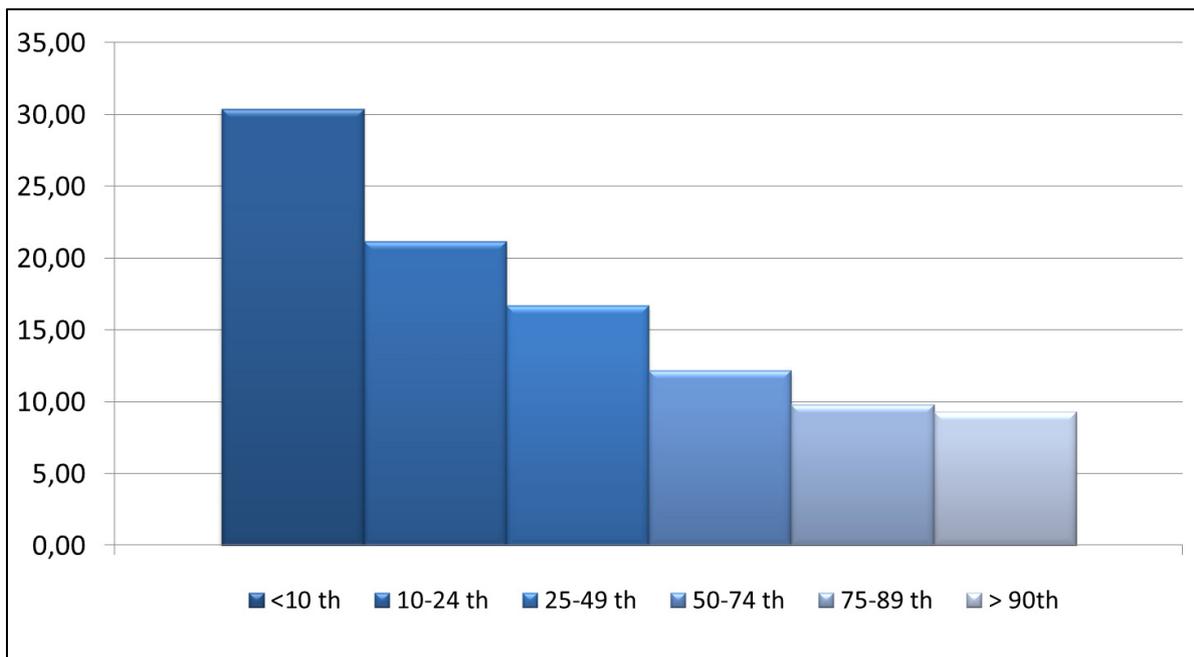
Notes :

- 1) Hypertension maternelle ou indication d'extraction pour diagnostic anténatal du RCIU
- 2) Rupture prématurée de membranes, hémorragie maternelle, travail prématuré spontané ou indication de naissance pour infections
- 3) Retard de croissance intra-utérin.

**Figure 4.4** Distribution des percentiles du poids de naissance par complications de la grossesse



**Figure 4.5** Répartition des pourcentages de la DBP par classes de percentiles de poids de naissance



**Tableau 4.2 Mortalité et morbidités par classes de percentiles de poids de naissance**

	N	%	OR brut	IC 95%	OR ajusté <sup>1</sup>	IC 95%
<b>Mortalité</b>						
< 10 <sup>ème</sup>	462	25.8	2.39	1.82-3.12	3.98	2.79-5.67
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	632	19.6	1.68	1.29-2.18	2.15	1.54-3.00
25 <sup>ème</sup> -49 <sup>ème</sup>	1120	14.9	1.20	0.95-1.53	1.21	0.90-1.64
50 <sup>ème</sup> - 74 <sup>ème</sup>	1166	12.7	1.00	.	1.00	.
75 <sup>ème</sup> - 89 <sup>ème</sup>	679	12.1	0.94	0.71-1.26	0.83	0.58-1.19
>= 90 <sup>ème</sup>	466	15.7	1.28	0.94-1.73	1.16	0.79-1.71
p <sup>2</sup>			p< .001		p< .001	
<b>LPV cavitaire<sup>3</sup></b>						
< 10 <sup>ème</sup>	419	4.5	0.90	0.53-1.54	0.89	0.51-1.56
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	589	3.9	0.77	0.47-1.27	0.81	0.49-1.34
25 <sup>ème</sup> -49 <sup>ème</sup>	1042	5.2	1.04	0.71-1.53	1.01	0.68-1.51
50 <sup>ème</sup> - 74 <sup>ème</sup>	1101	5.0	1.00	.	1.00	.
75 <sup>ème</sup> - 89 <sup>ème</sup>	643	5.9	1.19	0.78-1.83	1.17	0.75-1.82
>= 90 <sup>ème</sup>	431	6.7	1.37	0.86-2.19	1.31	0.80-2.14
p <sup>2</sup>			NS		NS	
<b>HIV (III/IV)<sup>3</sup></b>						
< 10 <sup>ème</sup>	424	5.9	0.80	0.50-1.28	0.91	0.54-1.54
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	593	8.9	1.26	0.88-1.80	1.32	0.88-2.00
25 <sup>ème</sup> -49 <sup>ème</sup>	1044	7.6	1.04	0.76-1.44	1.04	0.72-1.49
50 <sup>ème</sup> - 74 <sup>ème</sup>	1105	7.2	1.00	.	1.00	.
75 <sup>ème</sup> - 89 <sup>ème</sup>	645	8.1	1.12	0.78-1.62	1.08	0.72-1.62
>= 90 <sup>ème</sup>	435	9.7	1.37	0.93-2.02	1.17	0.75-1.82
p <sup>2</sup>			NS		NS	
<b>DBP<sup>4</sup></b>						
< 10 <sup>ème</sup>	336	30.4	3.15	2.33-4.25	6.42	4.51-9.20
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	496	21.2	1.94	1.45-2.59	3.13	2.23-4.37
25 <sup>ème</sup> -49 <sup>ème</sup>	929	16.7	1.44	1.12-1.87	1.64	1.22- 2.21
50 <sup>ème</sup> - 74 <sup>ème</sup>	987	12.2	1.00	.	1.00	.
75 <sup>ème</sup> - 89 <sup>ème</sup>	573	9.8	0.78	0.56-1.09	0.65	0.44-0.97
>= 90 <sup>ème</sup>	376	9.3	0.74	0.50-1.10	0.63	0.41-1.01
p <sup>2</sup>			p< .001		p< .001	

NOTES :

OR= odds ratio, NS= non significatif

- 1) OR ajusté sur l'âge gestationnel, sexe, type de grossesse, corticostéroïdes anténatales, transfert in utero, naissances dans un centre de type 3 et les régions MOSAIC
- 2) test de chi2
- 3) calcul par rapport aux admissions
- 4) calcul par rapport aux vivants

**Table 4.3 Mortalité et morbidités par percentiles de poids de naissance en fonction des groupes des complications de la grossesse**

	Groupe 1				Group 2			
	Hypertension maternelle/diagnostic anténatal du RCIU et indication d'extraction fœtale				RPM, hémorragies, travail spontané, ou infections			
	n	%	OR ajusté <sup>1</sup>	IC 95%	n	%	OR ajusté <sup>1</sup>	IC 95%
<b>Mortalité</b>								
< 10 <sup>ème</sup>	336	20.5	16.43	4.29-62.92	91	45.1	4.39	2.27-8.46
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	308	10.1	4.90	1.27-19.02	274	30.7	2.83	1.88-4.29
25 <sup>ème</sup> -49 <sup>ème</sup>	256	5.9	2.62	0.63-10.80	811	17.8	1.29	0.93-1.78
50 <sup>ème</sup> - 74 <sup>ème</sup>	113	3.5	1.00		995	13.9	1.00	
75 <sup>ème</sup> - 89 <sup>ème</sup>	33	3.0	0.72	0.05-9.95	602	12.3	0.79	0.54-1.14
>= 90 <sup>ème</sup>	17	11.8	2.00	0.14-28.03	420	15.7	1.05	0.70-1.57
p <sup>2</sup>		p< .001	p< .001			p< .001	p< .001	
<b>LPV cavitaire<sup>3</sup></b>								
< 10 <sup>ème</sup>	321	5.0	0.57	0.21-1.50	68	1.5	0.31	0.04-2.27
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	300	2.7	0.37	0.13-1.06	242	5.4	1.12	0.58-2.15
25 <sup>ème</sup> -49 <sup>ème</sup>	251	5.2	0.74	0.28-1.98	743	5.3	1.10	0.69-1.76
50 <sup>ème</sup> - 74 <sup>ème</sup>	112	6.3	1.00		935	4.6	1.00	
75 <sup>ème</sup> - 89 <sup>ème</sup>	31	0.0	--		570	5.8	1.30	0.80-2.11
>= 90 <sup>ème</sup>	16	6.3	0.88	0.09-8.25	389	6.7	1.41	0.83-2.41
p <sup>2</sup>		NS	NS			NS	NS	
<b>HIV(III/IV)<sup>3</sup></b>								
< 10 <sup>ème</sup>	326	4.9	1.98	0.50-7.74	68	10.3	0.76	0.41-2.28
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	302	3.6	1.33	0.33-5.41	243	14.8	1.97	0.94-2.47
25 <sup>ème</sup> -49 <sup>ème</sup>	251	4.8	1.85	0.46-7.44	744	8.3	0.98	0.76-1.68
50 <sup>ème</sup> - 74 <sup>ème</sup>	112	3.6	1.00		938	7.8	1.00	
75 <sup>ème</sup> - 89 <sup>ème</sup>	32	6.3	1.47	0.19-11.58	571	8.1	0.96	0.62-1.50
>= 90 <sup>ème</sup>	16	6.3	1.55	0.13-18.84	393	9.7	1.05	0.66-1.67
p <sup>2</sup>		NS	NS			p= .021	NS	
<b>DBP<sup>4</sup></b>								
< 10 <sup>ème</sup>	263	33.1	5.59	2.58-12.12	48	22.9	4.19	1.84-9.56
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	271	20.7	2.54	1.16-5.54	185	22.2	2.93	1.89-4.53
25 <sup>ème</sup> -49 <sup>ème</sup>	236	16.1	1.76	0.78-3.93	649	17.0	1.38	0.98-1.95
50 <sup>ème</sup> - 74 <sup>ème</sup>	106	11.3	1.00	--	829	12.2	1.00	
75 <sup>ème</sup> - 89 <sup>ème</sup>	31	3.2	--	--	506	10.5	0.68	0.46-1.02
>= 90 <sup>ème</sup>	14	14.3	0.98	0.14-6.97	341	9.1	0.52	0.35-0.95
p <sup>2</sup>		p< .001	p< .001			p< .001	p< .001	

NOTES :

OR= odds ratio, NS= non significatif

- 1) OR ajusté sur l'âge gestationnel, sexe, type de grossesse, corticostéroïdes anténatales, transfert in utero, naissances dans un centre de type 3 et les régions MOSAIC
- 2) test de chi2
- 3) calcul par rapport aux admissions
- 4) calcul par rapport aux vivants

## Impact of Fetal Growth Restriction on Mortality and Morbidity in a Very Preterm Birth Cohort

Jennifer Zeitlin, DSc, Mayass El Ayoubi, MD, Pierre-Henri Jarreau, MD, Elizabeth S. Draper, PhD, Béatrice Blondel, PhD, Wolfgang Künzel, MD, PhD, Marina Cuttini, MD, PhD, Monique Kaminski, MSc, Ludwig Gortner, MD, Patrick Van Reempts, MD, PhD, Louis Kollée, MD, PhD, and Emile Papiemik, MD, for the MOSAIC Research Group\*

**Objective** To assess the impact of being small for gestational age (SGA) on very preterm mortality and morbidity rates by using different birthweight percentile thresholds and whether these effects differ by the cause of the preterm birth.

**Study design** The study included singletons and twins alive at onset of labor between 24 and 31 weeks of gestation without congenital anomalies from the Models of Organising Access to Intensive Care for very preterm births very preterm cohort in 10 European regions in 2003 (n = 4525). Outcomes were mortality, intraventricular hemorrhage grade III and IV, cystic periventricular leukomalacia, and bronchopulmonary dysplasia (BPD). Birthweight percentiles in 6 classes were analyzed by pregnancy complication.

**Results** The mortality rate was higher for infants with birthweights <25th percentile when compared with the 50th to 74th percentile (adjusted odds ratio, 3.98 [95% CI, 2.79-5.67] for <10th; adjusted odds ratio, 2.15 [95% CI, 1.54-3.00] for 10th-24th). BPD declined continuously with increasing birthweight. There was no association for periventricular leukomalacia or intraventricular hemorrhage. Seventy-five percent of infants with birthweights <10th percentile were from pregnancies complicated by hypertension or indicated deliveries associated with growth restriction. However, stratifying for pregnancy complications yielded similar risk patterns.

**Conclusions** A 25th percentile cutoff point was a means of identifying infants at higher risk of death and a continuous measure better described risks of BPD. Lower birthweights were associated with poor outcomes regardless of pregnancy complications. (*J Pediatr* 2010;157:733-9).

Growth restricted very preterm newborns have higher rates of mortality, respiratory morbidity,<sup>1-8</sup> retinopathy of prematurity (ROP),<sup>1,3,9-12</sup> and necrotizing enterocolitis (NEC).<sup>2,3</sup> Some studies have reported an association between fetal growth restriction and intraventricular hemorrhage (IVH),<sup>2,6,13,14</sup> but others have not.<sup>1,3,5,12,15</sup> These studies use different measures of growth restriction, and the question of which infants are at risk remains unanswered. Most studies use small for gestational age (SGA), defined as a birthweight <10th percentile for gestational age within their own samples<sup>3,4,7,13</sup> or from published birthweight curves.<sup>2,8,11,12,14</sup> Other studies use the 10th percentile of intrauterine curves<sup>5,14</sup> or birthweight curves derived from healthy populations (ie, after excluding certain pregnancy complications that reduce birthweight).<sup>16</sup> Beyond the issue of which norms should be used, however, the question is whether a single cutoff point is best for identifying infants at risk.

Most research has also neglected the possible interactions between pregnancy complications and growth restriction. Some causes of preterm birth, including pre-eclampsia and fetal indications such as Doppler ultrasound scanning abnormalities of umbilical cord blood flow are much more likely to be associated with growth restriction. Severe interuterine growth retardation on the basis of antepartum ultrasound scanning examination is itself a reason for an indicated very preterm delivery. Because many neurological sequelae of preterm birth have been associated with infection,<sup>13,17-19</sup> the effects of restricted growth on these morbidities could be masked if most infants identified as being SGA are from preterm deliveries without an infectious etiology. Furthermore, preterm infants from

BPD	Bronchopulmonary dysplasia
IVH	Intraventricular hemorrhage
MOSAIC	Models of Organising Access to Intensive Care for very preterm births
NEC	Necrotizing enterocolitis
PROM	Prelabor rupture of membranes
PVL	Periventricular leukomalacia
ROP	Retinopathy of prematurity
SGA	Small for gestational age

From the INSERM UMR S953, IFR 69, Epidemiological Research Unit on Perinatal Health and Women's and Children's Health, UPMC Université Paris, Paris, France (J.Z., M.E.A., B.B., M.K.); Université Paris V René Descartes et Service de Médecine Néonatale de Port-Royal, Paris, France (M.E.A., P.-H. J.); Department of Health Sciences, University of Leicester, Leicester, Leicestershire, United Kingdom (E.D.); Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital, Giessen, Germany (W.K.); Unit of Epidemiology, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Rome, Italy (M.C.); Department of Paediatrics, University Hospital Homburg/Saar, Germany (L.G.); Department of Neonatology, University and University Hospital, Antwerp, Belgium, and Study Centre for Perinatal Epidemiology Flanders, Belgium (P.V.R.); Department of Paediatrics, Children's Hospital, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands (L.K.); and Université Paris V René Descartes; Maternité de Port-Royal, Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France (E.P.)

\*List of members of the MOSAIC Research Group is available at [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com) (Appendix).

Partially funded by a grant from the European Commission Research Directorate (QLG4-CT-2001-01907). The authors declare no conflicts of interest.

0022-3476/\$ - see front matter. Copyright © 2010 Mosby Inc. All rights reserved. 10.1016/j.jpeds.2010.05.002

pregnancies complicated by maternal hypertension have a lower mortality rate than preterm infants from pregnancies without hypertension complications,<sup>20-22</sup> and this may alter the estimate of the impact of growth restriction on outcome.

Our aim was to analyze the mortality and morbidity rates of very preterm infants by birthweight for gestational age percentile groups and by pregnancy complication in a population-based cohort from 10 European regions.

## Methods

The Models of Organising Access to Intensive Care for very preterm births study constituted a population-based cohort of stillbirths and live births from 22<sup>+0</sup> weeks to 31<sup>+6</sup> weeks of gestation in 10 regions in 9 European countries in 2003.<sup>23,24</sup> Participating regions were Flanders in Belgium, the Eastern Region of Denmark, 6 of 8 districts in the Ile-de-France region of France, Hesse in Germany, Lazio in Italy, the Central and Eastern region of the Netherlands, Wielkopolska and Lubuskie in Poland, the Northern region of Portugal, and the Northern and Trent regions of the United Kingdom.

Data were abstracted from medical records for newborns admitted to neonatal care. For stillbirths and infants dying before admission to a neonatal unit, the questionnaires were filled in from obstetrical records. After data collection, inclusions were cross-checked with birth registers in each maternity unit. Infants were observed until discharge home from hospital or into long-term care or death. Ethics approval was obtained for the collection of this data as required in each of the regions.

For this study, we excluded: antepartum deaths because the exact time of death was unknown and it was not possible to compute gestational age adjusted growth percentiles; infants <24 weeks of gestation, generally considered below the limit of viability in the MOSAIC regions (only 12 survived to discharge); and infants with congenital anomalies, because these anomalies are often associated with growth restriction.<sup>25</sup> Twins had similar mean birthweight for gestational age as singletons and were kept in the analysis<sup>26</sup>; higher order multiples were excluded. Intrapartum deaths and deaths before admission to neonatal intensive care unit were included. Our final sample was 4525 infants.

The main outcome variables were in-hospital mortality rate and indicators of neurological morbidity and bronchopulmonary dysplasia (BPD). In-hospital mortality included deaths in the labor ward and during hospitalization in a neonatal unit before discharge home or to long-term care. Neurological morbidity was defined as a diagnosis of intraventricular hemorrhage (IVH) grade III or IV according to Papile<sup>27</sup> or cystic periventricular leukomalacia (PVL). The diagnosis was based on cranial ultrasound scanning; infants who did not undergo cranial ultrasound scanning were classified as having missing data for these outcomes (3.5% for IVH and 4.0% for PVL). BPD was defined as oxygen dependency or ventilation, including nasal continuous positive airway pressure, at 36 weeks of gestational age.

Birthweight percentiles were derived from the observed distribution of birthweight by gestational age for boys and girls separately with the analysis sample and classified as: <10th, 10th to 24th, 25th to 49th, 50th to 74th, 75th to 89th, and  $\geq 90$ th.

Data on pregnancy complications included pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, preterm labor, preterm prelabor rupture of membranes (PROM), a diagnosis of growth restriction during pregnancy, antepartum hemorrhage, infection when this was an indication for delivery, congenital anomalies, and other complications. The definition for pregnancy-induced hypertension was blood pressure  $\geq 140$  mm Hg systolic or 90 mm Hg diastolic occurring after 20 weeks; pre-eclampsia was hypertension with proteinuria (300 mg/L protein in a random specimen or an excretion of 300 mg per 24 hours). Infection was recorded only when it was given as the reason for indicated delivery, because the research group could not find a standardized definition that could be applied with data in medical records. Type of onset of delivery (spontaneous, induced, or cesarean) was recorded.

These items were used to create these mutually exclusive hierarchical classifications: (1) maternal hypertension (pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome); (2) antepartum hemorrhage without hypertension; (3) PROM without hypertension or antepartum hemorrhage; (4) other spontaneous/infection, defined as deliveries with a spontaneous onset not associated with the earlier complications or indicated deliveries for infection; (5) other indicated deliveries associated with an antenatal diagnosis of growth restriction; and (6) other indicated deliveries. We further grouped these pregnancy complications following the classification proposed by McElrath et al,<sup>28</sup> which distinguishes between complications associated with aberrations of placentation (1 and 5) and complications associated with intrauterine inflammation (2, 3, 4). The category "other indicated deliveries" (6) was not included in this classification because it included a heterogeneous set of complications (maternal health problems: malignancies, accidents, etc).

Other variables considered in the analyses were gestational age, sex, multiple pregnancy, administration of any corticosteroids to the mother, in utero transfer, delivery in a level 3 perinatal center, and cesarean delivery before labor or during labor. Gestational age was based on the best obstetrical assessment, with information on last menstrual period and ultrasound scanning measures. Some infants did not have data on antenatal corticosteroid use ( $n = 97$ , 2.7%); missing data were minimal for these other variables (<1%).

We first compared clinical and healthcare characteristics associated with the birthweight percentiles and the percentile distribution for each pregnancy complication. We then tested for the effect of birthweight percentile group on mortality and morbidity rates with the  $\chi^2$  test. We derived unadjusted and adjusted odds ratios by using a logistic regression model with the fourth group (50th-74th percentile) as our reference group. Adjusted estimates controlled for clinical and healthcare factors (gestational age, sex, multiple

pregnancy, antenatal corticosteroid use, in utero transfer, birth in level 3 unit) and region. The variables selected for inclusion in the model were related to the risks of morbidity and mortality in univariable analyses. We ran these adjusted models on our sample excluding twins to assess whether their inclusion impacted on our conclusions. We then stratified our sample in the two groups of pregnancy complications aforementioned and estimated the adjusted model. Analyses were carried out with STATA software version 10.0 SE (Stata Corporation, College Station, Texas).

**Results**

Table I presents the characteristics and care of the very preterm infants by birthweight percentiles. Mean gestational age was 28.5 weeks, and 53.6% of the sample were male; these variables (not shown) did not differ by group because they were used to compute the percentiles. Multiples were less likely to be in either of the extreme percentiles of birth weight. Cesarean deliveries before the onset of labor, antenatal steroid use, in utero transfers, and delivery in a level III unit were more frequent in the lower birthweight percentile groups.

Although infants from pregnancies complicated by maternal hypertension or indicated deliveries with a diagnosis of fetal growth restriction (group 1 of the classification) were 23.8% of all preterm infants, they constituted 75% of infants with a birthweight <10th percentile and half of the infants with a birthweight between the 10th and 25th percentile. Twenty percent of infants with a birthweight <10th percentile had pregnancy complications in group 2 (PROM, maternal hemorrhage, and other spontaneous births). Infants for whom delivery was indicated for other reasons were distributed evenly in the birthweight categories.

The Figure provides more detail on the birthweight distribution for specific pregnancy complications. More

than 50% of infants from pregnancies complicated by hypertension and 75% of infants indicated with a diagnosis of growth restriction had a birthweight <25th percentile, as would be expected. Few infants from pregnancies complicated by PROM, antepartum hemorrhage, and other spontaneous/infection had a birthweight <10th percentile; approximately 10% of infants had a birthweight <25 percentile.

Table II presents data on mortality and morbidity by birthweight percentile. The mortality rate was 25.8% for infants with birthweight <10th percentile and 19.6% for infants with birthweight in the 10th to 24th percentile group, in comparison with 12% to 13% for infants in the 50th to 89th percentile groups. After adjustment for clinical and health care factors, odds ratios for the two lowest birthweight groups compared with the reference group were 3.98 (2.79-5.67) and 2.15 (1.54-3.00).

Cystic PVL ranged from 3.9% to 6.7%, and grades III and IV IVH ranged from 5.9% to 9.7% in the birthweight groups, but neither was related to low birthweight for gestational age. BPD was highly associated with the birthweight percentile groups, decreasing in a continuous fashion from a high of 30.4% in the <10th percentile group to 9.3% when birthweight was ≥90th percentile. Adjusting for clinical characteristics and health care factors increased odds ratios, especially in the 2 lowest groups. All models were run on the sample of singletons only, and they yielded similar associations.

Table III presents mortality and morbidity rates by birthweight percentile for the two groups of pregnancy complications. The mortality rate was lower overall for group 1 than for group 2, reflecting the higher average gestational age of infants in the first group (29.0 versus 27.9 weeks;  $P < .001$ ). In both groups, however, infants who were smaller for gestational age had higher mortality. For group 1, a birthweight <10th percentile was associated with a particularly high odds of mortality, in part because of the low mortality rate in the reference category. No impact of the

Table I. Characteristics of very preterm infants, perinatal care, and pregnancy complications by birthweight percentile

Percentiles	n	Birthweight Mean (SD)	Twin %	Mode of delivery			Medical care at delivery			Pregnancy complication classification		
				Pre-labor Cesarean delivery %	Cesarean during labor delivery %	Vaginal delivery %	Antenatal steroids %	In utero transfer %	Delivery in level 3 unit %	Group 1* Hypertension/indicated IUGR %	Group 2† PROM, hemorrhage, other %	Other indicated deliveries %
All infants	4525	1120 (387)	26.1	42.7	17.3	40.0	77.3	31.3	73.9	23.8	71.6	4.6
<10th	462	763 (212)	18.0	81.8	6.5	11.7	83.5	35.2	84.8	75.3	20.4	4.3
10th-24th	632	971 (248)	25.2	65.1	12.8	22.2	79.9	34.2	75.9	49.8	44.3	6.0
25th-49th	1120	1122 (287)	32.6	42.0	16.6	41.4	78.2	31.8	74.2	23.2	73.4	3.4
50th-74th	1166	1283 (320)	29.0	30.1	22.2	47.8	76.7	30.2	73.2	9.8	86.2	4.1
75th-89th	679	1415 (355)	22.7	28.5	20.1	51.4	75.9	31.3	70.3	4.9	89.4	5.7
≥90th	466	1593 (421)	17.4	27.1	19.7	53.3	68.9	25.4	66.5	3.6	90.7	5.6
P value		<.001	<.001		<.001		<.001	.009	<.001		<.001	

Infants alive at onset of labor.

IUGR, Intrauterine growth retardation.

\*Maternal hypertension or indicated births with an antenatal diagnosis of fetal growth restriction.

†PROM, maternal hemorrhage, indicated births for infection, and other spontaneous births.

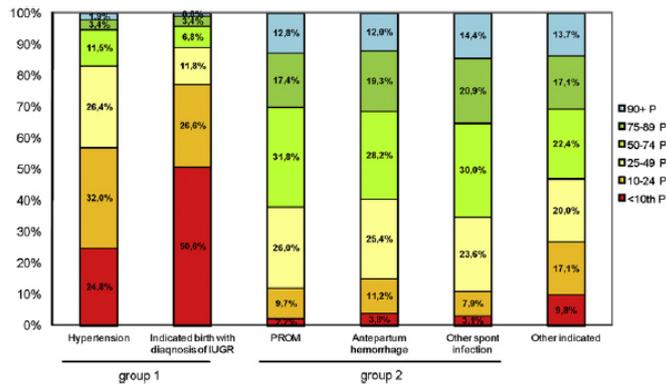


Figure. Distribution of birthweight percentiles by pregnancy complication.

birthweight percentiles on PVL and IVH was seen in either group. The effect of growth restriction on BPD followed a similar pattern in both groups. Because of the association between birthweight and pregnancy complications, the

number of infants from group 1 in higher birthweight percentiles was low, and thus outcome estimates have wide confidence intervals.

### Discussion

Being SGA was strongly associated with mortality and BPD, but not with cystic PVL or grades III and IV IVH. Infants with a birthweight <25th percentile had a significantly higher risk of death than infants in the 50th to 74th percentile. The risk of BPD declined with increasing birthweight across the spectrum. The birthweight distribution varied greatly according to the type of pregnancy complication, but these basic patterns of risk remained when analyses were stratified by pregnancy complication.

A strength of the MOSAIC study was the recruitment of all very preterm infants within several geographically defined populations and the inclusion of all infants alive at onset of labor. Many earlier studies on growth restriction were carried out in single hospitals or based on neonatal intensive care admissions only.<sup>1-3,6,7,14</sup> We showed that very preterm infants with growth restriction were more likely to be delivered in level 3 units, which may create a selection bias in center-based studies. Our study used data abstracted from medical charts to measure clinical variables agreed on by participating regions before data collection. Some information, such as ROP, NEC, and infection, was not collected, however, because standardized definitions could not be developed. We also did not have information on smoking, which is an important risk factor for growth restriction.<sup>29</sup> The MOSAIC study was geographically diverse, which contributes to the generalizability of our results. Although it is possible that growth potential differed across participating regions, we adjusted all analyses for region, and these adjustments did not affect our estimates.

As expected, there was a strong association between birthweight and the pregnancy complications associated with the preterm delivery. We stratified our sample with a classification

Table II. Mortality and morbidity by birthweight percentile

	n	%	Crude OR	95% CI	Adjusted OR*	95% CI
<b>Mortality</b>						
<10th	462	25.8	2.39	1.82-3.12	3.98	2.79-5.67
10th-24th	632	19.6	1.68	1.29-2.18	2.15	1.54-3.00
25th-49th	1120	14.9	1.20	0.95-1.53	1.21	0.90-1.64
50th-74th	1166	12.7	1.00		1.00	
75th-89th	679	12.1	0.94	0.71-1.26	0.83	0.58-1.19
≥90th	466	15.7	1.28	0.94-1.73	1.16	0.79-1.71
<i>P</i> <sup>†</sup>			<i>P</i> < .001		<i>P</i> < .001	
<b>Cystic PVL<sup>‡</sup></b>						
<10th	419	4.5	0.90	0.53-1.54	0.89	0.51-1.56
10th-24th	589	3.9	0.77	0.47-1.27	0.81	0.49-1.34
25th-49th	1042	5.2	1.04	0.71-1.53	1.01	0.68-1.51
50th-74th	1101	5.0	1.00		1.00	
75th-89th	643	5.9	1.19	0.78-1.83	1.17	0.75-1.82
≥90th	431	6.7	1.37	0.86-2.19	1.31	0.80-2.14
<i>P</i> <sup>†</sup>			NS		NS	
<b>Grades III/IV IVH<sup>‡</sup></b>						
<10 <sup>th</sup>	424	5.9	0.80	0.50-1.28	0.91	0.54-1.54
10th-24th	593	8.9	1.26	0.88-1.80	1.32	0.88-2.00
25th-49th	1044	7.6	1.04	0.76-1.44	1.04	0.72-1.49
50th-74th	1105	7.2	1.00		1.00	
75th-89th	645	8.1	1.12	0.78-1.62	1.08	0.72-1.62
≥90th	435	9.7	1.37	0.93-2.02	1.17	0.75-1.82
<i>P</i> <sup>†</sup>			NS		NS	
<b>BPD<sup>§</sup></b>						
<10th	336	30.4	3.15	2.33-4.25	6.42	4.51-9.20
10th-24th	496	21.2	1.94	1.45-2.59	3.13	2.23-4.37
25th-49th	929	16.7	1.44	1.12-1.87	1.64	1.22-2.21
50th-74th	987	12.2	1.00		1.00	
75th-89th	573	9.8	0.78	0.56-1.09	0.65	0.44-0.97
≥90th	376	9.3	0.74	0.50-1.10	0.63	0.41-1.01
<i>P</i> <sup>†</sup>			<i>P</i> < .001		<i>P</i> < .001	

\*OR adjusted for gestational age, sex, multiple pregnancy, antenatal corticosteroids, in utero transfer, birth in level 3 unit, and MOSAIC region.

OR, Odds ratio; NS, not significant.

<sup>†</sup>Wald test.

<sup>‡</sup>Computed for babies admitted to neonatal care.

<sup>§</sup>Computed for babies discharged from hospital.

Table III. Mortality and morbidity by birthweight percentiles and pregnancy complication sub-group

	Group 1 Maternal hypertension or indicated births with an antenatal diagnosis of fetal growth restriction				Group 2 PROM, maternal hemorrhage, indicated births for infection, and other spontaneous births			
	n	%	aOR*	95% CI	n	%	aOR*	95% CI
<b>Mortality</b>								
<10th	336	20.5	16.43	4.29-62.92	91	45.1	4.39	2.27-8.46
10th-24th	308	10.1	4.90	1.27-19.02	274	30.7	2.83	1.88-4.29
25th-49th	256	5.9	2.62	0.63-10.80	811	17.8	1.29	0.93-1.78
50th-74th	113	3.5	1.00		995	13.9	1.00	
75th-89th	33	3.0	0.72	0.05-9.95	602	12.3	0.79	0.54-1.14
≥90th	17	11.8	2.00	0.14-28.03	420	15.7	1.05	0.70-1.57
<i>P</i> <sup>†</sup>		<i>P</i> < .001	<i>P</i> < .001			<i>P</i> < .001	<i>P</i> < .001	
<b>Cystic PVL<sup>‡</sup></b>								
<10th	321	5.0	0.57	0.21-1.50	68	1.5	0.31	0.04-2.27
10th-24th	300	2.7	0.37	0.13-1.06	242	5.4	1.12	0.58-2.15
25th-49th	251	5.2	0.74	0.28-1.98	743	5.3	1.10	0.69-1.76
50th-74th	112	6.3	1.00		935	4.6	1.00	
75th-89th	31	0.0	–		570	5.8	1.30	0.80-2.11
≥90th	16	6.3	0.88	0.09-8.25	389	6.7	1.41	0.83-2.41
<i>P</i> <sup>†</sup>		NS	NS			NS	NS	
<b>Grades III/IV IVH<sup>‡</sup></b>								
<10th	326	4.9	1.98	0.50-7.74	68	10.3	0.76	0.41-2.28
10th-24th	302	3.6	1.33	0.33-5.41	243	14.8	1.97	0.94-2.47
25th-49th	251	4.8	1.85	0.46-7.44	744	8.3	0.98	0.76-1.68
50th-74th	112	3.6	1.00		938	7.8	1.00	
75th-89th	32	6.3	1.47	0.19-11.58	571	8.1	0.96	0.62-1.50
≥90th	16	6.3	1.55	0.13-18.84	393	9.7	1.05	0.66-1.67
<i>P</i> <sup>†</sup>		NS	NS			<i>P</i> = .021	NS	
<b>BPD<sup>§</sup></b>								
<10th	263	33.1	5.59	2.58-12.12	48	22.9	4.19	1.84-9.56
10th-24th	271	20.7	2.54	1.16-5.54	185	22.2	2.93	1.89-4.53
25th-49th	236	16.1	1.76	0.78-3.93	649	17.0	1.38	0.98-1.95
50th-74th	106	11.3	1.00		829	12.2	1.00	
75th-89th	31	3.2	–		506	10.5	0.68	0.46-1.02
≥90th	14	14.3	0.98	0.14-6.97	341	9.1	0.52	0.35-0.95
<i>P</i> <sup>†</sup>		<i>P</i> < .001	<i>P</i> < .001			<i>P</i> < .001	<i>P</i> < .001	

aOR Adjusted odds ratio.

\*OR adjusted for gestational age, sex, multiple pregnancy, antenatal corticosteroids, in utero transfer, birth in level 3 unit, and MOSAIC region.

† $\chi^2$  test for proportions and Wald test for logistic models.

‡Computed for babies admitted to neonatal care.

