



HAL
open science

Impact du parcours de soins des foetus en retard de croissance intra-utérin sur l'implémentation des recommandations en pratique clinique et sur le pronostic néonatal

Anthony Atallah

► To cite this version:

Anthony Atallah. Impact du parcours de soins des foetus en retard de croissance intra-utérin sur l'implémentation des recommandations en pratique clinique et sur le pronostic néonatal. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSE1015 . tel-03623576

HAL Id: tel-03623576

<https://theses.hal.science/tel-03623576>

Submitted on 29 Mar 2022

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

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



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 205
Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé

Soutenue publiquement le 21/01/2021, par :
Anthony ATALLAH

**Impact du parcours de soins des fœtus
en retard de croissance intra-utérin
sur l'implémentation des
recommandations en pratique clinique
et sur le pronostic néonatal**

Devant le jury composé de :

Madame le Dr Marine BUTIN - Maître de Conférence des Universités - Université Claude Bernard Lyon 1	Examineur
Madame le Pr Céline CHAULEUR - Professeure des Universités - Université Jean Monnet Saint Etienne	Rapporteur
Madame le Pr Muriel DORET-DION - Professeure des Universités - Université Claude Bernard Lyon1	Directrice de thèse
Monsieur le Pr Denis GALLOT - Professeur des universités - Université Clermont Auvergne	Président de CST - Examineur
Madame le Pr Géraldine GASCOIN - Professeure des Universités - Université d'Angers	Rapporteur
Monsieur le Pr Pascal GAUCHERAND - Professeur des universités - Université Claude Bernard Lyon1	Président du Jury - Lyon 1
Monsieur le Pr Vassilis TSATSARIS - Professeur des Universités - Université Paris Descartes	Rapporteur

Université Claude Bernard – LYON 1

Administrateur provisoire de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

Composition du jury

PRESIDENT DU JURY – Représentant de l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Monsieur le Professeur Pascal GAUCHERAND
Université Claude Bernard Lyon 1

MEMBRES DU JURY

Madame le Docteur Marine BUTIN
Université Claude Bernard Lyon 1
Examineur

Madame le Professeur Céline CHAULEUR
Université Jean Monnet Saint Etienne
Rapporteur

Madame le Professeur Muriel DORET-DION
Université Claude Bernard Lyon 1
Directrice de thèse

Monsieur le Professeur Denis GALLOT
Université Clermont Auvergne
Président de CSI - Examineur

Madame le Professeur Géraldine GASCOIN
Université d'Angers
Rapporteur

Monsieur le Professeur Vassilis TSATSARIS
Université Paris Descartes
Rapporteur

À la Directrice de thèse

Madame le **Professeur Muriel Doret-Dion**, vous m'avez confié ce travail et je vous en remercie. Vous m'avez partagé votre expertise méthodologique et votre maîtrise de la thématique, vous m'avez appris la persévérance, l'assiduité et la liberté d'initiative au cours de ces trois dernières années. Veuillez croire à l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au Président du jury

Monsieur le **Professeur Pascal Gaucherand**, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Vous avez été une réelle influence positive sur mon parcours professionnel et personnel. Vous ne mesurez pas l'ampleur de ma reconnaissance pour votre soutien depuis le début de mon parcours. Merci pour l'humanité, l'humilité et l'humour qui m'accompagneront désormais en toutes circonstances.

Au Président du Comité de Suivi Individuel de Thèse,

Monsieur le **Professeur Denis Gallot**, vous avez présidé l'ensemble des comités de suivi de thèse, vous m'avez partagé votre expertise sur la thématique de ces travaux. Je vous remercie pour votre très grande disponibilité et de votre considérable bienveillance. Vous me faites l'honneur de juger l'aboutissement de ces travaux.

Aux membres du Jury,

Madame le **Professeur Céline Chauleur**, vous avez accepté de rapporter ce travail. Merci pour vos remarques et pour le temps que vous consacrez à juger ces travaux. Veuillez croire à l'expression de mon profond respect.

Madame le **Professeur Géraldine Gascoin**, vous avez très rapidement accepté de juger ce travail au rang de rapporteur. Vous me faites l'honneur de soumettre ces travaux à votre expertise en réanimation néonatale. Veuillez croire à l'assurance de ma sincère considération.

Monsieur le **Professeur Vassilis Tsatsaris**, je suis heureux et honoré de vous compter parmi les membres de ce jury. Vous m'avez connu à la paillasse de la culture cellulaire, et m'avez permis de partager votre expertise et connaissances scientifiques sur les pathologies vasculaires placentaires. Je vous remercie pour la confiance, la bienveillance et le soutien que vous m'avez accordé. Veuillez croire à l'expression de ma sincère reconnaissance.

Madame le **Docteur Marine Butin**, vous m'avez accompagné depuis le balbutiement de cette thèse et j'ai pu profiter de vos nombreux conseils et encouragements ainsi que de votre expertise en réanimation néonatale. Je vous remercie pour votre soutien et votre coaching, et vous renouvelle ma joie et grande hâte de travailler en collaboration avec vos équipes à l'avenir. Soyez assurée de ma grande estime et de ma véritable amitié.

À **Bilitis,**

À **Capucine,**

À **Elisabeth,**

À **Eloïse,**

À **Marielle,**

J'ai laissé s'éteindre un peu le bruit qui m'a entouré ces 3 dernières années avant de venir vous parler un peu de tout mon cœur. Sans vous, sans cette main généreuse que vous avez tendue à mon quotidien débordant, rien de tout cela ne serait arrivé. Ce petit mot pour dire ce que vous avez été, et êtes toujours pour moi. Ce petit mot pour vous assurer que votre amitié et vos encouragements sont toujours vivants dans l'âme du petit écolier qui, malgré l'âge et le projet de départ au Canada, ne cessera d'être votre reconnaissant collègue, confrère et ami.

Sommaire

Introduction générale	Page 1
Matériel et Méthodes	Page 21

Chapitre 1 : Intra-uterine growth restriction: Underdiagnosed condition with non-optimal screening. (OPGREN 0 Study)

	Page 27
Abstract	Page 30
Introduction	Page 33
Materials and methods	Page 34
Results	Page 38
Discussion	Page 41
Table 1	Page 47
Table 2	Page 48
Table 3	Page 50
Table 4	Page 52
Table 5	Page 53

Supplément OPGREN 0 : Identification des facteurs de risques cliniques relatifs au défaut diagnostique des RCIU découverts à la naissance

Page 54

Chapitre 2 : Minimum evidence-based care in intrauterine growth-restricted fetuses and neonatal prognosis. (OPGREN 1 Study)

	Page 56
Abstract	Page 59
Introduction	Page 60
Materials and methods	Page 62
Results	Page 67
Discussion	Page 71
Table 1	Page 80
Table 2	Page 82
Table 3	Page 83
Table 4	Page 84
Table 5	Page 85
Table 6	Page 86

Chapitre 3 : Standardized healthcare pathway in intrauterine growth restriction and minimum evidence-based care. (OPGREN 2 Study)

	Page 87
Abstract	Page 89
Introduction	Page 90
Materials and methods	Page 90
Table 1	Page 90
Table 2	Page 92
Results	Page 93
Table 3	Page 93
Discussion	Page 94
Table 4	Page 94
Table 5	Page 95
Supplementary table 1	Page 97
Supplementary table 2	Page 98

Chapitre 4 : Évaluation de l'impact du parcours de soins des fœtus en retard de croissance intra utérin sur le pronostic néonatal à court terme **Page 99**

Résultats	Page 100
Tableau 1	Page 101
Tableau 2	Page 102
Tableau 3	Page 102
Discussion	Page 103

Chapitre 5 : Évaluation de l'impact du parcours de soins sur l'intervention obstétricale dans la prise en charge anténatale des fœtus petit pour l'âge gestationnel (IATROPAG Study) **Page 106**

Introduction	Page 109
Materials and methods	Page 111
Results	Page 114
Discussion	Page 116
Table 1	Page 124
Table 2	Page 125
Table 3	Page 126

Chapitre 6 : Quel avenir pour la prise en charge française du RCIU vasculaire après 24 semaines d'aménorrhée ? **Page 127**

Grade 1A – Prévention des complications de la prématurité	Page 127
Grade 1B – Population et terme optimal de naissance	Page 128
Grade C – Fréquence de la surveillance Doppler	Page 134
Grade 2A – Doppler du Ductus Venosus et de l'artère cérébrale moyenne	Page 136
Recommandations de bonnes pratiques	Page 140

Chapitre 7 : Discussion **Page 142**

OPGREN 0	Page 142
OPGREN 1	Page 144
OPGREN 2	Page 146
IATROPAG	Page 149
Synthèse	Page 151

Chapitre 8 Perspectives

OPGREN 3 : Évaluation de l'impact du parcours de soins des fœtus RCIU sur le pronostic néonatal à court terme – Étude observationnelle 2014-2020 **Page 152**

OPGREN 4 : Évaluation de l'impact du parcours de soins des fœtus RCIU sur le pronostic néonatal à court terme – Essai prospectif randomisé **Page 153**

Protocole PARCOURS : Identification de la prévalence des parcours de soins non optimaux des foetus en retard de croissance intra-utérin vasculaire nés au sein du réseau périnatal AURORE et identification des maillons défailants du parcours. Etude transversale multicentrique. **Page 154**

Abstract et résumé **Page 155**

Information générale **Page 160**

Justification scientifique **Page 166**

Objectif de la recherche **Page 167**

Critère d'éligibilité **Page 169**

Organisation générale **Page 170**

Contrôle et assurance qualité **Page 173**

Considération éthique **Page 173**

Conclusion **Page 176**

Références bibliographiques **Page 179**

Introduction

On entend généralement par "petit pour l'âge gestationnel" (PAG) un nourrisson dont le poids à la naissance est inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel d'une population de référence. [1,2] Cette définition du PAG inclue une proportion de bébés qui sont constitutionnellement petits mais en bonne santé. [3,4] Le retard de croissance intra utérin (RCIU) désigne généralement un fœtus qui n'a pas atteint son potentiel de croissance biologique en raison d'un dysfonctionnement placentaire. [5] Le RCIU recoupe largement le PAG, mais il est plus difficile à définir dans la pratique, car tous les nourrissons RCIU n'ont pas un poids de naissance inférieur au 10^e centile. [6–8] L'insuffisance placentaire est un facteur majeur de la physiopathologie des grossesses des RCIU et contribue à des issues périnatales défavorables. [9] Les nourrissons nés RCIU présentent des taux plus élevés de retard de développement neurologique, de mauvais résultats scolaires, d'obésité infantile et adulte, ainsi que de maladies métaboliques et cardiovasculaires. [10–15] L'insuffisance des soins relatifs au RCIU est majoritairement due à la faible prévalence du diagnostic prénatal de RCIU.[16,17] Les enfants RCIU identifiés avant la naissance, et qui bénéficient d'une surveillance adaptée, comprenant une naissance dans des conditions optimales, voient leur mortalité et/ou leur morbidité sévère divisée par quatre ou cinq.[18,19]

La prise en charge du RCIU concerne tous les professionnels de la périnatalité et nécessite une même compréhension des processus en cause et de leurs conséquences. Pourtant, sous les nombreux vocables qui désignent le fœtus de petit poids (RCIU, hypotrophie, fœtus menu...), se cachent des situations très différentes et parfois une perception discordante entre professionnels tenants du pré- et du postnatal. De fait, il est parfois difficile de s'accorder sur la nécessité de réaliser des explorations, sur la sévérité des risques et des conséquences liées à chaque situation, sur les décisions à prendre et sur l'information à apporter aux parents pour

éclairer ces décisions. Cependant, la pluridisciplinarité de la médecine périnatale nous impose de partager une même culture et une même connaissance entre différents praticiens. Ces recommandations répondent donc à de nombreux enjeux : parler un même langage en définissant précisément ce qu'est un RCIU, en comprendre les enjeux en termes de risques au cours de la vie fœtale, néonatale et à long terme et, enfin, en tirer des décisions consensuelles pour la prise en charge avant et après la naissance. [20]

Au sein de ce travail de thèse, seuls les RCIU issus de grossesses de singletons seront abordés. Le travail vise à investiguer l'implémentation des soins recommandés chez les RCIU en fonction de leur parcours de soins, à partir des recommandations nationales du collège des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). [21] Nous n'interrogerons pas l'intérêt des différents maillons du dépistage (techniques de dépistage, courbes de référence) ni l'intérêt des différents maillons de l'algorithme de prise en charge anténatal (Doppler, cardiotocographie, délai entre les échographies, courbes des index Doppler....). L'étude de l'implémentation des pratiques et l'évaluation du parcours de soins ne pourrait être envisagées sans une uniformisation des pratiques attendues selon des recommandations établies à un temps T et pour une population P.

Définition dynamique du RCIU

La définition du petit poids et du RCIU est conditionnée en grande partie par la courbe de référence de poids utilisée, qui permet de déterminer ce qu'est un poids normal à un âge gestationnel (AG) donné, et donc d'identifier le défaut de poids selon ce seuil. Dans la surveillance de la croissance, cette étape fondamentale de report d'une valeur de poids observée sur une courbe conditionne le dépistage du faible poids, et influence la gestion anténatale et périnatale en lien avec le diagnostic établi. L'analyse de la littérature témoigne de la difficulté à trouver une courbe idéale.[22] Elle montre aussi que l'utilisation de référentiels inadaptés expose à la méconnaissance d'un défaut de croissance comme à une iatrogénie obstétricale, responsable d'une morbidité obstétricale mais aussi néonatale. [20] L'adoption d'une courbe de croissance valide, sur la période allant du dépistage à la période postnatale, garantit une homogénéité d'interprétation de la croissance pendant la vie fœtale et la vie néonatale et assure une meilleure cohérence dans la prise en charge et l'information des couples. [23]

Le RCIU désigne un enfant dont le poids n'atteint pas une valeur escomptée compte tenu de son potentiel de croissance, ou un enfant dont le poids dévie de la trajectoire théorique attendue en raison d'un mécanisme pathologique. Cette dernière est une notion plus subjective et nécessite une interprétation qualitative. Elle s'appuie sur l'observation à partir de plusieurs mesures échographiques d'une cassure ou d'un arrêt de croissance (définition dynamique), et/ou fait référence à un faible poids associé à une altération du bien-être fœtal (anomalies du Doppler, oligoamnios).[24] Les fœtus de petit poids constituent un groupe hétérogène au sein duquel 50 à 70 % seraient des fœtus constitutionnellement petits en bonne santé, les autres étant d'authentiques retards de croissance. [25,26] À l'inverse, un fœtus

présentant une restriction de croissance tardive peut avoir un poids fœtal proche du 10^e percentile sans avoir été constitutionnelle petit (PAG). [27]

En France, le terme hypotrophie est éloigné du vocabulaire anglo-saxon, et est utilisé de manière hétérogène. À l'inverse, le terme de RCIU s'associe naturellement à la notion de restriction pathologique de la croissance. Le retard fait référence à une notion dynamique et est utilisé pour qualifier un état d'avancement insuffisant par rapport à une évolution attendue. [20] Il est donc approprié d'utiliser le terme RCIU pour désigner une trajectoire infléchie de la croissance fœtale aboutissant à un défaut de poids ou à l'apparition d'une altération du bien être fœtal. [28] Sinon le terme petit pour l'âge gestationnel (PAG) semble adapté, en lien avec un état fœtal rassurant et une trajectoire de croissance adaptée aboutissant à un poids conforme au poids théorique attendu selon la courbe de croissance. [5]

Problématique de dépistage des RCIU

La suspicion de fœtus PAG est liée à la mesure de paramètres échographiques (périmètre abdominal ou estimation de poids fœtal (EPF) inférieurs au 10^{ème} percentile). Cliniquement, les facteurs de risques de RCIU/PAG sont recherchés et la hauteur utérine est mesurée. En France, l'échographie réalisée entre 30 et 35 semaines d'aménorrhée a pour principal objectif de dépister les PAG/RCIU. Différentes modalités de dépistage et de diagnostic sont recommandés : la mesure de la hauteur utérine, la réalisation de biométries fœtales prises en compte à l'examen échographique (périmètre céphalique, périmètre abdominal, longueur fémorale). Les performances de ces modalités de dépistage et de diagnostic dépendent de leur variabilité, de leur reproductibilité et de leurs conditions d'utilisation.

1. Mesure de la hauteur utérine (HU)

La patiente est étendue, vessie vide, bras allongés le long du corps. L'extrémité d'un ruban centimétrique est maintenue sur le bord supérieur de la symphyse pubienne. Le ruban est guidé le long de la face antérieure de l'utérus, suivant son grand axe, jusqu'au niveau du fond. La main supérieure est placée verticalement au niveau du fond, le ruban est tenu entre index et majeur. Il n'y a pas de courbe de référence française ou européenne permettant d'interpréter la valeur mesurée par rapport à la valeur attendue de la hauteur utérine pour un âge gestationnel donné.

Alors que la valeur prédictive négative de la hauteur utérine est intéressante (95 %), sa valeur prédictive positive est médiocre (38 %) [28] et doit conduire à l'estimation du poids fœtal par échographie en cas de doute. Avec une spécificité fixée à 95 %, la sensibilité de l'échographie pour dépister les nouveau-nés de moins de 2500 g est significativement plus élevée que celle de la hauteur utérine seule (50,7 % versus 41,2 %, $p < 0,05$).

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande cependant la mesure mensuelle de la hauteur utérine à partir du 4^{ème} mois. [29] Le CNGOF affirme que la mesure de la HU peut contribuer à dépister les PAG/RCIU car un défaut de croissance peut apparaître entre les échographies de 22 et 32 semaines d'aménorrhée, ou après celle de 32 semaines d'aménorrhée. Une HU anormale justifie la réalisation d'une échographie de croissance fœtale, sous réserve qu'elle date de plus de 3 semaines de la précédente. [30]

2. Mesures échographiques

Les techniques pour l'obtention des plans de coupe sont bien codifiées, [31] elles ont été définies par le comité technique d'échographie (CTE). [32] Les résultats sont exprimés en percentile. De 18 à 39 semaines d'aménorrhée, les courbes recommandées sont celles modélisées à partir des données du Collège français d'échographie fœtale (CFEF) car elles représentent les seules courbes françaises multicentriques. [33] Plusieurs études ont comparé les différentes formules d'estimation de poids fœtal. [34–36] La formule de Hadlock convient à toutes les populations y compris les PAG et les fœtus macrosomes. Ainsi, selon le CNGOF, il convient d'utiliser de préférence la formule d'EPF de Hadlock à 3 paramètres ($\log_{10} \text{EPF} = 1,326 + 0,0107 \text{ PC} + 0,0438 \text{ PA} + 0,158 \text{ LF} + 0,00326 (\text{PA} \times \text{LF})$). [34] Elle a montré son intérêt pour les populations à bas ou haut risque de PAG/RCIU. [30]

L'examen des courbes ROC comparant les différents paramètres échographiques montre la supériorité du périmètre abdominal (PA) par rapport aux autres paramètres échographiques et l'absence de différence significative entre le PA et l'estimation de poids fœtal (EPF) dans les populations à bas risque. [37,38] Dans une population à haut risque, les études montrent une tendance non significative qui privilégie l'EPF au PA seul (OR 39,1 IC95% (29,9—52,8) versus OR 18,4 IC95% (9,8—34,3) respectivement). [39] Ainsi, le CNGOF recommande

l'utilisation du PA et de l'EPF pour dépister le PAG et RCIU dans une population à haut risque.

Il n'existe à ce jour pas d'étude randomisée permettant d'affirmer que l'échographie du troisième trimestre permet de réduire la morbi-mortalité périnatale des fœtus dépistés PAG au troisième trimestre. [40] L'enquête nationale périnatale de 2010 confirme cette notion puisque le diagnostic de PAG a été suspecté pour 21,7 % des enfants PAG, 33,0 % des enfants dont l'EPF < 3^{ème} percentile et 2,1 % des enfants non PAG. La performance de l'échographie est d'autant meilleure qu'elle est pratiquée à proximité de l'accouchement. [41,42] Cette précision semble remettre en question la date de l'échographie du 3e trimestre qui pourrait être proposée plus tardivement. Cependant, malgré le faible rendement de l'échographie du troisième trimestre et le taux de faux positifs attendus entre 3% et 10% pour un seuil de détection entre le 3e et 10e percentile, de nombreuses études interrogent quant aux conséquences d'un tel dépistage sur le taux de déclenchement et sur la iatrogénie obstétricale pour un bénéfice néonatal équivalent. [43]

Selon le CNGOF, le changement de percentile du PA ou de l'EPF entre deux examens devrait théoriquement permettre le diagnostic de RCIU si celui-ci est défini par un ralentissement de croissance in utero. Le différentiel entre le poids mesuré et attendu ne semble pas améliorer les modalités diagnostiques. [44–46] Il est recommandé d'utiliser l'EPF en dépistage dans un but de performance mais aussi d'homogénéisation des pratiques. L'utilisation de l'EPF est plus commune que celle des autres paramètres. Elle a l'avantage d'être un langage commun avec les pédiatres et de faciliter la communication avec les couples. [30]

Outils de surveillance anténatale selon le CNGOF

1. Le Doppler

La mesure Doppler s'intègre dans un examen échographique complet comprenant un bilan morphologique, biométrique et fonctionnel du fœtus.

a) *Doppler ombilical*

Plusieurs études montrent que même avec un Doppler ombilical normal, les RCIU gardent un surrisque de morbidité néonatale par rapport aux nouveau-nés de poids normal. [47,48] De plus, il est aujourd'hui démontré que le ralentissement de la vitesse de croissance précéderait les modifications vélocimétriques fœtales.[49] Le Doppler ombilical artériel a une valeur prédictive élevée sur la survenue d'une acidose dans une population à risque comme les RCIU. Le niveau de cette valeur prédictive permet de dépister une grande partie des RCIU à risque d'acidose avec un risque acceptable de faux positifs et très peu de faux négatifs. [50] Le retard de croissance intra-utérin précoce, par le biais de l'insuffisance placentaire évolutive est significativement associé à un Doppler ombilical anormal. Ce phénomène étant chronique, les altérations Doppler vont s'installer progressivement avec une réduction initiale de la diastole. L'évolution peut mener vers un flux hodiastolique nul (AEDV), voire vers un flux inversé de rétro-perfusion (REDV). En cas d'AEDV, l'adaptation physiologique fœtale correspond à une redistribution hémodynamique vers le cerveau fœtal, au dépend des organes périphériques. Ce phénomène est objectivé par une augmentation du flux hodiastolique dans les artères cérébrales (effet d'épargne cérébrale). [50]

Le CNGOF recommande l'utilisation du Doppler ombilical. Ce dernier ayant permis une amélioration de la santé des nouveau-nés dans une population à risque et notamment les RCIU. [21] Pour la surveillance anténatale, **le Doppler ombilical doit être l'outil de surveillance de première ligne pour les fœtus PAG et RCIU.**

b) Doppler cérébral

L'utilisation du Doppler cérébral s'adresse à une population sélectionnée à risque d'hypoxie fœtale avec un Doppler ombilical montrant des résistances élevées. Une mesure anormale est représentée par une augmentation de la composante diastolique. Celle-ci est interprétée comme une réponse vasomotrice physiologique à l'hypoxie fœtale. Ces mécanismes permettent un apport préférentiel de l'oxygène et des nutriments vers les organes vitaux compensant ainsi les ressources placentaires restreintes.

Malgré la bonne valeur prédictive positive du Doppler cérébral sur la survenue d'acidose néonatale dans les RCIU, aucun essai randomisé n'a évalué la place exacte de l'utilisation du Doppler cérébral dans la décision d'extraction fœtale. Les recommandations du CNGOF précise qu'il a été longuement considéré que la mesure du Doppler des artères cérébrales était réservée aux seuls RCIU avec Doppler ombilical altéré. Cependant plusieurs études ont montré que certains fœtus RCIU à Doppler ombilical normal associé à une vasodilatation cérébrale, étaient à risque de morbidité périnatale [51–54] et à risque d'altération du développement à 2 ans. [55] Ainsi, le CNGOF considère que la valeur prédictive élevée du Doppler des artères cérébrales sur la prédiction de la morbidité des RCIU permet de dépister une grande partie des fœtus à risque de complications périnatales, avec un taux de faux positifs acceptable et très peu de faux négatifs, et ce de manière plus pertinente qu'avec les mesures de l'artère ombilicale seule. Même s'il n'existe pas d'essai randomisé pour démontrer un éventuel bénéfice clinique, la valeur prédictive élevée de ce Doppler, par rapport à l'utilisation de l'artère ombilicale seule, permet de le proposer systématiquement aux fœtus suspects de RCIU. [21]

c) Doppler du canal d'Arantius

Bien que l'introduction du Doppler ombilical dans la surveillance du RCIU ait conduit à une diminution significative de la morbidité et de la mortalité périnatale, il est difficile d'évaluer le moment clef où le fœtus dépasse ses capacités d'adaptation pour manifester une décompensation due à l'hypoxie fœtale et à l'insuffisance placentaire sévère. [50] En situation normale la veine ombilicale transporte du sang oxygéné et des nutriments depuis le placenta jusqu'au fœtus. Soixante-quinze pour cent de ce contingent chemine vers le foie via le sinus porte. Le flux résiduel (25 %) du sang oxygéné passe vers la veine cave inférieure puis vers l'oreillette droite via le canal d'Arantius (DV). [56] Ainsi l'oreillette droite reçoit simultanément du sang mêlé, résultant d'un sang à haute et à faible teneur en oxygène provenant respectivement du canal d'Arantius et de la veine cave inférieure, des veines sus-hépatiques et du sinus coronaire.

Le spectre au niveau du DV est un spectre tri-phasique avec une onde S de systole initiale positive, suivie d'une onde D de diastole positive et d'une onde a correspondant à la télédiastole. Cette onde a est positive en situation normale. Alors que le profil d'écoulement sanguin en télédiastole dans le DV reflète le flux lors de la contraction auriculaire, toute anomalie de l'onde a serait en rapport une anomalie myocardique fœtale fonctionnelle. [21]

La proportion de fœtus porteurs de RCIU ayant cette détérioration ainsi que sa chronologie sont variables et dépendent de la gravité de l'altération placentaire, de l'âge gestationnel et de la coexistence de pathologies maternelles. De plus, le délai entre la survenue d'anomalies des Doppler artériels et veineux est difficilement prévisible. [57] Il est établi que la mortalité périnatale est élevée en cas d'anomalie de l'onde a au Doppler du DV avant 32 semaines d'aménorrhée. [58] Le CNGOF recommande l'utilisation du **Doppler du DV pour les grossesses avec RCIU dont l'accouchement est envisagé avant 32 semaines d'aménorrhée.** [50]

2. La cardiotocographie

L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) est considéré comme un des éléments essentiels de la surveillance d'un fœtus présentant un retard de croissance intra-utérin. L'objectif de l'utilisation du RCF est de s'assurer du bien-être fœtal en cas de RCF normal ou à l'inverse de tenter de détecter une altération du bien être foetal et de saisir le moment opportun à la naissance. Cet examen est à envisager dès qu'une extraction pour motif fœtal est envisageable. En France une extraction fœtale en vue d'une prise en charge néonatale est envisagée à partir de 24 semaines d'aménorrhée et d'un poids fœtal estimé supérieur ou égal à 500g. [50]

L'analyse conventionnelle ou visuelle du RCF est couramment utilisée notamment en raison de sa forte valeur prédictive négative quant au bien-être fœtal. Lorsque le rythme est normal le risque de décès in utero dans la semaine suivante est de l'ordre de 5 %. [59] Peu d'études ont évalué l'intérêt du RCF dans des populations de RCIU. Les populations évaluées présentaient des facteurs de risque tel qu'un diabète préconceptionnel, une prééclampsie précoce, ou une diminution des mouvements actifs. Alors que les études observationnelles montrent une corrélation entre des RCF pathologiques et des mauvaises issues périnatales dont le décès périnatal, [60–66] une étude randomisée a démontré l'intérêt de la variabilité du RCF dans la prédiction du décès périnatal et de l'admission en unité de soins intensifs. [67] Malgré l'importante variabilité entre observateurs de son analyse, **le RCF conventionnel est recommandé par le COGOF pour la surveillance des fœtus PAG/RCIU dès la satisfaction des critères de viabilité fœtale.** [50]

3. Quantité de liquide amniotique

L'échographie est une méthode indirecte et non invasive qui permet une évaluation de la quantité de liquide amniotique. Plusieurs méthodes échographiques sont utilisées pour évaluer la quantité de liquide amniotique. La méthode de Chamberlain et al. [68] permet de mesurer la profondeur (diamètre vertical) de la plus grande citerne (PGC) de liquide amniotique. Une PGC < 2 cm définit un oligoamnios. La méthode de Phelan et al. [69] implique de diviser l'utérus en quatre quadrants à partir de deux droites perpendiculaires au niveau de l'ombilic. Les quatre hauteurs verticales des citernes de liquide les plus profondes sont mesurées et additionnées pour le calcul de l'index amniotique. Un index < 5 cm définit un oligoamnios. Des études longitudinales prénatales ont montré qu'en cas de RCIU diagnostiqué avant 32 semaines d'aménorrhée, la quantité de liquide amniotique en lien avec la diurèse fœtale, diminue progressivement. [50] Alors que le lien entre oligoamnios et mauvais état néonatal n'est pas évident, **la Conférence Nationale de l'Echographie Obstétricale et Fœtale (CNEOF) recommande l'appréciation du volume du liquide amniotique en échographie de dépistage et/ou de diagnostic.** [70]

Construction du travail de thèse

Tous les ans en Europe, environ 400 000 grossesses sont compliquées d'un RCIU [71]. Cependant, le diagnostic anténatal paraît insuffisant en pratique clinique, ne permettant pas de reconnaître jusqu'à 75% des fœtus en retard de croissance [5]. McIntire *et al* ont montré que le risque de mortalité était dix fois plus élevé chez les enfants nés à terme avec un RCIU sévère dont le poids de naissance est inférieur au 3^{ème} percentile. Ces enfants avaient également un risque plus élevé de détresse respiratoire initiale, d'infections ou de complications digestives [72]. D'autres études rapportent un risque plus élevé de séquelles neurologiques comme la paralysie cérébrale ou l'infirmité motrice cérébrale [73]. Il semble donc indispensable de réduire la morbidité et la mortalité de cette population qui associe souvent les complications intrinsèques à l'affection initiale, à celles de la prématurité induite. [74,75]

Alors que la pathogénie du retard de croissance vasculaire semble s'articuler autour de l'insuffisance placentaire, il semble exister deux types de RCIU. Le RCIU précoce se manifestant avant 32 semaines d'aménorrhée, dont la gestion anténatale nécessite une surveillance hémodynamique placentaire rigoureuse en vue d'une prolongation bénéfique de la grossesse ou d'une décision d'extraction fœtale adaptée, et le RCIU tardif se manifestant après 32 semaines d'aménorrhée, proie d'une difficulté diagnostique manifeste, associé à une moins bonne tolérance des conditions d'hypoxie, dans un contexte de contractions utérines plus fréquentes et d'insuffisance placentaire rapide [76,77].

A ce jour, l'impact du diagnostic anténatal sur le pronostic néonatal n'est pas consensuel [78,79]. De plus, les modalités de surveillance des fœtus en RCIU, recommandées par les différentes sociétés savantes sont parfois discordantes [21,76,80]. A l'ère où l'utilisation des bonnes pratiques cliniques basées sur des preuves a démontré une amélioration considérable

de la survie néonatale sans morbidité sévère, les fœtus en RCIU étaient moins susceptibles de recevoir ces soins optimaux [81].

En effet, au-delà de l'équilibre obstétrical entre prématurité induite et hypoxie fœtale chronique, l'étude multicentrique internationale de Zeitlin et al dénonce l'insuffisance de l'evidence-based practice en médecine périnatale, notamment dans la population de RCIU prématurés. [81] L'étude de Zeitlin cherchait à évaluer l'implémentation de quatre soins basés sur des preuves aux nourrissons nés avant 32 semaines d'aménorrhée. L'étude observationnelle internationale prospective au sein de 19 régions de 11 pays européens couvrait 850 000 naissances annuelles. (EPICE) La population a compris 7336 nourrissons nés entre 24+0 et 31+6 semaines d'aménorrhée. Les quatre soins de l'evidence based medicine étaient : Naissance dans une maternité de type adapté aux besoins de soins néonataux, l'administration d'une cure complète de corticostéroïdes, la lutte systématique contre l'hypothermie (température à l'admission en réanimation néonatale $\geq 36^{\circ}\text{C}$) et l'utilisation de surfactant dans les deux heures suivant la naissance ou pression positive continue précoce des voies aériennes. Le critère de jugement répondait à la loi du tout ou rien. Seuls 58,3 % (n=4275) des nourrissons avaient reçu tous les soins recommandés. Les nourrissons en RCIU étaient plus susceptibles de ne pas bénéficier des soins optimaux, alors que ces soins étaient responsables d'une réduction significative de la morbimortalité au sein de cette population.

Les fœtus en RCIU étant moins susceptibles de recevoir les soins recommandés, il semblait pertinent d'évaluer une stratégie thérapeutique permettant d'améliorer l'implémentation des recommandations pour la pratique clinique, en vue de garantir des soins optimaux favorisant une amélioration du pronostic néonatal à court et long terme.