§Computed for babies discharged from hospital.

proposed by McElrath et al,<sup>28</sup> which made it possible to explore our hypothesis that there was an interaction between infectious and non-infectious etiologies of very preterm birth and the impact of growth restriction. This classification, developed by using histological analyses of placentas, grouped pregnancy complications associated with placental aberrations and an absence of inflammation and complications associated with histologic chorioamnionitis and placental microbe recovery. Although this classification distinguished infants with very different birthweight profiles, within each group lower birthweight was associated with higher mortality rates and BPD.

Other studies have also found associations between SGA and mortality and respiratory morbidity.<sup>1-8</sup> We found, however, that infants considered appropriate for gestational age in many of these studies (eg, those with a birthweight between the 10th and 25th percentile) were at increased risk of death. Non-significant declines in the odds ratio were observed >25th percentile up until the 90th percentile. Other studies that assessed mortality across the birthweight spectrum have found a continuous effect,<sup>6,30</sup> and two studies observed an increased, but non-significant risk at the higher

end of the birthweight spectrum, like we found in this sample.<sup>9,10</sup>

For BPD, there was a continuous decline in risk with increasing birthweight for gestational age. Earlier studies have found lower rates of BPD in infants who were large for gestational age<sup>4</sup> and a decreasing trend with birthweight.<sup>6</sup> Experimental models linking growth with alveolarization could provide a biological explanation for this linear association. For instance, intrauterine growth restriction resulting from placental insufficiency obtained with umbilicoplacental embolization in sheep induces a decrease in alveolar number, a key feature of BPD, which is more evident at 8 weeks of postnatal age<sup>31</sup> and is still present at 2 years.<sup>32</sup> Impaired weight gain has been associated with impaired alveolarization in undernourished rat pups.<sup>33</sup> Chronic hypoxia as well as under-nutrition resulting from placental insufficiency may explain this.

In contrast to the strong associations with mortality and BPD, we did not find that birthweight percentiles affected the risk of IVH grade III and IV or cystic PVL, corroborating some,<sup>1,3,5,15</sup> but not all, studies for IVH.<sup>2,6,13,14,16</sup> Studies that have reported associations with IVH have been at the limit of

statistical significance,<sup>2</sup> used a broader definition that includes all grades of IVH,<sup>14</sup> only found a difference for intraparenchymal hemorrhage, but not grade III IVH,<sup>13</sup> or reported a difference in all preterm infants with a cutoff point at the third percentile.<sup>6</sup> Two recent reports found high rates of IVH in infants when a higher cutoff point for defining growth restriction was used (the 10th percentile of fetal growth standards<sup>14</sup> and healthy population standards<sup>16</sup>); neither found an increased risk for infants <10th percentile of birthweight standards. Infants in our sample with a birthweight between the 10th and 24th percentile did have a higher risk of IVH, although the odds ratio was not significant in any model. Although the absence of a “dose-response” effect appears counterintuitive, a possible explanation is that another risk factor, with a varying prevalence from population to population, slows growth and also increases the risk of IVH (as might be the case for neurotoxic substances such as alcohol<sup>34</sup> or tobacco). It would be interesting to explore associations between growth restriction and neurological outcome taking into consideration smoking and alcohol use in future research.

We found a strong association between birthweight percentiles and the risk of death and BPD, but no association with IVH and PVL. The use of the 10th percentile of birthweight standards inadequately describes the risks associated with fetal growth restriction. For identifying infants at risk of death, the 25th percentile of birthweight standards appeared to be a better cutoff point. The 25th percentile of birthweight standards corresponds approximately to the 10th percentile cutoff point in intrauterine growth standards in many studies.<sup>14,35</sup> For BPD, however, a continuous measure of growth restriction would be more appropriate. The risks of death and BPD associated with being smaller for gestational age were present independently of the medical complications associated with the preterm delivery. ■

Submitted for publication Nov 18, 2009; last revision received Apr 12, 2010; accepted May 3, 2010.

Reprint requests: Jennifer Zeitlin, INSERM U953, Hôpital Saint-Vincent de Paul, 82 avenue Denfert-Rochereau, Paris 75104, France. E-mail: jennifer.zeitlin@inserm.fr.

## References

- Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics* 1997;100:E4.
- Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:198-206.
- Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:481-7.
- Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003;111:483-7.
- Ley D, Wide-Svensson D, Lindroth M, Svenningsen N, Marsal K. Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paediatr* 1997;86:1090-6.
- McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234-8.
- Piper JM, Xenakis EM, McFarland M, Elliott BD, Berkus MD, Langer O. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? *Obstet Gynecol* 1996;87:169-74.
- Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr* 2004;4:9.
- Doyle LW. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. *Pediatrics* 2001;108:134-41.
- Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *BMJ* 1999;319:1093-7.
- Egretteau L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeo B, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics* 2001;108:E26.
- Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269:40-4.
- Ancl PY, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M, et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:178-84.
- Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics* 2003;111:1273-7.
- Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1596-9. discussion 1599-601.
- Ferdynus C, Quantin C, Abrahamowicz M, Platt R, Burguet A, Sagot P, et al. Can birth weight standards based on healthy populations improve the identification of small-for-gestational-age newborns at risk of adverse neonatal outcomes? *Pediatrics* 2009;123:723-30.
- Edwards AD, Tan S. Perinatal infections, prematurity and brain injury. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:119-24.
- Holcroft CJ, Blakemore KJ, Allen M, Graham EM. Association of prematurity and neonatal infection with neurologic morbidity in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 2003;101:1249-53.
- Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG* 2005;112(Suppl. 1):4-9.
- Chen XK, Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Pregnancy-induced hypertension and infant mortality: roles of birthweight centiles and gestational age. *BJOG* 2007;114:24-31.
- Chen XK, Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Pregnancy-induced hypertension is associated with lower infant mortality in preterm singletons. *BJOG* 2006;113:544-51.
- Piper JM, Langer O, Xenakis EM, McFarland M, Elliott BD, Berkus MD. Perinatal outcome in growth-restricted fetuses: do hypertensive and normotensive pregnancies differ? *Obstet Gynecol* 1996;88:194-9.
- Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* 2008;121:e936-44.
- Van Reempts P, Gortner L, Milligan D, Cuttini M, Petrou S, Agostino R, et al. Characteristics of neonatal units that care for very preterm infants in Europe: results from the MOSAIC study. *Pediatrics* 2007;120:e815-25.
- Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics* 1988;82:83-90.
- Papiernik E, Zeitlin J, Delmas D, Blondel B, Künzel W, Cuttini M, et al and the MOSAIC group. Differences in outcome between twins and

- singletons born very preterm: results from a population based European cohort *Hum Reprod* 2010;25:1035-43
27. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
  28. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, et al. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol* 2008;168:980-9.
  29. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC. Low birth-weight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997;11:140-51.
  30. Chard T, Penney G, Chalmers J. The risk of neonatal death in relation to birth weight and maternal hypertensive disease in infants born at 24-32 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:114-8.
  31. Maritz G, Cock M, Louey S, Joyce B, Albuquerque C, Harding R. Effects of fetal growth restriction on lung development before and after birth: a morphometric analysis. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:201-10.
  32. Maritz GS, Cock ML, Louey S, Suzuki K, Harding R. Fetal growth restriction has long-term effects on postnatal lung structure in sheep. *Pediatr Res* 2004;55:287-95.
  33. Massaro D, Teich N, Maxwell S, Massaro GD, Whitney P. Postnatal development of alveoli. Regulation and evidence for a critical period in rats. *J Clin Invest* 1985;76:1297-305.
  34. Holzman C, Paneth N, Little R, Pinto-Martin J. Perinatal brain injury in premature infants born to mothers using alcohol in pregnancy. Neonatal Brain Hemorrhage Study Team. *Pediatrics* 1995;95:66-73.
  35. Marsal K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996;85:843-8.

## **Chapitre V : Objectif 2 de la thèse**

## Valeur pronostique de la détection anténatale du retard de croissance intra-utérin sur la mortalité et les morbidités à court terme chez les grands prématurés

### I. Introduction

Le retard ou la restriction de la croissance fœtale désigne l'incapacité du fœtus à atteindre son potentiel de croissance déterminé génétiquement. Il est considéré généralement comme présente lorsque le poids du fœtus est, selon l'estimation échographique, inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel <sup>314</sup>. Après la naissance, un poids inférieur 10<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel (petit pour l'âge gestationnel, PAG) est largement employé pour identifier le retard de croissance. Les atouts et les inconvénients relatifs aux deux mesures du retard de la croissance, ainsi que le choix des normes et des seuils de percentile (le 10<sup>ème</sup> percentile ou inférieur à ce seuil) sont régulièrement sujets à des controverses <sup>174,286</sup>.

Pour les enfants nés à terme, les conséquences du RCIU sur la mortalité et la morbidité à court et long termes ont été clairement décrites <sup>28,58,59,315</sup>. La naissance très prématurée et le RCIU représentent un double risque, puisqu'ils sont tous les deux liés à des complications néonatales <sup>10,15,64,65,70,76,255,316,317</sup>. De nombreuses études ont observés une association entre le RCIU et les risques de mortalité néonatale et de morbidité respiratoire chez les grands prématurés <sup>64,65,318</sup>. Cette association est moins évidente pour la morbidité neurologique à court terme. Certaines études ont trouvé une association entre les hémorragies intraventriculaires et le RCIU <sup>72</sup>, alors que d'autres n'ont pas trouvé cette association <sup>304</sup>.

L'estimation du poids du fœtus et la détection anténatale du RCIU jouent un rôle important dans les décisions avisées prises par l'équipe obstétrique concernant l'indication potentielle et le moment optimal d'un accouchement prématuré. Ces informations permettent également aux équipes médicales obstétricales de prodiguer des informations éclairées et des conseils

aux parents. En revanche, les pédiatres se basent avant tout sur le percentile du poids de l'enfant, calculé à partir de son poids à la naissance.

La plupart des études, qui évaluent l'impact du RCIU sur la mortalité et la morbidité après une naissance très prématurée, utilise les percentiles de poids de naissance <sup>10,71,318,319</sup>. Cependant, la détection anténatale du RCIU pourrait aussi être associée à l'issue néonatal. Par exemple, pour un percentile de poids de naissance donné, l'issue peut être plus favorable si l'équipe obstétrique était consciente de l'état de l'enfant et que l'accouchement puisse être planifié.

Dans l'étude MOSAIC, décrite dans le chapitre précédent, portée sur une cohorte de grands prématurés nés avant 32 semaines de gestation <sup>303</sup> en Europe, nous avons mis en évidence une augmentation des risques de mortalité et de morbidité respiratoire chez les grands prématurés ayant un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, ces risques sont également augmenté pour les enfants ayant un poids de naissance compris entre le 10<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> percentile <sup>320</sup>.

Dans cette étude, notre objectif est d'évaluer la concordance entre le diagnostic anténatal du RCIU et les percentiles du poids de naissance pour l'âge gestationnel, et de déterminer si cette information apportera un élément pronostique supplémentaire par rapport à une appréciation du RCIU par les percentiles de poids de naissance.

## **II. Population et méthodes**

### **II.1 Source de données**

Les données proviennent de l'étude **MOSAIC**, décrite dans l'objectif 1 de la thèse. Nous avons étudié la même population d'enfants grands prématurés nés à partir de 24SA, issus de

grossesses uniques ou gémellaires sans malformation congénitale, à l'exception des enfants décédés pendant le travail, mais en gardant toutes les admissions en néonatalogie quelque soit leur lieu de naissance. Notre cohorte est finalement de 4622 enfants nés vivants dans la région MOSAIC.

## II.2 Les variables étudiées

Les variables indépendantes sont : le diagnostic du RCIU pendant la grossesse, et les percentiles du poids de naissance. Le diagnostic du RCIU a été noté par les enquêteurs quand une suspicion anténatale du RCIU a été mentionnée dans les dossiers médicaux. Dans les régions de l'étude MOSAIC, la surveillance du RCIU implique une estimation du poids fœtale ou bien d'autres mesures biométriques. Elle implique également la réalisation d'échographies supplémentaires avec des mesures des Doppler pour évaluer la croissance chez les fœtus suspectés d'avoir un RCIU. Dans notre étude, des détails supplémentaires n'étaient pas disponibles concernant les surveillances échographiques ou les autres mesures comme les vélocimétries des Doppler utérins ou ombilicaux.

Pour identifier les enfants qui sont petits pour l'âge gestationnel à la naissance, nous avons utilisé la courbe de croissance interne issue de la distribution observée de poids de naissance de notre cohorte MOSAIC par âge gestationnel et par sexe (la courbe utilisée dans le chapitre précédent). Les percentiles de poids de naissance ont été divisés en trois classes :  $<10^{\text{ème}}$  percentile,  $10^{\text{ème}}-24^{\text{ème}}$  percentile et  $\geq 25^{\text{ème}}$  percentile.

Les variables du devenir étudiées ou les variables dépendantes sont la mortalité hospitalière et les morbidités respiratoire et neurologique. La mortalité hospitalière inclue la mortalité en salle de naissance et durant l'hospitalisation dans les unités de soins intensifs jusqu'à la sortie à domicile. La morbidité respiratoire ou la dysplasie broncho-pulmonaire est définie

par des besoins en oxygène ou une dépendance à une ventilation invasive ou non invasive à 36SA d'âge corrigé. La morbidité neurologique inclue les complications neurologiques les plus sévères qui sont les hémorragies intracérébrales grade III ou IV, selon la classification de *Papile*<sup>8</sup>, et la leucomalacie périventriculaire cavitaire. Pour les complications neurologiques, nous avons créé une seule variable regroupant les hémorragies intracérébrales stade III/IV et la leucomalacie périventriculaire. Les indicateurs de morbidités dans l'étude MOSAIC ont été sélectionnés pour être comparable entre les régions ; d'autres types de morbidités, telles que l'entérocolite nécrosante par exemple, n'ont pas été recueillis puisque les critères du diagnostic ou des classifications n'ont pas été utilisés de la même manière dans toutes les régions.

Les co-variables prises en compte dans notre analyse sont : l'âge gestationnel en variable continue, le sexe, le type de la grossesse (unique ou gémellaire), le poids de naissance en variable continue sous forme du rapport de poids de naissance qui est le rapport de poids à la naissance sur le poids moyen par âge gestationnel et par sexe (*Birth Weight Ratio: BWR*), les complications de la grossesse (les complications hypertensives incluant la pré éclampsie, l'éclampsie, le syndrome de HELLP, les hémorragies maternelles, la rupture prématurée des membranes et le travail spontané), la corticothérapie anténatale, la mode d'accouchement (césarienne avant le travail, césarienne pendant le travail et la voie basse), la naissance dans un centre de soins de type 3 et les régions. L'induction du travail n'a pas été étudiée séparément puisque l'incidence dans notre étude était faible: 1,3 %. L'âge gestationnel retenu était la meilleure estimation obstétricale, incluant l'échographie et la date des dernières règles, l'échographie obstétricale précoce est faite en routine pour estimer l'âge gestationnel dans les régions participant à l'étude MOSAIC.

### III. Stratégie d'analyse

Notre stratégie d'analyse a inclus plusieurs étapes :

- 1) Nous avons décrit la proportion des enfants, suspectés d'avoir un RCIU ou pas, en fonction des percentiles du poids réel à la naissance ;
- 2) Nous avons comparé par la suite les différentes issues dans chaque classe de percentiles de poids de naissance en fonction du statut de la détection anténatale du RCIU ;
- 3) Par régression logistique, avec un modèle non ajusté et deux modèles ajustés sur les différentes variables prises en compte dans notre analyse; nous avons étudié l'effet du diagnostic du RCIU sur le devenir à court terme dans chaque classe de poids de naissance chez les grands prématurés issus de notre cohorte. Nous avons sélectionné les co-variables pour nos modèles en fonction de leurs relations supposées avec la suspicion anténatale du RCIU et les différentes issues.

Nous avons utilisé deux modèles multivariés pour évaluer la relation entre la détection anténatale du RCIU et les différentes issues. Le premier modèle a inclus l'âge gestationnel, le sexe, le type de grossesse, le rapport du poids à la naissance sur le poids moyen par âge gestationnel et par sexe, les complications de la grossesse et la région. Pour le deuxième modèle, nous avons ajouté au premier modèle les variables qui sont en lien avec la prise en charge anténatale incluant la corticothérapie anténatale et la naissance dans une maternité de type 3. Le poids de naissance est inclus dans les modèles sous forme d'une variable quantitative avec le rapport du poids de naissance, afin d'évaluer l'impact de la détection anténatale du RCIU pour un poids à la naissance constant pour l'âge gestationnel. En d'autres termes, nous avons cherché à évaluer si pour deux enfants ayant le même poids à la naissance pour l'âge gestationnel, le fait d'avoir une suspicion d'un RCIU en anténatale aurait une valeur prédictive supplémentaire sur le pronostic à court terme.

Pour étudier l'impact du RCIU chez les grands prématurés en fonction de leurs percentiles de poids ; nous avons effectué nos analyses après stratification du poids de naissance en trois classes de percentiles : ( $10^{\text{ème}}$  percentile,  $10^{\text{ème}}$ - $24^{\text{ème}}$  percentile et  $\geq 25^{\text{ème}}$  percentile). Nous avons choisi cette stratification en tenant compte de nos résultats, issus du premier objectif de la thèse, ainsi que les résultats des autres études, montrant que les enfants ayant un poids de naissance au-dessus du  $10^{\text{ème}}$  percentile sont également à risque de mortalité et de morbidités<sup>124,286</sup>.

Pour tenir compte des différences entre les régions, toutes les analyses multivariées ont été ajustées sur les régions. La mode d'accouchement a été étudiée dans les analyses descriptives, mais pas dans les modèles multivariées puisqu'elle pourrait être la conséquence directe de la détection anténatale du RCIU. Peu de données étaient manquantes -1% pour le statut du RCIU, 3 % pour la DBP, 5% pour les résultats neurologiques et 3 % pour les corticoïdes anténatals.

Les résultats sont exprimés avec OR bruts et ajustés et leurs intervalles de confiance à 95 %.

Pour nos analyses, nous avons utilisé le logiciel STATA version 11.0 (Stata corporation, College Station, Texas).

### III. Résultats

La figure 5.1 indique que le diagnostic du RCIU, comme il était mentionné dans le dossier médical obstétrique, était de 16 % ( $n = 728$ ) des enfants de notre cohorte. Ce taux était à 72 %, 30 % et 6 % respectivement pour chaque classe de percentile de poids de naissance ( $<10^{\text{ème}}$ ,  $10^{\text{ème}}$ - $24^{\text{ème}}$  et  $\geq 25^{\text{ème}}$ ). Chez plus d'un quart des enfants ayant un poids de naissance inférieur au  $10^{\text{ème}}$  percentile, le RCIU n'a pas été détecté avant la naissance. 36 %

des enfants diagnostiqués avec un RCIU en anténatal présentaient un poids de naissance supérieur au 10<sup>ème</sup> percentile.

Le tableau 5.1 présente les caractéristiques cliniques des enfants pour lesquels un RCIU a été diagnostiqué ou non avant la naissance dans la population globale et dans chaque classe de percentile de poids de naissance. La détection anténatale du RCIU était positivement associée avec un âge gestationnel plus avancé, le sexe féminin, la grossesse unique, l'administration des corticoïdes anténatals, les césariennes avant le début du travail et les complications de la grossesse. Ces associations diffèrent selon les classes de percentiles de poids de naissance et elles étaient plus prononcées chez les enfants ayant un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile. Nous avons observé dans ce dernier groupe, que les enfants ayant une détection anténatale du RCIU avaient un âge gestationnel plus avancé. Néanmoins, ces différences étaient moins marquées pour les poids à la naissance compris entre le 10<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> percentile ou  $\geq$  au 25<sup>ème</sup> percentile. Le RCIU était plus souvent détecté chez les singletons que chez les jumeaux présentant un poids inférieur au 25<sup>ème</sup> percentile de naissance. L'utilisation des corticoïdes anténatals était plus faible chez les enfants non détectés en anténatal dont leur poids à la naissance était < au 10<sup>ème</sup> percentile. Le taux de la césarienne avant le début du travail était plus élevé chez les enfants avec le diagnostic du RCIU. Les complications hypertensives maternelles pendant la grossesse étaient plus fréquentes chez les enfants dépistés en anténatal par rapport aux autres complications de la grossesse.

Globalement, le taux de la mortalité était plus élevé chez les enfants avec un poids de naissance plus faible pour l'âge gestationnel (Tableau 5.2). Le taux de mortalité global était de 14,3 %; ce taux variait de 23,9 %, pour les enfants ayant un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, à 12,4 % pour les enfants avec un poids de naissance  $\geq$  au 25<sup>ème</sup> percentile. Le taux de mortalité global variait de 18,5 %, chez les enfants dépistés en anténatal avec un RCIU, à 13,5 % chez les non dépistés, avec un OR ajusté sur la région est

égal à: 1,3 [IC95 %: 1,0-1,6]; l'ajustement sur les autres co-variables n'a pas modifié cette estimation, bien que l'association n'était plus significative.

Cependant, l'association avec la mortalité variait en fonction des classes de percentiles de poids de naissance. Chez les enfants avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, le taux de mortalité était de 23,0 % lorsque le RCIU était dépisté en anténatal. Ce taux était à 26,4 % dans le cas contraire (OR ajusté sur la région était de: 0,8 [IC95 % : 0,5-1,3]. Cependant, après ajustement sur les autres co-variables, nous avons observé une augmentation du risque de mortalité en cas de diagnostic anténatal du RCIU avec un OR ajusté = 2,4 [IC 95 % : 1,0-5,8]. Cet excès de risque de mortalité était plus observé chez les extrêmes prématurés avec un âge gestationnel de moins de 27SA. Pour les enfants avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile et nés après 26SA, l'OR ajusté était égal à 1,1 [IC95 % : 0,4-3,3]. Pour la deuxième et la troisième classe de percentiles de poids de naissance, le diagnostic anténatal du RCIU n'avait aucun impact sur la mortalité.

Le taux de la DBP était plus élevé chez les enfants avec un poids de naissance plus faible pour l'âge gestationnel. Le taux global était de 16 %, et 32,3 %, 23,1 % et 12,8 %, respectivement, pour les trois classes de percentiles (Tableau 5.2). La détection anténatale du RCIU n'était pas associée à un risque élevé de la DBP, l'OR ajusté était égal à : 0,8 [IC95 % : 0,4-1,8] chez les enfants avec un poids de naissance < 10<sup>ème</sup> percentile, à : 0,9 [IC 95 % : 0,5-1,8] pour les enfants avec un poids de naissance entre le 10<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> percentile et à : 0,6 [IC 95 % : 0,3-1,2] pour les enfants avec un poids de naissance  $\geq$  25<sup>ème</sup> percentile (Tableau 5.2).

Pour les complications neurologiques sévères, le taux global était de 11,9 %. Aucune relation n'a été établie entre les risques de morbidité neurologique à court terme et les

classes de percentiles de poids de naissance, ni avec la détection anténatale du RCIU (Tableau 5.2).

#### IV. Discussion

Notre étude a montré que le diagnostic anténatal du RCIU n'était pas associé au risque de mortalité, de DBP à 36 semaines d'âge corrigé ou des lésions cérébrales sévères à court terme chez les grands prématurés pour les enfants ayant un poids de naissance  $\geq 10^{\text{ème}}$  percentile, après avoir pris en compte leur poids réel à la naissance. En revanche, pour les enfants avec un poids de naissance inférieur au  $10^{\text{ème}}$  percentile, nous avons trouvé un risque plus élevé de mortalité après ajustement sur les facteurs anténatals et les facteurs liés à la prise en charge obstétricale, bien que cet excès de risque n'affectait que les extrêmes prématurés nés avant 27SA. Le RCIU a été diagnostiquée chez 72 % des enfants ayant un poids de naissance inférieur au  $10^{\text{ème}}$  percentile, et chez 30 % des enfants ayant un poids de naissance entre le  $10^{\text{ème}}$  et le  $24^{\text{ème}}$  percentile.

L'enquête MOSAIC était une étude en population incluait tous les enfants grands prématurés nés vivants dans plusieurs régions d'Europe. Elle avait l'avantage d'éviter les biais de sélection dus à l'inclusion des enfants nés uniquement dans des centres spécialisés. La cohorte était de grande taille ce qui permettait d'étudier le devenir dans les sous-groupes délimités par les percentiles de poids de naissance.

Les données de notre étude ont été extraites des dossiers médicaux selon un protocole stipulant des définitions communes pour l'ensemble des variables. Notre mesure de la détection du RCIU était basée sur les informations notées dans les dossiers médicaux. Cette définition a été utilisée dans d'autres études évaluant le RCIU en anténatal<sup>124,321</sup>. Il est peu probable que la suspicion du RCIU n'ait pas été notée dans les dossiers pour ces enfants si

un diagnostic du RCIU était posé par l'équipe obstétricale; cependant, nous ne disposions pas d'informations sur les critères utilisés pour faire ce diagnostic. En outre, il est possible que les approches utilisées pour détecter le RCIU pendant la grossesse diffèrent entre les régions. Par conséquent, pour prendre en compte ce dernier point, ainsi que d'autres hétérogénéités potentielles de pratiques médicales entre les régions, tous les modèles des analyses multivariées ont été ajustés sur la région.

Les études multinationales posent une autre difficulté essentiellement l'absence d'une courbe de croissance unique. Pour pouvoir identifier les enfants qui sont petits pour leur âge gestationnel, nous avons défini les percentiles de poids de naissance à partir de la courbe interne issue de notre cohorte. Cette approche était possible du fait du nombre élevé d'enfants, y compris à des âges gestationnels les plus précoces. Nous n'avions pas la possibilité d'utiliser les courbes personnalisées<sup>169,322</sup>, puisque certains paramètres nécessaires pour la conception de ces courbes, comme les caractéristiques anthropométriques maternelles, n'étaient pas disponibles dans notre étude. Cependant, *Gaillard et al.*<sup>151</sup> avaient démontré que, en cas de naissances très prématurées, la variation de la croissance fœtale due aux caractéristiques maternelles était peu importante. La prise en compte de ce paramètre apporte peu d'informations dans l'identification des fœtus avec un RCIU. Pour la plupart des enfants grands prématurés, l'utilisation des références personnalisées ne conduisent pas à un changement dans leur classement<sup>174</sup>. Enfin, nous avons intégré dans notre analyse les enfants issus des grossesses gémellaires puisque leur trajectoire de croissance était similaire à celui des enfants issus de grossesses uniques. Néanmoins, les complications de la grossesse sont différentes selon le type de la grossesse, ce qui pourrait avoir un impact sur les différentes issues<sup>304</sup>. Cependant, nous avons ajusté dans nos analyses sur le type et les complications de la grossesse.

Notre étude observationnelle visait à évaluer l'impact du diagnostic du RCIU sur le pronostic à court terme après une naissance très prématurée. Notre objectif était d'estimer si la présence de ce diagnostic avait une valeur pronostique supplémentaire par rapport au percentile du poids réel à la naissance. Pour évaluer l'impact de RCIU sur le devenir, la plupart des études a utilisé les percentiles issus du poids observé à la naissance plutôt que ceux issus de l'estimation du poids fœtal faite par l'équipe obstétricale. Cependant, ces évaluations prénatales orientent les décisions prises par les obstétriciens dans la prise en charge médicale dans ce contexte.

Dans notre étude, plus de 25 % des enfants avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile n'étaient pas dépistés en anténatal, notamment chez les enfants nés avant 27SA. Nous avons fait l'hypothèse que les enfants avec un RCIU ayant bénéficiés d'un dépistage en anténatal pourraient avoir un meilleur pronostic liés à une prise en charge plus adaptée (une surveillance obstétricale plus étroite, une administration des corticoïdes anténatals plus importante et une naissance dans une centre de type 3). En effet, les enfants dépistés en anténatal étaient plus susceptibles de naître par césarienne avant le début du travail ( $p < 0.001$ ) et de recevoir les corticoïdes anténatals, surtout pour ceux avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile ( $p < 0.001$ ). Pourtant, dans cette dernière catégorie, le risque de mortalité (mais pas de morbidité) restait significativement plus élevé par rapport aux enfants qui n'ont pas été détectés en anténatal. Les raisons, qui pourraient expliquer ce lien entre la détection du RCIU et la mortalité chez les extrêmes prématurés avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, ne sont pas claires. Il existe probablement d'autres facteurs, surajoutés à l'extrême prématurité, (certaines complications de la grossesse ou bien d'autres facteurs non identifiés) qui pourraient expliquer l'excès de risque de mortalité dans ce groupe d'enfants. En revanche, pour les enfants avec un poids de naissance compris entre le 10<sup>ème</sup> et

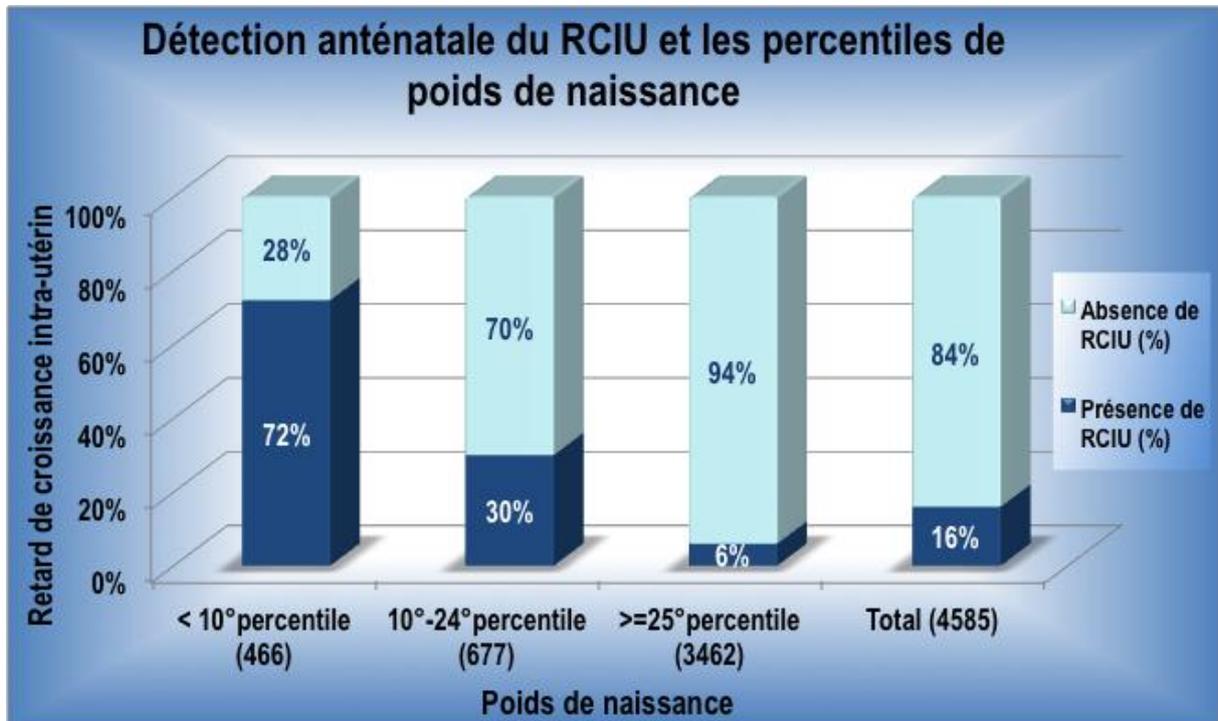
le 24<sup>ème</sup> percentile, la détection anténatale du RCIU n'était associée à aucune des issues de notre étude.

En raison de sa conception, notre étude n'avait pas permis d'apprécier l'impact général de la détection anténatale du RCIU sur l'issue de la grossesse. Nous ne disposons pas d'informations sur les enfants mort-nés ou les enfants surveillés d'une façon expectative et qui sont nés après 31SA. Pour pouvoir répondre à ces questions, il faut des essais randomisés, comme l'essai *GRIT (The Growth Restriction Intervention Trial)* qui comparait diverses stratégies de prise en charge<sup>323,324</sup>. Il est possible qu'il existe plus des mort-nés chez les fœtus avec un RCIU sévère qui n'ont pas été détectés. Ce biais de sélection pourrait, en outre, expliquer le risque plus élevé de mortalité associé à la détection du RCIU.

## V. Conclusion

En conclusion, le diagnostic anténatal du RCIU ne représente pas un indicateur pronostique de la mortalité ou de la morbidité après prise en compte des percentiles du poids réel à la naissance chez les enfants grands prématurés ayant un poids à la naissance supérieur au 10<sup>ème</sup> percentile. Par contre, les enfants grands prématurés avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, pour lesquels un RCIU était détecté en anténatal, semblaient avoir un risque plus élevé de mortalité, mais pas de morbidités, par rapport aux enfants non détectés en anténatal au même âge gestationnel.