Selon la haute autorité de santé, l'amélioration de la qualité de la prise en charge clinique et thérapeutique passe par de bonnes pratiques professionnelles, et doit s'appuyer sur la promotion de parcours de soins qui comprennent, pour le patient, le juste enchaînement et au bon moment de ces différentes compétences professionnelles liées directement ou indirectement aux soins.

Le travail de thèse cherche à évaluer l'impact du parcours de soins des fœtus en RCIU sur l'implémentation de l'evidence-based practice selon les recommandations du CNGOF.

La validation d'un parcours de soins nécessite ainsi sur le plan méthodologique :

a) La description de la population concernée

Le travail préliminaire à l'évaluation de l'impact d'un parcours de soins sur l'état de santé des populations, nécessite la description de la population d'étude, des techniques diagnostiques de la condition étudiée et de l'évaluation de la sévérité par des moyens faciles, accessibles et reproductibles.

b) Définition des soins attendus au sein des parcours et évaluation de leur impact dans la pratique clinique

L'évaluation de l'impact clinique d'un parcours de soins sous-entend une uniformisation des soins recommandés selon des définitions claires, consensuelles et objectives. En effet, en cas de soins non uniformisés entre les différents parcours étudiés, l'effet mesuré pourra être conjointement celui du parcours de soins associé à celui des soins prodigués. L'évaluation du parcours nécessite au préalable l'uniformisation des soins attendus et l'évaluation de l'impact des soins sur la population concernée.

c) L'évaluation de la bonne implémentation des soins recommandés au sein du parcours en cours de validation

La faisabilité des actions thérapeutiques, de leurs enchainements, ainsi que la cohésion professionnelle à la démarche diagnostique et thérapeutique sont évalués grâce à la mesure de l'implémentation des soins uniformisés au sein des parcours de soins évalués.

d) Evaluer l'impact du parcours sur la santé des populations (pronostic de la population concernée)

e) Evaluer la iatrogénie du parcours sur la population des faux positifs

Afin de garantir une démarche de santé de qualité, comprenant une responsabilité éthique et une transparence médicale envers une population ciblée, il semble nécessaire d'évaluer la iatrogénie induite par ce parcours sur la population des faux positifs, concernée à tort par la stratégie thérapeutique.

Au sein de ce travail de thèse la population concernée est celle des fœtus en RCIU au cours de grossesse de singleton ayant bénéficié d'une datation précise et d'un suivi obstétrical.

L'uniformisation des soins a nécessité la sélection de soins minimaux requis à partir des recommandations pour la pratique clinique du CNGOF, publiées en Décembre 2013.

Soins minimaux requis (SMR) : une approche uniformisée

A partir des recommandations du CNGOF publiée en Décembre 2013, [50] nous avons sélectionné l'ensemble des soins minimaux attendus dans la prise en charge anténatale du RCIU. Ces SMR ne comprennent pas l'ensemble exhaustif des recommandations du CNGOF, n'interrogent pas la pertinence clinique des recommandations et ne discutent pas leurs niveaux de preuve. Ces soins minimaux requis comprennent l'ensemble minimal des maillons de l'algorithme de prise en charge des RCIU. En cas de non satisfaction de ces SMR, la prise en charge anténatale est donc considérée comme non optimale et faisant défaut à « l'evidence-based practice ».

Les SMR suivants, sélectionnés à partir des recommandations pour la pratique clinique du CNGOF, s'applique pour tous les fœtus diagnostiqués RCIU avec une biométrie <10^{ème} percentile ou une dynamique de croissance suspectée réduite.

- Une évaluation systématique du Doppler de l'artère ombilicale
- Une appréciation systématique du volume du liquide amniotique
- Une surveillance systématique du rythme cardiaque du fœtus par un enregistrement conventionnel du RCF. Les SMR n'ont pas compris la fréquence de surveillance par cardiotocographie conventionnelle. La fréquence cardiaque de base, la réactivité, la variabilité et la présence de décélérations sont mesurés pendant au moins 20 à 30 minutes. Toutes anomalies répétées du RCF doivent mener vers une extraction fœtale, dès la satisfaction des critères de viabilités fœtales.
- En cas de naissance envisagée avant 34 semaines d'aménorrhée, une administration complète de corticostéroïdes prénataux est attendue.

En cas de Doppler ombilical normal, un contrôle échographique est attendu toutes les 2 à 3 semaines, comprenant un contrôle du poids fœtal estimé et une mesure du Doppler ombilical.

En cas de Doppler ombilical anormal, les SMR ont compris une mesure systématique du Doppler de l'artère cérébrale moyenne et un contrôle hebdomadaire de la mesure. Concernant la recommandation relative à la mesure du Doppler de l'artère cérébrale moyenne, quel que soit l'aspect du Doppler ombilical, nous notons la grande hétérogénéité des populations d'études et des critères de jugement principaux ayant mené à cette recommandation. En effet, les études ayant mené à cette recommandation ont évalué le pronostic obstétrical et néonatal selon des critères composites obstétricaux et/ou néonataux hétérogènes, chez des fœtus à terme, évalués juste avant l'induction du travail. Les SMR ayant vocation à dicter le parcours de soins des fœtus RCIU, n'ont intentionnellement pas retenu cette mesure comme appartenant aux soins minimaux attendus.

En cas de Doppler ombilical anormale avec A / REDV et/ou vasodilatation cérébrale, les SMR comprenaient une mesure Doppler systématique du DV, si l'âge gestationnel était inférieur à 32 semaines et une répétition au moins hebdomadaire des mesures Doppler.

- En cas d'épargne cérébrale après 34 semaines : L'accouchement doit être envisagé avant l'apparition d'anomalies répétées du RCF. Cette recommandation n'est pas explicitement précisée dans les recommandations du CNGOF, cependant elle indique que la surveillance anténatale a failli à l'identification des signaux de décompensation fœtale, et est par conséquent non-optimale.

- En cas de Doppler DV anormale : l'extraction du fœtus doit être envisagée dans les 48 heures.

Le mode de naissance n'a pas été inclus dans les soins minimums compte tenu du caractère multifactoriel des décisions de naissance. Cependant, lorsqu'une césarienne est pratiquée avant travail dans des conditions d'urgence ou d'extrême urgence (code orange ou rouge), les soins minimums ont été considérés comme insatisfaisants (à l'exclusion du décollement placentaire imprévisible). Cette condition de naissance a été considérée comme un échec dans l'identification du moment approprié pour envisager une naissance.

Conformément à la démarche méthodologique décrite dans la validation d'un parcours de soins, ce travail de thèse présente quatre études épidémiologiques (les 3 études OPGREN et l'étude IATROPAG*).

*OPGREN: OPTimal care in Growth REstricted Neonates

*IATROPAG: IATROgénie dans la population des PAG

Description de la population

- L'étude **OPGREN 0**, en revue depuis Octobre 2020 dans *Journal of Perinatology*, évalue la prévalence du diagnostic anténatal de RCIU au sein de la population exhaustive des fœtus en RCIU de l'hôpital Femme Mère Enfant, avant et après la publication des recommandations du CNGOF, explorant les failles d'un dépistage sous-optimal en cas de défaut diagnostic.

Evaluation de l'impact des soins uniformisés sur la santé des populations

- L'étude **OPGREN 1**, en revue depuis Juillet 2020 à *Archives of Gynecology and Obstetrics*, évalue l'impact des soins minimaux requis, élaborés à partir des recommandations de bonne pratique clinique du collège national des gynécologues et obstétriciens français, publiées en Décembre 2013 [50], sur le pronostic néonatal des fœtus en RCIU nés après 24 semaines d'aménorrhée à l'hôpital Femme Mère Enfant, entre 2011 et 2017.

Evaluation de l'implémentation des soins

- L'étude **OPGREN 2**, acceptée en Novembre 2020 dans *Journal of Obstetrics Gynecology and Human Reproduction*, mesure l'impact d'un parcours de soins standardisé par rapport à celui d'un parcours classique sur le taux de soins minimaux requis reçus en anténatal à l'hôpital Femme Mère Enfant, entre 2015 et 2017.

Mesure de la iatrogénie chez les faux positifs

- L'étude **IATROPAG**, en revue depuis Octobre 2020 dans *Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie*, évalue la iatrogénie obstétricale du parcours standardisé par rapport à celle du parcours classique chez les fœtus petits pour l'âge gestationnel (Poids < 10^{ème} percentile mais non RCIU) nés après 24 semaines d'aménorrhée à l'hôpital Femme Mère Enfant, entre 2015 et 2017.

Matériel et Méthodes

1. Objectif du travail et Parcours de soins

L'objectif principal du travail est d'évaluer l'impact d'un parcours de soins de périnatalité validé, destiné aux fœtus en retard de croissance intra utérin vasculaire sur l'implémentation des recommandations pour la pratique clinique (RPC) relatives au retard de croissance intra utérin, publiées dans le Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction en Décembre 2013. L'objectif secondaire de ce travail est d'évaluer l'impact du parcours de soins de périnatalité sur le pronostic néonatal des fœtus nés en retard de croissance intra-utérin.

Après le diagnostic, les patients dont les fœtus ont bénéficié d'une estimation de poids < 10^{ème} percentile ont été : 1) soit suivis dans un parcours traditionnel, 2) soit au sein d'un parcours standardisé de soins (Parcours RCIU).

Le choix du parcours a été laissé au praticien en fonction de ses habitudes, de sa capacité à gérer la situation et de ses contraintes organisationnelles professionnelles. **Aucun critère antérieur à la sélection, n'est requis pour l'inclusion dans chaque parcours.**

Le parcours de soins traditionnel comprenait les examens échographiques prévus par le praticien dans la pratique obstétricale habituelle, un examen obstétrical mensuel général, et toute intervention médicale (clinique, échographique ou analytique) supplémentaire prescrite par le praticien. Le parcours traditionnel correspond au parcours de soins hospitalier intrinsèque à la structure hospitalière étudiée et aux habitudes managériales, organisationnelles et cliniques déployées pour la gestion du retard de croissance intra utérin.

Le parcours standardisé appelé "parcours RCIU" a été créé en avril 2014 dans notre centre. Le parcours RCIU est un service clinique associé au service d'hospitalisation des grossesses à haut risque, géré par des médecins séniors et des sages-femmes, où les soins courants sont

dispensés en consultation externe. Il comprend la confirmation du diagnostic de petit poids foetal (PAG/RCIU), une évaluation Doppler systématique, une surveillance hebdomadaire systématique du rythme cardiaque foetal (RCF), et enfin une analyse globale par un médecin sénior dont le rôle est de déterminer les modalités de gestion et la suite de la surveillance.

Les patientes sont assignées à chaque filière de parcours juste après le diagnostic de petit poids foetal. Si nécessaire, des évaluations étiologiques sont également renseignées sur les prélèvements de sang et d'urine lors des consultations. Si le contrôle de croissance foetal s'avère satisfaisant à l'issue des examens initialement prévus, la patiente réintègre son suivi obstétrical hors-parcours. Si le diagnostic est maintenu et après évaluation de la gravité clinique et échographique, la patiente est hospitalisée ou reconvoquée en consultation, au sein du parcours initialement engagé pour la suite de la prise en charge.

2. Axe d'étude et encadrement scientifique

Le travail présenté s'intègre dans un projet de thèse de sciences au sein du laboratoire de santé publique *Health Services and Performance Research (HESPER)* composé d'une équipe de recherche interdisciplinaire s'intéressant à 2 axes de recherche :

→ **Axe 1 : La performance de l'offre de soins** - Mesurer et améliorer la sécurité et la performance des soins. L'axe 1 s'intéresse à l'analyse des déterminants individuels et collectifs de la performance ainsi qu'aux méthodes de recherche interventionnelle pour mesurer l'impact des actions mises en place.

→ **Axe 2 : Le patient/ L'utilisateur - Mesurer et améliorer la sécurité et la performance du parcours du patient / de l'utilisateur.** L'axe 2 s'intéresse à l'analyse des déterminants de rupture du parcours et au développement et évaluation des méthodes d'engagement et d'adhésion des patients aux différents parcours.

La thèse s'intègre dans le travail de l'équipe d'Accueil **EA 7425** autour de la performance de l'offre de soins selon l'axe 1.

Le travail présenté est effectué sous la direction du Pr Muriel DORET-DION (HDR). Le travail méthodologique autour de l'évaluation du parcours de soins a été construit en collaboration avec le Dr Sandrine TOUZET, médecin de santé publique et titulaire d'un doctorat en épidémiologie et le Dr Julie HAESEBAERT, médecin de santé publique, titulaire d'un doctorat en santé publique et recherche sur les services de santé. L'objectif de la collaboration est d'identifier les interventions capables de faire évoluer les pratiques individuelles et collectives, et de démontrer la validité d'une organisation de soins.

Le travail de thèse a débuté en Novembre 2017, comprenant une activité de recherche exclusive pendant 1 an. Le travail s'est achevé en Novembre 2020 après 2 ans d'activité de recherche associée à une activité de Chef de Clinique des universités de Lyon - Assistant hospitalier des Hospices Civils de Lyon.

Entre Novembre 2019 et Septembre 2020, les résultats et les perspectives ont été discutés au sein du Réseau d'Epidémiologie Clinique International Francophone, dont l'objectif est de favoriser l'émergence des concepts de l'épidémiologie clinique par des méthodes quantitatives et qualitatives.

3) Démarches réglementaires et Éthiques

Toutes les procédures effectuées dans le cadre de ce travail, impliquant la personne humaine, étaient conformes aux normes éthiques du comité de recherche institutionnel et national, ainsi qu'à la déclaration d'Helsinki de 1964 et à ses amendements ultérieurs ou à des normes éthiques comparables. L'approbation éthique a été donnée par le comité d'éthique des Hospices Civils de Lyon, Pr Jean François GUERIN (n°20-90). Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-004) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par

décision du 5 janvier 2006 et modifiée le 21 juillet 2016. Les Hospices Civils de Lyon, promoteur de l'étude, ont signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

4) Définition des variables – Construction du CRF

L'approche méthodologique définie pour la validation du parcours de soins a permis de définir les variables cibles du recueil de données et la construction du Case Report Form (CRF) destiné à recueillir toutes les informations requises par le protocole de recherche. Le CRF respecte l'ordre logique du recueil de données au cours du suivi selon le parcours du patient et s'organise en module selon les caractéristiques maternelles, les modalités de dépistage avant l'inclusion, les modalités de déroulement du suivi, les modalités de naissance, les caractéristiques pédiatriques néonatales jusqu'à sortie d'hospitalisation.

L'ensemble des données figure au sein d'un seul et unique recueil informatisé centralisé.

A partir des registres de naissances entre 2011 et 2017, nous avons sélectionné l'ensemble des nouveau-nés présentant un poids de naissance < 10^{ème} percentile selon les courbes AUDIPOG adaptées à l'âge gestationnel et au sexe fœtal (*Mamelle et al.*). Au total 2852 dossiers médicaux, issus de la population des patientes ayant accouché entre le 01/01/2011 et le 31/12/2017, ont été examinés individuellement et intégralement pour le recueil des variables des différentes études menées.

Les **données individuelles** ont été extraites manuellement à partir de 3 sources d'information médicale :

- Dossier clinique informatisé « *Cristalnet* » pour le dossier obstétrical
- Dossier échographique informatisé « Top Echo » pour le dossier échographique
- Dossier pédiatrique informatisé « ICCA » (Philips®, Suresne, France) et compte rendu d'hospitalisation en néonatalogie pour le dossier pédiatrique.

Les caractéristiques maternelles ont compris les données cliniques, les antécédents médico-chirurgicaux, les antécédents obstétricaux, les pathologies obstétricales de la grossesse en cours, le terme de naissance, les modalités de naissance, les données biométriques et biochimiques pédiatriques.

5) Modalité d'extraction de données

Les recommandations du CNGOF étant publié en Décembre 2013, nous avons considéré l'année 2014 comme une année de transition des pratiques. Le recueil ayant débuté en Novembre 2017, et afin de garantir une symétrie chronologique avant et après la publication des RPC, centrée sur leur publication, la population globale d'étude a été recueillie entre 2011 et 2017.

a) Etude OPGREN 0 : *Description de la population d'étude*

Pour l'étude OPGREN 0 mesurant la prévalence du diagnostic anténatal dans la population de fœtus RCIU, nous avons recueilli l'âge gestationnel au diagnostic, les modalités de dépistage clinique (mesure de la hauteur utérine, interprétation des mesures, gestion des résultats) et échographiques (indication, résultats, interprétation des mesures, report des mesures sur les courbes, contenu des comptes rendus, gestion des résultats...).

b) Etude OPGREN 1 : *Uniformisation des soins attendus au sein des parcours et évaluation de leur impact dans la pratique clinique*

Pour l'étude OPGREN 1 mesurant l'impact des SMR sur le pronostic néonatal, nous avons recueilli manuellement les données échographiques et cliniques définies par les SMR pour toutes consultations et échographies réalisées au cours du suivi obstétrical. Le recueil a compris le contenu des rencontres médicales, le délai entre les examens, les examens

prescrits, l'interprétation des examens réalisés et les décisions prononcées à l'issue de chaque rencontre.