Figure 5.1 Répartition de la détection anténatale du RCIU en fonction de percentiles du poids de naissance



**Tableau 5.1 Caractéristiques cliniques des enfants en fonction du diagnostic anténatal du RCIU de la population globale par classes de percentiles de poids de naissance pour toutes les naissances vivantes entre 24-31 SA**

	n	Toutes les naissances		<10 <sup>ème</sup> percentile		10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup> percentile		≥25 <sup>ème</sup> percentile	
		Détection anténatale		Détection anténatale		Détection anténatale		Détection anténatale	
		Oui n=728 %	Non n=3857 %	Oui n=321 %	Non n=125 %	Oui n=205 %	Non n=472 %	Oui n=202 %	Non n=3260 %
<b>Age gestationnel (SA)</b>		<i>P=0.02</i>		<i>P=&lt;.001</i>		<i>P= 0.07</i>		<i>P= 0.4</i>	
24-26	939	16.6	21.0	13.4	36.8	15.6	21.8	22.8	20.3
27-29	1692	37.4	36.6	41.4	25.6	35.6	37.5	32.7	36.9
30-31	1977	46.0	42.4	45.2	37.6	48.8	40.7	44.6	42.8
<b>Sexe</b>		<i>P=0.000</i>		<i>P=0.002</i>		<i>P= 0.2</i>		<i>P= 0.001</i>	
Male	2476	47.4	54.9	48.9	65.6	49.8	55.1	42.6	54.5
Female	2132	52.6	45.1	51.1	34.4	50.2	44.9	57.4	45.5
<b>Type de grossesse</b>		<i>P=0.000</i>		<i>P &lt;.001</i>		<i>P &lt;.001</i>		<i>P =0.3</i>	
Unique	3378	81.0	71.7	86.3	68.0	84.4	69.1	69.3	72.3
Gémellaire	1230	19.0	28.3	13.7	32.0	15.6	30.9	30.7	27.7
<b>Corticoïdes anténatals</b>		<i>P=0.000</i>		<i>P &lt;.001</i>		<i>P =0.1</i>		<i>P=0.5</i>	
Oui	3476	84.9	76.9	89.5	75.0	83.8	79.2	78.7	76.7
Non	974	15.1	23.1	10.5	25.0	16.2	20.8	21.3	23.3
<b>Naissance en type3</b>		<i>P=0.1</i>		<i>P =0.8</i>		<i>P =0.7</i>		<i>P =0.4</i>	
Oui	3195	67.0	69.7	35.5	34.4	34.6	33.3	27.2	29.7
Non	1413	33.0	30.3	64.5	65.6	65.4	66.7	72.8	70.3
<b>Mode d'accouchement</b>		<i>P=0.000</i>		<i>P &lt;.001</i>		<i>P &lt;.001</i>		<i>P &lt;.001</i>	
Voie basse	1802	11.1	44.5	4.7	20.8	9.3	27.4	23.3	47.9
Césarienne avant travail	1971	83.4	35.3	90.0	71.2	86.8	55.0	69.3	31.1
Césarienne pendant travail	819	5.5	20.2	5.3	8.0	3.9	17.6	7.4	21.0
<b>Complications de la grossesse</b>		<i>P=0.000</i>		<i>P &lt;.001</i>		<i>P &lt;.001</i>		<i>P &lt;.001</i>	
Hypertension	863	43.7	14.1	48.6	36.8	52.2	36.2	27.2	10.1
Hémorragie	786	6.9	19.0	3.4	10.4	6.8	13.3	12.4	20.2
RPM	1186	11.8	28.5	4.4	15.2	11.2	21.2	24.3	30.1
Travail spontané	1132	6.2	28.1	4.4	8.8	3.4	16.9	11.9	30.5
Autres	641	31.5	10.2	39.3	28.8	26.3	12.3	24.3	9.2

Tableau 5.2 Relation entre la mortalité et la morbidité et la détection anténatale du RCIU dans la population globale et par classes de percentiles de poids

	Détection anténatale du RCIU						OR <sup>1</sup>	OR <sup>2</sup>	OR <sup>3</sup>
	Total		Oui		Non				
	n	%	n	%	n	%			
<b>Mortalité<sup>4</sup></b>	663	14.3	135	18.5	523	13.5	1.3 [1.0-1.6]	1.2 [0.9-1.7]	1.3 [0.9-1.8]
Percentile de poids:									
<10 <sup>ème</sup>	109	23.9	74	23.0	33	26.4	0.8 [0.5-1.3]	2.1 [0.9-4.9]	2.4 [1.0-5.8]
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	122	17.8	31	15.1	90	19.0	0.6 [0.3-0.9]	1.0 [0.5-1.9]	0.9 [0.5-1.9]
≥25 <sup>ème</sup>	432	12.4	30	14.8	400	12.2	1.1 [0.7-1.6]	1.0 [0.5-1.7]	1.0 [0.6-1.8]
<b>DBP à 36SA<sup>5</sup></b>	621	16.0	133	22.7	484	14.8	1.8 [1.5-2.3]	1.2 [0.7-1.4]	1.0 [0.7-1.4]
Percentile de poids:									
<10 <sup>ème</sup>	110	32.3	77	31.0	33	35.8	0.7 [0.4-1.3]	0.8 [0.4-1.8]	0.8 [0.4-1.8]
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	129	23.1	36	21.4	91	23.9	0.9 [0.6-1.4]	0.8 [0.4-1.6]	0.9 [0.5-1.8]
≥25 <sup>ème</sup>	382	12.8	20	11.8	360	12.9	0.9 [0.5-1.5]	0.7 [0.4-1.2]	0.6 [0.3-1.2]
<b>Lésions cérébrales sévères (LPV+HIV III/IV)<sup>6</sup></b>	520	11.9	79	11.3	440	12.0	0.8 [0.6-1.0]	0.8 [0.6-1.1]	0.8 [0.6-1.1]
Percentile de poids:									
<10 <sup>ème</sup>	44	10.2	30	9.7	13	11.5	0.8 [0.3-1.6]	1.1 [0.4-2.4]	1.0 [0.4-2.4]
10 <sup>ème</sup> -24 <sup>ème</sup>	74	11.5	19	9.6	55	12.3	0.5 [0.3-0.9]	0.6 [0.3-1.2]	0.6 [0.3-1.2]
≥25 <sup>ème</sup>	402	12.1	30	15.4	372	11.9	1.0 [0.6-1.5]	0.8 [0.5-1.3]	0.8 [0.5-1.4]

Notes :

1=OR brut+ régions

2= OR ajusté sur AG+ sexe+type de grossesse + rapport du poids+ complications de la grossesse+ régions

3= OR ajusté sur AG+ sexe+type de grossesse + rapport du poids+ complications de la grossesse+ corticoïdes anténatals+ maternité de type 3+ régions

4=naissances vivantes; 5=enfants survivants à 36SA; 6=enfants admis dans les unités des soins.

## Does the antenatal detection of fetal growth restriction (FGR) have a prognostic value for mortality and short-term morbidity for very preterm infants? Results from the MOSAIC cohort

Mayass El Ayoubi<sup>1,2</sup>, Pierre-Henri Jarreau<sup>2</sup>, Patrick Van Reempts<sup>3</sup>, Marina Cuttini<sup>4</sup>, Monique Kaminski<sup>1</sup>, and Jennifer Zeitlin<sup>1</sup>; the MOSAIC Research Group

<sup>1</sup>INSERM, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team, Center for Epidemiology and Biostatistics (U1153), Paris-Descartes University, Paris, France, <sup>2</sup>Service de Médecine et Réanimation néonatales de Port-Royal, Hôpitaux Universitaires Paris Centre Site Cochin, Université Paris V René Descartes and Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France, <sup>3</sup>Department of Neonatology, Antwerp University Hospital, University of Antwerp and Study Centre for Perinatal Epidemiology Flanders, Belgium, and <sup>4</sup>Research Unit of Perinatal Epidemiology, Bambino Gesù Children's Hospital, Viale Ferdinando Baldelli 41, Roma, Italy

### Abstract

**Objective:** We investigated the impact of antenatal diagnosis of fetal growth restriction (FGR) on the risks of mortality and morbidity for very preterm infants given actual birthweight percentiles.

**Methods:** Data on 4608 live born infants 24–31 weeks of gestational age (GA) in 10 European regions in 2003 were used to compare in-hospital mortality, bronchopulmonary dysplasia (BPD) and severe neurological morbidity by birthweight percentiles and antenatal diagnosis of FGR. Other covariates were GA, sex, multiplicity, maternal complications, antenatal corticosteroids, birth in a level III center and region.

**Results:** Sixteen percent ( $n = 728$ ) of all infants and 72%, 30% and 6%, respectively, of those with birthweight percentiles <10th, 10th–24th and  $\geq 25$ th had an antenatal diagnosis of FGR. After adjustment for clinical factors, antenatal diagnosis of FGR was not associated with mortality for infants with a birthweight  $\geq 10$ th percentile (OR [95% CI]: 0.9 [0.5–1.9] and 1.0 [0.6–1.8] for birthweights between the 10th–24th percentile and  $\geq 25$ th percentile, respectively), but infants with a birthweight <10th percentile had higher mortality (OR [95% CI]: 2.4 [1.0–5.8]). No association was observed at any birthweight percentile with BPD or severe neurological morbidity.

**Conclusion:** Antenatal diagnosis of FGR did not influence risks of mortality or morbidity when birthweight was  $\geq 10$ th percentile; however, mortality risk was higher in antenatally detected infants with birthweight below the <10th percentile.

### Keywords

Birthweight percentile, bronchopulmonary dysplasia, fetal growth restriction, in-hospital mortality, preterm infants, severe neurological morbidity

### History

Received 8 September 2014

Revised 16 January 2015

Accepted 22 January 2015

Published online 9 March 2015

### Introduction

Fetal growth restriction (FGR) is defined as the failure of the fetus to achieve its genetically determined growth potential. FGR is usually considered to be present when fetal weight is estimated by ultrasound to be below the 10th percentile for gestational age (GA) [1]. After birth, birthweight less than the 10th percentile for GA (small for gestational age, SGA) is widely used as a measure of growth restriction. The relative merits and disadvantages of the two measures of growth restriction, as well as selection of standards and percentile cut-offs (10th or lower) are a matter of continuous debate [2,3].

In full-term babies, the consequences of FGR for mortality as well short- and long-term morbidity are well described [4–7]. Very preterm birth and growth restriction represent a double risk because each of them is associated with neonatal complications [8–16]. Many studies have observed an association between FGR and risks of neonatal death and respiratory morbidity among very preterm infants [12–14]. For short-term neurological morbidity, the association has been less obvious; some studies have found an association between intraventricular hemorrhage and FGR [11], while others have not detected any difference [14].

Fetal weight estimation and antenatal detection of FGR play a significant role in the decisions of the obstetrical team who use this information to judge whether and when the delivery should be indicated and for parental counselling. In contrast, the baby's growth percentile – calculated from birthweight – is the key information used by pediatricians to

Address for correspondence: Mayass El Ayoubi, Service de Médecine et Réanimation néonatales de Port Royal, Hôpital Cochin, 53, Avenue de l'observatoire, 75014 Paris, France. Tel: +33 1 58 41 36 46/36 09. Fax: +33 1 58 41 36 11. E-mail: mayass.el-ayoubi@cch.aphp.fr

make their decisions and inform parents in the neonatal unit. The vast majority of studies on outcome after very preterm birth use birthweight percentiles to assess mortality and morbidity associated with FGR [11,14,17,18]. However, antenatal detection may also be associated with neonatal outcomes. For instance, for a given birthweight percentile, outcome may be better if the obstetric team is aware of the infant's status and the delivery can be planned.

The Models for Organising Access to Intensive Care for Very Preterm Babies in Europe (MOSAIC) study, a European population-based cohort of infants born before 32 weeks of gestation [19], reported higher risks of mortality and respiratory morbidity associated with a birthweight less than the 10th percentile and raised risks for infants with a birthweight between the 10th and 25th percentile [20]. In the present study, we aim to assess the concordance between the antenatal diagnosis of FGR and SGA status, and to investigate whether this information provides additional prognostic information in addition to birthweight percentile.

## Methods

### Data source

The data come from the MOSAIC study, a European population-based study of very preterm infants in 10 regions in nine European countries in 2003 [21]. Regions included: Hesse in Germany, Flanders in Belgium, the eastern region of Denmark, Ile-de-France in France, Lazio in Italy, east central Netherlands, the Wielkopolska and Lubuskie regions in Poland, the Northern region of Portugal and the Northern and Trent regions in the UK. MOSAIC included all births between 22 and 31 weeks of gestation over a 12-month period (seven in Ile-de-France). Data were obtained prospectively from medical records and inclusions were verified by crosschecking with birth registers in each maternity unit. There were 493 919 total births during the MOSAIC study in participating regions of which 7222 were born alive before 32 weeks of gestation.

Ethics approval was obtained for the collection of this data as required in each of the regions.

### Study population

All live births between 24 and 31 weeks of GA were included. Infants born at 22 and 23 weeks of GA were excluded because survival before 24 weeks of GA was rare and there were differences in practices of active management of these births between the MOSAIC regions [14,20]. We also excluded all births with congenital anomalies, since these are often associated with FGR, and triple or higher order pregnancies, because of the specific growth problems in these multi-fetal pregnancies. However, since twins had similar growth percentiles and outcomes as singletons in our cohort [14], we included them in this study. Stillbirths were not included in our study because our main research question was whether detection of growth restriction had a prognostic value for in-hospital mortality and morbidity after live birth. Studying the impact of detection on stillbirth would require more information on obstetric practices and decisions which were not included in our study. Our final sample included

4622 live births. All these infants were followed-up until death or discharge home from hospital. There was no longer term follow-up of this cohort.

### Variables

The principal independent variables were an antenatal diagnosis or suspicion of FGR mentioned in obstetric medical charts and postnatal birthweight percentile. Suspicion of FGR was noted by the investigators when there was a mention of fetal growth restriction in medical charts. In the MOSAIC regions, monitoring for FGR involves an assessment of estimated fetal weight or other biometric measurements and carrying out additional ultrasounds with Doppler measurements to assess growth among fetuses suspected to be FGR. In our study, further details were not available on ultrasounds or Doppler velocimetry. To identify small for gestational age (SGA) infants at birth, we used reference norms derived from the observed distribution of birthweight by GA and sex in our cohort [14]. Birthweight percentiles were divided into three classes: <10th percentile, 10th–24th percentile and  $\geq$ 25th percentile.

Our dependent variables were in-hospital mortality and respiratory and neurological morbidity. In-hospital mortality included deaths in the delivery room and in the neonatal intensive care units before discharge home. Respiratory morbidity or bronchopulmonary dysplasia was defined as need for oxygen or any respiratory support at 36 weeks postmenstrual age. Neurological morbidity included: grade III or IV intraventricular hemorrhage according to Papille's classification [22], and/or cystic periventricular leukomalacia. Indicators of morbidity in the MOSAIC study were selected to be comparable across regions; other possible indicators, such as necrotizing enterocolitis, for instance, were not collected because the same staging criteria were not used in all the regions.

Covariates were GA, sex, birthweight ratio, type of pregnancy (singleton, twin), pregnancy complications (pregnancy hypertension including preeclampsia/eclampsia/HELLP syndrome, ante partum hemorrhage, premature rupture of membranes, spontaneous labor or others), antenatal corticosteroids, mode of onset and delivery (cesarean before labor, intrapartum cesarean and vaginal delivery; labor induction was not considered separately as these were rare: 1.3%), birth in a level III maternity unit and region of birth. GA was based on the best obstetric estimate from ultrasound measurements and the date of last menstrual period. Early obstetric ultrasound was in use in the regions participating in the MOSAIC study.

### Analysis strategy

We described the proportion of infants with detected FGR by birthweight percentile class. We then compared the outcomes of each birthweight percentile class by detection status. We used logistic regression to model the impact of detected FGR on short-term outcome overall and by birthweight percentile class. We selected covariates for our models because of their hypothesized relationships to suspicion of FGR during pregnancy and outcomes. We ran two multivariable models to assess the relationship of antenatal detection of FGR on

each outcome. The first model included GA, sex, type of pregnancy, birthweight ratio, pregnancy complications and region, while the second was further adjusted for antenatal corticosteroids and level of care of the maternity unit. Birthweight ratio, computed as birth weight divided by mean birthweight for gestation, was included in these models in order to assess the impact of antenatal detection of FGR holding birthweight for GA constant. In other words, we sought to assess whether for two infants with the same birthweight for GA, being suspected of FGR during pregnancy had additional predictive value for the prognosis. All analyses were also stratified for birthweight percentile class to identify how FGR affected prognosis in infants by SGA status at birth. We used three classes (<10th percentile, 10–24th percentile and ≥25th percentile) because babies above the 10th percentile of birthweight curves have been found to be at risk in previous studies [3,23], including the MOSAIC cohort. To take into consideration differences between regions, all multivariable analyses were adjusted on region. Mode of delivery was used in descriptive analyses, but not included in multivariable models as this can be a direct consequence of detection of growth restriction. Results are expressed as crude and adjusted odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). Few data were missing – 1% for FGR status, 3% for BPD, 5% for neurological outcomes and 3% for antenatal steroids. Statistical analyses were carried out using Stata Version 11.0 (Stata Corporation, College Station, TX).

**Results**

Figure 1 shows that 16% (n = 728) of infants in our cohort had a diagnosis of FGR noted in their obstetric medical records. This rate was 72%, 30% and 6% in each class of birthweight percentile (<10th, 10–24th and ≥25th), respectively. More than a quarter of children whose birthweight was below the 10th percentile were not detected antenatally with FGR and 36% of infants detected with FGR had birthweights above the 10th percentile.

Table 1 shows the clinical characteristics for babies with and without an antenatal diagnosis of FGR overall and by birthweight percentile. Antenatal detection was positively associated with higher GA, female sex, singleton pregnancies, receipt of antenatal steroids, cesarean before labor and pregnancy complications. These associations differed by birthweight percentile and were most pronounced in the group with birthweights less than the 10th percentile. We observed that for infants with a birthweight less than the 10th percentile, those with antenatal detection were less likely to be extremely preterm. However, the differences were less pronounced if birthweight was between the 10th and 24th percentiles or over the 25th percentile. Singletons were more often detected than twins for birthweight less than the 25th percentile. Antenatal corticosteroids use was lower in undetected infants when birthweight was <10th percentile. There were more cesareans before labor among detected infants. Hypertensive complications of pregnancy were more frequent than other complications for detected infants.

Overall, in-hospital mortality was higher for infants with a low birthweight for GA, as shown in Table 2. Mortality was 14.3% overall and ranged from 23.9% for babies with a birthweight under the 10th percentile to 12.4% for those with a birthweight at or over the 25th percentile. Overall mortality was 18.5% for infants with antenatal detection of FGR versus 13.5% for those without, corresponding to a region-adjusted OR equal to 1.3 (95% CI 1.0–1.6); adjustment for covariables did not change the point estimate, but the association was no longer statistically significant at the 0.05 level. However, the association with mortality varied by birthweight percentile. For infants whose birthweight was under the 10th percentile, the mortality rate was 23% in case of FGR diagnosis and 26% otherwise (region adjusted OR = 0.8 [95% CI: 0.5–1.3]). However, after adjusting for clinical and care characteristics there was an increased risk of mortality associated with antenatal detection: OR = 2.4 [95% CI: 1.0–5.8]. This excess risk was concentrated in the extremely preterm group (<27 weeks GA). In infants with birthweight less than 10th

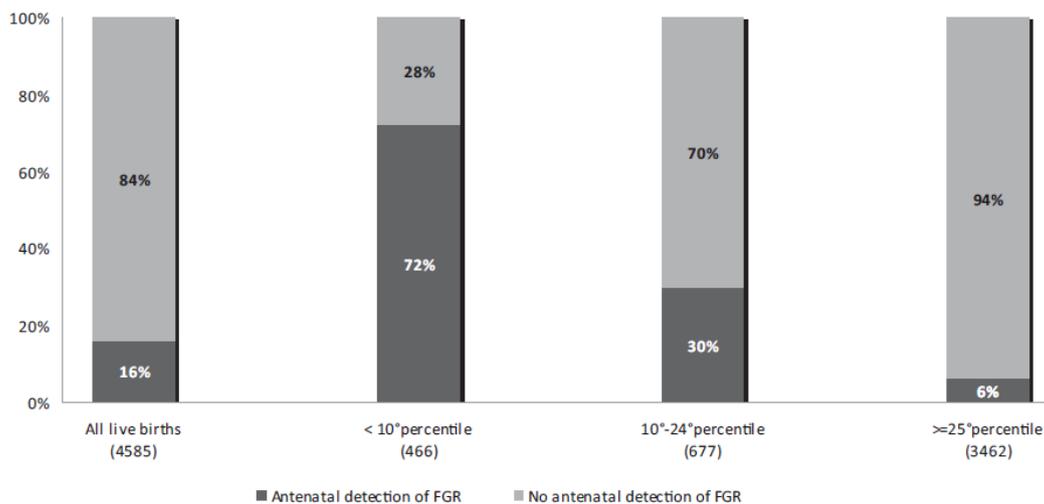


Figure 1. Antenatal detection of fetal growth restriction (FGR) by birthweight percentile at birth.

Table 1. Clinical characteristics of infants according to antenatal FGR diagnosis overall and by birthweight percentile classes for live births 24–31 weeks of gestation.

	n	All live births		<10th percentile		10th–24th percentile		≥25th percentile	
		Antenatal detection		Antenatal detection		Antenatal detection		Antenatal detection	
		Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
		n = 728	n = 3857	n = 321	n = 125	n = 205	n = 472	n = 202	n = 3260
		%	%	%	%	%	%	%	
Gestational age (weeks)		<i>p</i> = 0.02		<i>p</i> ≤ 0.001		<i>p</i> = 0.07		<i>p</i> = 0.4	
24–26	939	16.6	21.0	13.4	36.8	15.6	21.8	22.8	20.3
27–29	1692	37.4	36.6	41.4	25.6	35.6	37.5	32.7	36.9
30–31	1977	46.0	42.4	45.2	37.6	48.8	40.7	44.6	42.8
Sex		<i>p</i> = 0.000		<i>p</i> = 0.002		<i>p</i> = 0.2		<i>p</i> = 0.001	
Male	2476	47.4	54.9	48.9	65.6	49.8	55.1	42.6	54.5
Female	2132	52.6	45.1	51.1	34.4	50.2	44.9	57.4	45.5
Multiple pregnancy		<i>p</i> = 0.000		<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> = 0.3	
Singleton	3378	81.0	71.7	86.3	68.0	84.4	69.1	69.3	72.3
Twin	1230	19.0	28.3	13.7	32.0	15.6	30.9	30.7	27.7
Antenatal corticosteroids		<i>p</i> = 0.000		<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> = 0.1		<i>p</i> = 0.5	
Yes	3476	84.9	76.9	89.5	75.0	83.8	79.2	78.7	76.7
No	974	15.1	23.1	10.5	25.0	16.2	20.8	21.3	23.3
Born in level III unit		<i>p</i> = 0.1		<i>p</i> = 0.8		<i>p</i> = 0.7		<i>p</i> = 0.4	
Yes	3195	67.0	69.7	35.5	34.4	34.6	33.3	27.2	29.7
No	1413	33.0	30.3	64.5	65.6	65.4	66.7	72.8	70.3
Mode of delivery		<i>p</i> = 0.000		<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> < 0.001	
Vaginal delivery	1802	11.1	44.5	4.7	20.8	9.3	27.4	23.3	47.9
Cesarean before labor	1971	83.4	35.3	90.0	71.2	86.8	55.0	69.3	31.1
Cesarean during labor	819	5.5	20.2	5.3	8.0	3.9	17.6	7.4	21.0
Pregnancy complications		<i>p</i> = 0.000		<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> < 0.001		<i>p</i> < 0.001	
Hypertension	863	43.7	14.1	48.6	36.8	52.2	36.2	27.2	10.1
Antepartum hemorrhage	786	6.9	19.0	3.4	10.4	6.8	13.3	12.4	20.2
PROM	1186	11.8	28.5	4.4	15.2	11.2	21.2	24.3	30.1
Spontaneous labor	1132	6.2	28.1	4.4	8.8	3.4	16.9	11.9	30.5
Others	641	31.5	10.2	39.3	28.8	26.3	12.3	24.3	9.2

Table 2. Relation between very preterm mortality and morbidity and antenatal FGR detection overall and by birthweight percentile classes.

	Total	Antenatal detection of FGR						OR <sup>a</sup>	OR <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup>
		Total		Yes		No				
		n	%	n	%	n	%			
In-hospital mortality <sup>d</sup>	663	14.3	135	18.5	523	13.5	1.3 [1.0–1.6]	1.2 [0.9–1.7]	1.3 [0.9–1.8]	
By birthweight percentile:										
<10th	109	23.9	74	23.0	33	26.4	0.8 [0.5–1.3]	2.1 [0.9–4.9]	2.4 [1.0–5.8]	
10th–24th	122	17.8	31	15.1	90	19.0	0.6 [0.3–0.9]	1.0 [0.5–1.9]	0.9 [0.5–1.9]	
≥25th	432	12.4	30	14.8	400	12.2	1.1 [0.7–1.6]	1.0 [0.5–1.7]	1.0 [0.6–1.8]	
BPD (at 36 weeks PMA) <sup>e</sup>	621	16.0	133	22.7	484	14.8	1.8 [1.5–2.3]	1.2 [0.7–1.4]	1.0 [0.7–1.4]	
By birthweight percentile:										
<10th	110	32.3	77	31.0	33	35.8	0.7 [0.4–1.3]	0.8 [0.4–1.8]	0.8 [0.4–1.8]	
10th–24th	129	23.1	36	21.4	91	23.9	0.9 [0.6–1.4]	0.8 [0.4–1.6]	0.9 [0.5–1.8]	
≥25th	382	12.8	20	11.8	360	12.9	0.9 [0.5–1.5]	0.7 [0.4–1.2]	0.6 [0.3–1.2]	
Severe brain lesions (PVL+IVH III/IV) <sup>f</sup>	520	11.9	79	11.3	440	12.0	0.8 [0.6–1.0]	0.8 [0.6–1.1]	0.8 [0.6–1.1]	
By birthweight percentile:										
<10th	44	10.2	30	9.7	13	11.5	0.8 [0.3–1.6]	1.1 [0.4–2.4]	1.0 [0.4–2.4]	
10th–24th	74	11.5	19	9.6	55	12.3	0.5 [0.3–0.9]	0.6 [0.3–1.2]	0.6 [0.3–1.2]	
≥25th	402	12.1	30	15.4	372	11.9	1.0 [0.6–1.5]	0.8 [0.5–1.3]	0.8 [0.5–1.4]	

<sup>a</sup>OR crude + regions.

<sup>b</sup>Adjusted for GA + sex + type of pregnancy + bw ratio + pregnancy complications + regions.

<sup>c</sup>Adjusted for GA + sex + type of pregnancy + bw ratio + pregnancy complications + corticosteroids + maternity level III + regions.

<sup>d</sup>Live born infants.

<sup>e</sup>Infants surviving to 36 weeks PMA.

<sup>f</sup>Infants admitted to neonatal care.

percentile and born after 26 weeks of GA, the adjusted OR was 1.1 [95% CI: 0.4–3.3] (data not shown). For the second and third birthweight centile classes, an antenatal diagnosis of FGR did not have any impact on mortality.

The rate of BPD was also increased for infants with a lower birthweight for GA: 16.0% overall and 32.3%, 23.1% and 12.8%, respectively, for the three percentile classes. Antenatal detection of FGR was not associated with an increased risk of BPD in each birthweight percentile class in either crude or adjusted models. Neither birthweight percentile nor antenatal detection of FGR was associated with risks of short-term neurological morbidity which affected 11.9% of the sample.

## Discussion

Our study found that the antenatal diagnosis of fetal growth restriction was not associated with the risk of mortality or of BPD at 36 weeks and severe neurological short-term morbidity in very preterm infants after taking into consideration the actual birthweight for infants with a birthweight higher than the 10th percentile. For infants with a birthweight below the 10th percentile, there was an increased risk of mortality after adjusting for antenatal factors and obstetrical care, although the excess was concentrated among extremely preterm infants (<27 weeks GA). Seventy two percent of the infants with a birthweight under the 10th percentile had an antenatal diagnosis of FGR as did 30% with birthweight between the 10th and 24th percentiles.

The MOSAIC study includes all infants born alive from different geographical areas in many parts of Europe and its population-based approach has the advantage of avoiding selection biases due to the inclusion of infants born only in specialized centers. The cohort is large, which makes it possible to investigate outcomes in sub-groups defined by birthweight percentiles. The data were extracted from medical records based on a protocol with common definitions for each of the variables. Our measure of the detection of fetal growth restriction is based on notes made in medical charts, and has been used in other studies assessing antenatal growth restriction [24,25]. It is unlikely that the suspicion of fetal growth restriction would not be recorded for these infants; however, we do not have information on the criteria used to make this diagnosis. Furthermore, it is possible that approaches to the detection of fetal growth restriction during pregnancy differ between regions; to take this into account – as well as other potential heterogeneity between regions – all models were adjusted for region.

Another difficulty of a multinational study is the absence of a single reference curve. To assess SGA infants, we computed internal birthweight percentile references from our cohort. This approach was possible because we had a large number of infants even for low GAs. We were unable to generate customized curves [26,27] because maternal weight and height were not available in our study. However Gaillard et al. [28] showed that for very preterm births, the variation of fetal growth due to maternal characteristics is of less concern; for most infants, customized references do not lead to a change in their classification [2]. Finally, our analysis included infants from both singleton and multiple births because growth patterns were similar; however, pregnancy

complications differ by multiplicity and this could affect outcomes [14]. In our models, however, we adjusted for both multiplicity and pregnancy complications.

The goal of our observational study was to assess the impact of a diagnosis of fetal growth restriction on prognosis after very preterm birth and whether this information had additional prognostic value after consideration of the actual birthweight percentile. Most studies about the impact of fetal growth restriction on outcomes after very preterm birth use percentiles derived from actual birthweight rather than information on estimated fetal weight or the obstetric team's assessment of whether the infant was growth restricted. However, these prenatal assessments guide the obstetricians' decisions about care.

We found that more than 25% of infants with a birthweight <10th percentile were not detected prenatally, especially those with a GA less than 27 GA. We hypothesized that growth restricted infants with antenatal detection might have better outcomes because they would have received closer surveillance, more prenatal steroids and be delivered in tertiary centers and that this information could have prognostic value when counseling parents or predicting outcomes. Indeed, detected infants were significantly more likely to be delivered by prelabor cesarean section ( $p < 0.001$ ) and, for those with a birthweight below the 10th percentile, to have received antenatal steroids ( $p < 0.001$ ). Nevertheless, in the latter category, risk of mortality, but not morbidity, remained significantly higher compared to non-detected peers. Reasons that the detection of FGR might be related with worse outcomes for extremely preterm infants with birthweight under the 10th percentile were not clear; others factors superimposed on extreme prematurity, like pregnancy complications or others unidentified factors unaccounted for in our analyses, could explain the mortality risk. In contrast, for infants with a birthweight between the 10th and 25th percentile of birthweight, antenatal detection was not associated with any of our outcomes.

Our study design does not make it possible to evaluate the overall impact of antenatal detection of growth restriction on pregnancy outcomes. We did not have information on stillbirths or babies managed expectantly who did not deliver before 32 weeks of gestation. Finding responses to this larger question requires trials – such as the GRIT (The Growth Restriction Intervention Trial) in which different management strategies are compared [29,30]. It is possible that there are more stillbirths among infants with severe growth restriction who were not detected. This selection bias could also explain the higher risk associated with detection.

In conclusion, an antenatal diagnosis of FGR did not have any predictive value for mortality or morbidity once actual birthweight percentiles were considered for infants with a birthweight over the 10th percentile. However, preterm infants with a birthweight under the 10th percentile with detected growth restriction appeared to be at higher risk of mortality, but not morbidity, than those without detection.

## Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

References

1. ACOG practice bulletin no. 134. Fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2013;121:1122–33.
2. Charkaluk ML, 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;161:1053–8.
3. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics* 2003;111:1273–7.
4. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999;340:1234–8.
5. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Leger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics* 2001;108:111–15.
6. Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9:411–18.
7. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, et al. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:267–75.
8. Doyle LW. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. *Pediatrics* 2001;108:134–41.
9. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, et al. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003;143:186–91.
10. Marret S, Marchand-Martin L, Picaud JC, et al. Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the epipage cohort study. *PLoS One* 2013;8:e62683.
11. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the epipage cohort study. *Pediatrics* 2006;117:828–35.
12. Egretteau L, Pauchard JY, Semama DS, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics* 2001;108:E26.
13. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, et al. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269:40–4.
14. Papiernik E, Zeitlin J, Delmas D, et al. Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based european cohort. *Hum Reprod* 2010;25:1035–43.
15. Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics* 1997;100:E4.
16. Larroque B, Ancel PY, Marchand-Martin L, et al. Special care and school difficulties in 8-year-old very preterm children: the epipage cohort study. *PLoS One* 2011;6:e21361.
17. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:481–7.
18. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 2009;124:e450–8.
19. Zeitlin J, Papiernik E, Breart G, et al. Presentation of the European project models of organising access to intensive care for very preterm births in europe (mosaic) using european diversity to explore models for the care of very preterm babies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118:272–4.
20. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 2010;157:733–9 e731.
21. Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in europe in 2003: results from the mosaic cohort. *Pediatrics* 2008;121:e936–44.
22. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 g. *J Pediatr* 1978;92:529–34.
23. Marsal K, Persson PH, Larsen T, et al. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996;85:843–8.
24. Verlijdsdonk JW, Winkens B, Boers K, et al. Suspected versus non-suspected small-for-gestational age fetuses at term: perinatal outcomes. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2012;25:938–43.
25. Gardosi J, Giddings S, Clifford S, et al. Association between reduced stillbirth rates in england and regional uptake of accreditation training in customised fetal growth assessment. *BMJ Open* 2013;3:e003942.
26. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, et al. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992;339:283–7.
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;194:1042–9.
28. Gaillard R, de Ridder MA, Verburg BO, et al. Individually customised fetal weight charts derived from ultrasound measurements: the generation R study. *Eur J Epidemiol* 2011;26:919–26.
29. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al. Infant wellbeing at 2 years of age in the growth restriction intervention trial (grit): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:513–20.
30. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and bayesian interpretation. *BJOG* 2003;110:27–32.

## **Chapitre VI : Objectif 3 de la thèse**

## Impact du retard de croissance fœtale sur le devenir neuro-développemental des extrêmes prématurés nés avant 27SA à deux ans d'âge corrigé

### I. Introduction

L'extrême prématurité, ou naissance avant 27SA, représente environ 2 naissances sur 1000<sup>17,325</sup>. Elle est associée à un risque élevé de mortalité et de séquelles neurologiques invalidantes à plus long terme. Beaucoup de progrès ont été effectués dans le domaine de la réanimation néonatale, permettant d'augmenter la survie de ces enfants, mais le taux de morbidité à court et à long terme reste stable au fil du temps<sup>17,18,76,77,326</sup>. L'identification de facteurs de risque anté- et néonataux est donc nécessaire, d'une part pour tenter de diminuer la morbidité qui touche ces enfants à haut risque, et d'autre part, pour mieux informer les professionnels de santé et les parents afin d'intervenir le plus tôt possible dans la prise en charge et d'améliorer le devenir neuro-développemental. Enfin, l'identification de ces facteurs permet également d'orienter de futurs projets de recherche à visée prédictive et préventive.

La restriction ou le retard de croissance fœtale représente un facteur de risque de mortalité et de morbidité à court et à long terme chez les grands prématurés nés avant 32SA<sup>64,65,70,71,316,320,327</sup>. L'association du RCIU avec les lésions neurologiques dans cette population est moins évidente<sup>72,320,328</sup>. Certaines études montraient un risque plus élevé du retard neuro-développemental associé au RCIU chez les enfants<sup>66,67</sup> et chez les adultes<sup>329,330</sup> nés prématurément. Actuellement, il existe peu de littérature sur l'impact du RCIU chez les extrêmes prématurés. Peu d'études avaient spécifiquement étudié cet impact sur le devenir neurologique et les performances cognitives chez les prématurés nés avant 28SA et leurs résultats n'étaient pas concluants<sup>66-68</sup>. Dans l'étude EPIPAGE-1, les auteurs n'avaient

pas trouvé d'association entre le RCIU et le risque d'infirmité motrice cérébrale chez les enfants nés avant 29SA<sup>67,331</sup>, ni le risque d'avoir des difficultés cognitives ou d'apprentissage scolaire à l'âge de huit ans<sup>67</sup>. Dans la cohorte ELGAN, incluant des enfants nés avant 28SA, le RCIU était associée à un retard neuro-développemental à deux ans chez les filles mais pas chez les garçons<sup>68</sup>. En revanche, l'hypothèse que le RCIU puisse avoir un impact différent sur des dimensions spécifiques du développement moteur ou cognitif chez les extrêmes prématurés demeure inexplorée.

L'objectif de notre travail est d'étudier l'impact du RCIU sur le devenir neuro-développemental à deux ans d'âge corrigé chez les enfants nés avant 27SA, et d'explorer l'effet du RCIU sur les différents domaines du développement neurocognitif dans cette population d'enfants très vulnérables.

## II. Méthodes

### II.1 Sources des données

Nos données sont issues d'une cohorte d'enfants extrêmes prématurés nés avant 27SA et hospitalisés dans le service de médecine et réanimation néonatales à l'hôpital de Port-Royal à Paris entre avril 1999 et décembre 2008. Ce service est une unité de soins de type 3 qui accueille des enfants nés sur place ou bien transférés à partir d'autres maternités de la région. Depuis 1999, tous les enfants nés avant 27SA ayant été hospitalisés dans le service, sont suivis d'une façon prospective depuis la sortie à domicile jusqu'à l'âge de 7 ans. Ce suivi est réalisé selon un protocole, avec des visites annuelles incluant des consultations pluridisciplinaires. À la sortie à domicile de notre service, ou au moment d'un transfert secondaire dans d'autres unités des soins avant la sortie définitive à domicile, les parents d'enfants éligibles à l'étude reçoivent des explications détaillées sur ce protocole de suivi. Des

rendez-vous de consultations, planifiés à des intervalles prédéterminés, sont fixés à la sortie. Les parents ont le libre choix d'accepter ou de refuser ce protocole. Aucun consentement écrit n'est demandé au préalable. Les dates de consultation sont programmées au moment de la sortie à domicile et des rappels sont systématiquement envoyés aux parents avant chaque rendez-vous. La première visite est effectuée à l'âge de 6 mois d'âge corrigé, la seconde à un an d'âge corrigé puis tous les ans. À chaque consultation, un questionnaire médical est rempli par le pédiatre référent de l'enfant ; le pédiatre est le même à chaque visite annuelle dans la mesure du possible. Ce questionnaire inclut les informations médicales sur l'état de santé de l'enfant, les soins médicaux nécessaires, les informations sociales (mode de garde) et autres (sommeil, comportement..) et l'examen clinique détaillé du médecin. À deux ans d'âge corrigé, en plus de l'examen pédiatrique, les enfants bénéficient d'un test du développement et d'acquisitions psychomotrices globales ou test de Brunet-Lézine<sup>332-334</sup> par une psychologue expérimentée, responsable du suivi tout au long de la période d'étude. Les données sont obtenues à partir des dossiers médicaux néonataux et obstétricaux et des dossiers de suivi. Le recueil des données a été effectué d'une manière rétrospective.

La base de données comprenant des informations périnatales et de suivis a été déclarée et approuvée par la Commission Nationale française de l'Informatique et Liberté (CNIL) (n° 1747084v0).

## II.2 Population d'étude

Notre population d'étude incluait tous les singletons et les jumeaux, nés avant 27SA et admis dans notre service pendant la période d'étude. Les grossesses triples ont été exclues en raison de la spécificité des problèmes de croissance chez les enfants issus de ces grossesses multi-fœtales. Sept enfants survivants ayant des anomalies congénitales mineures ou modérées, mais sans aberration chromosomique n'ont, en revanche, pas été exclus (fente palatine,

communication interauriculaire avec fermeture spontanée, communication interventriculaire avec fermeture spontanée, hypospadias isolé et malformation rénale unilatérale).

### II.3 Données obstétricales et néonatales

L'âge gestationnel retenu correspondait à la meilleure estimation obstétricale, incluant l'échographie et la date des dernières règles ; l'échographie obstétricale précoce est un examen de routine en France permettant d'estimer l'âge gestationnel <sup>335</sup>. Les autres caractéristiques périnatales prises en compte étaient : le sexe, le type de grossesse (unique ou gémellaire), la corticothérapie anténatale, le type de la prématurité (prématurité spontanée ou induite pour causes maternelles ou fœtales) et le lieu de naissance.

Les variables du devenir néonatal incluses dans l'analyse étaient : la mortalité hospitalière, la morbidité respiratoire et neurologique néonatale. La mortalité hospitalière correspondait à la mortalité au cours l'hospitalisation et ce jusqu'à la sortie à domicile. La morbidité respiratoire ou la dysplasie broncho-pulmonaire étaient définies par des besoins en oxygène ou une dépendance à une ventilation invasive ou non invasive à 36SA d'âge corrigé <sup>16</sup>. La morbidité neurologique incluait les complications neurologiques les plus sévères qui sont les hémorragies intracérébrales de grade III ou IV (HIV III/IV) selon la classification de *Papile*<sup>8</sup>, et la leucomalacie périventriculaire (LPV). Le diagnostic de ces complications neurologiques était fait par des échographies transfontanellaires (ETF) ou par une imagerie par résonance magnétique (IRM). Les ETF sont pratiquées dans notre service de façon régulière selon un protocole débutant dans les premiers jours de vie jusqu'à la sortie à domicile ou au transfert secondaire. Nous avons utilisé dans notre analyse une seule variable regroupant les deux complications neurologiques sévères citées ci-dessus.

## II.4 Données socio-familiales

Nous avons inclus dans notre analyse la profession des parents. Cette donnée, issue de dossiers médicaux, a été codée selon la nomenclature de l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques), permettant de créer une classification socio-professionnelle. Nous avons utilisé la profession la plus élevée au sein du couple parental lorsque les deux parents avaient une profession.

Pour les enfants perdus de vue pour le suivi, cette information a été codée comme donnée manquante ; Afin de pouvoir comparer ces enfants non suivis avec les enfants ayant bénéficié de leur consultation à deux ans, nous avons intégré dans notre analyse le taux de chômage dans la commune d'habitation des parents grâce à un géocodage de recensement des secteurs.

## II.5 Devenir neurologique étudié à deux ans d'âge corrigé

Les deux issues neurologiques étudiées à deux ans d'âge corrigé étaient : l'infirmité motrice cérébrale (IMC) et les résultats du test de Brunet-Lézine (BL). Le diagnostic de l'IMC (confirmé ou suspecté) était initialement établi par le pédiatre et, si nécessaire, confirmé par la neuro-pédiatre référente du service. L'IMC était définie selon les critères du *SCPE* (*Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*)<sup>250</sup> : anomalie de la posture ou du mouvement, augmentation du tonus, spasticité ou hyperréflexie. Le test de Brune-Lézine, également effectué à deux ans d'âge corrigé, permettait quant à lui d'évaluer les quatre domaines du développement de l'enfant : la motricité globale et fine, le langage et l'interaction sociale. Les quotients du développement global corrigés pour l'âge (QDGC) et les quotients spécifiques corrigés (QDC) de chaque domaine ont été calculés. Ce test est calibré, de telle sorte que la moyenne du quotient global dans la population française soit de 100 et un écart type de 15. Le quotient corrigé du développement global a été analysé comme une variable continue et comme une variable binaire (<85 ou moins de 1 déviation standard). L'âge moyen des enfants

au moment du suivi était de 24,2 mois d'âge corrigé (les marges : 17-32 mois, intervalle interquartile (IQR) : 23-25). Les atteintes neurosensorielles sévères n'ont pas été incluses dans notre analyse puisque aucun enfant ne présentait de cécité ou de surdité.

## **II.6 Identification des enfants de petit poids pour l'âge gestationnel et choix de la courbe de croissance.**

Dans cette partie de la thèse, notre choix de la courbe de croissance était celui de la courbe fœtale ou intra-utérine pour différentes raisons :

- 1) Il n'existe pas aujourd'hui, en France, de courbe de croissance de poids de naissance consensuelle, nationale, et adaptée à la population française actuelle ;
- 2) La sensibilité du dépistage des enfants RCIU avec les courbes *in utero*, par rapport aux courbes de poids à la naissance, est nettement plus élevée chez les prématurés, en raison de seuils de poids plus élevés<sup>94</sup> ;
- 3) Selon certains auteurs, les courbes fœtales ajustées sur le sexe, les courbes individualisées ou bien les courbes néonatales issues de grossesses normales sans pathologies maternelles semblent être des alternatives intéressantes<sup>134,336</sup> ;
- 4) Ces dernières années, de nombreuses études ont montré que la prise en compte des facteurs physiologiques fœtaux (sexe) et maternels (taille, poids, parité, ± ethnie) permet de mieux différencier les enfants avec un faible poids de naissance d'origine constitutionnelle ou pathologique, et facilite l'identification des enfants atteints de RCIU<sup>161,337,338</sup>. Ces travaux utilisaient des courbes *in utero* ajustées individuellement sur ces facteurs ou les courbes customisées ;
- 5) Cependant, l'intérêt des courbes individualisées ou « customisées » néonatales chez les prématurés demeure controversé<sup>174</sup> ;

- 6) Actuellement en France, il n'existe pas de continuité entre la surveillance de la croissance *in utero* puis en post natal ; cette discontinuité est due à l'utilisation de courbes de croissance anténatales différentes de celles utilisées en post natal, ce qui pourrait créer une hétérogénéité dans le diagnostic du RCIU chez les enfants prématurés entre les deux périodes.

Pour ces multiples raisons, nous avons fait le choix d'utiliser une courbe de croissance fœtale. Nous avons utilisé la courbe de croissance fœtale d'*Hadlock*<sup>153</sup>, adaptée à la population française et ajustée sur le sexe, en suivant la méthodologie proposée par *Gardosi*. Cette courbe était construite à partir des données du poids de naissance en France issues des enquêtes nationales périnatales (ENP). La première version de cette courbe, que nous avons utilisée dans notre étude, a été proposée par *Ego et al.* à partir des données des ENP de 1998 et de 2003<sup>161,169</sup>. Une nouvelle version de cette courbe, issue de l'ENP de 2010 et suivant une méthodologie identique, sera publiée prochainement mais n'était pas disponible au moment où nous avons débuté notre étude<sup>171</sup>. Le RCIU est défini par un poids à la naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile par âge gestationnel et par sexe.

## II.7 Stratégie d'analyse

Notre stratégie d'analyse a été conduite en plusieurs étapes :

- 1) Dans un premier temps, nous avons étudié l'association entre le RCIU et le devenir à court terme jusqu'à la sortie à domicile en nous intéressant à la mortalité hospitalière et à la morbidité respiratoire et neurologique ;
- 2) Ensuite, nous avons décrit les caractéristiques des enfants suivis à deux ans. Nous avons évalué les biais potentiels dans notre population d'étude en comparant les enfants admis en réanimation, les survivants à la sortie et ceux qui étaient suivis à deux ans. Nous avons également comparé les caractéristiques des enfants avec et sans RCIU ;

- 3) Nous avons utilisé des modèles de régression logistique pour les issues binaires (IMC et QDGC <85) et des modèles ordinaires des moindres carrés pour les variables continues (QDC global et les QDC des quatre domaines spécifiques du test de Brunet-Lézine) afin d'obtenir des estimations ajustées et non ajustées de l'impact du RCIU sur ces différentes paramètres. Nous avons sélectionné les co-variables qui pourraient affecter la croissance fœtale et le devenir à plus long terme ; cette sélection était basée sur la plausibilité biologique de ces facteurs et sur des résultats issus des études et de la littérature scientifique. Nos principaux modèles étaient ajustés sur les facteurs périnataux, les facteurs socioéconomiques et l'année de naissance. Nous avons également utilisé un deuxième modèle ajusté sur les morbidités néonatales (incluant la DBP et les lésions cérébrales sévères HIV (III/IV)/LPV) afin d'évaluer l'effet indépendant du RCIU sur le devenir à deux ans d'âge corrigé. Nous avons inclus la variable « profession des parents » dans les modèles ajustés ; en revanche, la variable «taux de chômage» n'a pas été incluse en analyses multivariées puisqu'elle n'avait pas d'effet sur les différentes issues en analyse univariée. Les modèles finaux ont été exécutés à l'aide de modèles robustes afin de prendre en considération une possible corrélation entre les observations pour des jumeaux ;
- 4) Nous avons vérifié la stabilité de nos résultats, observés dans le premier objectif de la thèse, concernant la relation entre les percentiles de poids de naissance et le devenir à court terme. Dans cet objectif, nous avons créé six classes de percentiles de poids de naissance, selon la courbe interne de la cohorte MOSAIC. Puisqu'il s'agit d'une population française, nous avons comparé cette courbe avec celle construite à partir de la population d'EPIPAGE-1, les deux courbes de croissance étaient superposables. Par régression logistique, nous avons étudié l'association entre les percentiles de poids de naissance et le devenir à court terme. Nous avons ensuite étudié la relation entre le

poids de naissance (en deux classes de percentile :  $<10^{\text{ème}}$  percentile et  $\geq 10^{\text{ème}}$  percentile) et le devenir à court terme, selon la courbe fœtale utilisée pour la suite de nos analyses.

Les résultats étaient exprimés en OR bruts et ajustés et leurs intervalles de confiance à 95 % pour les variables qualitatives et en coefficients  $\beta$  bruts et ajustés et leurs écarts-types pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité retenu est la valeur du  $p < 0,05$ . Pour nos analyses, nous avons utilisé le logiciel STATA version 12.0 (Stata corporation, College Station, Texas).

### III. Résultats

La figure 6.1 présente le *flow chart* de la population d'étude. Pendant la période d'étude, 445 enfants nés avant 27SA, issus de grossesses uniques ou gémellaires, ont été admis dans le service. Soixante-dix pour cent ont bénéficié d'un transfert intra-utérin et des grossesses étaient suivies à Port-Royal. Plus de 14 % des enfants étaient des «*outborn*». Trois cent vingt-deux enfants (72.3 %) sont sortis vivants. Parmi eux, 268 (83.2 % parmi les sortis vivants) ont bénéficié d'une consultation à deux ans d'âge corrigé et 231 (71.7 % des sortis vivants) ont eu en plus l'évaluation psychométrique par le test de Brunet-Lézine. Parmi les enfants hospitalisés : 93 enfants (21 %) avaient un poids de naissance  $<10^{\text{ème}}$  percentile ; parmi les sortis vivants : 19 % (n= 62) avaient un poids de naissance  $<10^{\text{ème}}$  percentile. Dix-huit pour cent des enfants suivis à deux ans avaient un poids de naissance  $<10^{\text{ème}}$  percentile (n=49).

### III.1 Résultats du devenir à court terme jusqu'à la sortie à domicile

#### III.1.1 Analyses descriptives et résultats de la cohorte globale

Le tableau 6.1 montre les résultats généraux concernant notre population.

##### **a) La mortalité**

Le taux de mortalité global dans notre cohorte était de 27,6 %. Comme attendu, ce risque était inversement lié à l'âge gestationnel de façon très significative. Ce risque était également plus élevé chez les garçons, les enfants « *outborn* », les jumeaux et en l'absence de corticothérapie anténatale.

##### **b) La morbidité respiratoire ou la dysplasie bronchopulmonaire (DBP)**

Le taux de DBP à 36SA était de 46,2 %. Ce risque était inversement lié à l'âge gestationnel, il était significativement plus élevé en cas de prématurité induite.

##### **c) Les hémorragies intraventriculaires (stade III/IV)**

Le taux global d'HIV était de 14,1 %, également fortement lié aux petits âges gestationnels. Ce risque était significativement plus élevé chez les garçons, en l'absence de corticothérapie anténatale, et en cas de prématurité spontanée. Le risque d'HIV (III/IV) avait tendance à être plus augmenté chez les « *outborn* » et chez les jumeaux, à la limite de la significativité.

##### **d) La leucomalacie périventriculaire (LPV)**

Le taux global de LPV était d'environ 8 %. Aucun facteur de risque n'a pas pu être identifié dans notre population.

### **III.1.2 Relation entre poids de naissance en classes de percentiles et devenir à court terme jusqu'à la sortie à domicile**

Dans un premier temps, nous avons tenté de mettre en évidence une relation entre le poids de naissance et les différentes issues à court terme, en utilisant la courbe de croissance néonatale de la cohorte MOSAIC. Nous avons étudié cette relation avec les six classes de percentiles de poids de naissance, suivant le procédé dans le premier objectif de la thèse (Tableau 6.2). Dans un deuxième temps, nous avons étudié la relation entre le poids de naissance en deux classes de percentiles, selon la courbe de croissance fœtale, et les différentes issues à court terme (Tableau 6.3).

#### **a) La mortalité**

Le risque du décès était plus élevé chez les enfants ayant un poids de naissance  $<10^{\text{ème}}$  percentile en analyse brute et après ajustement sur les différents facteurs anté- et périnataux avec un OR était égal à 6,3 [IC 95 % : 2,4-16,6]. Ce risque reste élevé chez les enfants avec un poids de naissance entre le  $10^{\text{ème}}$  et le  $24^{\text{ème}}$  percentile (OR à 2,2 [IC 95 % : 1,0-4,8]) par rapport au groupe de référence ( $50^{\text{ème}}$ - $74^{\text{ème}}$  percentile) (Tableau 6.2).

Le risque de décès était également augmenté chez les enfants ayant un poids de naissance inférieur au  $10^{\text{ème}}$  percentile par rapport au groupe de référence ( $\geq$  au  $10^{\text{ème}}$  percentile) lorsqu'on a utilisé la courbe de croissance fœtale. L'OR ajusté était alors égal à 2,4 [IC 95 % : 1,4-4,2] (Tableau 6.3).

#### **b) Les morbidités neurologiques (LPV et les HIV stade (III/IV))**

Il n'y avait pas d'augmentation du risque de lésions cérébrales sévères chez les enfants de faible poids de naissance par rapport au groupe de poids de naissance de référence, selon la courbe néonatale. On n'a pas observé pas de modification de ces résultats après ajustement (Tableau 6.2). Le même constat est fait chez les enfants ayant un poids de naissance

inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile par rapport au groupe de référence ( $\geq$  au 10<sup>ème</sup> percentile) selon la courbe fœtale (Tableau 6.3).

### **c) La dysplasie bronchopulmonaire (DBP)**

Le risque de DBP à 36SA était significativement associé aux classes de percentiles de poids de naissance. Ce risque diminuait de façon inversement proportionnelle au poids de naissance (Tableau 6.2). Après ajustement sur les facteurs anté- et périnataux, le risque de DBP à 36SA était nettement supérieur chez les enfants ayant un poids de naissance  $< 10^{\text{ème}}$  percentile (OR : 11,5; IC95 % : [2,3-57,8]), et demeure élevé chez les enfants avec un poids de naissance entre le 10<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> percentile (OR : 3,9 ; IC 95 % : 1,7-8,6) par rapport à la classe de poids de référence (Tableau 6.2).

Selon la courbe fœtale, les enfants avec un poids de naissance  $< 10^{\text{ème}}$  percentile avaient un risque plus élevé de DBP à 36SA par rapport au groupe de référence ( $\geq$  au 10<sup>ème</sup> percentile). L'OR ajusté était égal à 3,5 [IC 95 % : 1,9-6,7] (Tableau 6.3).

#### **➤ Concordance entre les courbes de croissance néonatale et fœtale dans notre cohorte**

Nous avons croisé les deux courbes de croissance néonatale (avec les six classes de percentile) et fœtale (avec les deux classes de percentiles). Nous avons constaté que les enfants, ayant un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile selon la courbe fœtale, correspondaient aux enfants qui se situaient, à peu près, entre le 25<sup>ème</sup> et le 30<sup>ème</sup> percentile sur la courbe de croissance néonatale (Tableau 6.4).

## **III.2 Résultats du devenir neurologique à deux ans d'âge corrigé**

Parmi les enfants sortis vivants, 268 (83,2% des sortis vivants) ont été suivis à deux ans d'âge corrigé et 231 (71,7% des sortis vivants) ont bénéficié du test de Brunet-Lézine. Pour la plupart des caractéristiques, aucune différence significative n'a été constatée entre les enfants

ayant eu leur consultation à deux ans et les autres. Toutefois, parmi les enfants vus à deux ans, l'âge gestationnel moyen était sensiblement inférieur (AG moyen : 25,3SA *versus* 25,4SA ;  $p=0,01$ ) et le taux de DBP légèrement plus élevé (48,8 % *versus* 46,2 % ;  $p=0,06$ ). Les taux de chômage dans la commune d'habitation des parents étaient semblables dans les deux groupes d'enfants suivis et non suivis à deux ans. Les données détaillées de comparaisons des admissions, des survivants à la sortie de l'hôpital ainsi que des enfants ayant bénéficié de la consultation de suivi à deux ans sont présentées dans le tableau 6.5.

Le tableau 6.6 décrit les caractéristiques de la cohorte des enfants suivis à deux ans ( $n=268$ ) et celles des enfants ayant un poids à la naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile et  $\geq$  au 10<sup>ème</sup> percentile pour l'âge gestationnel. L'âge gestationnel moyen des enfants était de 25,3SA (écart-type : 0,74SA) et le poids de naissance moyen est de 799g (écart-type : 124g) ; 18,2% des enfants avaient un poids de naissance  $< 10^{\text{ème}}$  percentile ; 88,9 % étaient nés sur place. Le taux de corticothérapie anténatale était de 89,9 %.

Près de la moitié des enfants suivis à deux ans ont une DBP à 36SA (48,8 %) et 8,9 % ont des lésions cérébrales (HIV III/IV et LPV) diagnostiquées pendant leur séjour en néonatalogie.

Les enfants nés avec un RCIU avaient un âge gestationnel plus élevé, et étaient plus souvent nés après un déclenchement de l'accouchement (61,2 % *versus* 12,3 % ;  $p<0.001$ ). Leur taux de DBP était également plus élevé (63,2 % *versus* 45,6 % ;  $p=0,02$ ). En revanche, le taux de lésions cérébrales sévères (HIV III/IV et LPV) était similaire quelque soit la classe de poids de naissance.

Le risque global d'IMC dans notre cohorte était de 6,3%. Après ajustement sur les facteurs anté- et néonataux il n'y avait pas d'association entre le RCIU et le risque d'IMC à deux ans d'âge corrigé (OR : 0,5 ; IC 95% : 0,07-3,6). Les enfants ayant des lésions cérébrales

sévères avaient un risque plus élevé d'IMC mais ce résultat était non significatif (OR : 4,6 ; IC 95 % : 4,6-26,0) (tableau 6.7).

Le quotient de développement global corrigé (QDGC) moyen de notre cohorte était de 91,8 (écart-type=11,5). Ce résultat était inférieur chez les garçons, chez les enfants ayant une DBP et chez ceux issus de familles appartenant aux catégories socio-professionnelles les moins favorisées (tableau 6.8). Ce quotient était plus bas de plus de quatre points chez les enfants ayant un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, après ajustement sur les facteurs anténataux, le facteur social et l'année de naissance (coefficient ajusté : - 4,7 ; p=0,009). Les autres facteurs associés à un QDGC plus faible chez les enfants nés à 24SA (par rapport au 26SA), le sexe masculin, la présence de lésions cérébrales sévères et des parents appartenant aux catégories socio-professionnelles les moins favorisées. Après ajustement sur les morbidités néonatales, l'association entre le QDGC et le faible poids de naissance s'atténuait mais demeure significative (coefficient ajusté : -4,3 ; p=0,02). Le risque d'avoir un QDGC <85 était plus élevé chez les enfants de poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, toujours après ajustement sur les facteurs anténatals, le facteur social et l'année de naissance (OR ajusté : 3,5 ; IC 95 % : 1,3-8,8) (tableau 6.10).

Le tableau 6.9 présente les résultats des quatre domaines du développement évalués par le test de Brunet-Lézine. Les valeurs moyennes de la cohorte des enfants suivis à deux ans dans chacun des domaines sont présentées avec leurs coefficients respectifs ajustés sur les facteurs anténatals et sur les facteurs anté- et néonatals. Le meilleur score moyen était celui de la motricité globale (106,6, écart-type=15,8), suivi par l'interaction sociale (92,0, écart-type=13,3), puis par le langage (86,6, écart-type=13,9) et par la motricité fine (86,0, écart-type=14,4). Un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile avait un impact significativement négatif sur les scores de motricité fine et d'interaction sociale (coefficients ajustés sur les facteurs anténatals : - 4,7 ; p=0,04 et -7,3 ; p<0,001, respectivement). Les

scores étaient par ailleurs plus faibles pour les autres domaines du développement, sans que les écarts soient significatifs. Un âge gestationnel plus faible et des parents appartenant à une catégorie socio-professionnelle moins favorisée étaient associés à de mauvaises performances dans tous les domaines (tableau 6.9). Les garçons avaient des scores significativement plus faibles dans les domaines du langage et de l'interaction sociale. Leur score de motricité fine est également inférieur sans que la différence soit significative. Les jumeaux avaient globalement des scores plus faibles dans tous les domaines par rapport aux singletons mais la différence entre les deux groupes était significative uniquement pour la motricité globale et la motricité fine. Les lésions cérébrales sévères (HIV III/IV et LPV) avaient un impact significativement négatif à la fois sur la motricité globale et sur la motricité fine (coefficients ajustés : -9,6,  $p < 0,001$  et -7,0,  $p = 0,03$ , respectivement), tandis que la DBP à 36SA était fortement associée à un score d'interaction sociale plus faible (coefficient ajusté : -3,6,  $p = 0,03$ ).

#### IV. Discussion

Dans notre cohorte d'extrêmes prématurés nés avant 27 SA, nous avons montré que le retard de croissance fœtale est associé à un risque élevé de retard neuro-développemental ou neurocognitif à deux ans d'âge corrigé. Après analyse de chaque domaine du développement global, ce retard apparaît significativement plus important dans les domaines de la motricité fine et de l'interaction sociale. En revanche, les domaines du langage et de la motricité globale ne sont pas altérés dans cette population. Aucune association entre le RCIU et le risque d'infirmité motrice cérébrale à deux ans d'âge corrigé n'est mise en évidence à l'issue de ce travail.

Notre étude est une étude observationnelle, menée dans un grand centre de réanimation de type 3, sur un nombre important d'enfants extrêmes prématurés. Les résultats obtenus peuvent refléter des pratiques de soins spécifiques et ne pas être représentatifs de la population générale. En effet, le taux de survie dans notre cohorte est plus élevé que celui observé dans les études épidémiologiques en population en France (EPIPAGE-1 en 1997)<sup>339</sup> et en Europe (par exemple, EPICure2 au Royaume-Uni en 2006<sup>18</sup>, MOSAIC dans différentes zones géographiques en Europe en 2003<sup>340</sup> et EPIBEL en Belgique en 2000<sup>341</sup>). Toutefois, ce taux est proche de celui relevé dans la dernière étude française EPIPAGE-2 en 2011<sup>5</sup>. Ces résultats favorables en termes de survie sont cohérents et peuvent être expliqués par un pourcentage élevé de naissances sur place «*inborn*» (plus de 85%) et par le taux d'administration de la corticothérapie anténatale (87%). Les autres points forts de notre étude sont l'organisation de notre programme de suivi dès la sortie à domicile et l'évaluation des enfants par la même psychologue pendant toute la période d'étude par un test psychométrique. Ce test est validé et adapté à la population française pour les enfants de moins de 30 mois<sup>333</sup>. Par conséquent, la pratique du test par la même personne nous permet d'avoir des évaluations des acquisitions cohérentes et de bonne qualité.

Cependant, nous n'avons pas pu effectuer cette évaluation sur l'ensemble des enfants. Parmi les enfants suivis à deux ans (83% des sortis vivants), 86% ont eu leur évaluation des acquisitions psychomotrices par le test de Brunet-Lézine. Plusieurs raisons peuvent expliquer ceci : difficultés de programmation des consultations, non-coopération ou endormissement de l'enfant au moment de l'application du test, ou encore déménagement de certaines familles qui ont choisi de poursuivre le suivi de leur enfant dans un autre centre de soins n'appliquant pas ce test en systématique à l'âge de deux ans. En revanche, l'information sur le diagnostic de l'IMC a été recueillie pour tous les enfants examinés à deux ans.

L'âge gestationnel moyen des enfants suivis à deux ans est légèrement inférieur par rapport à celui des enfants non suivis. Aucune différence n'est observée entre les enfants suivis et non suivis concernant les caractéristiques anténatales, le taux de RCIU, la présence de lésions cérébrales néonatales sévères et la DBP à 36 SA. Enfin, notre taux de suivi est proche de celui rapporté par d'autres études concernant la même population : ELGAN<sup>68</sup> (92% à deux ans), EXPRESS<sup>325</sup> (80% à deux ans et demie), EPIPAGE-1<sup>67,255</sup> (83% à deux ans), EPICure<sup>76</sup> (55% à trois ans) et EPIBEL<sup>342</sup> (54% à trois ans).

Nous avons utilisé une courbe de croissance fœtale pour identifier les enfants dont le poids de naissance était inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile. Le diagnostic de RCIU chez les enfants prématurés, ainsi que son impact potentiel sur l'état de santé de l'enfant et sur son développement peuvent être sous-estimés par l'utilisation des courbes de croissance néonatale<sup>165,286</sup>. L'étude EPIPAGE-1 a montré que l'utilisation des courbes fœtales permettait de mieux identifier les enfants avec un RCIU, mais aussi de fournir une meilleure valeur prédictive du devenir neuro-développemental et cognitif à l'âge de cinq ans<sup>174</sup>. Dans notre cohorte, 18% des enfants ont un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile. Ce résultat est conforme aux résultats d'autres cohortes d'extrêmes prématurés utilisant des courbes de croissance fœtale (16% dans l'étude EXPRESS<sup>325</sup>, 19% dans ELGAN<sup>68</sup>). Toujours dans notre population, le 10<sup>ème</sup> percentile identifié sur la courbe fœtale correspond au 25<sup>ème</sup> - 30<sup>ème</sup> percentile sur la courbe néonatale, ce qui a également été observé dans d'autres études<sup>124,171</sup>.

La prévalence de l'IMC dans notre cohorte est de 6.3%. Ce taux est plus faible que dans d'autres études. Pour le même type de population, il est de 20% dans EPIPAGE-1<sup>254,255</sup>, de 14% dans EPICure2<sup>77</sup> et de 25% dans EPIBEL<sup>342</sup>. En revanche, notre taux est similaire à celui de l'étude EXPRESS (7%)<sup>325</sup>. Ce faible taux d'IMC pourrait être expliqué par des pratiques homogènes (taux élevés de corticothérapie anténatale et de transfert *in utero*)

appliquées dans le même centre, mais également par un taux de mortalité élevé en période néonatale en cas de lésions cérébrales sévères. Dans notre cohorte, on ne retrouve aucun survivant ayant une hémorragie intracérébrale de stade IV bilatérale ou de stades III et IV associées. Cette observation reflète, en partie, les décisions prises de ne pas poursuivre de réanimation active chez des enfants extrêmes prématurés avec des lésions cérébrales très sévères<sup>343,344</sup>.

La présence des lésions cérébrales sévères représente un des facteurs prédictifs majeurs de la survenue d'IMC<sup>10,11</sup>. Dans notre cohorte, le taux de lésions cérébrales sévères (HIV III/IV et LPV) est similaire chez les enfants suivis à deux ans indépendamment de leur poids de naissance (inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile ou  $\geq$  au 10<sup>ème</sup> percentile). Nos résultats montrent une absence d'association entre RCIU et risque d'IMC. Ces résultats concordent avec ceux de plusieurs études<sup>67,68</sup>, notamment avec ceux de la cohorte MOSAIC (objectif 1) qui ne mettait pas en évidence de lien entre RCIU et lésions cérébrales néonatales sévères chez les grands prématurés<sup>320</sup>. Dans notre étude, la présence de ce type de lésions augmente le risque d'IMC d'un facteur 4.6 mais ce résultat est non significatif. Cependant, il est possible que nous n'ayons pas pu mettre en évidence cette association par manque de puissance étant donné le faible nombre d'enfants ayant des lésions cérébrales sévères, et le nombre de cas d'IMC. Toutefois, les complications neurologiques de type HIV (III/IV) ou LPV sont significativement associées à des scores plus faibles dans les domaines moteurs du développement de l'enfant, alors que les deux autres domaines sont moins affectés.

Il apparaît dans notre étude que les enfants de petit poids pour l'âge gestationnel ont un quotient de développement global corrigé pour l'âge inférieur à celui des enfants ayant un poids de naissance  $\geq$  10<sup>ème</sup> percentile et qu'ils ont également plus de risques d'avoir un QDGC<85.

En ce qui concerne les enfants nés avant 28 SA, nos résultats se distinguent de ceux de l'étude EPIPAGE-1<sup>67</sup>. Ceci pourrait être expliquée par la différence d'âge de réalisation des évaluations cognitives (5 ans dans EPIPAGE-1 au lieu de 2 ans dans notre cohorte), et de l'éventuel impact des diverses prises en charge mises en place dans l'intervalle. Cette divergence pourrait également refléter un possible biais de sélection lié au faible effectif de survivants nés avant 28 SA en 1997 et ayant un RCIU. Dans l'étude ELGAN<sup>68</sup>, un effet n'a été observé que chez les filles avec un RCIU ; les auteurs n'avaient pas d'explication évidente à ces résultats.

Les domaines de développement cognitif les plus touchés chez les enfants avec un RCIU dans notre cohorte sont la motricité fine et l'interaction sociale. *Padilla et al.* ont montré que, chez les enfants ayant un RCIU nés entre 26 et 34 SA, les scores de motricité fine et de comportement adaptatif sont plus faibles que chez les enfants sans RCIU du même âge gestationnel<sup>345</sup>. Ces auteurs se sont appuyés sur des imageries à résonance magnétique (IRM) quantitatives effectuées durant les premières semaines de vie<sup>346</sup> puis à un an<sup>345,347</sup> et ils ont montré que les enfants prématurés avec RCIU ont un volume cérébral inférieur à celui des enfants sans RCIU du même âge gestationnel et à celui des enfants nés à terme. Cette différence de volume cérébral affecte préférentiellement certaines structures de la substance grise qui jouent un rôle dans le développement cognitif et comportemental de l'enfant<sup>345,347</sup>. L'hypoxie chronique, secondaire à une insuffisance placentaire, est associée à une perte d'éléments nutritifs, à des changements hémodynamiques délétères et à une altération de la fonction endocrine placentaire et fœtale. Par conséquent, elle peut compromettre le développement du cortex cérébral du fœtus affecté par le RCIU<sup>346</sup>.

Le quotient moyen dans le domaine du langage est faible dans l'ensemble de la cohorte, mais il n'est pas significativement inférieur chez les enfants de petit poids pour l'âge gestationnel. Plusieurs études ont souligné un risque accru de retard de langage chez les

enfants prématurés en comparaison avec des enfants nés à terme <sup>348-351</sup>. Néanmoins, les études ayant évalué l'impact du retard de la croissance fœtale surajouté à la prématurité sont rares. Deux études ont montré que les enfants avec un poids de naissance inférieur à 1500 grammes ont un score de langage inférieur à celui des enfants ayant un poids de naissance normal pour l'âge gestationnel <sup>352,353</sup>. Il est probable que l'évaluation du niveau de langage réalisée à 2 ans soit un peu précoce. D'autres facteurs de risque pourraient probablement être isolés après une évaluation plus poussée des capacités de langage, à un âge où celle-ci devient envisageable.