Sur le plan pédiatrique, nous avons recueilli manuellement le score d'Apgar évalué en salle de naissance, les transferts en néonatalogie, ainsi que l'ensemble des variables constituant le critère composite néonatal défini dans OPGREN 1 pour les RCIU précoces et tardifs.

c) *Etude OPGREN 2 : Evaluation de l'implémentation des soins recommandés au sein du parcours en cours de validation*

Pour l'étude OPGREN 2 mesurant la prévalence des SMR dans la gestion des RCIU dans un parcours standardisé par rapport à un parcours de soins traditionnel classique, nous avons recueilli le type de parcours de soins engagé pour le suivi de la grossesse. A noter que le recueil des SMR s'est effectué en aveugle du type de parcours de soins engagé pour chaque patiente de l'étude.

d) *Evaluation de l'impact du parcours sur la santé des populations (pronostic de la population concernée)*

Cet objectif a nécessité l'utilisation des données obstétricales extraites pour OPGREN 2 avec les données néonatales extraites pour OPGREN 1.

e) *Etude IATROPAG : Evaluer la iatrogénie du parcours sur la population des faux positifs*

A partir de la population totale, nous avons exploité les données relatives à tous les nouveau-nés sélectionnés mais non RCIU, définis comme des nouveau-nés PAG et avons évalué les modalités de naissance dans le but d'évaluer le taux d'intervention obstétricale ainsi que les données du pronostic néonatal jusqu'à la sortie d'hospitalisation selon le critère de jugement défini dans l'étude IATROPAG.

Chapitre 1 : Intra-uterine growth restriction: Underdiagnosed condition with non-optimal screening (OPGREN 0 Study)

Le retard de croissance intra utérin (RCIU) est l'incapacité pathologique d'un fœtus à atteindre son potentiel génétique et biologique de croissance. [82] Le diagnostic prénatal du RCIU est un défi majeur pour l'obstétrique moderne, étant donné l'association entre cette condition fœtale et une forte morbidité et mortalité périnatales. [83-84] Au cours de la dernière décennie, il a été démontré une augmentation significative du risque d'issue néonatale défavorable chez les fœtus dont le poids de naissance est inférieur au 3^{ème} percentile pour l'âge gestationnel, [85] ainsi qu'un taux élevé de morbidité neurologique, cardiovasculaire et infectieuse. [86]

Le diagnostic anténatal des RCIU permet de garantir un équilibre entre surveillance rapprochée et identification du moment adapté pour l'extraction fœtale, [87,88] réduisant jusqu'à quatre fois le risque d'issues périnatales défavorables. [89] Même si de nombreuses études ont démontré la faible sensibilité des méthodes de dépistage recommandées [90], très peu d'études ont évalué la bonne utilisation de ces méthodes dans la pratique quotidienne. Si une récente méta-analyse a démontré que l'utilisation de la hauteur utérine (HU) ne convient pas au dépistage du RCIU [90], la technique reste recommandée en pratique clinique par de nombreuses sociétés savantes [91].

Comme les outils de dépistage se sont avérés peu performant dans le diagnostic du RCIU, [92] de nouveaux outils de dépistage ont été développés en utilisant des biomarqueurs sériques et des évaluations Doppler au cours des différents trimestres de la grossesse. [93,94] L'utilisation de ces biomarqueurs n'est pas indiquée en pratique courante.

Bien que les performances prédictives de la HU et de l'échographie soient limitées [95], nous émettons l'hypothèse qu'un mésusage clinique de ces techniques semble être le réel facteur limitant du dépistage prénatal des RCIU, responsable d'une telle faible performance

diagnostique. Dans ce cas, la technique de dépistage ne doit pas être considéré comme défectueuse ou inefficace, mais non-optimale. L'objectif primaire de OPGREN 0 est d'identifier la prévalence du diagnostic des RCIU au sein de la population des RCIU de l'hôpital Femme Mère Enfant entre 2011 et 2017. L'objectif secondaire est d'une part, d'étudier l'impact des recommandations pour la pratique clinique publiées en 2013 sur la prévalence de diagnostic des RCIU, et d'autre part, d'évaluer la prévalence de dépistage non optimal dans la population des fœtus RCIU non diagnostiqués en anténatal.

Intra-uterine growth restriction: Underdiagnosed condition with non-optimal screening (OPGREN 0 Study)

Anthony Atallah^{1,2}, Marine Butin^{3,4}, Stéphanie Moret¹, Olivier Claris^{3,5}, Mona Massoud¹, Pascal Gaucherand^{1,2}, Muriel Doret-Dion^{1,2}

Article en revue depuis Septembre 2020 dans *Journal of Perinatology*

Keywords:

Growth restriction
Evidence based care
Antenatal management
Ultrasound screening
Symphysis-fundal height
Fetal growth restriction
Prenatal care

Abstract:

Background: Fetal Growth restriction (FGR) is the pathological failure of a fetus to reach its biologically determined growth potential. Detection of FGR fetuses is a universally agreed key objective of antenatal care. Antenatal detection of FGR has undeniable benefits, juggling between intensive fetal surveillance and optimized timing of delivery; it reduces adverse perinatal outcomes by up to four-fold. However, FGR is still widely underdiagnosed. We aimed to identify the prevalence of FGR diagnosis in our wards and study the impact of the 2013 published French guidelines on the detection rate of FGR. The secondary objective aimed to highlight the factors of suboptimal screening in the population of non-diagnosed FGR fetuses and emphasize the screening method that led to antenatal diagnosis of FGR.

Materials and Methods: We conducted a retrospective study at a single tertiary maternity center in Lyon-France, the Femme Mère Enfant Hospital, including the exhaustive population of FGR born after 24+0 weeks of gestation from January 1st, 2011 to December 31, 2017. FGR was defined in accordance with the neonatal and antenatal consensus-based definitions for early and late FGR in absence of congenital anomalies. For all FGR fetuses, we compared the antenatal detection rate of FGR during 2011-2013 to 2015-2017, since the French guidelines were published in December 2013. When FGR fetuses underwent an antenatal diagnosis of FGR, we retrospectively collected the characteristics that led to the diagnosis. When fetuses were not diagnosed as FGR, we retrospectively reviewed the implementation of the recommended screening method, enabling to evaluate whether screening was optimal or not. Statistical significance was regarded as a p-value <0,05.

Results: Over the seven-year period, and among 31 052 newborns, 1 020 (3,3%) infants were identified as FGR and met the inclusion criteria. The detection rate of FGR was similar before and after publication of the French Guidelines related to FGR in 2013. Indeed, 50,8% (201/395) FGR were diagnosed between 2011-2013 versus 52,6% (245/465) between 2015-

2017 ($p=0,59$). In the population of non-diagnosed FGR infants, screening was suboptimal in 80%. Symphysis-fundal height (SFH) was not measured in 10,7%, with no difference before and after 2014 (7,3% versus 11,8% $p=0,11$). Ultrasound examination for fetal biometry had not been prescribed in spite of abnormal SFH in 47,7% of undiagnosed FGR infants. Diagnosis has been missed in 11,5% of infants because of misinterpretation of the estimated fetal weight's centile.

Conclusion: FGR is widely underdiagnosed. However, the limited performances can partially be explained by the regular misuse of screening method in clinical practice. Clearly staff training for the use of SFH should be considered, providing local or international reference charts. Despite the systematic third trimester ultrasound screening, the detection rate of FGR was similar to the one reported in the medical literature. The timing of routine third trimester ultrasound in low-risk women may be rethought.

Intra-uterine growth restriction: Underdiagnosed condition with non-optimal screening (OPGREN 0 Study)

1. Introduction

Fetal Growth restriction (FGR) is the pathological failure of a fetus to reach its biologically determined growth potential [1]. Antenatal detection of FGR is a critical challenge of maternity care, given its significant risk of perinatal morbidity and mortality [2][3]. For the last decade, publications emphasized a seven-fold increase in adverse neonatal outcome in fetuses with birthweight < 3rd centile for gestational age [4] associated with a high rate of neurological, cardiovascular and infectious morbidity [5].

Detection of FGR fetuses is a universally agreed key objective of antenatal care [6]. Antenatal detection of FGR has undeniable benefits, juggling between intensive fetal surveillance and optimized timing of delivery [7], it reduces adverse perinatal outcomes by up to four fold [8]. Even though numerous studies have demonstrated the poor sensitivity of the recommended screening methods [9], very few studies evaluated the proper use of these methods in daily practice. While a recent meta-analysis has demonstrated that symphysis-fundal height (SFH) is unsuitable for primary screening of low birthweight [9], the technique remains recommended in clinical practice by learned societies (France, United Kingdom, Ireland, Canada, New Zealand and United States), leading to ultrasound examination if abnormal [10]. At present, no gold standard for the diagnosis of FGR exists. The ultrasound definition of FGR is usually defined by the statistical deviation of the fetal weight from a population-based reference with a threshold at the 10th centile [11]. This threshold is considered better as indicative of small-for-gestational-age fetuses [12]. In addition to biometric features, several parameters have been reported to distinguish FGR from small-for-gestational-age fetuses and may improve the detection rate of FGR and its complications [13]. The parameters include sequential ultrasound measurements focusing on the fetal growth velocity, hemodynamic

studies of the fetoplacental circulation and serum biomarkers [11]. Since contingent third-trimester screening was proved equivalent to routine third-trimester ultrasound scanning in predicting late-onset growth restriction [14], new screening tools have been developed using serum biomarkers and Doppler assessments during the first and second trimester of pregnancy [15][16].

Although, despite the limited predictive performance of SFH and ultrasound biometry [17], we believe that human error appears to be the main problem in prenatal FGR screening which is responsible for such an under-diagnosed condition. In this case, the screening method should not be considered as flawed or inefficient, but non-optimal. We aimed to identify the prevalence of FGR diagnosis in our wards and to study the impact of the 2013 published French guidelines on the detection rate of FGR. The secondary objective of the study aimed to highlight the rate of non-optimal screening in the population of undiagnosed FGR fetuses and emphasize the screening method that led to the diagnosis in the prenatally diagnosed FGR.

2. Materials and Methods

Study population

We conducted a retrospective study at a single tertiary maternity center in Lyon-France, the Femme Mère Enfant Hospital, including the exhaustive population of FGR born after 24 weeks of gestation. Data was collected over a seven-year period, from January 1st, 2011 to December 31, 2017. FGR was defined in accordance with the neonatal definition of FGR [18] and the consensus-based definition for early and late FGR in absence of congenital anomalies [11]: 1) birthweight <3rd centile for gestation and gender, using French AUDIPOG population birthweight centiles for singleton infants [18], or 2) Estimated Fetal Weight (EFW) <10th centile on local charts (AUDIPOG[19] before 2014, and CFEF[20] after 2014) combined with umbilical artery pulsatility index (UA-PI) >95th centile or EFW crossing centiles (>2 quartiles). Hadlock three parameters formula was used during the study to estimate the fetal weight. [20]

Multiple pregnancies and congenital fetal anomalies (malformations, chromosomal or metabolic disorders) were excluded. Women with no first trimester ultrasound were excluded to ensure all had an accurately dated pregnancy.

We created among the selected population, two separate groups: on the one hand, the fetuses diagnosed as FGR during the antenatal period, and on the other hand, the fetuses non-diagnosed as FGR during the antenatal period. As the French guidelines for clinical practice related to FGR were published in December 2013 [12], and in order to evaluate the impact of guidelines on antenatal detection of FGR, we intentionally excluded for statistical analysis fetuses born in 2014, considering this year as a transition in practices. Thus, we compared the antenatal detection of FGR during 2011-2013 to 2015-2017.

Data source

Individual medical records were used to obtain medical, obstetric and antenatal history and to collect data of each healthcare pathway. Information about antenatal appointments and ultrasound reports were obtained from the clinical patient folder, recording all clinical investigations.

Baseline characteristics and risk factor for FGR on history

Baseline characteristics assessed included maternal age, body mass index (BMI), parity, and gestational age at delivery. Known risk factors for FGR were documented, including previous SGA/FGR infants, previous gestationnal hypertensive disorder or preeclampsia or previous stillbirth. Medical conditions were recorded including essential hypertension, pre-existing diabetes mellitus, autoimmune disease (systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome), thrombophilia, chronic nephropathy and smoking use during pregnancy.

Subgroup analysis

For all non-diagnosed FGR, screening was considered non-optimal when SFH or ultrasound examination did not lead to the diagnosis of FGR, in spite of an abnormal result in the considered screening tool. We collected the last three SFH measurements prior to birth, and prior to 41 weeks of gestation. SFH measurement was expected in routine consultation. We considered a non-optimal screening when SFH had not been measured, had not significantly been interpreted according to gestational age or had remained static during consecutive planned consultations. The former was defined as a SFH of at least 4 centimeters less than the current gestational age before 32 weeks, the latter as decrease, no growth in SFH, or increase of less than 2 centimeters, with at least a three week gap between the visits.

We assessed every ultrasound examinations, and expected each examination to include ultrasound estimations of fetal weight and abdominal circumference, with notification of each parameter's centile. Ultrasound screening was considered non-optimal when examination did not clinically interpret the noted estimation of fetal weight or misinterpreted the EFW's centile.

We considered that EFW ought to be evaluated at emergency room visit in case of occasional fetal heart rate anomalies, symptoms of early or late-onset preeclampsia, or reduction/cessation of fetal movements, specially if the latest scan was prior to 3 weeks before the visit.

For all diagnosed FGR, we notified the clinical context in which the ultrasound examination had been underwent. Indications included abnormal SFH, routine second or third-trimester scans, abnormal PAPP-A at Down's syndrome screening and systematic monthly ultrasound in case of personal medical or obstetrical history.

Statistical analysis

Means, medians or percentages of the total were used to describe outcomes of interest. Chi-squared test and Fisher's test were used for analysis of categorical variables, and the unpaired Student's t-test for analysis of continuous variables that approximated a normal distribution. Statistical significance was regarded as a p-value $<0,05$. Statistical analysis was performed using SAS Version 9.4 (SAS Institute Cary, NC)

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and the national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Ethical

approval was given by the Ethics committee of Hospices Civils de Lyon, Pr Jean François GUERIN (n° 20-90). Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

3. Results

Over the seven-year period, and among 31 052 newborns, 1 020 (3,3%) infants were identified as FGR with the inclusion criteria. All infants were born in our center, but originally came from 23 different maternity centers. Of these, none was lost to follow-up.

During the study period, 515/1020 FGR were diagnosed during the antenatal period (50,8%), of which 317/515 (61,5%) early-onset FGR.

Between 2011-2013 and 2015-2017, no statistical difference was found in the detection rate of infants with FGR. Over 395 growth-restricted infants born between 2011 and 2013, 201/395 were prenatally diagnosed (50,8%), of which 131/201 (65,1%) early-onset FGR. Over 194/395 (49,2%) undiagnosed-FGR infants, 189/194 (97,4%) infants were late-onset FGR.

Between 2015-2017, over 465 growth-restricted infants, 245/495 were prenatally diagnosed (52,6%), of which 146/245 (59,5%) early-onset FGR. Over 220/495 (47,4%) undiagnosed-FGR infants, 217/220 (98,6%) infants were late-onset FGR. The detection rate of FGR was similar before and after publication of the French Guidelines related to FGR. (50,8% versus 52,6% $p=0,59$) (Table 1).

Table 2 and 3 describes both diagnosed and undiagnosed FGR populations during the antenatal period between 2011-2013 and 2015-2017.

In prenatally diagnosed-FGR (Table2): Parity, smoking, gestational age at delivery, and body mass index were not statistically different in the diagnosed-FGR between 2011-2013 and 2015-2017. No difference was found concerning chronic personal medical history in women, except for the history of antiphospholipid syndrome (APS). Indeed mothers with APS were more likely to be diagnosed with FGR between 2015-2017 when compared to 2011-2013

(12/245 (4,8%) versus 2/201 (1%) respectively $p=0,02$). Moreover, no statistical difference was found concerning fetal characteristics in FGR-diagnosed groups. Pregnancies were insignificantly different concerning obstetrical events (premature rupture of membrane, preeclampsia, premature labor...).

In prenatally undiagnosed-FGR (Table 3): Parity, smoking, gestational age at delivery, and body mass index were not statistically different in the undiagnosed-FGR between 2011-2013 and 2015-2017. No difference was found concerning chronic personal medical history in women, except for the history of chronic essential hypertension. Indeed mothers with essential hypertension were less likely to be diagnosed with FGR between 2011-2013 when compared to 2015-2017 (6/194 (3,1%) versus 0/220 respectively $p=0,01$). Moreover, no statistical difference was found concerning fetal characteristics in undiagnosed-FGR groups. Regarding obstetrical events, women with preeclampsia were less likely undiagnosed with FGR between 2015-2017 when compared to 2011-2013 (5/220 (2,2%) versus 16/194 (8,2%) respectively $p<0,001$).

Screening was non-optimal in 86% of undiagnosed FGR infants. Indeed, SFH was not measured in 10,7% (54/505), with no difference before and after 2014 (14/194; 7,3% versus 26/220; 11,8% $p=0,11$). Ultrasound examination for fetal biometry has not been prescribed in spite of abnormal SFH in 47,7% (241/505) of undiagnosed FGR infants (102/194; 52,5% versus 97/220; 44% $p=0,08$ between 2011-2013 and between 2015-2017 respectively). Diagnosis has been missed in 11,5% (58/505%) of infants because of misinterpretation of EFW's centile (20/194; 10,3% versus 27/220; 12,2% $p=0,52$ between 2011-2013 and between 2015-2017 respectively).

Data showed a reduction of false negative FGR in ultrasound scans since the rate decreased from 21,6% to 10,9% after 2014 ($p=0,002$). However the overall rate of false negative ultrasound assessment was estimated to 14% (Table 4).

Table 5 shows the diagnostic modalities of the diagnosed-FGR. Routine second-trimester scan led to diagnosis of FGR in 34,5% (178/515) of prenatally diagnosed FGR (70/201; 34,9% between 2011-2013 versus 84/245; 34,3% between 2015-2017 respectively $p=0,9$). Same observations were noticed towards routine third-trimester scan. Diagnosis occurred in 29,7% (153/515) of FGR infants (61/201; 30,3% versus 75/245; 30,6% respectively $p=0,9$). SFH led in 9% (46/515) to diagnosis of FGR while 13,4% (69/515) of prenatally diagnosed FGR were identified as such thanks to unplanned ultrasound assessment at the emergency room (Table 5).

4. Discussion

Fetal growth restriction is yet an underdiagnosed condition. The detection rate of FGR did not differ before and after the publication of the French guideline related to FGR screening and management. Our study provides however, insights into the factors leading to FGR being undiagnosed by the time of delivery. We identified key factors that tend to reduce the performance of screening tools.

Approximately one-third of women in the study were defined as high risk for FGR on the basis of underlying risk factors [21]. Despite the evaluated level of risk, more than 27% of non diagnosed-FGR was concerned by a maternal risk factor for growth restriction. This observation can, at least in part, be explained by the failure to prescribe a supplementary ultrasound scan, triggered by the presence of risk factors, especially around 36 weeks of gestation. Plus, missed case audits highlight that further improvements are needed, and point to the need to address quality assurance and resource issues in ultrasound services [22].

Symphysis-fundus height

As ultrasound biometry has provided better values in fetal weight estimation than symphysis-fundal height, the predictive performance of both methods is limited [17].

Since French guidelines recommend serial SFH screening from 22 weeks leading to ultrasound assessment if abnormal, the real issue remains in the establishment of reference charts. Indeed, all guidelines recommend fundal height measurement with a tape measure, of which 3 (50%) recommend plotting on a customized chart [10]. Given the increase in maternal weight since these charts were produced in the 1980s, they may not be applicable in current practice [23]. Meanwhile, staff training in fundal height measurement is not discussed in the single randomized trial that did not show any difference in detection of small-for-

gestational-age infants between palpation and SFH measurement [24]. At the time when international standards are suggested to measure SFH as a first level screening tool for fetal growth disturbances [25], this method seems a promising compromise, provided good practice. Without forgetting that, research on SFH continues to question its performance, since the Growth Assessment Protocol (GAP), a United Kingdom initiative that incorporates training in standardized measurement of fundal height and plotting this on customized growth charts, has been designed to improve detection of SGA infants before birth, to optimize management and to reduce stillbirth [10]. The Detection of Small for Gestational Age Fetus trial, a cluster RCT of implementation of GAP, will provide further evidence as to whether this initiative improves important clinical outcomes (ISRCTN67698474). This study will be the first to provide data and outcomes from a randomized controlled trial investigating the potential difference between the GAP program compared to standard healthcare for antenatal ultrasound detection of SGA infants. Accurate information on the performance and service provision requirements of the GAP protocol has the potential to inform national policy decisions on methods to reduce the rate of stillbirth[26].

Routine third-trimester scan

Since France has been the only country where screening with routine third-trimester ultrasound in low risk women is recommended (around 32 weeks of gestation), we would expect detection rate of FGR to be higher than the one described in medical papers. However, the announced detection rate in a recent publication seems quite similar to the one observed in late-onset FGR (around 27%) [27]. Ever since the entire population underwent routine third-trimester scan, and knowing that ultrasound provides a percentage of prediction of the actual fetal weight of 84% [17], it seems quite reasonable to question the timing of the routine scan, that may be of a greater diagnosis strength if realized later during pregnancy [28].

At the study center, two specific guidelines may contrast with other obstetric or medical risk factors; low PAPP-A < 0,25 MoM or fetal weight estimation at the emergency room in case of fetal heart rate anomalies, gestational hypertensive disorder or reduced fetal movements. Indeed, this last situation requires a careful surveillance of fetal growth (after 22 weeks of gestation) and may reflect the importance of local guidelines endorsed by the hospital's obstetricians and midwives. The observed significant difference between the two groups might be explained by the implementation of such guideline in our center in January 2014.

Reference charts

We observed a lower rate of falsely reassuring ultrasound scan, probably related to the modification of local standard charts. Indeed, the reference in utero chart for EFW, published in 2014, is based on reliable and homogenous ultrasound measurements data, from a sample of 33 143 fetus of the French general population. We believe that regular update of local charts; especially those related to fetal growth; may improve the detection rate of FGR. This observation emphasizes the important role and the demographic repercussion of standard charts on clinical pathways.

Strength and limitation

We believe our findings make a significant contribution to the literature, as few are the studies that have evaluated the misuse of screening tools in undiagnosed FGR singletons. Our study incorporates a large sample size, in a single center, representative of contemporary obstetric practice. While, its retrospective design seems an inherent limitation, we believe that the design led to an exhaustive description of the population with no risk of lost to follow-up. The study ensured accuracy of the records, using multiple data sources, including paper medical histories and seven electronic databases.

5. Conclusion:

Since the screening tools for the diagnosis of FGR showed limited performances, FGR is widely underdiagnosed. However the limited performances can partially be explained by their regular misuse in clinical practice, inherent to human errors. At the time when the development of innovative techniques, such as maternal serum biomarkers, is at its peak, we highlight that no evidence for improved outcome has been published [10]. Diagnosis of late-onset FGR is still a challenge in clinical practice and might involve the improvement of screening techniques. When some clinical teams are advocating the crucial turning of antenatal care pyramid [29], studies to date, have failed to demonstrate an effective pathway in favor of late-onset FGR. Placental growth factor seems to be a promising biomarker for biological detection of late-onset FGR [30]. Meanwhile, the means available to date are to be put forward, subject to optimal use in our daily practices. Clearly staff training and good practice for the use of SFH should be considered, providing local or international reference charts. Plus the timing of routine third trimester ultrasound in low risk women may be rethought, suggesting that 36 weeks might be an interesting compromise.

- [1] Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:290.e1-6.
- [2] Gardosi J, Giddings S, Buller S, Southam M, Williams M. Preventing stillbirths through improved antenatal recognition of pregnancies at risk due to fetal growth restriction. *Public Health* 2014;128:698–702.
- [3] Hirst JE, Villar J, Victora CG, Papageorghiou AT, Finkton D, Barros FC, et al. The antepartum stillbirth syndrome: risk factors and pregnancy conditions identified from the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG* 2018;125:1145–53.
- [4] Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:258–64.
- [5] Chauhan SP, Beydoun H, Chang E, Sandlin AT, Dahlke JD, Igwe E, et al. Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: correlates and risk of neonatal morbidity. *Am J Perinatol* 2014;31:187–94.
- [6] Gardosi J. Customised assessment of fetal growth potential: implications for perinatal care. *Arch Dis Child* 2012;97:F314–7.
- [7] Diksha P, Permezel M, Pritchard N. Why we miss fetal growth restriction: Identification of risk factors for severely growth-restricted fetuses remaining undelivered by 40 weeks gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2018.
- [8] Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:288–300. h
- [9] Goto E. Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:999–1005.
- [10] McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S855–68.
- [11] Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:333–9. h
- [12] Grangé G. [Screening and diagnosis of small for gestational age fetuses]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:921–8.
- [13] Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, Rozance PJ, van Wassenaer-Leemhuis AG, et al. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr* 2018;196:71-76.e1.
- [14] Triunfo S, Crovetto F, Scuzzocchio E, Parra-Saavedra M, Gratacos E, Figueras F. Contingent versus routine third-trimester screening for late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:81–8.
- [15] Ong CYT, Liao AW, Munim S, Spencer K, Nicolaidis KH. First-trimester maternal serum activin A in pre-eclampsia and fetal growth restriction. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2004;15:176–80.
- [16] Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107:1265–70.
- [17] Curti A, Zanello M, De Maggio I, Moro E, Simonazzi G, Rizzo N, et al. Multivariable evaluation of term birth weight: a comparison between ultrasound biometry and symphysis-fundal height. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2014;27:1328–32.
- [18] Mamelie N, Cochet V, Claris O. Definition of Fetal Growth Restriction According to Constitutional Growth Potential. *Neonatology* 2001;80:277–85.
- [19] Mamelie N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I.

- Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;25:61–70.
- [20] Massoud M, Duyme M, Fontanges M, French College of Fetal Sonography (CFEF), Combourieu D. [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45:80–5.
- [21] Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Combourieu D, Flamant C, 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* 2015;193:10–8.
- [22] Williams M, Turner S, Butler E, Gardosi J. Fetal growth surveillance - Current guidelines, practices and challenges. *Ultrasound Leeds Engl* 2018;26:69–79.
- [23] Quaranta P, Currell R, Redman CW, Robinson JS. Prediction of small-for-dates infants by measurement of symphysial-fundal-height. *BJOG* 1981;88:115–9.
- [24] Lindhard A, Nielsen PV, Mouritsen LA, Zachariassen A, Sørensen HU, Rosenø H. The implications of introducing the symphyseal-fundal height-measurement. A prospective randomized controlled trial. *BJOG* 1990;97:675–80.
- [25] Papageorgiou AT, Ohuma EO, Gravett MG, Hirst J, da Silveira MF, Lambert A, et al. International standards for symphysis-fundal height based on serial measurements from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project: prospective cohort study in eight countries. *BMJ* 2016;355:i5662.
- [26] Vieira MC, Relph S, Copas A, Healey A, Coxon K, Alagna A, et al. The DESiGN trial (DEtection of Small for Gestational age Neonate), evaluating the effect of the Growth Assessment Protocol (GAP): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2019;20:154.
- [27] Monier I, Ancel P-Y, Ego A, Jarreau P-H, Lebeaux C, Kaminski M, et al. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:516.e1-516.e10.
- [28] Roma E, Arnau A, Berdala R, Bergos C, Montesinos J, Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:391–7.
- [29] Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:183–96.
- [30] Margossian A, Boisson-Gaudin C, Subtil F, Rudigoz R-C, Dubernard G, Allias F, et al. [Intra-uterine growth restriction impact on maternal serum concentration of PIGF (placental growth factor): A case control study]. *Gynecol Obstet Fertil* 2016;44:23–8.

Table 1: Population description

Population n (%)	2011-2017	2011-2013	2015-2017	P
Total FGR	1020	395	465	
Total diagnosed FGR	515 (50,4%)	201 (50,8%)	245 (52,6%)	0,59
Early (diagnosis <32 weeks)	317 (61,5%)	131 (65,1%)	146 (59,5%)	.
Late (diagnosis ≥ 32 weeks)	198 (38,5%)	70 (34,9%)	99 (40,5%)	0,22
Total undiagnosed FGR	505 (49,6%)	194 (49,2%)	220 (47,4%)	0,59
Early (diagnosis <32 weeks)	11 (2,2%)	5 (2,6%)	3 (1,4%)	.
Late (diagnosis ≥ 32 weeks)	494 (97,8%)	189 (97,4%)	217 (98,6%)	0,48

p : statistical analysis between 2011-2013 and 2015-2017 - FGR: Fetal growth restriction

Table 2: Characteristics of diagnosed FGR

<u>Population</u>	<u>Diagnosed FGR between 2011-2013</u>	<u>Diagnosed FGR between 2015-2017</u>	p
<i>Maternal characteristics</i>	n=201	n=245	0,59
Mean age (\pm SD)	29,11 (23-35)	30,69 (24-36)	0,03*
<i>Gestational age at delivery (mean in weeks)</i>	34,4	35,1	
1. < 26 weeks	10 (5%)	16 (6,5%)	
2. 26 - 31 weeks	51 (25%)	40 (16,3%)	0,07
3. 32 - 36 weeks	45 (22,4%)	50 (20,4%)	
5. > 37 weeks	95 (47,6%)	139 (56,8%)	
<i>Parity</i>			
Primiparity	122 (60,6%)	138 (56,3%)	0,66
<i>Chronic medical history</i>	75 (37,5%)	84 (34,3%)	0,5
Smoking	36 (17,9%)	35 (14,2%)	0,29
APL syndrome	2 (1%)	12 (4,8%)	0,02*
Diabetes type 1 or 2	1 (0,5%)	0	0,45
Chronic nephropathy	1 (0,5%)	2 (0,8%)	1
Essential hypertension	11 (5,4%)	9 (3,6%)	0,36
BMI >30	16 (7,9%)	14 (5,7%)	0,34
Thrombophilia	2 (1%)	8 (3,2%)	0,19
Lupus	6 (3%)	4 (1,6%)	0,35
<i>Personal Risk Factors of FGR</i>			
History of SGA/FGR	39 (19,4%)	58 (23,6%)	0,27
History of preeclampsia	14 (6,9%)	14 (5,7%)	0,58
History of stillbirth	5 (2,5%)	7 (2,8%)	0,81
<i>Progress of pregnancy</i>			
PROM	2 (1%)	8 (3,2%)	0,19
Preeclampsia, gestational hypertension	38 (18,9%)	43 (17,5%)	0,71
Threat of premature labor	3 (1,5%)	10 (4,0%)	0,15
<i>Fetal characteristics</i>			
Mean birthweight in g (\pm SD)	1728 (1036-2420)	1838 (1145-2532)	0,18
Male	98 (48,7%)	119 (48,5%)	0,96
Apgar Score <7 at 5 minutes	9 (4,4%)	7 (2,8%)	0,35

FGR: Fetal growth restriction, SGA: Small-for-gestational age, SD: standard deviation, BMI: Body mass index, PROM: Premature rupture of membrane, *statistical significance

Table 3: Characteristics of undiagnosed FGR

<u>Population</u>	<u>Undiagnosed FGR between 2011-2013</u>	<u>Undiagnosed FGR between 2015-2017</u>	<u>p</u>
<i>Maternal characteristics</i>	n=194	n=220	0,59
Mean age (\pm SD)	28,93 (22-36)	31,16 (27-38)	<0,01*
<i>Gestational age at delivery (mean in weeks)</i>	39,6	39,5	
1. < 26 weeks	1 (0,5%)	1 (0,4%)	
2. 26 - 31 weeks	3 (1,5%)	1 (0,4%)	0,69
3. 32 - 36 weeks	1 (0,5%)	2 (0,9%)	
5. > 37 weeks	189 (97,5%)	216 (98,3%)	
<i>Parity</i>			
Primiparity	127 (65,4%)	137 (62,2%)	0,5
<i>Chronic medical history</i>	62 (31,9%)	51 (23,1%)	0,04*
Smoking	32 (16,4%)	28 (12,7%)	0,37
APL syndrome	1 (0,5%)	2 (0,9%)	1
Diabetes type 1 or 2	0	1 (0,4%)	1
Chronic nephropathy	3 (1,5%)	1 (0,4%)	0,34
Essential hypertension	6 (3,1%)	0	0,01*
BMI >30	14 (7,2%)	11 (5%)	0,34
Thrombophilia	3 (1,5%)	2 (0,9%)	0,66
Lupus	3 (1,5%)	6 (2,7%)	0,51
<i>Personal Risk Factors of FGR</i>			
History of SGA/FGR	24 (12,3%)	19 (8,6%)	0,21
History of preeclampsia	3 (1,5%)	3 (1,3%)	0,66
History of stillbirth	0	0	.
<i>Progress of pregnancy</i>			
PROM	1 (0,5%)	2 (0,9%)	0,56
Preeclampsia, gestational hypertension	16 (8,2%)	5 (2,2% %)	<0,001*
Threat of premature labor	3 (1,5%)	6 (2,7%)	0,51
<i>Fetal characteristics</i>			
Mean birthweight in g (\pm SD)	2530 (2140-2920)	2528 (2125-2931)	0,96
Male	115 (59,2%)	119 (54,1%)	0,28
Apgar Score <7 at 5 minutes	3 (1,5%)	5 (2,2%)	0,72