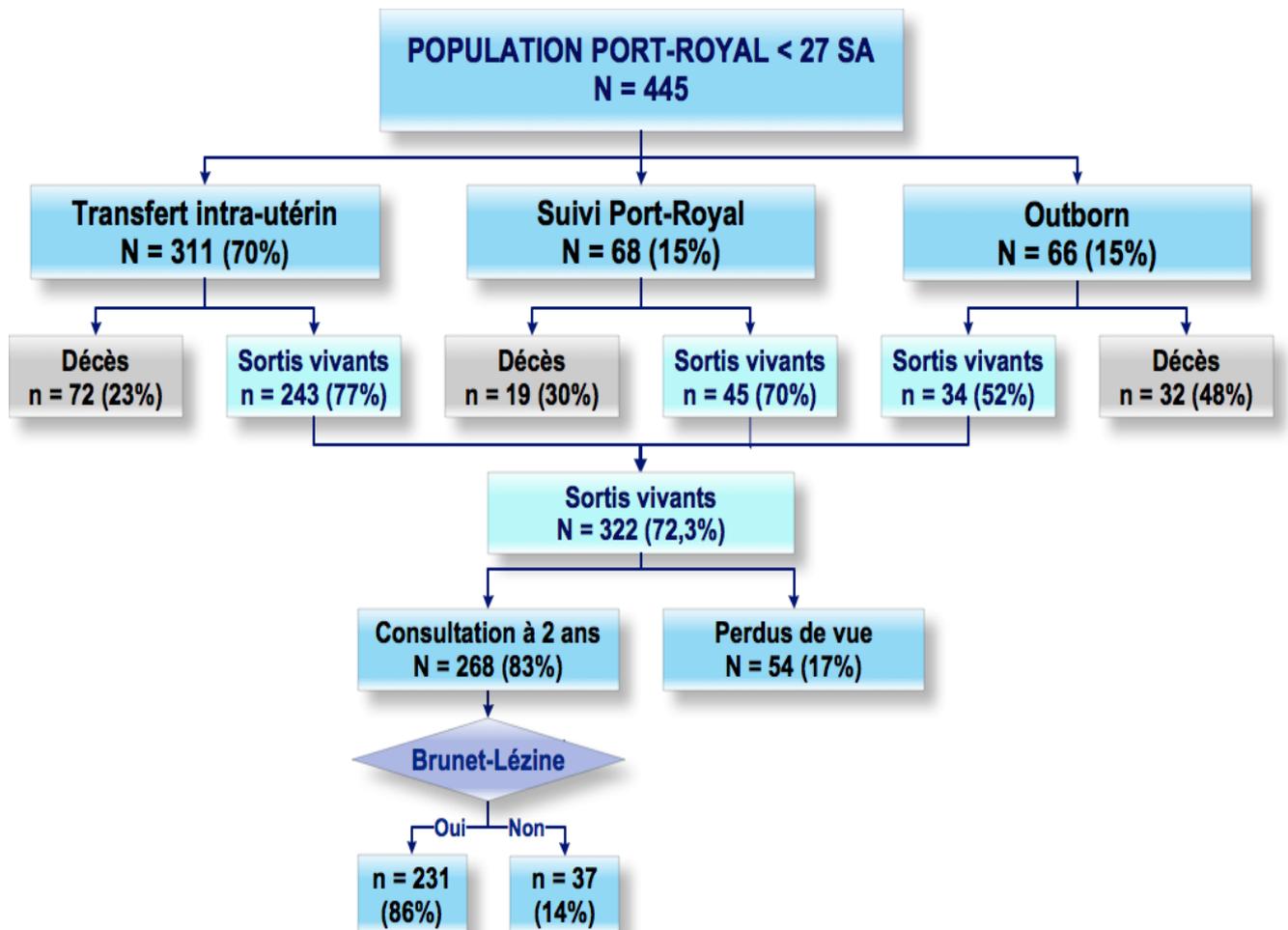
Notre étude souligne l'impact du niveau socio-professionnel de la famille sur le développement cognitif dans tous les domaines, à l'exception du quotient de motricité globale et de l'IMC. Ces résultats rejoignent ceux d'autres études <sup>15,67,174</sup>.

La dysplasie broncho-pulmonaire a un impact négatif sur l'interaction sociale dans notre cohorte. Diverses études soulignent l'effet défavorable de cette morbidité respiratoire sur le développement global à plus long terme chez les enfants prématurés. Plusieurs mécanismes de causalité (tels que les épisodes d'hypoxie chronique ou bien des hospitalisations répétées secondaires à cette vulnérabilité respiratoire durant la première année de vie) pourraient expliquer cet impact négatif. Or, les enfants prématurés avec un RCIU ont un risque plus élevé de DBP, comme nous l'avons montré dans cette étude et dans le premier objectif de la thèse. Il est possible que l'impact négatif du RCIU sur le développement cognitif soit, en partie, médié par la DBP. Dans les modèles finals de nos analyses après ajustement sur les morbidités néonatales, l'impact du RCIU sur le développement cognitif est modérément atténué, mais reste significatif. Comprendre les interactions entre la DBP, le RCIU et le développement cognitif et comportemental est donc un objectif essentiel pour les futurs travaux de recherche.

## **V. Conclusion**

En conclusion, notre étude est l'une des rares études à avoir examiné l'impact du RCIU chez les extrêmes prématurés. Nous avons observé que le RCIU a un impact négatif sur certains domaines cognitifs à deux ans d'âge corrigé et, en particulier, sur la motricité fine et l'interaction sociale. Cette information est cruciale lorsqu'il s'agit d'élaborer des directives en matière de prise en charge précoce de ces enfants. Nos résultats soulèvent également des questions sur les mécanismes physiologiques sous-jacents et sur l'impact du RCIU sur le développement cérébral. Des études futures devront tenter d'y répondre. Un suivi à long terme de cette cohorte est primordial pour surveiller l'évolution neuro-développementale de cette population à haut risque.

Figure 6.1 Présentation de la cohorte des enfants nés <27SA pendant la période d'étude



**Tableau 6.1 Taux de mortalité et de morbidité en fonction des caractéristiques de la cohorte**

	Total		Décès				p	DBP				p	HIV (III/IV)				p	LPV				P		
	N	%	oui		non			n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%
			n	%	n	%																		
<b>Effectif</b>	445	100	123	<b>27.6</b>	322	72.3		149	<b>46.2</b>	173	54		63	<b>14.1</b>	382	85.8		35	<b>7.8</b>	410	92.1			
<b>Age gestationnel</b>																								
23	9	2	7	78.0	2	22.2		2	100	0	0		4	44.4	5	55.5		0	0.0	9	100			
24	83	19	40	48.2	43	51.8		25	58.1	18	41.8		17	20.5	66	79.5		5	6.0	78	93.9			
25	147	33	43	29.2	104	70.8		54	52.0	50	48.0		26	17.7	121	82.3		10	6.8	137	93.2			
26	206	46	33	16.0	173	84.0		68	39.3	105	60.7		16	7.7	190	92.2		20	9.7	186	90.2			
							<b>0,000</b>					<b>0,02</b>					<b>0,000</b>					0,5		
<b>Sexe</b>																								
Garçon	238	53	75	31.5	170	68		80	49.0	83	50.9		43	18.0	195	81.9		21	8.8	217	91.1			
Fille	207	47	48	23.2	164	77		69	43.4	90	56.6		20	9.6	187	90.3		14	6.7	193	93.2			
							<b>0,05</b>					0,3					<b>0,01</b>					0,4		
<b>Lieu de naissance</b>																								
Inborn	379	85	91	24.0	288	76.0		129	44.8	159	55.2		49	12.9	330	87.0		32	8.4	347	91.5			
Outborn	66	15	32	48.4	34	51.5		20	58.8	14	41.1		14	21.2	52	78.8		3	4.5	63	95.4			
							<b>0,000</b>					0,1					0,07					0,2		
<b>Type de grossesse</b>																								
Unique	290	65	67	23.1	223	77.0		103	46.2	120	53.8		35	12.7	255	87.9		25	8.6	265	91.3			
Gémellaire	155	35	56	36.1	99	64.0		46	46.4	53	53.5		28	18.0	127	81.9		10	6.4	145	93.5			
							<b>0,003</b>					0,9					<b>0,08</b>					0,4		
<b>Corticoïdes anténatales</b>																								
Oui	386	87	94	34.3	292	75.6		132	45.2	160	54.8		48	12.4	338	87.5		30	7.7	356	92.2			
Non	58	13	28	48.2	30	51.7		17	56.6	13	43.3		15	25.8	43	74.1		4	6.9	54	93.1			
							<b>0,000</b>					0,2					<b>0,006</b>					0,8		
<b>Type de prématurité</b>																								
Spontané	355	80	101	28.4	254	71.5		106	41.7	148	58.2		60	16.9	295	83.1		24	6.7	331	93.2			
Induit	90	20	22	24.4	68	75.5		43	63.2	25	36.7		3	3.3	87	96.6		11	12.2	79	87.7			
							0,4					<b>0,002</b>					<b>0,001</b>					0,08		

**Tableau 6.2 Relation entre le poids de naissance en 6 classes de percentiles selon la courbe néonatale et la mortalité et morbidité néonatale**

Percentiles de poids naissance	Décès				LPV				HIV (III/IV)				DBP			
	OR <sup>1</sup>	IC 95%	OR <sup>2</sup>	IC 95%	OR <sup>1</sup>	IC 95%	OR <sup>2</sup>	IC 95%	OR <sup>1</sup>	IC95%	OR <sup>2</sup>	IC95%	OR <sup>1</sup>	IC 95%	OR <sup>2</sup>	IC 95%
<10 <sup>ème</sup>	<b>4.2</b>	<b>1.8-8.9</b>	<b>6.3</b>	<b>2.4-16.6</b>	2.1	0.7-6.7	1.9	0.5-6.9	0.8	0.2-2.4	0.8	0.2-2.7	<b>9.4</b>	<b>1.9-44.7</b>	<b>11.5</b>	<b>2.3-57.8</b>
10 <sup>ème</sup> - 24 <sup>ème</sup>	<b>2.0</b>	<b>1.0-3.8</b>	<b>2.2</b>	<b>1.0-4.8</b>	1.3	0.5-3.4	0.8	0.3-2.4	0.4	0.2-1.1	0.4	0.1-1.2	<b>2.9</b>	<b>1.4-6.2</b>	<b>3.9</b>	<b>1.7-8.6</b>
25 <sup>ème</sup> -49 <sup>ème</sup>	1.1	0.6-2.0	0.9	0.4-1.7	0.4	0.1-1.2	0.3	0.1-1.0	0.5	0.2-1.0	0.4	0.2-0.9	1.4	0.8-2.4	1.2	0.7-2.3
50 <sup>ème</sup> -74 <sup>ème</sup>	1	.	1	.	1	.	1	.	1	.	1	.	1	.	1	.
75 <sup>ème</sup> -89 <sup>ème</sup>	1.5	0.8-2.9	1.2	0.5-2.4	0.7	0.2-2.1	0.6	0.2-2.1	1.1	0.5-2.2	0.8	0.4-1.9	1	0.5-2.0	0.9	0.4-1.9
≥ 90 <sup>ème</sup>	1.6	0.6-4.1	1.1	0.3-3.2	.	.	.	.	0.8	0.2-2.7	0.6	0.2-2.1	1.7	0.6-4.7	1.3	0.4-4.0

Notes:

1= OR brut

2= OR ajusté sur l'âge gestationnel, le sexe, les corticoïdes anténatales, le type de la grossesse, lieu de naissance et année de naissance

**Tableau 6.3 Relation entre le poids de naissance en classes de percentiles selon la courbe fœtale et mortalité et morbidité néonatale**

Percentiles de poids naissance	Décès				LPV				HIV (III/IV)				DBP			
	OR <sup>1</sup>	IC 95%	OR <sup>2</sup>	IC 95%	OR <sup>1</sup>	IC 95%	OR <sup>2</sup>	IC 95%	OR <sup>1</sup>	IC95%	OR <sup>2</sup>	IC95%	OR <sup>1</sup>	IC 95%	OR <sup>2</sup>	IC 95%
<10 <sup>ème</sup> percentile	1.4	0.8-2.3	<b>2.4</b>	<b>1.4-4.2</b>	1.8	0.8-3.8	1.5	0.6-3.7	0.3	0.1-0.8	0.4	0.1-1.0	<b>2.5</b>	<b>1.4-4.4</b>	<b>3.5</b>	<b>1.9-6.7</b>
≥10 <sup>ème</sup> percentile	1	.	1	.	1	.	1	.	1	.	1	.	<b>1</b>	.	<b>1</b>	.

Notes:

1= OR brut

2= OR ajusté sur l'âge gestationnel, le sexe, les corticoïdes anténatales, le type de la grossesse, lieu de naissance et année de naissance

**Tableau 6.4 Concordance de poids de naissance entre la courbe néonatale et la courbe fœtale**

Poids de naissance 6 classes de percentiles (courbe néonatale)	Poids de naissance en deux classes selon la courbe fœtale		
	<10 <sup>ème</sup> percentile n	≥10 <sup>ème</sup> percentile n	%
<10 <sup>ème</sup> percentile	27	0	100.0
10 <sup>ème</sup> percentile -24 <sup>ème</sup> percentile	53	11	82.8
25 <sup>ème</sup> percentile -49 <sup>ème</sup> percentile	13	116	10.1
50 <sup>ème</sup> percentile- 74 <sup>ème</sup> percentile	0	126	0.0
75 <sup>ème</sup> percentile-89 <sup>ème</sup> Percentile	0	73	0.0
≥90 <sup>ème</sup> percentile	0	26	0.0

Tableau 6.5 Caractéristiques de la cohorte globale et du suivi à deux ans

	Naissances totales N=445	Survivants N=322 72.3%	Évalués à 2 ans d'âge corrigé N= 268 83.2%	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>
<b>Age gestationnel (%)</b>					
23	2.0	0.6	0.7		
24	18.6	13.3	13.8	<b>0.000</b>	<b>0.02</b>
25	33.0	32.3	35.4		
26	46.3	53.7	50.0		
<b>Age gestationnel, moyen (ET)</b>	25.2 (.82)	25.4 (.73)	25.3 (.74)	<b>0.000</b>	<b>0.01</b>
<b>Poids de naissance, moyen (ET)</b>	782.0 (134)	801.7 (126)	798.7 (124)	<b>0.000</b>	0.4
<b>Percentile poids de naissance (%)</b>					
<10 <sup>ème</sup> percentile	20.9	19.2	18.2	0.1	0.3
≥10 <sup>ème</sup> percentile	79.1	80.7	81.7		
<b>Garçons (%)</b>	53.4	50.6	50.0	<b>0.04</b>	0.9
<b>Outborn (%)</b>	14.8	10.5	11.1	<b>0.000</b>	0.6
<b>Jumeaux (%)</b>	34.8	30.7	32.0	<b>0.03</b>	0.2
<b>Corticoïdes anténatals (%)</b>	86.9	90.6	89.9	<b>0.000</b>	0.2
<b>Accouchement induit<sup>3</sup> (%)</b>	20.2	21.1	21.2	0.5	0.9
<b>DBP<sup>4</sup> (%)</b>	46.2	46.2	48.8	0.1	0.06
<b>HIV (III/IV)-LPV (%)</b>	20.0	8.3	8.9	<b>0.000</b>	0.3
<b>Occupation parentale (%)</b>					
Cadre	--	--	21.6		
Professions intermédiaires	--	--	25.3		
Professions intermédiaires	--	--	19.0		
Commerçants, artisans, service aux particuliers	--	--	11.5		
Ouvriers	--	--	10.0		
Sans profession	--	--	7.0		
Données manquantes	--	--	5.2		
<b>Lieu de résidence</b>					
Taux de chômage bas (≤7%)	--	23.9	23.8	<b>0.000</b>	0.3
Taux de chômage moyen (7-12%)	--	45.0	48.1		
Taux de chômage élevé (≥12%)	--	22.6	24.6		
<b>Année de naissance</b>					
1999-2000	13.0	11.8	13.0		
2001-2002	25.1	24.5	25.3		
2003-2004	23.6	22.3	22.0	<b>0.03</b>	0.1
2005-2006	17.3	20.5	20.9		
2007-2008	20.9	20.8	18.6		

Notes :

1 = P- value pour comparer entre les admissions et les sortis vivants à domicile.

2 = P- value pour comparer entre les sortis vivants et les enfants évalués à deux ans d'âge corrigé.

3= induction du travail ou césarienne avant le début du travail.

4 = infants survivants à 36 SA d'âge corrigé.

**Tableau 6.6 Caractéristiques de la cohorte suivie à deux ans et en fonction des percentiles du poids de naissance**

	Total suivis à 2 ans N= 268	<10 <sup>ème</sup> percentile N=49	≥ 10 <sup>ème</sup> percentile N=219	P <sup>a</sup>
<b>Age gestationnel (SA), (%)</b>				
23	0.7	0.0	0.9	
24	13.8	4.0	15.9	
25	35.4	18.3	39.2	
26	50.0	77.5	43.8	<b>&lt;0.001</b>
<b>Age gestationnel, moyen (ET)</b>	25.3 (.74)	25.7 (.53)	25.2 (.75)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Poids de naissance, moyen (ET)</b>	798.7 (124)	660.6 (72.3)	829.6 (112.8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Poids de naissance &lt;10<sup>ème</sup> percentile (%)</b>	18.2	100	0	--
<b>Garçons (%)</b>	50.0	44.9	51.1	0.4
<b>Outborn (%)</b>	11.1	6.1	12.3	0.2
<b>Jumeaux (%)</b>	32.0	34.6	31.5	0.6
<b>Corticoïdes anténatals (%)</b>	89.9	93.8	89.0	0.3
<b>Accouchement induit (%)</b>	21.2	61.2	12.3	<b>&lt;0.001</b>
<b>DBP<sup>b</sup> (%)</b>	48.8	63.2	45.6	<b>0.02</b>
<b>HIV (III/IV)-LPV (%)</b>	8.9	8.1	9.1	0.8
<b>Occupation parentale (%)</b>				
Cadre	21.6	24.4	21.0	
Professions intermédiaires	25.3	22.4	26.0	
Employés fonction publique	19.0	14.2	20.0	
Commerçants, artisans, service aux particuliers	11.5	10.2	11.8	0.1
Ouvriers	10.0	20.4	7.7	
Sans profession	7.0	6.1	7.3	
Données manquantes	5.2	2.0	5.9	
<b>Année de naissance (%)</b>				
1999-2000	13.0	18.3	26.9	
2001-2002	25.3	18.3	22.8	
2003-2004	22.0	20.4	21.0	0.3
2005-2006	20.9	28.5	16.4	
2007-2008	18.6	14.2	12.7	

Notes :

a= P- value, comparaison des enfants avec un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile and ≥10<sup>ème</sup> percentile

b= Enfants survivants à 36 SA d'âge corrigé

**Tableau 6.7 Associations entre le poids de naissance, les facteurs cliniques et socio-professionnels et le risque de l'IMC parmi les enfants évalués à 2 ans d'âge corrigé:** odds ratios non ajusté (OR1) et odds ratios ajustés sur les facteurs périnataux (OR2) et sur les facteurs périnataux et néonataux (OR3).

	N	% IMC	OR1 <sup>a</sup>	IC 95%	OR2 <sup>b</sup>	IC 95%	OR3 <sup>c</sup>	IC 95%
	<b>268</b>	<b>6.3</b>						
<b>Percentile poids de naissance</b>								
<10 <sup>ème</sup> percentile	49	4.0	0.5	[0.1-2.6]	0.4	[0.07-2.5]	0.5	[0.07-3.6]
≥10 <sup>ème</sup> percentile	219	6.8	Ref.	.	Ref.	.	Ref.	.
<b>Age gestationnel</b>								
23	2	50.0	-- <sup>d</sup>		-- <sup>d</sup>		-- <sup>d</sup>	
24	37	5.4	0.6	[0.1-1.3]	0.9	[0.2-4.9]	1.1	[0.2-5.4]
25	95	3.1	0.3	[0.1-1.3]	0.2	[0.04-0.8]	0.1	[0.03-0.8]
26	134	8.2	Ref	.	Ref	.	Ref	.
<b>Sexe</b>								
Masculin	134	6.7	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Féminin	134	5.9	0.8	[0.3-2.3]	0.7	[0.2-2.2]	0.7	[0.2-2.3]
<b>Inborn</b>								
Oui	238	7.1	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Non	30	0.0	1	.	1	.	1	.
<b>Type de grossesse</b>								
Unique	182	7.1	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Gémellaire	86	4.6	0.6	[0.2-2.0]	0.6	[0.1-2.4]	0.7	[0.1-2.8]
<b>Corticoïdes anténatals</b>								
Oui	241	6.2	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Non	27	7.4	1.2	[0.2-5.5]	1.2	[0.1-8.8]	1.6	[0.1-13.6]
<b>DBP</b>								
Oui	131	6.1	0.9	[0.3-2.4]			0.8	[0.2-3.2]
Non	137	6.5	Ref	.			Ref	.
<b>HIV (III/IV)-LPV</b>								
Oui	24	12.5	2.3	[0.6-8.8]			4.6	[0.8-26.0]
Non	244	5.7	Ref	.			Ref	.
<b>Occupation Parentale</b>								
Cadre	58	6.9	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Professions intermédiaires	68	4.4	0.6	[0.1-2.9]	0.7	[0.1-3.5]	0.8	[0.1-3.8]
Employés fonction publiques	51	5.8	0.8	[0.1-3.9]	0.9	[0.1-4.9]	1.3	[0.2-8.3]
Commerçants, artisans, service aux particuliers	31	9.6	1.2	[0.2-5.7]	1.9	[0.4-9.5]	2.7	[0.5-13.7]
Ouvriers	27	3.7	4	[0.5-6.9]	0.3	[0.03-4.7]	0.5	[0.04-5.7]
Sans profession	19	5.2	0.7	[0.1-7.1]	1.0	.	1.0	.

Notes:

- Modèle non ajusté
- ajusté sur les facteurs périnataux, facteurs sociaux et l'année de naissance
- ajusté sur les facteurs périnataux, facteurs sociaux et l'année de naissance et les morbidités néonatales
- Inclut seulement deux enfants, OR non affiché

**Tableau 6.8 Associations entre le poids de naissance, les facteurs cliniques et socio-professionnels et le quotient corrigé du développement global (QDGC) parmi les enfants évalués à 2 ans d'âge corrigé:** coefficients non ajustés ( $\beta_1$ ), coefficients ajustés sur les facteurs périnataux ( $\beta_2$ ) et sur les facteurs périnataux et néonataux ( $\beta_3$ ).

	Moyen QDGC (ET)	$\beta_1^a$	P	$\beta_2^b$	P	$\beta_3^c$	P
<b>Cohorte totale</b>	91.8 (11.5)						
<b>Percentile poids de naissance</b>							
<10 <sup>ème</sup> percentile	89.2 (10.7)	-3.2	0.08	<b>-4.7</b>	<b>0.009</b>	<b>-4.3</b>	<b>0.02</b>
≥10 <sup>ème</sup> percentile	92.4 (10.7)	Ref	.	Ref	.	Ref	.
<b>Age gestationnel</b>							
23	94.0 (0)	-- <sup>d</sup>		-- <sup>d</sup>		-- <sup>d</sup>	
24	89.4 (10.7)	-3.3	0.1	<b>-5.3</b>	<b>0.01</b>	<b>-5.2</b>	<b>0.01</b>
25	91.6 (11.3)	-1.1	0.4	1.0	0.5	-0.8	0.5
26	92.8 (10.9)	Ref	.	Ref	.	Ref	.
<b>Sexe</b>							
Masculin	90.3 (11.4)	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Féminin	93.5 (10.3)	<b>3.2</b>	<b>0.02</b>	<b>3.4</b>	<b>0.01</b>	<b>3.3</b>	<b>0.02</b>
<b>Inborn</b>							
Oui	92.0 (11.3)	Ref		Ref		Ref	
Non	90.7 (8.6)	-1.2	0.5	-1.1	0.5	-1.4	0.5
<b>Type de grossesse</b>							
Unique	92.6 (11.3)	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Gémellaire	90.1 (10.2)	-2.4	0.1	-2.1	0.1	-2.4	0.1
<b>Corticoïdes anténatals</b>							
Oui	91.8 (11.1)	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Non	91.8 (10.2)	-0.05	0.9	-0.4	0.8	-1.0	0.6
<b>DBP</b>							
Oui	90.5 (10.8)	-3.2	0.02			-1.9	0.1
Non	93.5 (10.8)	Ref	.			Ref	.
<b>HIV (III/IV)-LPV</b>							
Oui	89.0 (7.9)	-3.1	0.08			<b>-6.1</b>	<b>0.000</b>
Non	92.2 (11.3)	Ref	.			Ref	.
<b>Occupation parentale</b>							
Cadre	97.4 (9.0)	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Professions intermédiaires	92.4 (10.4)	-5.0	<b>0.01</b>	-4.4	<b>0.02</b>	-4.3	<b>0.01</b>
Employés fonction publique	89.7 (11.6)	-7.7	<b>&lt;0.001</b>	-7.8	<b>&lt;0.001</b>	-8.5	<b>&lt;0.001</b>
Commerçants, artisans, service aux particuliers	86.5 (11.3)	-10.9	<b>&lt;0.001</b>	-12.4	<b>&lt;0.001</b>	-12.7	<b>&lt;0.001</b>
Ouvriers	89.6 (9.4)	-7.8	<b>0.004</b>	-8.1	<b>0.001</b>	-8.7	<b>0.001</b>
Sans profession	89.3 (11.0)	-8.1	<b>0.01</b>	-9.1	<b>&lt;0.001</b>	-9.4	<b>&lt;0.001</b>

## NOTES :

- Modèle non ajusté
- ajusté sur les facteurs périnataux, facteurs sociaux et l'année de naissance
- ajusté sur les facteurs périnataux, facteurs sociaux et l'année de naissance et les morbidités néonatales
- Inclut seulement deux enfants, OR non affiché.

**Tableau 6.9 Associations entre le poids de naissance , les facteurs cliniques et socio-professionnels et les quotients corrigés des quatre domaines du développement global parmi les enfants évalués à 2 ans d'âge corrigé:** coefficients ajustés sur les facteurs périnataux (β2) et sur les facteurs périnataux et néonataux(β3)

	QDC motricité globale moyen (ET) <sup>a</sup>	β <sup>2b</sup>	β <sup>3c</sup>	QDC motricité fine moyen (ET) <sup>a</sup>	β <sup>2b</sup>	β <sup>3c</sup>	QDC langage moyen (ET) <sup>a</sup>	β <sup>2b</sup>	β <sup>3c</sup>	QDC interaction sociale moyen (ET) <sup>a</sup>	β <sup>2b</sup>	β <sup>3c</sup>
<b>Cohorte totale</b>	106.6 (15.8)			86.0 (14.0)			86.6 (13.9)			92.0 (13.3)		
<b>Percentile poids de naissance</b>												
<10 <sup>ème</sup> percentile	102.9 (18.1)	-4.5	-4.5	83.3 (15.1)	-4.7*	-4.3+	85.4 (15.8)	-4.0+	-3.5	87.6 (13.0)*	-7.3**	-6.3**
≥10 <sup>ème</sup> percentile	107.5 (15.1)	Ref	Ref	86.6 (13.8)	Ref	Ref	86.8 (13.5)	Ref	Ref	93.0 (13.2)	Ref	Ref
<b>Age gestationnel<sup>d</sup></b>												
24	103.7 (15.0)	-5.8+	-6.2*	81.5 (14.9)*	-7.5**	-7.5**	84.2 (14.2)	-4.2	-4.0	93.3 (14.0)	-2.7	-1.9
25	107.4 (14.6)	1.1	1.4	85.8 (14.3)	-2.1	-1.9	85.9 (13.5)	-1.8	-1.6	91.0 (13.2)	-1.3	-1.2
26	107.0 (16.9)	Ref	Ref	87.4 (13.4)	Ref	Ref	87.8 (14.2)	Ref	Ref	92.5 (13.3)	Ref	Ref
<b>Filles (référence : Garçons)</b>	106.5 (14.8)	-0.3	-0.4	87.5 (14.0)	3.1+	3.0+	88.7 (13.2)*	4.4*	4.3*	95.4 (11.6)**	6.5**	6.4**
<b>Outborn (référence :inborn)</b>	105.2 (15.7)	-1.2	-1.6	86.1 (11.8)	0.5	0.2	84.5 (12.5)	-1.2	-1.3	92.5 (12.5)	0.6	0.4
<b>Jumeaux (référence : singleton)</b>	104.0 (16.0)+	-4.3+	-4.8*	83.3 (13.7)*	-3.8*	-4.1*	84.8 (12.5)	-1.8	-1.9	91.0 (12.6)	-0.6	-0.6
<b>CAN<sup>e</sup> (référence : oui)</b>	105.7 (16.2)	-0.4	-1.3	87.3 (13.7)	0.4	-0.2	85.0 (13.9)	-3	-3.4	93.6 (11.2)	1.2	1.0
<b>DBP (référence : non)</b>	105.1 (14.8)	--	-0.9	84.9 (14.4)	--	-1.6	85.2 (13.7)	--	-1.8	89.3 (13.9)**	--	-3.6*
<b>HIV-LPV (référence : non)</b>	101.8 (13.2)	--	-9.6**	82.7 (12.7)	--	-7.0**	84.7 (10.6)	--	-4.5+	90.0 (11.8)	--	-2.9
<b>Occupation Parentale</b>												
Cadre	109.5 (12.5)	Ref	Ref	92.9 (14.2)	Ref	Ref	94.4 (14.2)	Ref	Ref	96.6 (9.3)	Ref	Ref
Professions intermédiaires	107.5 (14.7)	-2.4	-2.3	86.8 (12.6)*	-5+	-4.9+	85.7 (14.4)**	-7.2*	-7.1*	93.0 (11.0)*	-4.5*	-4.3*
Employés fonction publique	107.5 (14.7)	-3.0	-4.2	82.5 (14.5)**	-10**	-10.8**	83.4 (13.4)**	-10.5	-11**	91.1 (15.4)*	-6.4*	-6.5*
Commerçants, artisans, service aux particuliers	103.8 (18.7)	-6.8+	-7.7+	81.0 (11.9)**	-14.3**	-14.8**	81.3 (12.3)**	-14.6**	-14.8**	84.0 (14.6)**	-13.5**	-13.3**
Ouvriers	102.3 (18.2)+	-6.9+	-7.6+	80.9 (13.6)**	-13.2**	-13.8**	87.1 (9.1)*	-7.7**	-8.2**	91.5 (14.6)	-5.7+	-6.3+
Sans profession	100.1 (16.0)*	-9.7*	-10.4**	84.8 (11.8)**	-8.6**	-9**	83.6 (11.9)**	-12.0**	-12.2**	87.7 (14.1)*	-11.3**	-11.1**

NOTE : + <.1, \* <.05, \*\* <.01

- Significativité statistique base sur la valeur de p pour les coefficients dans le modèle de régression non ajustée
- Coefficients du modèle ajusté sur les facteurs périnataux, facteurs sociaux et année de naissance
- Coefficients du modèle ajusté sur les facteurs périnataux, facteurs sociaux, année de naissance et les morbidités néonatales
- Inclut un seul enfant né à 23SA, coefficient non affiché
- Corticoides anténatals

**Tableau 6.10 Associations entre le poids de naissance, les facteurs cliniques et socio-professionnels et le quotient corrigé du développement global <85 (QDGC) parmi les enfants évalués à 2 ans d'âge corrigé:** odds ratios non ajusté (OR1) et odds ratios ajustés sur les facteurs périnataux (OR2) et sur les facteurs périnataux et néonataux (OR3).

	N	% QDGC <sup>a</sup> <85	OR1 <sub>b</sub>	IC 95%	OR2 <sup>c</sup>	IC 95%	OR3 <sup>d</sup>	IC 95%
<b>Cohorte totale</b>	231	20.4						
<b>Percentile poids de naissance</b>								
<10 <sup>ème</sup> percentile	42	30.9	2.0	[0.9-4.3]	3.5	[1.3-8.8]	<b>2.9</b>	<b>[1.1-7.5]</b>
≥10 <sup>ème</sup> percentile	189	18.0	Ref	.	Ref	.	Ref	.
<b>Age gestationnel</b>								
23	1	0.0	-- <sup>e</sup>		-- <sup>e</sup>		-- <sup>e</sup>	
24	34	24.2	1.4	[0.5-3.6]	2.4	[0.7-7.4]	2.0	[0.6-6.4]
25	84	22.2	1.2	[0.6-2.6]	1.1	[0.4-2.7]	1.1	[0.4-2.6]
26	112	18.1	Ref	.	Ref	.	Ref	.
<b>Sexe</b>								
Masculin	120	27.5	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Féminin	111	12.3	0.3	[0.1-0.7]	0.2	[0.1-0.6]	<b>0.2</b>	<b>[0.1-0.5]</b>
<b>Inborn</b>								
Oui	203	20.7	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Non	28	18.5	0.8	[0.3-2.4]	0.8	[0.2-2.4]	0.6	[0.1-2.4]
<b>Type de grossesse</b>								
Unique	161	17.7	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Gémellaire	70	26.8	1.7	[0.8-3.3]	1.9	[0.8-4.7]	2.0	[0.8-5.0]
<b>Corticoïdes anténatals</b>								
Oui	206	20.9	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Non	25	16.6	0.7	[0.2-2.3]	1.4	[0.3-5.7]	1.6	[0.4-6.4]
<b>DBP</b>								
Oui	121	25.6	1.9	[1.0-3.8]			1.9	[0.8-4.2]
Non	110	14.8	Ref	.			Ref	.
<b>HIV (III/IV)-LPV</b>								
Oui	23	21.7	1.1	[0.3-3.1]			2.4	[0.8-7.0]
Non	208	20.3	Ref	.			Ref	.
<b>Occupation parentale</b>								
Cadre	52	5.8	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Professions intermédiaires	57	17.5	3.4	[0.8-13.1]	4.2	[0.8-21.3]	4.3	[0.8-21.3]
Employés fonction publique	48	25.0	5.3	[1.4-20.3]	7.0	[1.4-33.4]	8.0	[1.5-42.0]
Commerçants, artisans, service aux particuliers	25	36.3	9.1	[2.1-39.1]	14.9	[2.5-87.1]	15.3	[2.3-101.0]
Ouvriers	22	22.7	4.7	[1.0-21.8]	9.2	[1.6-42.0]	9.0	[1.5-58.3]
Sans profession	15	38.4	9.9	[1.9-50.2]	16.9	[2.7-104.0]	18.9	[3.1-116.3]

## NOTES :

- Quotient du développement global corrigé
- Modèle non ajusté
- modèle ajusté sur les Facteurs périnataux, facteurs sociaux et année de naissance
- modèle ajusté sur les Facteurs périnataux, facteurs sociaux et année de naissance et morbidités néonatales

Paper for DMCN



**The impact of fetal growth restriction on neurodevelopmental outcome at two years for extremely preterm infants: a single institution study**

Journal:	<i>Developmental Medicine &amp; Child Neurology</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	EL AYOUBI, Mayass; Port Royal Hospital, Neonatal intensive care unit Patkai, Juliana; Port Royal Hospital, Neonatal intensive care unit Jarreau, Pierre-Henri; Port Royal Hospital, Neonatal intensive care unit Bordarier, Cécile; Port Royal Hospital, Neonatal intensive care unit Desfrere, Luc; Louis Mourier Hospital, Neonatal intensive care unit Moriette, Guy; Port Royal Hospital, Neonatal intensive care unit Zeitlin, Jennifer; INSERM UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité
Keywords:	Fetal Growth Restriction, Extrem preterm infants, Bronchopulmonary dysplasia, Gestational age, Neurodevelopmental outcomes

SCHOLARONE™  
Manuscripts

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**The impact of fetal growth restriction on neurodevelopmental outcome at two years for extremely preterm infants: a single institution study**

Mayass El Ayoubi<sup>1,2</sup>, Juliana Patkar<sup>2</sup>, Cécile Bordarier<sup>2</sup>, Luc Desfrere<sup>3</sup>, Guy Moriette<sup>2</sup>, Pierre-Henri Jarreau<sup>2</sup> and Jennifer Zeitlin<sup>1</sup>.

**Affiliations**

1. INSERM UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France.

2. Université Paris V René Descartes and Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaire Paris Centre Site Cochin, Service de Médecine et Réanimation néonatales de Port-Royal, Paris, France.

3. Hôpitaux Universitaires Paris Nord-Val de Seine. Service de Médecine et Réanimation néonatales – Maternité de Louis Mourier, France.

**Address correspondence to:**

Mayass EL AYOUBI  
Service de Médecine et Réanimation néonatales de Port-Royal  
Hôpital Cochin  
53, Avenue de l'observatoire  
75014 Paris  
Mail : [mayass.el-ayoubi@cch.aphp.fr](mailto:mayass.el-ayoubi@cch.aphp.fr)  
Phone : (0033) 1 58 41 36 46 / 36 09  
Fax number : (0033) 1 58 41 36 11

**Short title:** Fetal growth restriction and neurodevelopment outcome.

**Funding Source:** There was no external funding for this manuscript.

**Financial Disclosure:** The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to disclose.

**Abbreviations:**

FGR	Fetal growth restriction
BPD	bronchopulmonary dysplasia
PVL	periventricular leukomalacia
GA	gestational age
IVH	intraventricular hemorrhage
NEC	necrotizing enterocolitis
OR	odds ratio
PPROM	preterm premature rupture of membranes
EPTI	extremely preterm infants

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

#### **Contributors' Statement Page**

Mayass El Ayoubi: conceptualized and designed the study, conducted analyses, and drafted the initial manuscript.

Juliana Patkai: assisted with design of cohort follow-up and data collection, critically reviewed the manuscript

Cécile Bordarier: assisted with design of cohort follow-up and data collection, critically reviewed the manuscript

Luc Desfrere : conceptualized and designed the cohort follow-up and supervised data collection., critically reviewed the manuscript

Guy Moriette: conceptualized and designed the cohort follow-up and supervised data collection, critically reviewed the manuscript

Pierre-Henri Jarreau : conceptualized and designed the cohort follow-up and supervised data collection, critically reviewed the manuscript

Jennifer Zeitlin: conceptualized and designed the study, carried out analyses, and revised the manuscript.

All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59

### **Abstract**

Aim: We evaluated the impact of FGR on neurodevelopmental outcomes at 2 years corrected age for infants born before 27 weeks of gestational age (GA).

Methods: Data on infants born before 27 weeks of GA between 1999 and 2008 (N=463), admitted to a tertiary neonatal unit in Paris, were used to compare neurological outcomes at 2 years for infants with birthweight (BW) <10<sup>th</sup> percentile and BW≥10<sup>th</sup> percentile, using intrauterine reference curves. Outcomes were cerebral palsy (CP) and the Brunet-Lézine assessment of cognitive development, that provides age-corrected overall and domain-specific (global and fine motor skills, language and social interaction) developmental quotients (DQ). Models were adjusted for perinatal and social factors.

Results: 72% of infants were discharged alive. 83% (n=268) were evaluated at 2 years. 6% had CP. FGR was not associated with the risk of CP. After adjustment, children with a BW<10<sup>th</sup> percentile had a global DQ 4.7 points lower than those with BW≥10<sup>th</sup> percentile (p<.001); differences were greatest for fine motor and social skills (- 4.7; p=0.04 and -7.3 p=<0.001, respectively).

Interpretation: In extremely preterm children, FGR was associated with poorer neurodevelopmental outcomes at 2 years, but not with CP.

### **Word count:**

Abstract: 191

Manuscript: 2999

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**What this paper adds**

1. Few studies have investigated the neurodevelopmental impact of fetal growth restriction (FGR) for extremely preterm infants (EPTI).
2. Overall developmental quotients were lower for EPTI with FGR.
3. Fine motor and social interaction skills were most affected.
4. Cerebral palsy was not associated with FGR.
5. Bronchopulmonary dysplasia was also associated with lower social skills.

For Review Only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Extremely preterm birth, before 27 weeks of gestation, occurs in about 2 out of 1000 deliveries (1, 2) and is associated with a high risk of mortality and long term neurodevelopmental disability. Advances in neonatal intensive care have improved the survival of these infants, but neonatal and long term morbidity remain high and appear to have stayed stable over time.(1, 3) Identifying the perinatal and neonatal factors that are associated with poor prognosis among these high risk infants is necessary in order to understand trends over time, inform the decisions of health professionals and parents and orient research to improve their long term health and neurodevelopment outcomes.

Fetal growth restriction (FGR) is a risk factor for mortality and short and long-term morbidity in very preterm infants born before 32 weeks of gestation.(4) The association of FGR with severe neonatal neurological lesions is less clear (4, 5), but studies have shown an increased risk of neurodevelopmental delay associated with FGR in children (6) and adults (7) who were born very preterm. Less is known about the impact FGR in cases of extremely preterm birth. A few studies have specifically investigated the impact of FGR on neurological and cognitive development in infants born before 28 weeks of gestation and these have reported inconclusive results.(6, 8) In the French EPIPAGE-1 cohort, FGR was not associated with the risk of CP (6) or cognitive and scholastic difficulties at 8 years of age.(6) In the ELGAN cohort, FGR was associated with neurodevelopmental delays at 2 years of age among girls.(8) Also, the possibility that FGR may impact differentially on specific dimensions of motor and neuro-cognitive development remains unexplored.

The objective of our study is to investigate the impact of FGR on neurodevelopmental outcomes at two years corrected age in infants born before 27 weeks of GA and to explore whether the impact of FGR is similar across different developmental domains.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## **Methods**

### *Data source*

Our data come from a cohort of EPTI born before 27 weeks of gestation and hospitalized at the Port Royal Hospital neonatal intensive care unit (NICU) in Paris between April 1999 and December 2008. This NICU cares for children born at the onsite level-III maternity unit or transferred from other maternity hospitals in the region. Since 1999, all children born before 27 weeks of GA have been included in a follow-up programme with yearly visits until the age of 7. At 2 years corrected age, in addition to the pediatric examination, all children are administered the Brunet-Lézine developmental test by a trained psychologist,(9) who was responsible for follow-up throughout the study period. The database including perinatal and follow-up information was declared to and approved by the French National Commission on Informatics and Liberty (CNIL) (N° 1747084v0).

### *Study population*

The study population included all singletons and twins born before 27 weeks of GA who were admitted to the NICU and survived to discharge. Triplets were excluded because of the specificities of growth patterns in this population. We did not exclude seven children surviving to discharge with minor or moderate congenital anomalies without chromosomal aberrations (cleft palate, atrial septal defect with spontaneous closure, ventricular septal defect with spontaneous closure, isolated hypospadias, and unilateral renal malformation).

### *Obstetric and neonatal data*

GA was defined as the best obstetric estimate based on LMP and ultrasound; early ultrasound for pregnancy dating is done routinely in France. Other perinatal characteristics included: sex, type of pregnancy (singleton/twin), antenatal corticosteroids (any steroids),

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

the type of prematurity (spontaneous onset or medically decided delivery for maternal or fetal causes), and inborn status. Neonatal variables were: in-hospital mortality, bronchopulmonary dysplasia (BPD) (need for oxygen or invasive or non-invasive ventilation at 36 weeks postmenstrual age)(10) and neurological morbidity (intraventricular hemorrhage (IVH) grade III or IV using the Papile classification(11) and cystic and non-cystic periventricular leukomalacia (PVL) diagnosed using cranial ultrasound or magnetic resonance imaging (MRI)). Cranial ultrasound was done regularly, with a monitoring protocol starting from birth until discharge. We combined PVL and grades III/IV IVH into one variable.

#### *Socioeconomic status*

Data on parental occupation from medical records were coded using INSEE (National Institute of Statistical and Economic Information) socio-professional classifications. We used the highest classification when both parents had an occupation. Data were missing for children who were lost to follow-up; we thus used information on the unemployment rate of the mother's place of residence at delivery, geocoded to the census tract, to compare these children with those included in the follow-up

#### *Neurodevelopmental outcomes at 2 years corrected age*

Neurological outcomes at two years corrected age were cerebral palsy (CP) and the results of the Brunet- Lézine (BL) developmental assessment. The diagnosis of CP was made by the pediatrician and, when necessary, confirmed by a neuro-pediatrician, if the child had an abnormal posture or movement, increased tone or spasticity or hyperreflexia, following the definition of the European Cerebral Palsy Network(12). The Brunet-Lézine test includes four domains: gross and fine motor, language and social interaction. A global development

1  
2  
3 quotient corrected for age (GCDQ) as well as corrected development quotients (CDQ) for  
4 each domain were calculated. The test is calibrated so that the average for the overall  
5 quotient in the French population is 100 with a standard deviation of 15. The GCDQ was  
6 analyzed as a continuous and a binary (<85 or less than 1 SD) variable. The average age of  
7 the children at follow-up was 24.2 months corrected age (range: 17-32, IQR: 23-25). Severe  
8 neurosensory measures were not included in our study because no child was blind or deaf.  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

#### 18 *Assessment of growth*

19  
20 We used Hadlock's fetal growth curve(13) adapted to the French population, using births  
21 from the perinatal national surveys in 1998 and 2003 and modeled using methods proposed  
22 by Gardosi's et al.(14) FGR was defined as a BW under the 10<sup>th</sup> percentile for GA and sex.  
23  
24  
25  
26  
27  
28

#### 29 *Analysis strategy*

30  
31 We first assessed potential biases in the study population by comparing the characteristics of  
32 infants admitted to the neonatal unit, survivors to discharge and those followed-up. We also  
33 compared the characteristics of infants with and without FGR.  
34  
35  
36  
37

38 We then used logistic regression models for binary outcomes (CP and GCDQ <85) and  
39 ordinary least square models for continuous outcomes (global GCDQ and the 4 domain-  
40 specific CDQs) to derive unadjusted and adjusted estimates of the impact of FGR. Our  
41 principal models adjusted for perinatal, socioeconomic factors and year of birth. We also  
42 estimated models adding neonatal morbidities (BPD and IVH/PVL) to assess their  
43 independent impact on longer term outcomes. They were not included in our main models  
44 as these may be on the pathway between FGR and our outcomes. We selected covariates  
45 that could affect fetal growth and our outcomes based on biological plausibility and the  
46 scientific literature. Models were run using robust standard errors to take into consideration  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

correlation between observations for twins. We used listwise deletion of missing observations as the proportions of missing data were low in this sample.

Statistical analysis was performed using Stata 12.0 software (Stata Corporation, College Station, Texas).

### Results

During the study period, 445 EPTI were admitted to the NICU and 322 children (72.3%) survived to discharge home. Of these, 268 children were seen at 2 years (83.2% of babies discharged alive) and 231 (71.7% of babies discharged alive) completed the Brunet-Lézine assessment. Survival was strongly linked to higher GA and BW; it was higher for females, inborn babies, infants who had received antenatal steroids and singletons. Rates of IVH (III/IV)-PVL were lower among survivors. Babies seen at the 2 follow-up visit had slightly lower average GA (25.3 vs. 25.4,  $p=0.01$ ) and slightly higher rates of BPD (48.8 vs. 46.2,  $p=0.06$ ) than those lost to follow-up, but other characteristics were similar. Neighborhood unemployment did not differ by follow-up status. Detailed data of overall cohort are provided in Supplementary Table 1.

Table 1 presents the characteristics of the children seen at 2 years of age and compares infants with a BW under and over the 10<sup>th</sup> percentile for GA. Mean GA was 25.3 (SD=0.74) and mean BW was 799 grams (SD=124); 18.2% had a BW below the 10<sup>th</sup> percentile, 88.9% were inborn and the rate of antenatal corticosteroids was 89.9%. Almost half of the infants had BPD (48.8%) and 8.9% had either grade (III/IV) IVH or PVL. Babies with a BW < 10<sup>th</sup> percentile had higher GA, were more likely to have had a non-spontaneous onset (61.2 % vs. 12.3%) and had higher rates of BPD (63.2% versus 45.6%). Rates of IVH/PVL were similar (8.1% versus 9.1%).

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

The overall risk of CP in our population was 6.3% (Table 2). There was no association between the risk of CP at 2 years and having a BW < 10<sup>th</sup> percentile (odds ratio (OR) adjusted for antenatal factors: 0.4, [95% CI: 0.07-2.5]). Other factors were not associated with the risk of CP, although confidence intervals around our estimates were wide because of the low prevalence of CP in this sample.

The average GQDC was 91.8 (SD=11.5), this score was lower for boys, children with BPD and from families with a lower socio-professional classification (Table 3). Scores were lower in children with BW<10<sup>th</sup> percentile compared to children with BW ≥10<sup>th</sup> percentile after adjustments on antenatal factors (adjusted coefficient = - 4.7; p = 0.009). Other factors associated with lower scores were a GA of 24 weeks (compared to 26 weeks), male sex, severe cerebral lesions and lower socio-professional status. Adjustment for neonatal morbidities weakened the association with BW <10<sup>th</sup> percentile (-4.3, p=0.02). Children with a BW <10<sup>th</sup> percentile were also at greater risk of having a GCQD score below 85: 30.9% versus 18.0% giving an adjusted OR= 3.5 [1.3-8.8] (Supplementary Table-2).

The average scores for the four domains were highest for gross motor skills (106.6 (SD=15.8)) followed by social skills (92.0 (SD=13.3)) and were lowest for fine motor skills (86.0 (SD=14.0)) and language (86.6 (SD=13.9)) (Table 4). BW <10<sup>th</sup> percentile had a significant impact on fine motor and social skills (coefficients adjusted on antenatal factors: - 4.7; p=0.04 and -7.3 p=<0.001, respectively). Scores were also lower for other domains, but these differences were not significant. Lower GA and socio-professional class were associated with worse performance in all domains. Boys scored significantly lower on language and social interaction and had lower fine motor scores, although this was not

1  
2  
3 significant. Twins had lower scores across all domains, but this was only significant for  
4 global and fine motor skills. IVH-PVL had a statistically significant impact on global and  
5 fine motor skills (-9.6,  $p < .001$  and -7.0,  $p < .001$ , respectively), while BPD was significantly  
6 associated with a lower social skills score (adjusted coefficient: -3.6;  $p = 0.03$ ).  
7  
8  
9

### 10 11 12 13 Discussion

14  
15  
16 Our study found that, in EPTI born before 27 weeks of GA, FGR was associated with an  
17 increased risk of neurodevelopmental delay at two years of corrected age. When  
18 investigated by domain, this delay was significant for fine motor and social interaction  
19 skills, but not gross motor or language skills. We found no association between FGR and the  
20 risk of having CP.  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28

29  
30 Our study has strengths and limitations. The study is a prospective observational study from  
31 one tertiary center with a large sample of EPTI. However, outcomes may reflect specific  
32 care practices and differ from the general population. Indeed, the survival rate in our cohort  
33 was better than the survival rate in population-based studies from France (EPIPAGE-1 in  
34 1997) (15) and Europe (16),(17), but is closer to rates from the most recent French cohort in  
35 2011 (EPIPAGE-2) 2011(1). These favorable results are consistent with the high rates of  
36 inborn children (over 85%) and antenatal steroids (87%).  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46

47  
48 Other strengths include assessments by the same developmental psychologist over the study  
49 period, which ensured high quality and consistent evaluations, and the use of a validated  
50 assessment battery. However, we did not have assessments on all children. While over 80%  
51 of the infants discharged from our unit were seen at 2 years of age and assessed for CP,  
52 fewer - 72% - completed the full developmental assessments. This is because some families  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3 opted to receive follow-up care in other centers that did not administer the BL test or  
4 because of scheduling difficulties or an uncooperative or sleeping child. Children who were  
5 followed-up had a slightly lower average GA, but there was no difference in the proportions  
6 of FGR or severe neonatal brain damage. Our follow-up rates are within the range reported  
7 by other studies on this population: ELGAN(8) (92% at 2 years), Express(2) (80% with  
8 cognitive evaluation at 2.5 years), EPIPAGE(6) (83% at 2 years), EPICURE 2(3) (55% at 3  
9 years) and EPIBEL(18) (54% at 3 years).  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

18  
19  
20 We used a fetal growth curve to identify children with a BW < 10<sup>th</sup> percentile. Use of  
21 postnatal references for assessment of FGR in preterm infants leads to an underestimation of  
22 FGR and potentially of its impact on child health and development.(19)A study from the  
23 EPIPAGE-1 cohort found that using fetal growth references identified more children with  
24 FGR than neonatal references and provided better predictive value for adverse  
25 neurodevelopmental and cognitive outcomes(20). In our sample 18% of the population had  
26 BW < 10<sup>th</sup> percentile which is similar to other populations of EPTI that have used fetal  
27 growth curves (16% in EXPRESS, 19% ELGAN) (2, 8).  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40

41 The prevalence of CP in our cohort was 6.3% and is low compared to some studies (20% in  
42 the EPIPAGE-1 study(21), 14% in EpiCure2(3) and 25% in EPIBEL(18)), but similar to the  
43 7% reported by the EXPRESS study(2). This low rate likely results from the homogenous  
44 management practices in our center, and the high mortality in the event of severe brain  
45 damage. No survivors had bilateral stage IV/ IVH or combined IVH (III + IV), reflecting, in  
46 part, decisions not to pursue active treatment of EPTI with very severe brain lesions.(22)  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Our results showing the absence of an association between CP and FGR are consistent with other studies (6, 8) and could be explained by the lack of association between FGR and severe neonatal brain injury in very premature infants (4). In our cohort, rates of IVH-PVL were similar in infants with and without a BW <10<sup>th</sup> percentile. The presence of severe brain lesions is one of the major predictors of CP.(23) In our sample, the presence of severe brain lesions increased risks of CP by 4.6, but the confidence interval included 1. However, our power to detect an association was low due to the small number of children with CP as well as with severe IVH, PVL. IVH and PVL were significantly associated with 2 of the cognitive domains related to motor skills, but not to the others.

We found that the global CDQ score was lower and more likely to be under 85 in children with BW < 10<sup>th</sup> percentile. Our results are different from those found in the EPIPAGE study (6) for infants born before 28 weeks. This difference could be explained by the fact that their cognitive evaluations were carried out at 5 years and not 2 years, and may also reflect selection biases related to a small number of survivors with FGR under 28 weeks of GA in 1997. As for the ELGAN study (8), an effect was only seen for the most growth restricted girls and the authors did not have an explanation for this.

The most affected cognitive domains for infants with FGR in our study were fine motor skills and social interaction. Padilla et al. showed that children born between 26-34 weeks GA with FGR had lower fine motor skill and adaptive behavior scores at 18 months of age compared to eutrophic children the same GA. Using quantitative MRI performed during the first few weeks of life(24) and at one year(25), these authors showed that very preterm infants with FGR have reduced brain volume compared to eutrophic children of the same GA and term infants. This difference in brain volume may preferentially affect certain

1  
2  
3 structures of the gray matter which have a role in cognitive and behavioral development  
4  
5 (25). Chronic hypoxia due to placental insufficiency, accompanied by loss of nutrients,  
6  
7 deleterious hemodynamic changes and changes in placental and fetal endocrine function,  
8  
9 may compromise the development of the cerebral cortex of the fetus affected by FGR (24).  
10

11  
12  
13  
14 For language skills, the average score in the cohort was low, but infants with FGR did not  
15  
16 have significantly lower scores. Several studies have shown a higher risk of language delay  
17  
18 in preterm compared to term children, but few have evaluated the additional impact of poor  
19  
20 growth. Two studies found that children with BW (<1500 grams) had a lower language  
21  
22 score lower than children of the same GA with a normal weight.(26) Two years corrected  
23  
24 age is early to assess language and other risk factors may become apparent when a more  
25  
26 complete assessment is possible. Our study showed the impact of family socio-educational  
27  
28 level on cognitive development in all areas, apart from gross motor skills and CP. These  
29  
30 results are consistent with the results of other studies (6, 20).  
31  
32  
33  
34  
35

36 BPD had a strong negative impact on the social interaction score. Several causal pathways  
37  
38 (such as episodes of chronic hypoxia or multiple hospitalizations during the first year of  
39  
40 life) could explain this impact. Infants with FGR are at much higher risks of BPD (4) and it  
41  
42 is possible that some of the negative impact of FGR is mediated by BPD. In models  
43  
44 including neonatal morbidities, the impact of FGR was somewhat attenuated, although it  
45  
46 remained significant. This domain-specific result suggests that there may be a behavioral  
47  
48 component underlying the association of BPD and developmental delay. Elucidating these  
49  
50 pathways is an important question for future research.  
51  
52  
53  
54

### 55 Conclusion

56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

We found that FGR had a negative impact on neurodevelopment at 2 years corrected age in EPTI and, in particular, on fine motor and behavioral interaction skills. Our results add to the scarce literature on FGR in this population and provide information for developing guidelines for the early care of these children and for orienting future research about the physiological mechanisms underlying brain development and the adverse impact of restricted growth. Longer-term follow-up of this cohort will be important to monitor the neurodevelopmental changes in this high-risk population.

For Review Only

**Table 1. Characteristics of overall sample and of SGA and non-SGA infants among infants assessed at 2 years of corrected age**

	All infants N= 268	<10 <sup>th</sup> percentile N=49	≥ 10 <sup>th</sup> percentile N=219	P <sup>a</sup>
Gestationnel age, (%)				
23 weeks	0.7	0.0	0.9	
24 weeks	13.8	4.0	15.9	<0.001
25 weeks	35.4	18.3	39.2	
26 weeks	50.0	77.5	43.8	
Gestational age, mean (sd)	25.3 (.74)	25.7 (.53)	25.2 (.75)	<0.001
Birthweight, mean (sd)	798.7 (124)	660.6 (72.3)	829.6 (112.8)	<0.001
Birthweight <10 <sup>th</sup> percentile (%)	18.2	100	0	--
Male (%)	50.0	44.9	51.1	0.4
Outborn (%)	11.1	6.1	12.3	0.2
Twin (%)	32.0	34.6	31.5	0.6
Antenatal corticosteroids (%)	89.9	93.8	89.0	0.3
Non-spontaneous onset (%)	21.2	61.2	12.3	<0.001
BPD <sup>b</sup> (%)	48.8	63.2	45.6	0.02
IVH (III/IV)-PVL (%)	8.9	8.1	9.1	0.8
Parental occupation (%)				
Professional/managerial	21.6	24.4	21.0	
Intermediate	25.3	22.4	26.0	
Administrative, self-employed	19.0	14.2	20.0	0.1
Shop assistant, service worker	11.5	10.2	11.8	
Manual worker	10.0	20.4	7.7	
No profession	7.0	6.1	7.3	
Missing	5.2	2.0	5.9	
Years of birth (%)				
1999-2000	13.0	18.3	26.9	
2001-2002	25.3	18.3	22.8	0.3
2003-2004	22.0	20.4	21.0	
2005-2006	20.9	28.5	16.4	
2007-2008	18.6	14.2	12.7	

Notes :

a= P value comparing infants with birthweight <10<sup>th</sup> percentile and ≥10<sup>th</sup> percentile

b= Only infants surviving to 36 weeks of PMA

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Table 2. Associations between socio-demographic and clinical factors and cerebral palsy among infants assessed at 2 years of corrected age: unadjusted odds ratios (OR1) and odds ratios adjusted for perinatal factors (OR2) and perinatal and neonatal factors (OR3).**

	N	% CP	OR1 <sup>a</sup>	95% CI	OR2 <sup>b</sup>	95% CI	OR3 <sup>c</sup>	95% CI
	268	6.3						
<b>Birthweight percentile</b>								
<10 <sup>th</sup> percentile	49	4.0	0.5	[0.1-2.6]	0.4	[0.07-2.5]	0.5	[0.07-3.6]
≥10 <sup>th</sup> percentile	219	6.8	Ref.		Ref.		Ref.	
<b>Gestationnel age</b>								
23 weeks	2	50.0	-- <sup>d</sup>		-- <sup>d</sup>		-- <sup>d</sup>	
24 weeks	37	5.4	0.6	[0.1-1.3]	0.9	[0.2-4.9]	1.1	[0.2-5.4]
25 weeks	95	3.1	0.3	[0.1-1.3]	0.2	[0.04-0.8]	0.1	[0.03-0.8]
26 weeks	134	8.2	Ref		Ref		Ref	
<b>Sex</b>								
Male	134	6.7	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Female	134	5.9	0.8	[0.3-2.3]	0.7	[0.2-2.2]	0.7	[0.2-2.3]
<b>Inborn</b>								
Yes	238	7.1	Ref	.	Ref	.	Ref	.
No	30	0.0	1	.	1	.	1	.
<b>Multiple pregnancy</b>								
Singleton	182	7.1	Ref	.	Ref	.	Ref	.
Twin	86	4.6	0.6	[0.2-2.0]	0.6	[0.1-2.4]	0.7	[0.1-2.8]
<b>Antenatal steroids</b>								
Yes	241	6.2	Ref		Ref		Ref	
No	27	7.4	1.2	[0.2-5.5]	1.2	[0.1-8.8]	1.6	[0.1-13.6]
<b>BPD</b>								
Yes	131	6.1	0.9	[0.3-2.4]			0.8	[0.2-3.2]
No	137	6.5	Ref				Ref	
<b>IVH (III/IV)-PVL</b>								
Yes	24	12.5	2.3	[0.6-8.8]			4.6	[0.8-26.0]
No	244	5.7	Ref				Ref	
<b>Parental occupation</b>								
Professional/managers	58	6.9	Ref		Ref		Ref	
Intermediate	68	4.4	0.6	[0.1-2.9]	0.7	[0.1-3.5]	0.8	[0.1-3.8]
Admin., self-employed	51	5.8	0.8	[0.1-3.9]	0.9	[0.1-4.9]	1.3	[0.2-8.3]
Service worker	31	9.6	1.2	[0.2-5.7]	1.9	[0.4-9.5]	2.7	[0.5-13.7]
Manual worker	27	3.7	4	[0.5-6.9]	0.3	[0.03-4.7]	0.5	[0.04-5.7]
No profession	19	5.2	0.7	[0.1-7.1]	1.0	.	1.0	.

Notes:  
a. unadjusted model  
b. adjusted for perinatal factors, social factors and year of birth

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- c. adjusted for perinatal factors, social factors, year of birth and neonatal morbidities
- d. Includes only two infants, OR not shown

For Review Only

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Table 3. Associations between socio-demographic and clinical factors and neurodevelopmental score among infants assessed at 2 years of corrected age: unadjusted coefficients ( $\beta_1$ ) and coefficients adjusted for perinatal factors ( $\beta_2$ ) and perinatal and neonatal factors ( $\beta_3$ )**

	Mean global CDQ (sd)	$\beta_1^a$	P	$\beta_2^b$	P	$\beta_3^c$	P
All infants	91.8 (11.5)						
Birthweight percentile							
<10 <sup>th</sup> percentile	89.2 (10.7)	-3.2	0.08	-4.7	0.009	-4.3	0.02
≥10 <sup>th</sup> percentile	92.4 (10.7)	Ref		Ref		Ref	
Gestational age							
23 weeks	94.0 (0)	.. <sup>d</sup>		.. <sup>d</sup>		.. <sup>d</sup>	
24 weeks	89.4 (10.7)	-3.3	0.1	-5.3	0.01	-5.2	0.01
25 weeks	91.6 (11.3)	-1.1	0.4	1.0	0.5	-0.8	0.5
26 weeks	92.8 (10.9)	Ref		Ref		Ref	
Sex							
Male	90.3 (11.4)	Ref		Ref		Ref	
Female	93.5 (10.3)	3.2	0.02	3.4	0.01	3.3	0.02
Inborn							
Yes	92.0 (11.3)	Ref		Ref		Ref	
No	90.7 (8.6)	-1.2	0.5	-1.1	0.5	-1.4	0.5
Multiple pregnancy							
Singleton	92.6 (11.3)	Ref		Ref		Ref	
Twin	90.1 (10.2)	-2.4	0.1	-2.1	0.1	-2.4	0.1
Antenatal steroids							
Yes	91.8 (11.1)	Ref		Ref		Ref	
No	91.8 (10.2)	-0.05	0.9	-0.4	0.8	-1.0	0.6
BPD							
Yes	90.5 (10.8)	-3.2	0.02			-1.9	0.1
No	93.5 (10.8)	Ref				Ref	
IVH (III/IV)-PVL							
Yes	89.0 (7.9)	-3.1	0.08			-6.1	0.000
No	92.2 (11.3)	Ref				Ref	
Parental occupation							
Professional/managers	97.4 (9.0)	Ref		Ref		Ref	
Intermediate	92.4 (10.4)	-5.0	0.01	-4.4	0.02	-4.3	0.01
Admin., self-employed	89.7 (11.6)	-7.7	<0.001	-7.8	<0.001	-8.5	<0.001
Service worker	86.5 (11.3)	-10.9	<0.001	-12.4	<0.001	-12.7	<0.001
Manual worker	89.6 (9.4)	-7.8	0.004	-8.1	0.001	-8.7	0.001
No profession	89.3 (11.0)	-8.1	0.01	-9.1	<0.001	-9.4	<0.001

NOTES:  
a. Coefficients from unadjusted model  
b. Coefficients from model adjusted for perinatal factors, social factors and year of birth  
c. Coefficients from model adjusted for perinatal factors, social factors, year of birth and neonatal morbidities  
d. Includes only one infant, coefficient not show

**Table 4. Associations between socio-demographic and clinical factors and components of the neurodevelopmental score among infants assessed at 2 years of corrected age: coefficients adjusted for perinatal factors ( $\beta_2$ ) and perinatal and neonatal factors ( $\beta_3$ )**

	Global motor Skills mean (sd) <sup>a</sup>	$\beta_2^b$	$\beta_3^c$	Fine motor skills mean (sd) <sup>a</sup>	$\beta_2^b$	$\beta_3^c$	Language Skills mean (sd) <sup>a</sup>	$\beta_2^b$	$\beta_3^c$	Social skills Mean (sd) <sup>a</sup>	$\beta_2^b$	$\beta_3^c$
All infants	106.6 (15.8)			86.0 (14.0)			86.6 (13.9)			92.0 (13.3)		
Birthweight percentile												
<10 <sup>th</sup> percentile	102.9 (18.1)	-4.5	-4.5	83.3 (15.1)	-4.7*	-4.3+	85.4 (15.8)	-4.0+	-3.5	87.6 (13.0)*	-7.3**	-6.3**
≥10 <sup>th</sup> percentile	107.5 (15.1)	Ref	Ref	86.6 (13.8)	Ref	Ref	86.8 (13.5)	Ref	Ref	93.0 (13.2)	Ref	Ref
Gestational age <sup>d</sup>												
24 weeks	103.7 (15.0)	-5.8+	-6.2*	81.5 (14.9)*	-7.5**	-7.5**	84.2 (14.2)	-4.2	-4.0	93.3 (14.0)	-2.7	-1.9
25 weeks	107.4 (14.6)	1.1	1.4	85.8 (14.3)	-2.1	-1.9	85.9 (13.5)	-1.8	-1.6	91.0 (13.2)	-1.3	-1.2
26 weeks	107.0 (16.9)	Ref	Ref	87.4 (13.4)	Ref	Ref	87.8 (14.2)	Ref	Ref	92.5 (13.3)	Ref	Ref
Female (reference : male)	106.5 (14.8)	-0.3	-0.4	87.5 (14.0)	3.1+	3.0+	88.7 (13.2)*	4.4*	4.3*	95.4 (11.6)**	6.5**	6.4**
Outborn (reference : inborn)	105.2 (15.7)	-1.2	-1.6	86.1 (11.8)	0.5	0.2	84.5 (12.5)	-1.2	-1.3	92.5 (12.5)	0.6	0.4
Twin (reference : singleton)	104.0 (16.0)+	-4.3+	-4.8*	83.3 (13.7)*	-3.8*	-4.1*	84.8 (12.5)	-1.8	-1.9	91.0 (12.6)	-0.6	-0.6
ANC (reference : yes)	105.7 (16.2)	-0.4	-1.3	87.3 (13.7)	0.4	-0.2	85.0 (13.9)	-3	-3.4	93.6 (11.2)	1.2	1.0
BPD (reference : no)	105.1 (14.8)	--	-0.9	84.9 (14.4)	--	-1.6	85.2 (13.7)	--	-1.8	89.3 (13.9)**	--	-3.6*
IVH-PVL (reference : no)	101.8 (13.2)	--	-9.6**	82.7 (12.7)	--	-7.0**	84.7 (10.6)	--	-4.5+	90.0 (11.8)	--	-2.9
Parental occupation												
Professional/manager	109.5 (12.5)	Ref	Ref	92.9 (14.2)	Ref	Ref	94.4 (14.2)	Ref	Ref	96.6 (9.3)	Ref	Ref
Intermediate	107.5 (14.7)	-2.4	-2.3	86.8 (12.6)*	-5+	-4.9+	85.7 (14.4)**	-7.2*	-7.1*	93.0 (11.0)*	-4.5*	-4.3*
Admin/self-employed	107.5 (14.7)	-3.0	-4.2	82.5 (14.5)**	-10**	-10.8**	83.4 (13.4)**	-10.5	-11**	91.1 (15.4)*	-6.4*	-6.5*
Service worker	103.8 (18.7)	-6.8+	-7.7+	81.0 (11.9)**	-14.3**	-14.8**	81.3 (12.3)**	-14.6**	-14.8**	84.0 (14.6)**	-13.5**	-13.3**
Manual worker	102.3 (18.2)+	-6.9+	-7.6+	80.9 (13.6)**	-13.2**	-13.8**	87.1 (9.1)*	-7.7**	-8.2**	91.5 (14.6)	-5.7+	-6.3+
No profession	100.1 (16.0)*	-9.7*	-10.4**	84.8 (11.8)**	-8.6**	-9**	83.6 (11.9)**	-12.0**	-12.2**	87.7 (14.1)*	-11.3**	-11.1**

NOTE : + <.1, \* <.05, \*\* <.01.