FGR: Fetal growth restriction, SGA: Small-for-gestational age, BMI: Body mass index,
PROM: Premature rupture of membrane, *statistical significance

Table 4: Prevalence of non-optimal screening of undiagnosed growth restricted fetuses

Undiagnosed FGR	2011-2017 n= 505	2011-2013 n=194	2015-2017 n=220	P
SFH not measured	54 (10,7%)	14 (7,3%)	26 (11,8%)	0,11
Abnormal SFH with no ultrasound scan	241 (47,7%)	102 (52,5%)	97 (44,0%)	0,08
Misinterpretation of EFW's centile	58 (11,5%)	20 (10,3%)	27 (12,2%)	0,52
No EFW scan at ER	88 (17,4%)	51 (26,2%)	24 (10,9%)	<0,001*
Total non optimal screening	434/505 (86,0%)	152/194 (78,3%)	196/220 (89,1%)	-
Ultrasound Falsely reassuring (False negative)	71 (14,0%)	42 (21,6%)	24 (10,9%)	0,002*

FGR: Fetal growth restriction, SFH: Symphysis-fundal height, EFW: Estimated fetal weight, p : statistical analysis between 2011-2013 and 2015-2017 *statistical significance

Table 5: Diagnostic procedures of prenatally diagnosed FGR:

Prenatally diagnosed FGR	2011-2017 n=515	2011-2013 n=201	2015-2017 n=245	P
Routine second-trimester scan	178 (34,5%)	70 (34,9%)	84 (34,3%)	0,9
SFH	46 (9%)	23 (11,4%)	15 (6,1%)	0,04*
Routine third-trimester scan	153 (29,8%)	61 (30,3%)	75 (30,6%)	0,9
EFW at Emergency room	69 (13,4%)	30 (15%)	30 (12,25%)	0,4
First trimester PAPP-A <0,25 MoM	7 (1,3%)	2 (1%)	4 (1,65%)	0,69
Systematic monthly ultrasound scan	62 (12,0%)	15 (7,4%)	36 (14,7%)	0,01*

FGR: Fetal growth restriction, SFH: Symphysis-fundal height, EFW: estimated fetal weight, MoM: Multiple of median, PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, Statistical analysis was performed between 2011-2013 and 2015-2017 - FGR: Fetal growth restriction p : statistical analysis between 2011-2013 and 2015-2017
*statistical significance

Contenu supplémentaire OPGREN 0 : Identification des facteurs de risques cliniques relatifs au défaut diagnostique des RCIU découverts à la naissance

Nous proposons au sein de ces résultats, l'identification des facteurs cliniques relatifs au défaut diagnostique des RCIU découvertes à la naissance. En effet, à partir de la population des RCIU, diagnostiqués et non diagnostiqués en anténatal, nous avons souhaité isoler les éléments cliniques en rapport avec un défaut diagnostique, afin de les inclure au sein d'une stratégie d'action ou d'amélioration.

L'ensemble des facteurs cliniques recherchés est résumé au sein du tableau 6.

Aucun facteur clinique n'a été retrouvé associé à un surrisque de défaut de diagnostic clinique de RCIU. Les caractéristiques maternelles, les antécédents personnels médicaux ou obstétricaux, et les événements de la grossesse en cours, qui ont été décrits comme facteurs de risque de RCIU, sont significativement surreprésentés au sein de la population de RCIU diagnostiqués en anténatal. Cette constatation concorde avec les éléments de la littérature, confirmant la meilleure performance clinique en faveur du diagnostic anténatal de RCIU en cas de facteurs de risque identifiés. A la lumière de ces résultats, il semble pertinent de rechercher des éléments d'action et d'amélioration au sein des outils de dépistage et/ou du parcours de soins du patient, au delà des facteurs de risque clinique, à ce jour, suffisamment performant pour le diagnostic de RCIU.

Tableau 6 : Facteurs descriptifs des populations de RCIU entre 2011 et 2017

<u>Population</u>	2011-2017		p
	<u>RCIU diagnostiqué</u> n=515	<u>RCIU non diagnostiqué</u> n=505	
<i><u>Caractéristiques maternelles</u></i>			
Age	30,22 (15-46)	30,28 (15-44)	0,8
Nulliparité	302 (58,6%)	319 (63,1%)	0,13
Tabagisme	89 (17,2%)	78 (15,4%)	0,42
SAPL	15 (2,9%)	3 (0,6%)	0,004*
Diabète de type 1 or 2	3 (0,5%)	1 (0,2%)	0,62
Néphropathie chronique	4 (0,7%)	4 (0,79%)	0,75
Hypertension artérielle essentielle	24 (4,6%)	7 (1,3%)	0,002*
BMI >30	35 (6,7%)	31 (6,1%)	0,66
Thrombophilie	12 (2,3%)	6 (1,2%)	0,16
Maladie Auto-immune (Lupus)	11 (2,1%)	10 (2%)	0,86
<i><u>Facteurs de risque de RCIU</u></i>			
ATCD personnel de PAG/RCIU	111 (21,5%)	53 (10,4%)	<0,001*
ATCD personnel de prééclampsie	34 (6,6%)	9 (1,7%)	<0,001*
ATCD personnel de MFIU	14 (2,7%)	1 (0,2%)	<0,001*
<i><u>Caractéristique de la grossesse en cours</u></i>			
Rupture prématurée des membranes	12 (2,3%)	3 (0,6%)	0,02*
Prééclampsie, hypertension artérielle gravidique	96 (18,6%)	33 (6,5%)	<0,001*
Menace d'accouchement prématurée	14 (2,7%)	13 (2,5%)	0,88

RCIU: Retard de Croissance Intra Utérin, PAG: Petit pour l'âge gestationnel, BMI: Indice de masse corporel, SAPL : Syndrome des anticorps antiphospholipides, ATCD : Antécédent *significativité diagnostique

Chapitre 2 : Minimum evidence-based care in intrauterine growth-restricted fetuses and neonatal prognosis. (OPGREN 1 Study)

Les RCIU vasculaires sont le plus souvent dus à une insuffisance placentaire et sont associés à une augmentation de la mortalité et de la morbidité périnatales et à des complications à plus long terme. [96-97] Les nourrissons nés après un RCIU présentent des taux plus élevés de retard de développement neurologique, de mauvais résultats scolaires, d'obésité infantile et adulte ainsi que de maladies métaboliques et cardiovasculaires. [97-100] Pour tous les RCIU, un suivi du bien être fœtal par enregistrement du rythme cardiaque fœtale (RCF) et échographie Doppler est mis en place afin d'identifier les fœtus présentant un risque de complications et de sélectionner le moment optimal pour l'extraction foetale. Cette décision est prise le plus souvent sur la base d'un faisceau d'argument clinique et doit prendre en compte les bénéfices d'une prolongation de la grossesse et le risque de mort fœtale in utero, de lésions cérébrales irréversibles et la iatrogénie d'une prématurité induite. [101]

L'enregistrement du RCF est considéré comme l'un des éléments essentiels pour surveiller un fœtus en RCIU. L'enregistrement du RCF vise à s'assurer du bien-être fœtal en cas d'enregistrement normal. Si à l'inverse, une altération du bien être fœtal est identifiée, il semble indispensable d'envisager l'accouchement. [102]

La prévention obstétricale anténatale est limitée par la faible performance du dépistage des RCIU. [103] Les fœtus RCIU diagnostiqués avant la naissance voient leur mortalité et leur morbidité grave divisées par quatre ou cinq. [104, 105] Par conséquent, de nombreuses complications imputables au RCIU semblent évitables si la performance diagnostique est améliorée et la surveillance anténatale optimisée. [96]

A ce jour, les recommandations pour la pratique clinique relatives à la gestion du RCIU varient considérablement entre les différentes sociétés savantes. [96]

Dans le cadre de l'approche méthodologique de validation d'un parcours de soins en médecine périnatale, l'objectif de OPGREN 1 est d'évaluer l'impact des soins minimaux requis (SMR), extraits des recommandations pour la pratique clinique du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, sur le pronostic néonatal des fœtus en RCIU précoces et tardifs. Les SMR, que nous avons sélectionné, représentent les soins minimaux attendus dans la prise en charge des fœtus RCIU afin de considérer leur parcours comme optimal. Alors qu'une publication récente a montré que les fœtus RCIU étaient moins susceptibles de recevoir des soins optimaux [106], l'étude OPGREN 1 émet l'hypothèse d'une amélioration du pronostic néonatal des fœtus en RCIU précoces et tardifs en cas de réalisation de SMR.

Minimum evidence-based care in intrauterine growth-restricted fetuses and neonatal prognosis. (OPGREN 1 Study)

Anthony Atallah^{1,2}, Marine Butin^{3,4}, Stéphanie Moret¹, Olivier Claris^{3,5},
Mona Massoud¹, Pascal Gaucherand^{1,2}, Muriel Doret-Dion^{1,2}

Article en revue depuis Juillet 2020 dans Archives of Gynecology and Obstetrics

Keywords:

Growth restriction
Neonatal prognosis
Evidence based care
Antenatal management
Ultrasound screening
Doppler measurement
Fetal growth restriction
Neonatal mortality
Short-term morbidity
Prenatal care

Abstract:

Introduction: There is clear evidence that fetuses with intrauterine growth restriction (IUGR) do not receive the minimum evidence-based care during their antenatal management.

Objective: Considering that optimal management of IUGR may reduce neonatal morbidity in IUGR, the objective of the present study was to evaluate the impact of antenatal management of IUGR according to the recommendations of the French college of gynecologists and obstetricians (CNGOF) on the neonatal prognosis of IUGR fetuses.

Study design: From a historical cohort of 31,052 children, born at the Femme Mère Enfant hospital (Lyon, France) between January 1, 2011 and December 31, 2017, we selected the population of IUGR fetuses. The minimum evidence-based care (MEC) in the antenatal management of fetuses with IUGR was defined according to the CNGOF recommendations and neonatal prognosis of early and late IUGR fetuses were assessed based on whether or not they received MEC. The neonatal prognosis was defined according to a composite criterion that included neonatal morbidity and mortality.

Results: A total of 1,020 fetuses with IUGR were studied. The application of MEC showed an improvement in the neonatal prognosis of early IUGR ($p=0.003$), and an improvement in the neonatal prognosis of IUGR born before 32 weeks ($p=0.03$). Multivariate analysis confirmed the results showing an increase of neonatal morbi-mortality in the absence of MEC in early onset IUGR with OR 1.79 (95% CI 1.2-3.19).

Conclusion: Diagnosed IUGR with MEC had a better neonatal prognosis when born before 32 weeks. Regardless of the birth term, MEC improved the neonatal prognosis of fetuses with early IUGR. Improvement in the rate of MEC during antenatal management has a significant impact on neonatal prognosis.

Minimum evidence-based care in intrauterine growth-restricted fetuses and neonatal prognosis.

1. Introduction

Small for gestational age (SGA) is usually defined as a birthweight <10th centile for a population or customized standard. Intrauterine growth restriction (IUGR) refers to a fetus that has failed to reach its biological growth potential.[1] The difference between SGA and IUGR seems essential since the fetus that fails to reach its potential because of placental insufficiency, for instance, is at risk of morbidity/mortality when compared to the constitutionally small fetus¹. Isolated IUGR is most often due to placental insufficiency and is associated with increased perinatal mortality and morbidity and longer-term complications.² Infants born after IUGR have higher rates of neurodevelopmental delay, poor school performance, childhood and adult obesity as well as metabolic diseases.[2–5] For all IUGRs, fetal monitoring by fetal heart rate (FHR) recording and Doppler ultrasound is implemented in order to identify fetuses at risk of complications, and to select the best time for fetal delivery. This decision is made most frequently on a body of evidence and must take into account the benefits of prolonging pregnancy and the risk of fetal death in utero, irreversible brain damage, and consequences of induced prematurity.[6]

FHR recording is considered as one of the essential elements to monitor a fetus with IUGR. FHR recording aims to ensure fetal wellbeing in the event of normal recording or, conversely, to detect an alteration in fetal vitality and to consider childbirth in the occurrence of an abnormality.[7]

A limitation of current antenatal care is that the majority of IUGR newborns are not identified before birth.[8] Prenatally diagnosed IUGR fetuses, who undergo surveillance and timely delivery, have a 4- to 5-fold reduction in mortality and severe morbidity.[9, 10] Therefore,

many IUGR stillbirths are preventable if detection could be improved and management optimized.[1]

Although a uniformed approach to management of IUGR fetuses seemed to improve outcome, prevent stillbirth and allow appropriate time delivery,[2] international and regional approaches still vary considerably.[1]

Ever since, El Ayoubi *et al.* demonstrated on a large cohort of very preterm infants, that antenatal diagnosis of IUGR did not influence risks of mortality or morbidity when birthweight was $\geq 10^{\text{th}}$ percentile, but a significantly higher risk in prenatally diagnosed infants with birthweight below the 10th centile,[11] we questioned the quality of the delivered care, especially when a recent publications showed that IUGR fetuses were less likely to receive evidence-based care.[12] Given the diversity of management and the risk of insufficient monitoring, the aim of the present study was to assess the impact of prenatal minimum evidence-based care (MEC) on neonatal prognosis in early and late-onset IUGR newborns (diagnosed before and after 32 weeks respectively).

2. Materials and methods

Study population

We conducted a retrospective study at the Femme Mère Enfant Hospital, a single tertiary maternity center in Lyon-France, and we included the neonates born with IUGR after 24+0 weeks of gestation between January 1st, 2011 and December 31, 2017. IUGR was defined in accordance with the consensus-based definition for early and late IUGR in the absence of congenital anomalies:[13, 14] 1) birthweight <3rd centile for gestation and gender, using French AUDIPOG population birthweight centiles for singleton infants,[15] or 2) Estimated Fetal Weight (EFW) <10th centile on local charts (AUDIPOG[16] before 2014, and CFEF[17] after 2014) combined with umbilical artery pulsatility index (UA-PI) >95th centile or 3) EFW crossing more than 2 quartiles.

Multiple pregnancies and congenital fetal anomalies (malformations, chromosomal or metabolic disorders) were excluded. Women with no first-trimester ultrasound were excluded to ensure all had an accurately dated pregnancy. Dating was exclusively based on the crown-rump length according to Robinson charts[18]. Newborns whose birthweight was > 10th percentile and that were considered as ultrasound screening false positive (appropriate for gestational age) were excluded from the study.

Data source

Individual medical records were used to obtain the medical, obstetrical and antenatal history. Information about prenatal follow-up and ultrasound reports were retrieved from the medical record to determine the model of care.

Baseline characteristics and risk factors for FGR on history

Baseline characteristics included maternal age, body mass index (BMI), parity, and gestational age at delivery. Known risk factors for IUGR were documented, including previous SGA/IUGR infants, previous gestational hypertensive disorder or preeclampsia or previous stillbirth. Medical conditions were recorded including essential hypertension, pre-existing diabetes mellitus, autoimmune disease (systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome), thrombophilia, chronic nephropathy and smoking use during pregnancy.

Minimum evidence-based care

For all prenatally diagnosed IUGR, we collected the gestational age of diagnosis, the surveillance modalities and birth conditions. Based on the French national guidelines for clinical practice[7], we established the minimum evidence-based care, to consider whether the management was in conformity with the recommendations [6]. The newborn was considered in the MEC group when it received optimal evidence-based care according to the recommendations. The newborn was considered in the no-MEC group when antenatal management missed at least one of the cited recommendations.

For every IUGR diagnosed fetus (biometry <10th centile or reduced growth velocity), we expected: [6, 7]

- A systematic assessment of the umbilical artery (UA) Doppler including estimation of pulsatility index,
- A systematic appreciation of amniotic fluid volume
- A systematic monitoring of fetal heart rate by non-stress test (NST). MEC did not include the frequency of NST. Heart rate baseline, reactivity to movement, variability and the presence of decelerations were measured for at least 20 to 30 minutes.

- If gestational age at birth <34+0 weeks, MEC expected a complete administration of antenatal corticosteroids before birth.

In the case of normal Doppler measurement, scans should be repeated every 2-3 weeks including control of the estimated fetal weight (EFW) and UA Doppler.