- a. Statistical significance based on p values for coefficients in unadjusted regression model
- b. Coefficients from model adjusted for perinatal factors, social factors and year of birth
- c. Coefficients from model adjusted for perinatal factors, social factors, year of birth and neonatal morbidities
- d. Includes only one infant, coefficient not shown

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Annex1- Sample Characteristics**

	All Admissions N=445	Discharged home N=322 72.3%	Assessed at 2 years corrected age N= 268 83.2%	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
<b>Gestationnel age (%)</b>					
23	2.0	0.6	0.7	<b>0.000</b>	<b>0.02</b>
24	18.6	13.3	13.8		
25	33.0	32.3	35.4		
26	46.3	53.7	50.0		
<b>Gestational age, mean (sd)</b>	25.2 (.82)	25.4 (.73)	25.3 (.74)	<b>0.000</b>	<b>0.01</b>
<b>Birthweight, mean(sd)</b>	782.0 (134)	801.7 (126)	798.7 (124)	<b>0.000</b>	0.4
<b>Birthweight percentile (%)</b>					
<10 <sup>o</sup> percentile	20.9	19.2	18.2	0.1	0.3
≥10 <sup>o</sup> percentile	79.1	80.7	81.7		
<b>Male (%)</b>	53.4	50.6	50.0	<b>0.04</b>	0.9
<b>Outborn (%)</b>	14.8	10.5	11.1	<b>0.000</b>	0.6
<b>Twin (%)</b>	34.8	30.7	32.0	<b>0.03</b>	0.2
<b>Antenatal corticosteroids (%)</b>	86.9	90.6	89.9	<b>0.000</b>	0.2
<b>Non-spontaneous onset<sup>3</sup> (%)</b>	20.2	21.1	21.2	0.5	0.9
<b>BPD<sup>4</sup> (%)</b>	46.2	46.2	48.8	0.1	0.06
<b>IVH (III/IV)-PVL (%)</b>	20.0	8.3	8.9	<b>0.000</b>	0.3
<b>Parental occupation (%)</b>					
Professional/managerial	--	--	21.6		
Intermediate	--	--	25.3		
Administrative, self-employed	--	--	19.0		
Shop assistant, service worker	--	--	11.5		
Manual worker	--	--	10.0		
No profession	--	--	7.0		
Missing data	--	--	5.2		
<b>Place of residence</b>					
Low unemployment (≤7%)	--	23.9	23.8	<b>0.000</b>	0.3
Medium unemployment (7-12%)	--	45.0	48.1		
High unemployment (≥12%)	--	22.6	24.6		
<b>Year of birth</b>					
1999-2000	13.0	11.8	13.0	<b>0.03</b>	0.1
2001-2002	25.1	24.5	25.3		
2003-2004	23.6	22.3	22.0		
2005-2006	17.3	20.5	20.9		
2007-2008	20.9	20.8	18.6		

Notes :  
 1 = P value for the comparison between all admissions and survivors to discharge home.  
 2 = P value for the comparison between survivors to discharge and infants assessed at 2 years corrected age.  
 3= induction or prelabor cesarean section  
 4 = only infants surviving to 36 weeks of PMA

**Annex 2 - Associations between socio-demographic and clinical factors and neurodevelopmental score <85 among infants assessed at 2 years of corrected age: unadjusted odds ratios (OR1) and odds ratios adjusted for perinatal factors (OR2) and perinatal and neonatal factors (OR3).**

	N	% GCDQ <sup>a</sup> <85	OR1 <sup>b</sup>	95% CI	OR2 <sup>c</sup>	95% CI	OR3 <sup>d</sup>	95% CI
All infants	231	20.4						
Birthweight percentile								
<10 <sup>th</sup> percentile	42	30.9	2.0	[0.9-4.3]	3.5	[1.3-8.8]	2.9	[1.1-7.5]
≥10 <sup>th</sup> percentile	189	18.0	Ref		Ref		Ref	
Gestationnel age								
23 weeks	1	0.0	-- <sup>e</sup>		-- <sup>e</sup>		-- <sup>e</sup>	
24 weeks	34	24.2	1.4	[0.5-3.6]	2.4	[0.7-7.4]	2.0	[0.6-6.4]
25 weeks	84	22.2	1.2	[0.6-2.6]	1.1	[0.4-2.7]	1.1	[0.4-2.6]
26 weeks	112	18.1	Ref		Ref		Ref	
Sex								
Male	120	27.5	Ref		Ref		Ref	
Female	111	12.3	0.3	[0.1-0.7]	0.2	[0.1-0.6]	0.2	[0.1-0.5]
Inborn								
Yes	203	20.7	Ref		Ref		Ref	
No	28	18.5	0.8	[0.3-2.4]	0.8	[0.2-2.4]	0.6	[0.1-2.4]
Multiple pregnancy								
Singleton	161	17.7	Ref		Ref		Ref	
Twin	70	26.8	1.7	[0.8-3.3]	1.9	[0.8-4.7]	2.0	[0.8-5.0]
Antenatal steroids								
Yes	206	20.9	Ref		Ref		Ref	
No	25	16.6	0.7	[0.2-2.3]	1.4	[0.3-5.7]	1.6	[0.4-6.4]
BPD								
Yes	121	25.6	1.9	[1.0-3.8]			1.9	[0.8-4.2]
No	110	14.8	Ref				Ref	
IVH (III/IV)-PVL								
Yes	23	21.7	1.1	[0.3-3.1]			2.4	[0.8-7.0]
No	208	20.3	Ref				Ref	
Parental occupation								
Professional/managers	52	5.8	Ref		Ref		Ref	
Intermediate	57	17.5	3.4	[0.8-13.1]	4.2	[0.8-21.3]	4.3	[0.8-21.3]
Admin., self-employed	48	25.0	5.3	[1.4-20.3]	7.0	[1.4-33.4]	8.0	[1.5-42.0]
Service worker	25	36.3	9.1	[2.1-39.1]	14.9	[2.5-87.1]	15.3	[2.3-101.0]
Manual worker	22	22.7	4.7	[1.0-21.8]	9.2	[1.6-42.0]	9.0	[1.5-58.3]
No profession	15	38.4	9.9	[1.9-50.2]	16.9	[2.7-104.0]	18.9	[3.1-116.3]

NOTES:  
a. global corrected developmental quotient  
b. unadjusted model  
c. adjusted for perinatal factors, social factors and year of birth  
d. adjusted for perinatal factors, social factors, year of birth and neonatal morbidities  
e. Includes only one infant, OR not shown

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Acknowledgements

We thank Bernadette Kastler, psychologist at Port Royal Hospital, who conducted the Brunet-Lézine tests for follow-up throughout the study period and Dr. Odile De Bethmann, pediatrician at Port Royal Hospital, for her continued support of the follow-up programme.

We thank Geneviève Guillon for management of the follow-up database.

Written permission was obtained from Bernadette Kastler, Dr. Odile De Bethmann and Geneviève Guillon.

We thank all the infants and their parents.

For Review Only

## Bibliography

1. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandez X, 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 pediatrics*. 2015.
2. Serenius F, Kallen K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmstrom G, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;309(17):1810-20.
3. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *Bmj*. 2012;345:e7961.
4. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Kunzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. 2010;157(5):733-9 e1.
5. Ancel PY, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M, et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(1):178-84.
6. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charaluk ML, Roze JC, Marret S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. 2011;127(4):e883-91.
7. Weisglas-Kuperus N, Hille ET, Duivenvoorden HJ, Finken MJ, Wit JM, van Buuren S, et al. Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(3):F196-200.
8. Streimish IG, Ehrenkranz RA, Allred EN, O'Shea TM, Kuban KC, Paneth N, et al. Birth weight- and fetal weight-growth restriction: impact on neurodevelopment. *Early human development*. 2012;88(9):765-71.
9. Fily A, Pienrat V, Delporte V, Braert G, Truffert P, Group EN-P-d-CS. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics*. 2006;117(2):357-66.
10. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1723-9.
11. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
12. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Developmental medicine and child neurology*. 2000;42(12):816-24.
13. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181(1):129-33.
14. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):1042-9.
15. Larroque B, Samain H. [EPIPAGE study: mortality of very premature infants and state of progress at follow up]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2001;30(6 Suppl):S33-41.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

16. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *Bmj*. 2012;345:e7976.
17. Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. 2008;121(4):e936-44.
18. De Groote I, Vanhaesebrouck P, Brumeel E, Dom L, Durein I, Hasaerts D, et al. Outcome at 3 years of age in a population-based cohort of extremely preterm infants. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):855-64.
19. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1273-7.
20. Charkaluk ML, Marchand-Martin L, Ego A, Zeitlin J, Arnaud C, Burguet 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.
21. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics*. 2006;117(3):828-35.
22. Dageville C, Betremieux P, Gold F, Simeoni U, Working Group on Ethical Issues in P. The French Society of Neonatology's proposals for neonatal end-of-life decision-making. *Neonatology*. 2011;100(2):206-14.
23. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Developmental medicine and child neurology*. 2010;52(6):e119-25.
24. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 2004;56(1):132-8.
25. Padilla N, Junque C, Figueras F, Sanz-Cortes M, Bargallo N, Arranz A, et al. Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. *Brain research*. 2014;1545:1-11.
26. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(3):F208-14.

## **Chapitre VII : Conclusions et perspectives**

## **VII. Conclusions et perspectives**

### **1. Conclusions et synthèses**

Les conséquences du RCIU ont été largement étudiées chez les enfants nés à terme ou proche du terme avec une bibliographie riche montrant l'impact négatif de l'anomalie de la croissance fœtale sur le développement de l'enfant, impact surtout neurologique à long terme. Dans ce travail de thèse, nous avons voulu étudier l'effet du retard de croissance intra-utérin (RCIU) dans le contexte de la grande prématurité. Dans ce domaine, durant plusieurs décennies, la présence du RCIU était considérée comme un « stress » anténatal bénéfique et accélérateur de la maturation globale de l'enfant et essentiellement de la maturation pulmonaire. Cette hypothèse a été remise en question par les résultats d'études hospitalières et en population qui montraient une association entre le faible poids à la naissance pour l'âge gestationnel et les risques de mortalité et de morbidité à court terme, surtout la dysplasie broncho-pulmonaire. Cependant, ces études n'utilisaient pas toujours les mêmes définitions du RCIU et certains résultats n'étaient pas concordants, surtout en ce qui concerne les lésions cérébrales. De plus, peu de travaux ont étudié l'impact du RCIU sur le devenir de ces enfants, surtout chez les extrêmes prématurés, après leur sortie à domicile à la suite d'une hospitalisation dans les unités de soins de médecine néonatale.

Ce travail a apporté des réponses aux différentes questions de recherche présentées et posées dans l'introduction ; il soulève également des questions pour de nouveaux projets de recherches. Pour résumer l'apport de ce travail et les différentes perspectives, nous reprenons chacune de ces questions afin d'apporter des réponses à la lumière de nos résultats.

1) *Quelles sont les définitions à utiliser pour étudier le RCIU dans le contexte de la grande prématurité ?*

Les études actuelles utilisent des mesures différentes pour identifier le RCIU ou le PAG, mais la plupart utilisent le seuil de 10<sup>ème</sup> percentile des courbes de références néonatales. Une revue synthétique des études publiées sur le RCIU chez les grands prématurés au cours de la dernière année confirme que cette approche de mesure d'identification des enfants avec RCIU reste prédominante <sup>354-358</sup>. Cependant, nos travaux montrent que cette définition est trop restrictive et que les enfants ayant un poids de naissance au-delà du 10<sup>ème</sup> percentile sur les courbes de croissance néonatales constituent également une population à risque.

Nous avons utilisé, dans nos trois travaux, deux définitions du RCIU choisies en fonction de nos cohortes, mais également en tenant compte des nouvelles recommandations françaises sur les définitions du RCIU proposées par le Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) en 2013, lors de la préparation de ce travail de thèse. Par conséquent, pour la cohorte MOSAIC, l'absence d'un consensus international sur une courbe de croissance néonatale, nous a conduits à faire le choix de construire une courbe interne propre à notre cohorte récente et multinationale. Pour la cohorte issue de la population de la maternité de Port-Royal nous avons utilisé, en premier temps, la même courbe après vérification que cette dernière était superposable à la courbe interne issue de la cohorte française d'EPIPAGE-1. Cependant, dans un deuxième temps, nous avons choisi de faire nos analyses en nous appuyant sur une courbe intra-utérine basée sur la courbe fœtale d'*Hadlock* adaptée à la population française. Cette courbe était développée par *Ego* et ses collaborateurs à partir des données de l'enquête nationale périnatale <sup>167,171</sup>. Ce choix a été motivé, en partie, par la nouvelle recommandation du CNGOF, incitant les chercheurs et les cliniciens à utiliser des courbes fœtales pour identifier les enfants avec RCIU.

**Dans le premier objectif** de la thèse, nous avons démontré que le seuil du 10<sup>ème</sup> percentile d'une courbe de croissance néonatale n'est pas suffisant pour identifier les enfants à risque de mortalité et de morbidité respiratoire liées au RCIU. Le seuil du 25<sup>ème</sup> percentile semble mieux approprié. Ce seuil correspond à peu près au 10<sup>ème</sup> percentile des courbes fœtales. Cette différence entre les courbes de poids de naissance et les courbes *in utero*, portant sur les seuils de poids retenus aux petits âges gestationnels avait été démontrée dans de nombreuses études. Globalement, ces études trouvaient qu'entre 25 % et 30 % des grands prématurés sont sous le seuil du 10<sup>ème</sup> percentile des courbes fœtales. Dans la cohorte des extrêmes prématurés de Port-Royal, nous avons également trouvé que le 10<sup>ème</sup> percentile de la courbe fœtale correspondait au 25<sup>ème</sup> - 30<sup>ème</sup> percentile du poids de naissance selon la courbe néonatale. Ce résultat justifie également notre choix pour le troisième objectif de la thèse, ce qui nous semble une conséquence logique de ce que nous avons trouvé dans le premier objectif de la thèse.

En conclusion, l'utilisation des courbes de croissance post-natales chez les enfants grands prématurés conduit à une sous-estimation de la croissance normale dans cette population. Les courbes de références basées sur les estimations de poids fœtal *in utero* ou les « courbes intra-utérines » reflètent mieux la croissance physiologique des enfants de petit âge gestationnel. Il est donc important de comparer des enfants nés prématurés par rapport aux enfants qui vont suivre leur croissance intra-utérine physiologique.

**Dans le deuxième objectif** de la thèse, nous avons comparé le diagnostic ou la suspicion anténatale du RCIU avec les percentiles de poids à la naissance. Nous avons trouvé que plus d'un quart des enfants avec un RCIU n'avaient pas été dépistés en anténatal. La probabilité d'un dépistage anténatal augmente avec l'âge gestationnel (après 27SA), le sexe féminin et les grossesses uniques.

Les enfants grands prématurés avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, ayant été dépistés en anténatal, semblent avoir un risque de mortalité néonatale plus élevé que les enfants non dépistés en anténatal. Nous n'avons pas d'explications évidentes à ce résultat, malgré le fait que les enfants dépistés soient nés dans des centres de niveau de soins de type 3 et qu'ils aient reçu une corticothérapie anténatale plus importante. Une hypothèse sous-jacente à évoquer est que le RCIU au moment du diagnostic anténatal était probablement plus chronique (ou précoce) au cours de la grossesse et associé à d'autres anomalies (anomalies plus ou moins sévères au niveau des Doppler vasculaires) qui pourraient aggraver le pronostic vital à court terme dans cette population d'extrêmes prématurés par rapport aux enfants de même âge gestationnel pour lesquels les troubles de croissance sont plus récents (ou tardifs) ou non associés à des anomalies du Doppler rendant le dépistage moins évident. Pour les enfants ayant un poids au-dessus du 10<sup>ème</sup> percentile, une suspicion anténatale du RCIU n'avait pas d'impact sur le pronostic à court terme. Ce dernier résultat est rassurant, car la plupart des études épidémiologiques sur le devenir des enfants prématurés utilisent une définition du RCIU basée sur le poids à la naissance et non pas sur l'évaluation anténatale de la croissance.

Globalement, nos résultats mettent en évidence une discordance entre l'appréciation obstétricale et néonatale du RCIU et justifie d'autant plus l'adoption d'une courbe intra-utérine ou fœtale pour mieux apprécier la croissance néonatale dans les études futures sur le devenir des enfants prématurés. L'utilisation des mêmes courbes pourrait aboutir à une meilleure harmonisation de la prise en charge anténatale et postnatale. L'identification du PAG est la porte d'entrée du repérage du RCIU et conditionne une surveillance anténatale renforcée. En période néonatale, le RCIU modifie également les soins et, en particulier, la prise en charge nutritionnelle initiale, puis la surveillance de la croissance post-natale.

L'estimation des risques liés au défaut de croissance concerne autant la période anténatale que post-natale, et l'usage de définitions différentes pourrait aboutir à un manque de cohérence dans la prise en charge, comme dans les propos tenus aux parents au sein d'une même maternité.

*2) Quel est l'impact du RCIU sur la mortalité et les morbidités, en particulier, sur les séquelles respiratoires et neurologiques à court terme ?*

Nous avons montré, dans une large cohorte européenne menée en population incluant un grand nombre des enfants grands prématurés, une plus forte association entre le faible poids de naissance et le risque de mortalité néonatale et de dysplasie broncho-pulmonaire à 36SA par rapport aux enfants de même âge gestationnel, mais avec un poids adapté pour le terme. Notre étude a permis de confirmer cette association, mentionnée dans d'autres études, mais avec des effectifs plus importants pour chaque semaine d'âge gestationnel, y compris les plus immatures, et dans une étude en population multinationale ce qui permettrait de prouver l'association assez forte entre le défaut de croissance et la mortalité et la morbidité respiratoire à court terme. Nous n'avons pas trouvé d'association entre le faible poids de naissance et les lésions cérébrales sévères incluant les hémorragies intraventriculaires stade (III/IV) et les leucomalacies périventriculaires cavitaires dans cette population. Par ailleurs, nous avons aussi trouvé les mêmes résultats, concernant la mortalité, la DBP à 36SA et les lésions cérébrales dans la deuxième cohorte des extrêmes prématurés de Port-Royal en utilisant les courbes de croissance néonatale et fœtale, ce qui nous permet de valider les résultats. L'absence d'association entre les lésions cérébrales les plus sévères et le RCIU nous permet de répondre à cette question pour laquelle, à ce jour, les résultats des différentes études n'étaient pas concordants.

3) *Existe-t-il une interaction entre le RCIU et les pathologies maternelles au cours de la grossesse ?*

Certaines complications de la grossesse sont associées à un RCIU, principalement les pathologies hypertensives maternelles qui peuvent amener à induire une naissance prématurée. Par conséquent, les enfants grands prématurés ayant un RCIU diffèrent de ceux qui sont eutrophes pour l'âge gestationnel, non seulement par leur poids de naissance, mais aussi par les complications de la grossesse responsables de cette naissance prématurée. Cependant, la majorité des études ont négligé une possible interaction entre les complications de la grossesse et le RCIU.

À partir de nos constatations cliniques d'un éventuel lien entre certaines complications de la grossesse et la survenue de certaines morbidités, surtout respiratoires à court terme chez les grands prématurés, nous avons étudié l'éventuelle interaction entre le RCIU et les complications de la grossesse. Cependant, les risques de la mortalité et de la DBP, associés aux petits poids de naissance pour l'âge gestationnel sont présents indépendamment des complications de la grossesse en lien avec la naissance prématurée. Le faible poids de naissance est probablement associé à un retard de la croissance pulmonaire, expliquant l'évolution vers la pathologie chronique pulmonaire, indépendamment des mécanismes physiopathologiques des différentes complications de la grossesse responsables de l'accouchement prématuré. Au total, l'impact du RCIU n'est pas juste le reflet d'une pathologie sous-jacente, mais constitue un facteur de risque supplémentaire pour tous les enfants indépendamment de l'étiologie de l'accouchement très prématuré. De même, dans tous les contextes de prématurité, la présence de RCIU n'est pas un facteur aggravant dans la survenue de lésions cérébrales sévères pendant la période néonatale.

*4) Quel est l'impact du RCIU sur le devenir neurologique à moyen terme ?*

Les études en population ont montré une amélioration de la survie chez les enfants grands et extrêmes prématurés, mais le taux de morbidité reste élevé. Actuellement, peu de travaux ont étudié l'impact du RCIU sur le devenir neurologique et les performances cognitives, surtout chez les extrêmes prématurés. Nous avons démontré dans notre étude que chez les enfants nés avant 27SA, à deux ans d'âge corrigé les domaines du développement neurocognitif les plus touchés sont ceux de la motricité fine et du langage, alors que le domaine de la motricité globale est conservé. Notre étude a confirmé certains résultats issus des autres études, comme l'association du faible âge gestationnel et des catégories socio-professionnelles parentales les moins favorisées à de mauvaises performances touchant tous les domaines du développement global et cognitif à deux ans. Bien qu'il s'agisse d'une étude monocentrique, notre cohorte d'enfants nés avant 27SA incluait un effectif important d'enfants extrêmement prématurés avec un taux de suivi de plus de 80 % à deux ans.

Nous avons démontré dans notre troisième objectif que le faible poids de naissance a un impact fortement négatif sur les domaines de la motricité fine et de l'interaction sociale. Ces difficultés sont des facteurs prédictifs pour des troubles d'apprentissage scolaires et du développement global de l'enfant. Cet impact pourrait s'expliquer, en partie, par la présence de la DBP qui est associée au RCIU et également au développement neurocognitif à deux ans chez les extrêmes prématurés, essentiellement dans le domaine de l'interaction sociale.

## **2. Perspectives et suites des travaux**

**a.** Nous avons conclu dans ce travail de thèse que l'utilisation du 10<sup>ème</sup> percentile des courbes néonatales n'est pas adaptée pour identifier le RCIU ou le PAG chez les enfants grands prématurés. Ce seuil semble pouvoir mieux identifier les enfants avec RCIU sur les courbes fœtales. Ces dernières nous paraissent mieux adaptées à la population des enfants grands

prématurés. L'idée d'utiliser les mêmes courbes de croissance anté- et post-natales semble intéressante à adopter dans nos différentes unités de soins afin d'homogénéiser les pratiques cliniques en France. Actuellement, dans le service de médecine néonatale à Port-Royal, qui représente un centre de soins de type 3 accueillant près de 25 % des enfants extrêmes prématurés de Paris-Île de France, nous utilisons les courbes de croissance néonatales de *Lubchenco*. Notre projet dans un futur très proche est d'utiliser les courbes fœtales que nous avons utilisées dans notre troisième objectif, incluant les deux périodes anté- et post-natales. Suite aux dernières recommandations du CNGOF, il est possible que les changements des références de courbe de poids pour évaluer le RCIU se généralisent dans d'autres unités de soins en France. Il sera intéressant, dans un deuxième temps, d'évaluer ces changements de pratiques et leurs impacts sur l'identification du RCIU chez les grands prématurés et sur leur devenir.

**b.** Dans ce travail de thèse, nous avons pu apporter des connaissances nouvelles concernant l'impact du RCIU chez les enfants grands prématurés sur la DBP et sur le développement neurocognitif à moyen terme. Cela permettrait d'ouvrir d'éventuelles perspectives tout d'abord d'ordre clinique en donnant l'information sur la vulnérabilité respiratoire des enfants prématurés avec un RCIU et en préconisant l'adoption d'une prise en charge respiratoire ventilatoire la moins agressive possible pendant la période néonatale dans cette population à haut risque afin de limiter les facteurs de risque supplémentaires de cette évolution pulmonaire chronique. Nous avons démontré également dans ce travail que la présence de certains facteurs de risque supplémentaires du retard neuro-développemental à deux ans, en plus des autres facteurs connus, pourrait inclure le RCIU et la DBP. Nous proposons dès la sortie à domicile de programmer une prise en charge plus ciblée et plus précoce de ces enfants afin de limiter d'éventuels retards neurocognitifs, surtout chez les extrêmes prématurés. Ces

résultats nous incitent également à réfléchir à une meilleure socialisation des enfants ayant une DBP sévère pour lesquels nous avons tendance à la limiter. Les moyens de socialisation proposés pour la petite enfance pendant les premières années de vie nuisent à leur développement neurocognitif, essentiellement dans l'interaction sociale.

Nos résultats pourraient orienter les recherches futures vers des mécanismes biologiques sous-jacents, présents en cas de RCIU, pouvant expliquer la perturbation de la croissance pulmonaire (pour exemple, l'altération de certains facteurs de croissance pulmonaire au niveau du parenchyme et/ou des vaisseaux), et également l'altération du développement de certaines structures cérébrales en cas de RCIU chez les enfants prématurés, mais également chez les enfants nés à terme. L'absence d'association entre le faible poids de naissance et le risque d'IMC à deux ans est tout à fait corrélée avec nos résultats initiaux concernant l'absence de lien avec les lésions cérébrales les plus sévères. Ces dernières sont fortement liées à un risque élevé d'IMC. Nos résultats pourraient orienter d'autres projets de recherche pour identifier d'autres types d'atteintes cérébrales spécifiques chez les enfants ayant un RCIU, par exemple, des anomalies au niveau du volume du cerveau ou bien des anomalies structurales cérébrales touchant des zones plus spécifiques (la substance grise, le cervelet, les thalami ou d'autres structures cérébrales), pouvant expliquer les conséquences neurologiques d'ordre plutôt cognitif dans cette population. Cela permettrait d'identifier ces enfants à risque pour une prise en charge plus précoce.

c. Notre objectif futur est d'étudier le devenir de la même cohorte des extrêmes prématurés de Port-Royal à 5 ans et à 7 ans afin de pouvoir analyser d'une façon longitudinale l'évolution de ces enfants à plus long terme.

## Bibliographie

1. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, Coordination nationale des Enquêtes Nationales P. [Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: Results from the National Perinatal Surveys]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. Apr 2012;41(2):151-166.
2. Larroque B, Breart G, Kaminski M, et al. Survival of very preterm infants: EpiPAGE, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Mar 2004;89(2):F139-144.
3. Blondel B. Enquête Nationale Périnatale 2010. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. <http://www.sante.gouv.fr>. 2011(Paris: Inserm 2011).
4. Blondel B, Norton J, du Mazaubrun C, Breart G. [Development of the main indicators of perinatal health in metropolitan France between 1995 and 1998. Results of the national perinatal survey]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. Oct 2001;30(6):552-564.
5. Ancel PY, Goffinet F, Group E-W, 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 pediatrics*. Mar 2015;169(3):230-238.
6. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics*. Oct 2000;106(4):659-671.
7. solidarité Mdleedl. Décret n°98–899 et n° 98–9000 du 9 octobre 1998. *J. Officiel de la République Française 1998:15343*. 1998.
8. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. Apr 1978;92(4):529-534.
9. Volpe JJ. Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities. *Pediatrics*. Jul 2005;116(1):221-225.
10. Ancel PY, Livinac F, Larroque B, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics*. Mar 2006;117(3):828-835.
11. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Developmental medicine and child neurology*. Jun 2010;52(6):e119-125.
12. Cooke RW. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Jan 2005;90(1):F60-63.
13. Marret S, Marchand-Martin L, Picaud JC, et al. Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study. *PLoS one*. 2013;8(5):e62683.
14. Perlman JM, Rollins N, Burns D, Risser R. Relationship between periventricular intraparenchymal echodensities and germinal matrix-intraventricular hemorrhage in the very low birth weight neonate. *Pediatrics*. Feb 1993;91(2):474-480.
15. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatr*. Mar 2011;100(3):370-378.
16. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Jun 2001;163(7):1723-1729.

17. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, 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 pediatrics*. Jan 26 2015.
18. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *Bmj*. 2012;345:e7976.
19. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. Dec 2005;116(6):1353-1360.
20. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Dec 2009;14(6):391-395.
21. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. Aug 2006;30(4):227-232.
22. Gabbe S G NJR, Simpson J L, et al. Intrauterine growth restriction. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 3rd edn. New York: Churchill Livingstone 1996:863-886.
23. Gross T L SRJ, Wolf H M. Increased risk to the growth retarded fetus. *Intrauterine growth retardation: a practical approach*. Chicago: Year Book Medical Publishers. 1989:111-124.
24. Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. *Clinics in perinatology*. Jun 1995;22(2):375-385.
25. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*. Nov 12 2005;331(7525):1113-1117.
26. Vashevnik S, Walker S, Permezel M. Stillbirths and neonatal deaths in appropriate, small and large birthweight for gestational age fetuses. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. Aug 2007;47(4):302-306.
27. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet*. Oct 4 2003;362(9390):1106-1111.
28. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. Apr 22 1999;340(16):1234-1238.
29. Southam M WM, Francis A, et al. Risk factors for intrauterine growth restriction in a multi-ethnic maternity population. *First international conference on fetal growth. Abstract S 233. Birmingham*. 2012.
30. Ananth CV, Vintzileos AM. Distinguishing pathological from constitutional small for gestational age births in population-based studies. *Early human development*. Oct 2009;85(10):653-658.
31. Shu XO, Hatch MC, Mills J, Clemens J, Susser M. Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. *Epidemiology*. Mar 1995;6(2):115-120.
32. Corkery T CA. A review of genetic and epigenetic contributions to fetal alcohol spectrum disorder (FASD). *Progrès en néonatalogie, Paris*. 2013:173-194.
33. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Oct 12 1984;252(14):1875-1879.
34. Virji SK. The relationship between alcohol consumption during pregnancy and infant birthweight. An epidemiologic study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1991;70(4-5):303-308.
35. Naeye RL, Blanc W, Leblanc W, Khatamee MA. Fetal complications of maternal heroin addiction: abnormal growth, infections, and episodes of stress. *J Pediatr*. Dec 1973;83(6):1055-1061.
36. Fulroth R, Phillips B, Durand DJ. Perinatal outcome of infants exposed to cocaine and/or heroin in utero. *Am J Dis Child*. Aug 1989;143(8):905-910.

37. Little BB, Snell LM, Klein VR, Gilstrap LC, 3rd. Cocaine abuse during pregnancy: maternal and fetal implications. *Obstet Gynecol.* Feb 1989;73(2):157-160.
38. Battino D, Granata T, Binelli S, et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic mothers. *Acta Neurol Scand.* Dec 1992;86(6):555-557.
39. Mastroiacovo P, Bertollini R, Licata D. Fetal growth in the offspring of epileptic women: results of an Italian multicentric cohort study. *Acta Neurol Scand.* Aug 1988;78(2):110-114.
40. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, Guzman R, Garcia EL. Growth and development of children of mothers treated with chemotherapy during pregnancy: current status of 43 children. *Am J Hematol.* Apr 1991;36(4):243-248.
41. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *The American journal of medicine.* Jan 1980;68(1):122-140.
42. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* Jul 1988;82(1):83-90.
43. Malik S, Cleves MA, Zhao W, Correa A, Hobbs CA, National Birth Defects Prevention S. Association between congenital heart defects and small for gestational age. *Pediatrics.* Apr 2007;119(4):e976-982.
44. Denbow ML, Cox P, Taylor M, Hammal DM, Fisk NM. Placental angioarchitecture in monochorionic twin pregnancies: relationship to fetal growth, fetofetal transfusion syndrome, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 2000;182(2):417-426.
45. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* Feb 2007;7(2):93-104.
46. Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol.* Oct 1993;82(4 Pt 1):481-486.
47. Lambert JS, Watts DH, Mofenson L, et al. Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team. *AIDS.* Jul 7 2000;14(10):1389-1399.
48. Cailhol J, Jourdain G, Coeur SL, et al. Association of low CD4 cell count and intrauterine growth retardation in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Apr 1 2009;50(4):409-413.
49. Shanklin DR. The influence of placental lesions on the newborn infant. *Pediatr Clin North Am.* Feb 1970;17(1):25-42.
50. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol.* Aug 2001;98(2):299-306.
51. Wolstenholme J, Rooney DE, Davison EV. Confined placental mosaicism, IUGR, and adverse pregnancy outcome: a controlled retrospective U.K. collaborative survey. *Prenatal diagnosis.* May 1994;14(5):345-361.
52. Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case-control analysis of placentas at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 1995;172(1 Pt 1):44-50.
53. Bukowski R, Burgett AD, Gei A, Saade GR, Hankins GD. Impairment of fetal growth potential and neonatal encephalopathy. *Am J Obstet Gynecol.* Apr 2003;188(4):1011-1015.
54. Barker DJ. The long-term outcome of retarded fetal growth. *Clinical obstetrics and gynecology.* Dec 1997;40(4):853-863.
55. Ellenberg JH, Nelson KB. Birth weight and gestational age in children with cerebral palsy or seizure disorders. *Am J Dis Child.* Oct 1979;133(10):1044-1048.
56. Topp M, Langhoff-Roos J, Uldall P. Preterm birth and cerebral palsy. Predictive value of pregnancy complications, mode of delivery, and Apgar scores. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* Oct 1997;76(9):843-848.
57. Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol.* Mar 1995;85(3):452-456.

58. Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Oct 2004;9(5):411-418.
59. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Leger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics*. Jul 2001;108(1):111-115.
60. Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Adams JM, Silvers A, Rudolph AJ. Hyaline membrane disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational age infants. *Archives of disease in childhood*. Jul 1980;55(7):502-505.
61. Yoon JJ, Kohl S, Harper RG. The relationship between maternal hypertensive disease of pregnancy and the incidence of idiopathic respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. Apr 1980;65(4):735-739.
62. Piper JM, Xenakis EM, McFarland M, Elliott BD, Berkus MD, Langer O. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? *Obstet Gynecol*. Feb 1996;87(2):169-174.
63. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol*. Jan 2000;182(1 Pt 1):198-206.
64. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet*. Nov 2003;269(1):40-44.
65. Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics*. Aug 2001;108(2):E26.
66. Morsing E, Asard M, Ley D, Stjernqvist K, Marsal K. Cognitive function after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Pediatrics*. Apr 2011;127(4):e874-882.
67. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. Apr 2011;127(4):e883-891.
68. Streimish IG, Ehrenkranz RA, Allred EN, et al. Birth weight- and fetal weight-growth restriction: impact on neurodevelopment. *Early human development*. Sep 2012;88(9):765-771.
69. Arnold CC, Kramer MS, Hobbs CA, McLean FH, Usher RH. Very low birth weight: a problematic cohort for epidemiologic studies of very small or immature neonates. *Am J Epidemiol*. Sep 15 1991;134(6):604-613.
70. Bardin C, Zelkowitz P, Papageorgiou A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics*. Aug 1997;100(2):E4.
71. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. Aug 2004;191(2):481-487.
72. Ancel PY, Marret S, Larroque B, et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 2005;193(1):178-184.
73. Goldenberg RL, Nelson KG, Koski JF, Cutter GR. Low birth weight, intrauterine growth retardation, and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. Aug 15 1985;152(8):980-984.
74. Secher NJ, Kern Hansen P, Thomsen BL, Keiding N. Growth retardation in preterm infants. *British journal of obstetrics and gynaecology*. Feb 1987;94(2):115-120.
75. Tamura RK, Sabbagha RE, Depp R, Vaisrub N, Dooley SL, Socol ML. Diminished growth in fetuses born preterm after spontaneous labor or rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. Apr 15 1984;148(8):1105-1110.
76. Doyle LW. Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. *Pediatrics*. Jul 2001;108(1):134-141.

77. Moore T, Hennessy EM, Myles J, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *Bmj*. 2012;345:e7961.
78. G GS. *Obstetrics 3rd edition*. 1996.
79. F.Gold J-MJ, D.Mitanchez-Mokhtari. Retard de croissance intra-utérin. *EMC-Pédiatrie*. 2010.
80. B.Langer. L'accouchement de l'enfant de petit poids. *EMC-Obstétrique*. 2011.
81. Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *British journal of obstetrics and gynaecology*. Mar 1977;84(3):165-174.
82. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol*. Mar 2002;99(3):490-496.
83. A.Fournié SK, F.Biquard, O.Parant, L.Connan. Hypotrophie, retard de croissance intra-utérin, souffrance foetale chronique. *EMC-Obstétrique*. 2004.
84. Vayssiere C, Sentilhes L, Ego A, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Jul 2 2015;193:10-18.
85. Miller j. *Seminars perinatology*. 2008;32:274-280.
86. Peebles DM. Fetal consequences of chronic substrate deprivation. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. Oct 2004;9(5):379-386.
87. american college of obstetricians and gynecologists .fetal growth restriction.washington DC. *american college of obstetricians and gynecologists* 2013.
88. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. May 2013;208(5):376 e371-377.
89. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol*. Oct 2012;207(4):318 e311-316.
90. Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. Jun 1988;15(2):237-263.
91. Wilcox AJ. Intrauterine growth retardation: beyond birthweight criteria. *Early human development*. Oct 1983;8(3-4):189-193.
92. Vayssiere C, Arnaud C, Carbonne B, Sentilhes L. [Intra uterine growth retardation: guidelines for clinical practice--Method and organization]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. Dec 2013;42(8):870-871.
93. royal college of obstetricians and gynecologists (RCOG). the investigation and management of the small-for-gestational-age fetus.london(UK). *royal college of obstetricians and gynecologists (RCOG)*. 2013(31).
94. Ego A. [Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. Dec 2013;42(8):872-894.
95. Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. *American journal of perinatology*. Mar 2015;32(4):307-316.
96. Altman DG, Hytten FE. Intrauterine growth retardation: let's be clear about it. *British journal of obstetrics and gynaecology*. Oct 1989;96(10):1127-1132.
97. Chard T, Costeloe K, Leaf A. Evidence of growth retardation in neonates of apparently normal weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Jun 16 1992;45(1):59-62.
98. American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn. Nomenclature for duration of gestation, birth weight and intra-uterine growth. *Pediatrics*. Jun 1967;39(6):935-939.
99. Battaglia FLL. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J pediatrics*. 1967:159-163.
100. Breart G, Rabarison Y, Plouin PF, Sureau C, Rumeau-Rouquette C. Risk of fetal growth retardation as a result of maternal hypertension. Preparation to a trial on antihypertensive drugs. *Dev Pharmacol Ther*. 1982;4 Suppl:116-123.

101. Seeds JW, Peng T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? *Am J Obstet Gynecol.* Apr 1998;178(4):658-669.
102. 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.* Jun 1969;74(6):901-910.
103. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA. Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol.* Dec 2006;195(6):1571-1577.
104. WHO. A growth chart for international use in maternal and child health care: guidelines for primary health care personnel. *Geneva: WHO.* 1978.
105. Sanderson DA, Wilcox MA, Johnson IR. Is obstetric and neonatal outcome worse in fetuses who fail to reach their own growth potential? *British journal of obstetrics and gynaecology.* Jan 1994;101(1):87; author reply 87-88.
106. Wilcox MA, Johnson IR, Maynard PV, Smith SJ, Chilvers CE. The individualised birthweight ratio: a more logical outcome measure of pregnancy than birthweight alone. *British journal of obstetrics and gynaecology.* Apr 1993;100(4):342-347.
107. de Jong CL, Francis A, van Geijn HP, Gardosi J. Fetal growth rate and adverse perinatal events. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* Feb 1999;13(2):86-89.
108. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *British journal of obstetrics and gynaecology.* May 1994;101(5):422-427.
109. Danielian PJ, Allman AC, Steer PJ. Is obstetric and neonatal outcome worse in fetuses who fail to reach their own growth potential? *British journal of obstetrics and gynaecology.* Jun 1992;99(6):452-454.
110. Clausson B, Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG.* Mar 2000;107(3):375-381.
111. Owen P, Burton K, Ogston S, Khan KS, Howie PW. Using unconditional and conditional standard deviation scores of fetal abdominal area measurements in the prediction of intrauterine growth restriction. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* Oct 2000;16(5):439-444.
112. Iraola A, Gonzalez I, Eixarch E, et al. Prediction of adverse perinatal outcome at term in small-for-gestational age fetuses: comparison of growth velocity vs. customized assessment. *Journal of perinatal medicine.* 2008;36(6):531-535.
113. Organisation WH. A growth chart for international use in maternal and child health care: Guidelines for primary health care personnel. *WHO, Geneva.* 1978.
114. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* Feb 1996;87(2):163-168.
115. Leroy B, Lefort F. [The weight and size of newborn infants at birth]. *Rev Fr Gynecol Obstet.* Jun-Jul 1971;66(6):391-396.
116. Roberts CL, Lancaster PA. Australian national birthweight percentiles by gestational age. *The Medical journal of Australia.* Feb 1 1999;170(3):114-118.
117. Wilcox M, Gardosi J, Mongelli M, Ray C, Johnson I. Birth weight from pregnancies dated by ultrasonography in a multicultural British population. *BMJ.* Sep 4 1993;307(6904):588-591.
118. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction.* 1996;25(1):61-70.
119. Rossavik IK, Fishburne JI. Conceptional age, menstrual age, and ultrasound age: a second-trimester comparison of pregnancies of known conception date with pregnancies dated from the last menstrual period. *Obstet Gynecol.* Feb 1989;73(2):243-249.

120. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* Jul 1970;77(1):1-10.
121. Mongelli M, Wilcox M, Gardosi J. Estimating the date of confinement: ultrasonographic biometry versus certain menstrual dates. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 1996;174(1 Pt 1):278-281.
122. David RJ. Population-based intrauterine growth curves from computerized birth certificates. *Southern medical journal.* Nov 1983;76(11):1401-1406.
123. Milner RD, Richards B. An analysis of birth weight by gestational age of infants born in England and Wales, 1967 to 1971. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* Dec 1974;81(12):956-967.
124. Marsal K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr.* Jul 1996;85(7):843-848.
125. Larsen T, Petersen S, Greisen G, Larsen JF. Normal fetal growth evaluated by longitudinal ultrasound examinations. *Early human development.* Oct 1990;24(1):37-45.
126. Platt RW, Abrahamowicz M, Kramer MS, et al. Detecting and eliminating erroneous gestational ages: a normal mixture model. *Stat Med.* Dec 15 2001;20(23):3491-3503.
127. Wilcox AJ, Russell IT. Birthweight and perinatal mortality: III. Towards a new method of analysis. *International journal of epidemiology.* Jun 1986;15(2):188-196.
128. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization.* 1987;65(5):663-737.
129. Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. *Obstet Gynecol.* Jan 1993;81(1):39-48.
130. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics.* Aug 2001;108(2):E35.
131. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation. *Pediatrics.* Nov 1963;32:793-800.
132. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 1 1976;126(5):555-564.
133. Salomon LJ, Bernard JP, de Stavola B, Kenward M, Ville Y. [Birth weight and size: charts and equations]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction.* Feb 2007;36(1):50-56.
134. Ferdynus C, Quantin C, Abrahamowicz M, et al. Can birth weight standards based on healthy populations improve the identification of small-for-gestational-age newborns at risk of adverse neonatal outcomes? *Pediatrics.* Feb 2009;123(2):723-730.
135. Hediger M. fetal growth, measurement and evaluation. *Reproductive and perinatal epidemiology.* 2011.
136. Bertino E, Di Nicola P, Varalda A, Occhi L, Giuliani F, Coscia A. Neonatal growth charts. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* Apr 2012;25 Suppl 1:67-69.
137. Graafmans WC, Richardus JH, Borsboom GJ, et al. Birth weight and perinatal mortality: a comparison of "optimal" birth weight in seven Western European countries. *Epidemiology.* Sep 2002;13(5):569-574.
138. Evans S, Alberman E, Pashley J, Hampton B. International Collaborative Effort (ICE) on birthweight; plurality; and perinatal and infant mortality. II: Comparisons between birthweight distributions of births in member countries from 1970 to 1984. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 1989;68(1):11-17.
139. Hemming K, Hutton JL, Glinianaia SV, Jarvis SN, Platt MJ. Differences between European birthweight standards: impact on classification of 'small for gestational age'. *Developmental medicine and child neurology.* Nov 2006;48(11):906-912.
140. [http://www.audipog.net/courbes\\_morpho.php#calcul](http://www.audipog.net/courbes_morpho.php#calcul).
141. Oja H, Koironen M, Rantakallio P. Fitting mixture models to birth weight data: a case study. *Biometrics.* Sep 1991;47(3):883-897.

142. Alberman E. Are our babies becoming bigger? *Journal of the Royal Society of Medicine*. May 1991;84(5):257-260.
143. Skjaerven R, Gjessing HK, Bakketeig LS. Birthweight by gestational age in Norway. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. Jun 2000;79(6):440-449.
144. Singhal PK, Paul VK, Deorari AK, Singh M, Sundaram KR. Changing trends in intrauterine growth curves. *Indian Pediatr*. Mar 1991;28(3):281-283.
145. Blondel B, Breart G, du Mazaubrun C, et al. [The perinatal situation in France. Trends between 1981 and 1995]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 1997;26(8):770-780.
146. Kramer MS, Morin I, Yang H, et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr*. Oct 2002;141(4):538-542.
147. Orskou J, Henriksen TB, Kesmodel U, Secher NJ. Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants. *Obstet Gynecol*. Jul 2003;102(1):115-120.
148. Massoud M, Duyme M, Fontanges M, College francais d'echographie f, Combourieu D. [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. Feb 25 2015.
149. Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Estimation of fetal weight: reference range at 20-36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. May 2007;29(5):550-555.
150. Deter RL, Harrist RB, Hadlock FP, Poindexter AN. Longitudinal studies of fetal growth with the use of dynamic image ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 1 1982;143(5):545-554.
151. Gaillard R, de Ridder MA, Verburg BO, et al. Individually customised fetal weight charts derived from ultrasound measurements: the Generation R Study. *European journal of epidemiology*. Dec 2011;26(12):919-926.
152. Gallivan S, Robson SC, Chang TC, Vaughan J, Spencer JA. An investigation of fetal growth using serial ultrasound data. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Mar 1 1993;3(2):109-114.
153. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. Oct 1991;181(1):129-133.
154. Johnsen SL, Rasmussen S, Wilsgaard T, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for estimated fetal weight. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2006;85(3):286-297.
155. Persson PH, Weldner BM. Intra-uterine weight curves obtained by ultrasound. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1986;65(2):169-173.
156. Mongelli M, Gardosi J. Longitudinal study of fetal growth in subgroups of a low-risk population. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Nov 1995;6(5):340-344.
157. McLean FH, Boyd ME, Usher RH, Kramer MS. Postterm infants: too big or too small? *Am J Obstet Gynecol*. Feb 1991;164(2):619-624.
158. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ*. May 16 1998;316(7143):1483-1487.
159. Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biol Neonate*. 2001;80(4):277-285.
160. Pang MW, Leung TN, Sahota DS, Lau TK, Chang AM. Customizing fetal biometric charts. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Sep 2003;22(3):271-276.
161. 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*. Apr 2006;194(4):1042-1049.

162. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Sep 1995;6(3):168-174.
163. McCowan L, Stewart AW, Francis A, Gardosi J. A customised birthweight centile calculator developed for a New Zealand population. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. Oct 2004;44(5):428-431.
164. Mongelli M, Figueras F, Francis A, Gardosi J. A customized birthweight centile calculator developed for an Australian population. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. Apr 2007;47(2):128-131.
165. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG*. Jun 2000;107(6):750-758.
166. Figueras F, Meler E, Iraola A, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Jan 2008;136(1):20-24.
167. Ego A, Subtil D, Grange G, 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*. Sep 2008;115(10):1256-1264.
168. Drooger JC, Troe JW, Borsboom GJ, et al. Ethnic differences in prenatal growth and the association with maternal and fetal characteristics. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Aug 2005;26(2):115-122.
169. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet*. Feb 1 1992;339(8788):283-287.
170. Hutcheon JA, Zhang X, Cnattingius S, Kramer MS, Platt RW. Customised birthweight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *Bjog*. Oct 2008;115(11):1397-1404.
171. A Ego CP, E Lebreton, B Blondel, M Kaminski, F Goffinet, J Zeitlin. Customized and non-customized French intrauterine growth curves- Methodology. *sous presse*. 2015.
172. Ferdynus C, Quantin C, Abrahamowicz M, Burguet A, Sagot P, Gouyon JB. Comparison of the ability of alternative birthweight and fetal weight standards to identify preterm newborns at increased risk of perinatal death. *BJOG*. Nov 2013;120(12):1456-1464.
173. Gardosi J, Clausson B, Francis A. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. *BJOG*. Sep 2009;116(10):1356-1363.
174. Charkaluk ML, 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*. Dec 2012;161(6):1053-1058.
175. Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet*. Aug 3 2013;382(9890):417-425.
176. Jacobsson B, Ahlin K, Francis A, Hagberg G, Hagberg H, Gardosi J. Cerebral palsy and restricted growth status at birth: population-based case-control study. *BJOG*. Sep 2008;115(10):1250-1255.
177. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol*. Sep 2011;118(3):576-582.
178. Topp M, Langhoff-Roos J, Uldall P, Kristensen J. Intrauterine growth and gestational age in preterm infants with cerebral palsy. *Early human development*. Jan 5 1996;44(1):27-36.
179. Robel-Tillig E, Vogtmann C, Bennek J. Prenatal hemodynamic disturbances -- pathophysiological background of intestinal motility disturbances in small for gestational age infants. *European journal of pediatric surgery : official journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et al] = Zeitschrift fur Kinderchirurgie*. Jun 2002;12(3):175-179.
180. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *The journal of maternal-fetal &*

- neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* Feb 2013;26(3):222-225.
181. Mitanchez D. [Ontogenesis of glucose regulation in neonate and consequences in neonatal management]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie.* Jan 2008;15(1):64-74.
  182. Ward Platt M. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10(4):341-350.
  183. Doctor BA, O'Riordan MA, Kirchner HL, Shah D, Hack M. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol.* Sep 2001;185(3):652-659.
  184. Ortigosa Rocha C, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. *Obstetrics and gynecology international.* 2010;2010:231842.
  185. Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn. *Pediatr Clin North Am.* Oct 2011;58(5):1083-1098, ix.
  186. Snijders RJ, Abbas A, Melby O, Ireland RM, Nicolaides KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 1993;168(2):615-619.
  187. Wirth FH, Goldberg KE, Lubchenco LO. Neonatal hyperviscosity: I. Incidence. *Pediatrics.* Jun 1979;63(6):833-836.
  188. Wasiluk A, Dabrowska M, Osada J, Jasinska E, Laudanski T, Redzko S. Platelet indices in SGA newborns. *Adv Med Sci.* 2011;56(2):361-365.
  189. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Absent umbilical artery end-diastolic velocity in growth-restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* Aug 2000;96(2):162-166.
  190. Kush ML, Gortner L, Harman CR, Baschat AA. Sustained hematological consequences in the first week of neonatal life secondary to placental dysfunction. *Early human development.* Jan 2006;82(1):67-72.
  191. Carr R, Brocklehurst P, Dore CJ, Modi N. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely preterm, small for gestational age neonates (the PROGRAMS trial): a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* Jan 17 2009;373(9659):226-233.
  192. Westwood M, Kramer MS, Munz D, Lovett JM, Watters GV. Growth and development of full-term nonasphyxiated small-for-gestational-age newborns: follow-up through adolescence. *Pediatrics.* Mar 1983;71(3):376-382.
  193. Paz I, Laor A, Gale R, Harlap S, Stevenson DK, Seidman DS. Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at age 17 years. *J Pediatr.* Jan 2001;138(1):87-91.
  194. O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics.* Aug 2003;112(2):301-307.
  195. Leonard H, Nassar N, Bourke J, et al. Relation between intrauterine growth and subsequent intellectual disability in a ten-year population cohort of children in Western Australia. *Am J Epidemiol.* Jan 1 2008;167(1):103-111.
  196. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia.* Jul 1992;35(7):595-601.
  197. Stein AD, Zybert PA, van der Pal-de Bruin K, Lumey LH. Exposure to famine during gestation, size at birth, and blood pressure at age 59 y: evidence from the Dutch Famine. *European journal of epidemiology.* 2006;21(10):759-765.

198. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ*. Mar 4 1989;298(6673):564-567.
199. Thiering E, Bruske I, Kratzsch J, et al. Peak growth velocity in infancy is positively associated with blood pressure in school-aged children. *Journal of hypertension*. Jun 2012;30(6):1114-1121.
200. Ben-Shlomo Y, McCarthy A, Hughes R, Tilling K, Davies D, Smith GD. Immediate postnatal growth is associated with blood pressure in young adulthood: the Barry Caerphilly Growth Study. *Hypertension*. Oct 2008;52(4):638-644.
201. Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet*. Aug 31 2002;360(9334):659-665.
202. Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*. Apr 2013;131(4):e1240-1263.
203. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. Jun 9 2012;379(9832):2162-2172.
204. Hack M, Fanaroff AA, Merkatz IR. Current concepts: the low-birth-weight infant--evolution of a changing outlook. *N Engl J Med*. Nov 22 1979;301(21):1162-1165.
205. Hack M, Klein NK, Taylor HG. Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. *Future Child*. Spring 1995;5(1):176-196.
206. Avery ME. Pioneers and modern ideas. Neonatology. *Pediatrics*. Jul 1998;102(1 Pt 3):270-271.
207. Avery MER, DR. History and epidemiology. 1998.
208. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(3):CD004454.
209. Berger GS, Gillings DB, Siegel E. The evaluation of Regionalized Perinatal Health Care Programs. *Am J Obstet Gynecol*. Aug 1 1976;125(7):924-932.
210. Health CoP. Toward improving the outcome of pregnancy: recommendations for the regional development of maternal and perinatal health services White Plains, NY. 1976.
211. Ozminkowski RJ, Wortman PM, Roloff DW. Inborn/outborn status and neonatal survival: a meta-analysis of non-randomized studies. *Stat Med*. Dec 1988;7(12):1207-1221.
212. Blondel B, Papiernik E, Delmas D, et al. Organisation of obstetric services for very preterm births in Europe: results from the MOSAIC project. *BJOG*. Sep 2009;116(10):1364-1372.
213. Vieux R, Fresson J, Hascoet JM, et al. Improving perinatal regionalization by predicting neonatal intensive care requirements of preterm infants: an EPIPAGE-based cohort study. *Pediatrics*. Jul 2006;118(1):84-90.
214. McCall EM, Alderdice F, Halliday HL, Jenkins JG, Vohra S. Interventions to prevent hypothermia at birth in preterm and/or low birthweight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(3):CD004210.
215. Suresh GK, Soll RF. Overview of surfactant replacement trials. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. May 2005;25 Suppl 2:S40-44.
216. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early human development*. Jan 1999;53(3):193-218.
217. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics*. Jul 2002;110(1 Pt 1):143-151.
218. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ*. May 31 2008;336(7655):1221-1223.

219. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* Feb 16 1967;276(7):357-368.
220. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol.* Jul 1998;29(7):710-717.
221. Coalson JJ, Winter V, deLemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine.* Aug 1995;152(2):640-646.
222. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *American journal of respiratory and critical care medicine.* Oct 1999;160(4):1333-1346.
223. Thibeault DW, Truog WE, Ekekezie, II. Acinar arterial changes with chronic lung disease of prematurity in the surfactant era. *Pediatr Pulmonol.* Dec 2003;36(6):482-489.
224. Chambers HM, van Velzen D. Ventilator-related pathology in the extremely immature lung. *Pathology.* Apr 1989;21(2):79-83.
225. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* Dec 1999;46(6):641-643.
226. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *American journal of respiratory and critical care medicine.* Jun 15 2011;183(12):1715-1722.
227. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, et al. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* Dec 2005;147(6):786-790.
228. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* Aug 2006;30(4):219-226.
229. Bhandari V, Gruen JR. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* Aug 2006;30(4):185-191.
230. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics.* Sep 2008;122(3):479-485.
231. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr.* Nov 1979;95(5 Pt 2):819-823.
232. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* Oct 1988;82(4):527-532.
233. Lenoir S, Grandjean H, Leloup M, Claris O, Hascoet JM. [Short and mid-term outcome of a cohort of 1157 newborn infants with respiratory distress syndrome]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie.* Nov 1994;1(11):1004-1010.
234. Rubaltelli FF, Dani C, Reali MF, et al. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Acta Paediatr.* Dec 1998;87(12):1261-1268.
235. Cooke RW. Improved outcome for infants at the limits of viability. *European journal of pediatrics.* Aug 1996;155(8):665-667.
236. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* Feb 2007;196(2):147 e141-148.
237. Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Klein JM. Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* Feb 2002;140(2):247-249.
238. Lodha A, Ediger K, Rabi Y, et al. Does chronic oxygen dependency in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia at NICU discharge predict respiratory outcomes at 3 years of age? *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* Feb 26 2015.

239. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics*. Jul 2006;118(1):108-113.
240. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics*. Nov 2003;112(5):e359.
241. Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Developmental medicine and child neurology*. Jan 2000;42(1):53-60.
242. Lim G, Lee BS, Choi YS, et al. Delayed Dexamethasone Therapy and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Neonatol*. Dec 27 2014.
243. Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam AH. Effects of higher versus lower dexamethasone doses on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in preterm infants at risk for chronic lung disease: a meta-analysis. *Pediatrics*. Jul 2008;122(1):92-101.
244. Onland W, Offringa M, De Jaegere AP, van Kaam AH. Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics*. Jan 2009;123(1):367-377.
245. Larroque B, Marret S, Ancel PY, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EIPAGE study. *J Pediatr*. Oct 2003;143(4):477-483.
246. Marret S, Zupan V, Gressens P, Lagercrantz H, Evrard P. [Periventricular leukomalacia. I. Histological and pathophysiological aspects]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. May 1998;5(5):525-537.
247. Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol*. Aug 2003;27(4):281-287.
248. Larroque B, Marret S, Ancel PY, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EIPAGE study. *J Pediatr*. Oct 2003;143(4):477-483.
249. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 1995;173(1):322-335.
250. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). *Developmental medicine and child neurology*. Dec 2000;42(12):816-824.
251. Krageloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Dev*. Aug 2009;31(7):537-544.
252. Rumeau-Rouquette C, Grandjean H, Cans C, du Mazaubrun C, Verrier A. Prevalence and time trends of disabilities in school-age children. *International journal of epidemiology*. Feb 1997;26(1):137-145.
253. Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Developmental medicine and child neurology*. May 2008;50(5):334-340.
254. Livinec F, Ancel PY, Marret S, et al. Prenatal risk factors for cerebral palsy in very preterm singletons and twins. *Obstet Gynecol*. Jun 2005;105(6):1341-1347.
255. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EIPAGE cohort study. *Pediatrics*. Mar 2006;117(3):828-835.
256. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Aug 14 2002;288(6):728-737.
257. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, et al. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EIPAGE prospective cohort. *Acta Paediatr*. Mar 2011;100(3):370-378.
258. Aylward GP. Cognitive and neuropsychological outcomes: more than IQ scores. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(4):234-240.

259. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. Jan 19 2008;371(9608):261-269.
260. Larroque B, Ancel PY, Marchand-Martin L, et al. Special care and school difficulties in 8-year-old very preterm children: the Epipage cohort study. *PloS one*. 2011;6(7):e21361.
261. Anderson PJ, Doyle LW. Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. *Semin Perinatol*. Feb 2008;32(1):51-58.
262. Saigal S, Szatmari P, Rosenbaum P, Campbell D, King S. Intellectual and functional status at school entry of children who weighed 1000 grams or less at birth: a regional perspective of births in the 1980s. *J Pediatr*. Mar 1990;116(3):409-416.
263. Szatmari P, Saigal S, Rosenbaum P, Campbell D, King S. Psychiatric disorders at five years among children with birthweights less than 1000g: a regional perspective. *Developmental medicine and child neurology*. Nov 1990;32(11):954-962.
264. Jansson-Verkasalo E, Valkama M, Vainionpaa L, Paakko E, Ilkko E, Lehtihalmes M. Language development in very low birth weight preterm children: a follow-up study. *Folia Phoniatr Logop*. Mar-Apr 2004;56(2):108-119.
265. Valleur D, Magny JF, Rigourd V, Kieffer F. [Mid and long-term neurological prognosis of preterm infants less than 28 weeks gestational age]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. Feb 2004;33(1 Suppl):S72-78.
266. Taylor HG, Minich NM, Klein N, Hack M. Longitudinal outcomes of very low birth weight: neuropsychological findings. *J Int Neuropsychol Soc*. Mar 2004;10(2):149-163.
267. Dewey DG, Crawford SG, Creighton DE, Sauve RS. Long-term neuropsychological outcomes in very low birth weight children free of sensorineural impairments. *J Clin Exp Neuropsychol*. Dec 1999;21(6):851-865.
268. Hack M, Taylor HG, Schluchter M, Andreias L, Drotar D, Klein N. Behavioral outcomes of extremely low birth weight children at age 8 years. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. Apr 2009;30(2):122-130.
269. Caravale B, Tozzi C, Albino G, Vicari S. Cognitive development in low risk preterm infants at 3-4 years of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Nov 2005;90(6):F474-479.
270. Marlow N, Hennessy EM, Bracewell MA, Wolke D, Group EPS. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics*. Oct 2007;120(4):793-804.
271. Taylor HG, Klein N, Minich NM, Hack M. Middle-school-age outcomes in children with very low birthweight. *Child Dev*. Nov-Dec 2000;71(6):1495-1511.
272. Baron IS, Ahronovich MD, Erickson K, Gidley Larson JC, Litman FR. Age-appropriate early school age neurobehavioral outcomes of extremely preterm birth without severe intraventricular hemorrhage: a single center experience. *Early human development*. Mar 2009;85(3):191-196.
273. Marret S, Marchand-Martin L, Picaud JC, et al. Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study. *PloS one*. 2013;8(5):e62683.
274. Anderson P, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study G. Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Jun 25 2003;289(24):3264-3272.
275. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. Jul 17 2008;359(3):262-273.
276. Roberts G, Anderson PJ, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study G. Neurosensory disabilities at school age in geographic cohorts of extremely low birth weight children born between the 1970s and the 1990s. *J Pediatr*. Jun 2009;154(6):829-834 e821.
277. Volpe JJ. The encephalopathy of prematurity--brain injury and impaired brain development inextricably intertwined. *Seminars in pediatric neurology*. Dec 2009;16(4):167-178.
278. Taylor HG, Klein N, Schatschneider C, Hack M. Predictors of early school age outcomes in very low birth weight children. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. Aug 1998;19(4):235-243.

279. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. Jul 2000;154(7):725-731.
280. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. Oct 1999;70(4):525-535.
281. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. May 2008;65(5):578-584.
282. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ, Population-based s. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics*. Mar 2003;111(3):483-487.
283. Ley D, Wide-Svensson D, Lindroth M, Svenningsen N, Marsal K. Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paediatr*. Oct 1997;86(10):1090-1096.
284. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr*. Jun 8 2004;4:9.
285. Draper ES, Manktelow B, Field DJ, James D. Prediction of survival for preterm births by weight and gestational age: retrospective population based study. *Bmj*. Oct 23 1999;319(7217):1093-1097.
286. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics*. Jun 2003;111(6 Pt 1):1273-1277.
287. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. Jun 2003;188(6):1596-1599; discussion 1599-1601.
288. Ancel PY, du Mazaubrun C, Breart G. [Multiple pregnancy, place of delivery and mortality in very premature infants: early results from the EPIPAGE cohort in Ile-de-France area]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. Feb 2001;30(1 Suppl):48-54.
289. Hagan R, Benninger H, Chiffings D, Evans S, French N. Very preterm birth--a regional study. Part 1: Maternal and obstetric factors. *British journal of obstetrics and gynaecology*. Mar 1996;103(3):230-238.
290. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. Jun 1995;172(6):1785-1788; discussion 1788-1792.
291. Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, et al. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *BJOG*. Jul 2000;107(7):877-884.
292. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol*. Jul 1997;17(1):29-33.
293. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC. Preterm labor: emerging role of genital tract infections. *Infect Agents Dis*. Dec 1995;4(4):196-211.
294. bRomero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. Jul 2001;15 Suppl 2:41-56.
295. aBaud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, et al. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *BJOG*. Jul 2000;107(7):877-884.
296. Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. Sep 20 2000;284(11):1417-1424.
297. Jones HP, Karuri S, Cronin CM, et al. Actuarial survival of a large Canadian cohort of preterm infants. *BMC Pediatr*. 2005;5:40.
298. Edwards AD, Tan S. Perinatal infections, prematurity and brain injury. *Curr Opin Pediatr*. Apr 2006;18(2):119-124.

299. Dammann O, Leviton A, Gappa M, Dammann CE. Lung and brain damage in preterm newborns, and their association with gestational age, prematurity subgroup, infection/inflammation and long term outcome. *BJOG*. Mar 2005;112 Suppl 1:4-9.
300. Chen XK, Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Pregnancy-induced hypertension is associated with lower infant mortality in preterm singletons. *Bjog*. May 2006;113(5):544-551.
301. Chen XK, Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Pregnancy-induced hypertension and infant mortality: Roles of birthweight centiles and gestational age. *Bjog*. Jan 2007;114(1):24-31.
302. Piper JM, Langer O, Xenakis EM, McFarland M, Elliott BD, Berkus MD. Perinatal outcome in growth-restricted fetuses: do hypertensive and normotensive pregnancies differ? *Obstet Gynecol*. Aug 1996;88(2):194-199.
303. Zeitlin J, Papiernik E, Breart G, Draper E, Kollee L. Presentation of the European project models of organising access to intensive care for very preterm births in Europe (MOSAIC) using European diversity to explore models for the care of very preterm babies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Feb 1 2005;118(2):272-274.
304. Papiernik E, Zeitlin J, Delmas D, et al. Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based European cohort. *Hum Reprod*. Apr 2010;25(4):1035-1043.
305. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, et al. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol*. Nov 1 2008;168(9):980-989.
306. Kollee LA, Cuttini M, Delmas D, et al. Obstetric interventions for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: results of the MOSAIC study. *Bjog*. Oct 2009;116(11):1481-1491.
307. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol*. Apr 1997;11(2):140-151.
308. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, et al. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol*. Nov 1 2008;168(9):980-989.
309. Chard T, Penney G, Chalmers J. The risk of neonatal death in relation to birth weight and maternal hypertensive disease in infants born at 24-32 weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Mar 2001;95(1):114-118.
310. Maritz GS, Cock ML, Louey S, Joyce BJ, Albuquerque CA, Harding R. Effects of fetal growth restriction on lung development before and after birth: a morphometric analysis. *Pediatr Pulmonol*. Sep 2001;32(3):201-210.
311. Maritz GS, Cock ML, Louey S, Suzuki K, Harding R. Fetal growth restriction has long-term effects on postnatal lung structure in sheep. *Pediatr Res*. Feb 2004;55(2):287-295.
312. Massaro D, Teich N, Maxwell S, Massaro GD, Whitney P. Postnatal development of alveoli. Regulation and evidence for a critical period in rats. *J Clin Invest*. Oct 1985;76(4):1297-1305.
313. Holzman C, Paneth N, Little R, Pinto-Martin J. Perinatal brain injury in premature infants born to mothers using alcohol in pregnancy. Neonatal Brain Hemorrhage Study Team. *Pediatrics*. Jan 1995;95(1):66-73.
314. 134. Apbn. Fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*. 2013;121:1122-1133.
315. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Sep 2012;40(3):267-275.
316. Regev RH, Lusky A, Dolfen T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr*. Aug 2003;143(2):186-191.
317. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, et al. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort. *Neonatology*. 2011;99(2):112-117.

318. Papiernik E, Zeitlin J, Delmas D, et al. Differences in outcome between twins and singletons born very preterm: results from a population-based European cohort. *Hum Reprod.* Apr 2010;25(4):1035-1043.
319. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics.* Sep 2009;124(3):e450-458.
320. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr.* Nov 2010;157(5):733-739 e731.
321. Verlijdsdonk JW, Winkens B, Boers K, Scherjon S, Roumen F. Suspected versus non-suspected small-for-gestational age fetuses at term: perinatal outcomes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* Jul 2012;25(7):938-943.
322. Ego A, Blondel B, Zeitlin J. [Birthweight curves: a review of the literature]. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction.* Dec 2006;35(8 Pt 1):749-761.
323. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* Aug 7-13 2004;364(9433):513-520.
324. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *Bjog.* Jan 2003;110(1):27-32.
325. Serenius F, Kallen K, Blennow M, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* May 1 2013;309(17):1810-1820.
326. Patel RM, Kandefor S, Walsh MC, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* Jan 22 2015;372(4):331-340.
327. Regev RH, Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation--double jeopardy? *Clinics in perinatology.* Sep 2004;31(3):453-473.
328. Gagliardi L, Rusconi F, Da Fre M, et al. Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatr Res.* Jun 2013;73(6):794-801.
329. Weisglas-Kuperus N, Hille ET, Duivenvoorden HJ, et al. Intelligence of very preterm or very low birthweight infants in young adulthood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* May 2009;94(3):F196-200.
330. Strauss RS. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* Feb 2 2000;283(5):625-632.
331. Livinec F, Ancel PY, Marret S, et al. Prenatal risk factors for cerebral palsy in very preterm singletons and twins. *Obstet Gynecol.* Jun 2005;105(6):1341-1347.
332. Lezine I, Brunet O. [Presentation of a French scale of tests for infants]. *Annales medico-psychologiques.* Apr 1950;108(1 4):499.
333. Brunet O. Brunet Lézine révisé Echelle de développement psychomoteur de la première enfance. 2001.
334. Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics.* Feb 2006;117(2):357-366.
335. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées  
HAS. 2007.
336. Gouyon JB, Ferdynus C, Quantin C. [Growth charts and intrauterine growth retardation]. *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie.* Sep 2013;20(9):1039-1045.

337. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG*. Aug 2001;108(8):830-834.
338. Mongelli M, Gardosi J. Reduction of false-positive diagnosis of fetal growth restriction by application of customized fetal growth standards. *Obstet Gynecol*. Nov 1996;88(5):844-848.
339. Larroque B, Samain H. [Epipage study: mortality of very premature infants and state of progress at follow up]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. Oct 2001;30(6 Suppl):S33-41.
340. Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. Apr 2008;121(4):e936-944.
341. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics*. Sep 2004;114(3):663-675.
342. De Groote I, Vanhaesebrouck P, Bruneel E, et al. Outcome at 3 years of age in a population-based cohort of extremely preterm infants. *Obstet Gynecol*. Oct 2007;110(4):855-864.
343. Brecht M, Wilkinson DJ. The outcome of treatment limitation discussions in newborns with brain injury. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Mar 2015;100(2):F155-160.
344. Dageville C, Betremieux P, Gold F, Simeoni U, Working Group on Ethical Issues in P. The French Society of Neonatology's proposals for neonatal end-of-life decision-making. *Neonatology*. 2011;100(2):206-214.
345. Padilla N, Falcon C, Sanz-Cortes M, et al. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain research*. Mar 25 2011;1382:98-108.
346. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. Jul 2004;56(1):132-138.
347. Padilla N, Junque C, Figueras F, et al. Differential vulnerability of gray matter and white matter to intrauterine growth restriction in preterm infants at 12 months corrected age. *Brain research*. Jan 30 2014;1545:1-11.
348. Landry SH, Miller-Loncar CL, Smith KE, Swank PR. The role of early parenting in children's development of executive processes. *Developmental neuropsychology*. 2002;21(1):15-41.
349. Foster-Cohen SH, Friesen MD, Champion PR, Woodward LJ. High prevalence/low severity language delay in preschool children born very preterm. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. Oct 2010;31(8):658-667.
350. Barre N, Morgan A, Doyle LW, Anderson PJ. Language abilities in children who were very preterm and/or very low birth weight: a meta-analysis. *J Pediatr*. May 2011;158(5):766-774 e761.
351. Reidy N, Morgan A, Thompson DK, Inder TE, Doyle LW, Anderson PJ. Impaired language abilities and white matter abnormalities in children born very preterm and/or very low birth weight. *J Pediatr*. Apr 2013;162(4):719-724.
352. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. May 2000;82(3):F208-214.
353. Hutton JL, Pharoah PO, Cooke RW, Stevenson RC. Differential effects of preterm birth and small gestational age on cognitive and motor development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Mar 1997;76(2):F75-81.
354. Da Fre M, Polo A, Di Lallo D, et al. Size at birth by gestational age and hospital mortality in very preterm infants: results of the area-based ACTION project. *Early human development*. Jan 2015;91(1):77-85.
355. Eryigit-Madzwamuse S, Wolke D. Attention problems in relation to gestational age at birth and smallness for gestational age. *Early human development*. Feb 2015;91(2):131-138.

356. Kallankari H, Kaukola T, Olsen P, Ojaniemi M, Hallman M. Very preterm birth and foetal growth restriction are associated with specific cognitive deficits in children attending mainstream school. *Acta Paediatr.* Jan 2015;104(1):84-90.
357. Soudee S, Vuillemin L, Alberti C, et al. Fetal growth restriction is worse than extreme prematurity for the developing lung. *Neonatology.* 2014;106(4):304-310.
358. van Dommelen P, Verkerk PH, van Straaten HL, Dutch Neonatal Intensive Care Unit Neonatal Hearing Screening Working G. Hearing loss by week of gestation and birth weight in very preterm neonates. *J Pediatr.* Apr 2015;166(4):840-843 e841.