In case of abnormal UA Doppler measurement with UA-PI>95th centile, systematic middle cerebral artery (MCA) Doppler measurement, and a weekly evaluation of the measure were expected.

In case of abnormal UA Doppler measurement with absent or reversed end-diastolic velocity (AREDV) or UA-PI>95th centile with brain sparing on MCA Doppler, MEC involved a systematic Ductus Venosus (DV) Doppler measurement if gestational age < 32 weeks and a weekly repetition of Doppler studies.

- **In the case of brain sparing >34 weeks:** Birth should be considered before repeated FHR anomalies.
- **In case of abnormal DV Doppler measurement:** fetal extraction should be considered within 48 hours.

Mode of birth was not included in the minimum care; however, when cesarean sections were undertaken before labor in high or extremely high emergency conditions, the minimum care was considered unsatisfied (excluding unpredictable placental abruption). This birth condition was considered as a failure in identifying the appropriate time to deliver, as recommended in the French national recommendations after 32 weeks.

Outcome measures

The primary endpoint of our study was the neonatal prognosis, determined on the basis of a composite criterion comprising the following factors: stillbirth, neonatal death, transfer for > 24 hours to neonatal intensive care unit (NICU) for neonates born >36 weeks of gestation, metabolic acidosis at birth defined by a cord blood arterial pH<7,05 or base defect > 12 mmol/L after labor, or a cord blood arterial pH<7,20 after a cesarean section before labor, grade III or

IV intraventricular hemorrhage, bronchopulmonary dysplasia, respiratory distress syndrome, intubation during more than 6 hours, severe necrotizing enterocolitis defined as a grade II or higher modified Bell's criteria, and neonatal seizures.

The clinical data were retrieved using the software ICCA (Philips®, Suresne, France) that is used to prospectively record medical information for NICU patients. Follow-up took place until discharge from the hospital. The investigator that culled the outcome data was blinded to the antenatal provided care.

We evaluated the occurrence of this composite neonatal outcome in newborn infants <32 weeks of gestation *versus* ≥ 32 weeks on the one hand, and in early-onset (diagnosed IUGR <32 weeks of gestation) *versus* late-onset IUGR (diagnosed IUGR ≥ 32 weeks of gestation) on the other hand.

Statistical analysis

Groups were compared two-sided for statistical significance by ANOVA, Student's, Fisher or Pearson's chi-square test, as appropriate. Considering the local prevalence of neonatal morbid-mortality, the expected sample size was verified sufficient to address the main hypothesis. The association of demographic, clinical and diagnostic parameters at study inclusion with the composite endpoint was first explored by univariate analysis. Statistical significance was regarded as a p-value <0,05. The parameters that reached statistical significance ($p < 0,05$) in univariate analysis were entered in a multivariate logistic regression analysis to adjust for the association between parameters and to calculate odds ratios (OR). Logistic regression analysis was started with all parameters in the model, and the probability for removal from the model was set at 0,1. Statistical analysis was performed using SAS Version 9.4 (SAS Institute Cary, NC)

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and the national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Ethical approval was given by the Ethics committee of Hospices Civils de Lyon, Pr Jean François GUERIN (n° 20-90). Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

3. Results

During the seven years of study period 31 052 neonates were born in the study center, including 2 852 (9,2%) infants with a birthweight <10th centile. Among them, 1 020 (3,3%) infants were identified as IUGR and met the inclusion criteria. Of these, 16 were excluded because of medical or therapeutic termination of pregnancy, or medical decision of non-intervention (prognosis was considered too poor), so 1004 infants were included in the analysis. All infants were born in the study center however the initial follow-up of the pregnancies was originally performed in 23 different maternity hospitals.

39,3% (n=395) mothers were considered as receiving the MEC, without any significant differences with the mothers not receiving the MEC, concerning maternal age, parity and gestational age at birth (Table 1). Maternal conditions were similarly distributed in both groups, except for antiphospholipid syndrome, personal history of stillbirth and placenta praevia, with a higher prevalence in women receiving the MEC (p=0,007, 0,02 and 0,04 respectively). Moreover, women receiving MEC were less likely to have a cesarean section before labor but were at higher risk to experience a cesarean section during labor (p=0,04 and p=0,03 respectively). Fetal characteristics and neonatal adaptation were comparable in both groups.

Neonatal outcome in newborns < 32 weeks (Table 2)

Fifty percent of the neonates that received MEC presented one or more of the targeted complication defined in the composite neonatal outcome versus 69% of the neonates that did not receive MEC; p=0,03.

However, no statistical significance was observed when comparing each outcome, more explicitly concerning respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia or tracheal

intubation > 6 hours. There was no statistical difference concerning the prevalence of severe necrotizing enteropathy (8,3% versus 8,6% p=1).

Neonatal outcome in newborn infants \geq 32 weeks (Table 3)

Three hundred and Forty-seven newborn infants \geq 32 weeks received MEC, and 528 infants did not. Sixteen (4,6%) that received MEC presented one or more of the targeted complications during hospitalization. No intrauterine death or neonatal death was reported in the MEC group.

Among 528 infants that did not receive MEC, 31 (5,8%) presented one or more of the composite neonatal outcome during hospitalization of which 3 intrauterine or neonatal deaths.

The risk of neonatal outcomes (4,6% versus 5,8%) was equivalent in both groups with no significant difference between the two groups (p=0,41). Nevertheless, newborn infants \geq 32 weeks that received MEC were less likely to get a birth pH<7,20 after a cesarean section before labor (0,8% versus 2,8% p=0,04).

Neonatal outcome in early-onset intrauterine growth restricted neonates (Table 4)

Among early-onset intrauterine growth restricted neonates, 132 underwent MEC while 179 did not. Twenty-nine infants (21,9%) that received MEC presented at least one complication defined in the composite neonatal outcome. Among non-MEC receiving neonates, 67 (37,4%) presented a significant neonatal outcome.

Early-onset intrauterine growth restricted neonates that received MEC were less likely to present one or more of the targeted complication defined in the composite neonatal outcome (21,9% versus 37,4% p=0,003).

However no statistical significance was revealed comparing each outcome.

Neonatal outcome in Late-onset intrauterine growth restricted neonates (Table 5)

Two hundred and sixty-three late-onset IUGR infants received MEC, and 430 infants did not. Eleven (4,1%) that received MEC presented one or more of the targeted complications during hospitalization. No intrauterine death or neonatal death had been reported in the MEC group. Metabolic acidosis occurred in 5 (1,9%) infants, 2 (0,7%) neonates presented a birth pH<7,20 after a cesarean section before labor.

Among 430 infants that did not receive MEC, 21 (4,9%) presented one or more of the composite neonatal outcome during hospitalization.

The risk of neonatal outcomes (4,1% versus 4,9%) was similar in both groups with no significant difference between the two groups (p=0,67). No difference was found concerning the risk of neurological, respiratory, biological or digestive outcomes in late-onset IUGR neonates whether they underwent MEC or not.

Logistic regression models (Table 6)

Probabilities of neonatal morbi-mortality defined as the composite neonatal outcome were generated using logistic regression models.

We evaluated the adjusted odds ratio of short-term morbi-mortality in IUGR newborn < 32 weeks and in early-onset IUGR neonates. Multivariable models were adjusted for multiple covariables, including gestational age at birth, antiphospholipid syndrome, and personal history of stillbirth, placenta praevia, and cesarean section before or during labor.

IUGR newborns < 32 weeks that underwent no-MEC, were more likely to present one or more items of the composite neonatal outcome than neonates < 32 weeks receiving MEC (adjusted OR 2,2 IC 95% 1,04-4,69).

Similarly, early-onset IUGR neonates that underwent no-MEC were more likely to present one or more items of the composite neonatal outcome than early-onset IUGR neonates receiving MEC (adjusted OR 1,79 IC 95% 1,2-3,19).

Finally, in case of early-onset IUGR, neonates born by cesarean section before labor for fetal heart rate anomalies presented higher risk to develop one or more items of the composite neonatal outcome (Adjusted OR 12,3 IC 95% 6,0-25,2).

4. Discussion

The objective of this study was to describe perinatal morbidity and mortality following early- or late-onset fetal growth restriction based on the minimum evidence-based care and time of delivery. Numerous studies have evaluated the benefit of prenatal diagnosis on neonatal mortality and short-term morbidity,[11, 19, 20] but no studies have examined the quality of antenatal care according to local recommendations, nor its impact on the neonatal outcome. We used a large cohort of patients with detailed collected data, which enabled us to examine a comprehensive set of issues.

The prenatal definition of IUGR implies very low estimated fetal weight (<3rd percentile) or hemodynamic abnormalities found in systematic Doppler exploration (when EFW<10th percentile).[13] To select the exhaustive population of IUGR, in our study we chose to use birth weight to identify severe IUGR (<3rd centile) and focus on newborns with antenatal Doppler abnormalities, regardless of the diagnostic consideration performed prenatally (SGA or IUGR). This approach ensured the inclusion of all IUGR, allowing us to judge the quality of the provided care, regardless of the suspected antenatal diagnosis. The neonatal outcome may, therefore, reflect the reality of the condition, rather than the fact of an (under) diagnosed population.

Fetal surveillance aims to prevent stillbirth and irreversible neonatal compromise. In pregnancies complicated by IUGR, this requires adjustment of monitoring intervals based on signs of disease acceleration and the appropriate choice of intervention thresholds.[21] The latter requires a balance between fetal and neonatal risks specific to gestational age. In early-onset IUGR safe prolongation of pregnancy is a primary goal, whereas recognizing the subtle features of progressive compromise appears the major difficulty of diagnosed late-onset IUGR.[21]

1. *Principal findings:*

In this retrospective study of 1004 infants identified with a diagnosis of IUGR, we report that MEC decreases neonatal short-term morbidity and mortality in early-onset IUGR, whether neonates are delivered before or after 32 weeks. The decrease in the morbidity and mortality rate among MEC receiving newborns < 32 weeks is all the more significant in the population of early IUGR neonates ($p=0,03$ versus $0,003$ respectively). This finding underscores the value of prospective follow-up of these fetuses and the importance of Doppler monitoring to determine the appropriate birth time.[22] The antenatal diagnosis had indeed already demonstrated its relevance in terms of morbidity/mortality,[23, 24] but diagnosis alone is not enough since neonatal outcomes depend above all on the quality of the provided care, beyond simple antenatal knowledge of growth restriction.

2. *Results:*

Few data exist for counseling and perinatal management of women after antenatal diagnosis of early-onset or late-onset fetal growth restriction. The consequences of preterm delivery and its attendant morbidity for both mother and baby are far-reaching.

In the early-onset IUGR neonates, overall, 11,5% of babies died after a diagnosis of IUGR, with a vast majority of neonatal death (33/36). Antepartum deaths were considered as preventable since pregnancies with poor prognosis or with medical decision of non-intervention had been excluded. All fetal death (in utero) occurred in the no-MEC group. This is a consistent result since the MEC aims to improve prenatal care.

The primary determinant of adverse outcome in the early-onset IUGR neonates was related to respiratory morbidity, even if no significant difference were observed between MEC and no-

MEC infants for the criteria “tracheal intubation” and “bronchopulmonary dysplasia”. Complete administration of antenatal corticosteroids (cACS) when gestational age at birth < 34 weeks was selected as an essential factor of MEC. The rate of respiratory distress syndrome was predictably lower in the MEC group (15,1% versus 22,3% in non-receiving MEC early-onset growth-restricted neonates) and may be related to a lower rate of cACS in the no-MEC group. Nonetheless, the prevalence of need for respiratory support and severe necrotizing enterocolitis in MEC and no-MEC receiving neonates were superimposable to the ones describes in previous studies (around 16% and between 1 and 4% respectively).[25]

Concerning late onset IUGR, it is important to remember that it is considered as a different disease from early onset IUGR.[13] Given the higher prevalence of villous diffusion abnormalities and a lesser degree of perfusion abnormalities, late-onset IUGR may present with little or no UA index elevation.[26] Despite the seemingly ‘normal’ placental function in the presence of a normal UA Doppler index, some authors consider the brain sparing or the decrease in the cerebroplacental Doppler ratio, as documenting a decreased placental O₂ transfer.[27] Additional signs of deterioration preceding stillbirth include a decline in amniotic fluid volume or abnormal FHR parameters [2]. Because UA Doppler is mostly normal, the latency from diagnosis to the necessity to deliver may be long and is determined by the rate of progression in cerebral blood flow abnormalities.[28] Close monitoring seems inevitable.

In our study, the results did not identify a significant improvement in mortality and short-term morbidity in these neonates. However, we hypothesize that this was related to a lack of power and that this did not imply that MEC was not useful. Indeed, the prevalence of neonatal adverse outcome in late-onset IUGR was, expectedly and fortunately low. However, this low prevalence does not exempt from optimizing the required diagnostic resources and struggling daily to

reduce unnecessary induced prematurity subject to a prolonged pregnancy without any additional risk.[29, 30]

Since the clinical approach to management of late-onset IUGR is not as consensual as its physiopathology, and as the cerebroplacental ratio or biophysical scores are not widely used in IUGR monitoring or for decisions of birth,[1] MEC had to be defined within a uniform approach in order to improve outcome, prevent stillbirth and allow appropriately timed delivery.[2]

3. Clinical implications:

The study is one of the first to evaluate the implementation of obstetrical evidence-based practice and their impact on the neonatal prognosis of IUGR fetuses. While the use of biomarkers may improve the detection rate of early-onset and late-onset IUGR fetuses[31], this study stresses the importance of monitoring the quality of the provided care in accordance with local and national recommendations. Since diagnosis alone is not sufficient, the study questions the validity of epidemiological studies that do not assess the quality of antenatal management in the case of antenatal diagnosis of IUGR[11].

4. Research implications:

While international recommendations are quite consistent on the minimum evidence-based care[1], and since growth restricted fetuses are less likely to receive evidence-based care[12], research in modern obstetrics must focus on the educational strategies and healthcare organizations, promoting implementation of practices in order to understand the barriers and facilitators and their impact on neonatal prognosis.

5. *Strength and limitations:*

The strengths of this study include a large sample size from a regionalized health care system, and a study population that excluded small for gestational age neonates and focused specifically on IUGR neonates. Indeed, the inclusion criteria met those defined by the Delphi consensus reducing selection and measurement bias.

While the study covers a period of 7 years, the recommendations may have changed during this time. However, an additional study will assess the prevalence of MEC over this period and the impact of the publication of the clinical practice guidelines on the management of IUGR.

Despite the monocentric nature of the study, carried out in a tertiary maternity hospital, the newborns were referred from 23 different maternity hospitals. The quality of care provided corresponded to that of different teams regardless of the type of maternity hospital and type of institution.

5. **Conclusion**

While prenatal diagnosis was already known as essential, this study demonstrates the importance of prenatal care when performed following national recommendations. Indeed, the minimum care, based on French recommendations, significantly reduced short-term neonatal morbidity and mortality in growth-restricted neonates born before 32 weeks and in early-onset IUGR, regardless of their gestational age at birth.

While IUGR fetuses are less likely to receive evidence-based care, expanding the scope of MEC in daily practice is a relevant challenge in modern obstetrics.

"Compliance with Ethical Standards"

Funding: No funding

Conflict of Interest: All authors declare no conflict of interest

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and the national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Ethical approval was given by the Ethics committee of Hospices Civils de Lyon, Pr Jean François GUERIN (n° 20-90)

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

1. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH (2018) Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 218:S855–S868.
2. Baschat AA (2018) Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 49:53–65.
3. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, et al (2013) Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42:201–206.
4. Katanoda K, Noda M, Goto A, et al (2017) Impact of birth weight on adult-onset diabetes mellitus in relation to current body mass index: The Japan Nurses' Health Study. *J Epidemiol* 27:428–434.
5. Lindström L, Wikström A-K, Bergman E, Lundgren M (2017) Born Small for Gestational Age and Poor School Performance – How Small Is Too Small? *Horm Res Paediatr* 88:215–223.
6. Senat M-V, Tsatsaris V (2013) [Prenatal management of isolated IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 42:941–965.
7. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, et al (2015) 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* 193:10–18.
8. (2010) Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG* 117:1599–1607.
9. Lindqvist PG, Molin J (2005) Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:258–264.
10. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, et al (2013) Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 346:f108.
11. Ayoubi ME, Jarreau P-H, Reempts PV, et al (2016) 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* 29:596–601.
12. Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, et al (2016) Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ* 354:i2976
13. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al (2016) Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48:333–339.
14. Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W (2018) Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 49:117–126.

15. Mamelle N, Cochet V, Claris O (2001) Definition of Fetal Growth Restriction According to Constitutional Growth Potential. *Neonatology* 80:277–285.
16. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H (1996) [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 25:61–70
17. Massoud M, Duyme M, Fontanges M, et al (2016) [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 45:80–85.
18. Robinson HP, Sweet EM, Adam AH (1979) The accuracy of radiological estimates of gestational age using early fetal crown-rump length measurements by ultrasound as a basis for comparison. *BJOG* 86:525–528
19. Yoon BH, Syn HC, Kim SW (1992) The efficacy of Doppler umbilical artery velocimetry in identifying fetal acidosis. A comparison with fetal biophysical profile. *J Ultrasound Med* 11:1–6
20. Frey HA, Odibo AO, Dicke JM, et al (2014) Stillbirth risk among fetuses with ultrasound-detected isolated congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 124:91–98.
21. Baschat AA (2010) Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J Perinat Med* 38:239–246.
22. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR (2001) The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:571–577.
23. Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, et al (2017) How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 49:769–777.
24. Lees CC, Marlow N, Wassenaar-Leemhuis A van, et al (2015) 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 385:2162–2172.
25. Temming LA, Dicke JM, Stout MJ, et al (2017) Early Second-Trimester Fetal Growth Restriction and Adverse Perinatal Outcomes. *Obstet Gynecol* 130:865–869.
26. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, et al (2014) Association of Doppler parameters with placental signs of underperfusion in late-onset small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 44:330–337.
27. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, et al (2014) A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 211:669.e1–10.
28. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, et al (2011) Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37:191–195.

29. Flamant C, Gascoin G (2013) [Short-term outcome and small for gestational age newborn management]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 42:985–995.
30. Gascoin G, Flamant C (2013) [Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 42:911–920.
31. Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U, et al (2018) Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol* 218:S725–S737.

Table 1: Maternal and Fetal characteristics

<i>Maternal</i>	<u>MEC</u> n=395	<u>No MEC</u> n=609	p
Maternal age (mean)	30,3 (15-46)	30,2 (15-46)	0,67
Gestational age at birth			
1. < 26 weeks	15 (3,7%)	13 (2,13%)	0,11
2. 26 - 32 weeks	33 (8,3%)	68 (11,1%)	0,1
3. > 32 weeks	50 (12,6%)	63 (10,3%)	0,25
5. > 37 weeks	297 (75,1%)	465 (76,3%)	0,76
<i>Parity</i>			
Primiparity	235 (59,5%)	376 (61,7%)	0,47
Multiparity	160 (40,5%)	233 (28,3%)	0,47
<i>Maternal condition</i>			
Smoking	68 (17,2%)	96 (15,7%)	0,54
Antiphospholipid syndrome	12 (3,0%)	5 (0,8%)	0,007*
Diabetes type 1 or 2	2 (0,5%)	2 (0,3%)	0,64
Chronic nephropathy	4 (1,0%)	4 (0,6%)	0,53
Essential hypertension	8 (2,0%)	22 (3,6%)	0,14
Thrombophilia	8 (2,0%)	10 (1,6%)	0,65
BMI > 30	30 (7,5%)	35 (5,7%)	0,24
Autoimmune disease (Lupus)	10 (2,5%)	10 (1,6%)	0,32
<i>Personal history of:</i>			
SGA/IUGR	70 (17,2%)	92 (15,1%)	0,27
Preeclampsia	19 (4,8%)	24 (3,9%)	0,5
Stillbirth	10 (2,5%)	5 (0,8%)	0,02*
<i>Complications of pregnancy:</i>			
Premature rupture of membranes	9 (2,2%)	6 (0,9%)	0,09
Preeclampsia, gestationnal	56 (14,1%)	73 (11,9%)	0,31
Threat of premature labor	13 (3,2%)	14 (2,2%)	0,69
Gestationnal diabetes	26 (6,5%)	31 (5,0%)	0,31
ICP	1 (0,2%)	2 (0,3%)	0,83
Placenta praevia	7 (1,7%)	3 (0,4%)	0,04*
<i>Vaginal delivery</i>	256 (64,8%)	393 (64,5%)	0,92
<i>Cesarean section during labor</i>	40 (10,1%)	39 (6,4%)	0,03*
Non-reassuring fetal heart rate	33	36	0,31
Stagnation of cervical dilatation	2	1	1
Failure of operative vaginal	.	1	0,49
<i>Cesarean section before labor</i>	80 (20,2%)	157 (25,7%)	0,04*
Non-reassuring fetal heart rate	35	75	0,55
Severe preeclampsia	20	31	0,35
<i>Planned cesarean section</i>	19 (4,8%)	22 (3,6%)	0,34

<i>Fetal characteristics</i>	<u>MEC</u>	<u>No MEC</u>	p
Antenatal corticosteroids < 34 weeks	93/132 (70,4%)	127/179 (70,9%)	0,92
Birthweight (Mean)	2188	2146	0,5
Male sex	189 (47,8%)	327 (53,6%)	0,07
Apgar score < 7 at 5 minutes	27 (6,8%)	28 (4,5%)	0,12
<i>Umbilical cord blood gas (Mean)</i>			
Arterial pH	7,25	7,25	0,98
Base Deficit (mmol/L)	2,61	2,85	0,33

MEC: minimum evidence-based care, BMI: Body Mass Index, SGA: small for gestational age, IUGR: intrauterine growth restriction, ICP: Intrahepatic cholestasis of pregnancy, *statistical significance

Table 2: Short-term mortality and morbidity in growth restricted newborn < 32 weeks

Short term mortality and morbidity in growth restricted newborn < 32 weeks	<u>MEC</u> <u>n=48</u>	<u>No MEC</u> <u>n=81</u>	P
Composite neonatal outcome	24 (50%)	56 (69%)	0,03*
In utero stillbirth	0	4 (4,9%)	0,29
Neonatal death	13 (27%)	19(23,4%)	0,64
Metabolic acidosis pH <7,05 &/or BD > 12 mmol/L	2 (4,1%)	2 (2,4%)	0,62
Birth pH < 7,20 after cesarean section before labor	4 (8,3%)	7 (8,6%)	1
Intraventricular hemorrhage	2 (4,1%)	2 (2,4%)	0,62
Periventricular leukomalacia	2 (4,1%)	3 (3,7%)	1
Tracheal Intubation > 6 hours	20 (41,6%)	30 (37%)	0,6
Bronchopulmonary dysplasia	5 (10,4%)	17(20,9%)	0,12
Respiratory distress syndrome	19 (39,5%)	37(45,6%)	0,49
Neonatal seizures	2 (4,1%)	4 (4,9%)	1
Severe necrotizing enteropathy	4 (8,3%)	7 (8,6%)	1

MEC: minimum evidence-based care, BD: Base deficit, * statistical significance

Table 3: Short-term mortality and morbidity in growth restricted newborn \geq 32 weeks

Short term mortality and morbidity in growth restricted newborn \geq 32 weeks	<u>MEC</u> <u>n=347</u>	<u>No MEC</u> <u>n=528</u>	P
Composite neonatal outcome	16 (4,6%)	31 (5,8%)	0,41
In utero stillbirth	0	1 (0,18%)	1
Neonatal death	0	2 (0,3%)	0,52
ICU transfer of newborn $>$ 36 weeks $>$ 24 hours	5 (1,4%)	7 (1,3%)	0,85
Metabolic acidosis with pH $<$ 7,05 &/or BD $>$ 12 mmol/L	8 (2,3%)	10 (1,9%)	0,8
Birth pH $<$ 7,20 after cesarean section before labor	3 (0,8%)	15 (2,8%)	0,04
Intraventricular hemorrhage	2 (0,5%)	0	* 0,15
Periventricular leukomalacia	0	0	.
Tracheal Intubation $>$ 6 hours	1 (0,2%)	4 (0,75%)	0,65
Bronchopulmonary dysplasia	1 (0,2%)	0	0,39
Respiratory distress syndrome	2 (0,5%)	4 (0,75%)	1
Neonatal seizures	1 (0,2%)	1 (0,18%)	1
Severe necrotizing enteropathy	0	0	.

MEC: minimum evidence-based care, BD: Base deficit, * statistical significance

Table 4: Short-term mortality and morbidity in Early-onset intrauterine growth restricted neonates

Short term mortality and morbidity in Early-onset intrauterine growth restricted neonates	MEC n=132	No MEC n=179	P
Composite neonatal outcome	29 (21,9%)	67 (37,4%)	0,003*
In utero stillbirth	0	3 (1,6%)	0,26
Neonatal death	11(8,3%)	22 (12,2%)	0,26
ICU transfer of newborn > 36 weeks > 24 hours	2 (1,5%)	2 (1,1%)	1
Metabolic acidosis with pH < 7,05 and/or BD > 12 mmol/L	5 (3,7%)	2 (1,1%)	0,13
Birth pH < 7,20 after cesarean section before labor	6 (4,5%)	17 (9,4%)	0,09
Intraventricular hemorrhage	2 (1,5%)	1 (0,5%)	0,57
Periventricular leukomalacia	4 (3%)	3 (1,6%)	0,46
Tracheal Intubation > 6 hours	20 (15,1%)	34 (18,9%)	0,37
Bronchopulmonary dysplasia	5 (3,7%)	17 (9,4%)	0,07
Respiratory distress syndrome	20 (15,1%)	40 (22,3%)	0,11
Neonatal seizures	2 (1,5%)	4 (2,2%)	1
Severe necrotizing enteropathy	4 (3%)	7 (3,9%)	0,76

MEC: minimum evidence-based care, BD: Base deficit, * statistical significance

Table 5: Short-term mortality and morbidity in Late-onset intrauterine growth restricted neonates

Short term mortality and morbidity in Late-onset Intra uterine growth restricted neonates	MEC n=263	No MEC n=430	P
Composite neonatal outcome	11 (4,1%)	21 (4,9%)	0,67
In utero stillbirth	0	1 (0,2%)	1
Neonatal death	0	0	.
ICU transfer of newborn > 36 weeks	3 (1,1%)	6 (1,4%)	1
Metabolic acidosis with pH < 7,05 and/or BD > 12 mmol/L	5 (1,9%)	10 (2,3%)	0,69
Birth pH < 7,20 after cesarean section before labor	2 (0,7%)	11 (2,6%)	0,14
Intraventricular hemorrhage	1 (0,3%)	0	0,38
Periventricular leukomalacia	0	1 (0,2%)	1
Tracheal Intubation > 6 hours	1 (0,3%)	2 (0,4%)	1
Bronchopulmonary dysplasia	1 (0,3%)	0	0,38
Respiratory distress syndrome (Hyaline membrane disease)	1 (0,3%)	0	0,38
Neonatal seizures	0	1 (0,2%)	1
Severe necrotizing enteropathy	0	0	.

MEC: minimum evidence-based care, BD: Base deficit, * statistical significance

Table 6: Multivariate analysis after logistic regression

Composite neonatal outcome	Adjusted Odds ratio	Confidence interval 95%
<u><i>In Early-onset IUGR</i></u>		
No MEC	1,79	1,2 – 3,19
Cesarean section before labor for non reassuring FHR	12,32	6,0-25,2
<u><i>In newborn < 32 weeks</i></u>		
No MEC	2,2	1,04-4,69

MEC: minimum evidence based care; FHR: fetal heart rate; IUGR: intrauterine growth restriction

Chapitre 3 : Standardized healthcare pathway in intrauterine growth restriction and minimum evidence-based care (OPGREN 2 Study)

Le troisième volet de l'approche méthodologique pour la validation du parcours de soins évalue l'implémentation des soins minimaux requis dans les parcours évalués.

Le diagnostic et la gestion des fœtus présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU) restent un dilemme non résolu en obstétrique moderne. Il confronte l'obstétricien à des définitions non consensuelles, des méthodes de surveillance variables, des facteurs de confusion complexes, menant vers des décisions difficiles pondérées de l'anxiété des obstétriciens et des patients. [107-108] Au cours des deux dernières décennies, il est devenu évident que le RCIU précoce, diagnostiqué avant 32 semaines de gestation, se caractérise par un état d'hypoxie prolongée, tandis que le RCIU tardif se caractérise par une tolérance moindre à l'hypoxie, associant une insuffisance placentaire rapide à de nombreuses contractions utérines. [109,110]

Une publication récente dans l'*American Journal of Obstetrics and Gynecology* a examiné les convergences et les divergences entre les prises en charges anténatales, soulignant les filières de recherche prioritaire. [111]

Étant donné que de nombreuses publications ont suggéré un algorithme de prise en charge des RCIU, [108,112] aucune étude à notre connaissance n'a discuté d'un modèle de parcours de soins et de ses répercussions sur la gestion clinique des RCIU. Une étude australo-néozélandaise a évalué les politiques de management du RCIU et a démontré, à partir d'une enquête multicentrique, que les pratiques cliniques sont encore insuffisamment conformes aux recommandations locales. [113] Dans le même esprit, il est clairement démontré au sein d'une étude multicentrique internationale que les foetus RCIU sont moins susceptibles de recevoir des soins issus de l'evidence based medicine. [114]

L'objectif principal d'OPGREN 2 est d'évaluer l'impact du parcours de soins (protocole standardisé versus traditionnel), sur l'implémentation des SMR validés dans OPGREN 1 et sélectionnés à partir des recommandations pour la pratique clinique relatives à la prise en charge des RCIU précoces et tardifs.

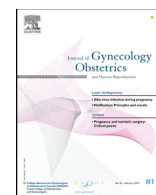
L'objectif secondaire est de mesurer la prévalence des SMR avant et après la publication de ces recommandations en décembre 2013. [115-117]

L'article OPGREN 2 a été publié dans le *Journal of Obstetrics Gynecology and Human Reproduction*, revue indexée dans la National Library of Medicine, journal de publication académique officiel du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF).



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction

journal homepage: www.elsevier.com

Original Article

Standardized healthcare pathway in intrauterine growth restriction and minimum evidence-based care



Anthony Atallah^{a,b,*,1,2}, Marine Butin^{c,d,3,4}, Stéphanie Moret^{a,1}, Olivier Claris^{c,e,3,5},
Mona Massoud^{a,1}, Pascal Gaucherand^{a,b,1,2}, Muriel Doret-Dion^{a,b,1,2}

^aHospices Civils de Lyon, Department of Obstetrics and Gynecology, Femme Mère Enfant Hospital, University Hospital Center, 59 Boulevard Pinel, 69500, Bron, France

^bUniversity of Lyon, University Claude Bernard Lyon 1, University of Saint-Étienne, HESPER EA 7425, F-69008 Lyon, F-42023, Saint-Etienne, France

^cHospices Civils de Lyon, Department of Neonatology, Femme Mère Enfant Hospital, University Hospital Center, 59 Boulevard Pinel 69500, Bron, France

^dInternational Center for Research in Infectiology, INSERM U1111, CNRS UMR5308, University of Lyon 1, Lyon, France

^eUniversity of Lyon, EA, 4129, Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 August 2020

Received in revised form 12 November 2020

Accepted 17 November 2020

Available online 19 November 2020

Keywords:

Growth restriction
Healthcare pathway
Evidence based care
Antenatal management
Ultrasound screening
Doppler measurement
Fetal growth restriction
Obstetrics
Prenatal care

ABSTRACT

Introduction: Fetal growth restricted fetuses are less likely to receive evidence-based care; a previous work demonstrated an improvement in neonatal prognosis when fetuses with intrauterine growth restriction (IUGR) received minimum evidence based-care.

Objective: The objective of the study was to evaluate the impact of a standardized healthcare pathway on the implementation of the recommended clinical practice in the antenatal management of IUGR fetuses, in comparison to a traditional pathway. The quality of the implementation of practice has been defined whether or not minimum evidence-based care (MEC), defined according to the recommendations of the French college of gynecologists and obstetricians (CNGOF), has been implemented.

Study design: From a historical cohort of 31,052 children, born at the Femme Mère Enfant Hospital (Lyon, France) between January 1st, 2011 and December 31st, 2017, we selected the population of IUGR fetuses. We compared the rate of MEC between the IUGR fetuses followed-up in the traditional healthcare pathway versus the IUGR fetuses followed-up in a standardized healthcare pathway between 2015 and 2017.

Results: A total of 245 IUGR were tracked between 2015 and 2017. Over this period, 120 fetuses were followed within the traditional pathway and 125 within the IUGR pathway.

The standardized pathway resulted in a higher rate of MEC (86,4%) when compared to IUGR fetuses followed-up in the traditional pathway (27,5% (OR* 20 (95 % CI 10.0–39.7)). Among early-onset IUGR: 31 % received MEC in the traditional pathway versus 83 % in the standardized pathway ($p < 0.001$). Among late-onset IUGR: 22 % received MEC in the traditional pathway versus 92 % in the standardized pathway ($p < 0.001$). The provided care in the standardized pathway resulted in an increase of complete antenatal corticosteroid therapy (92,8 %) when compared to the traditional pathway (50.0 %; $p < 0.001$) and a reduction of the rate of caesarean sections before labor for non-reassuring fetal heart rate (15 %) when compared to the traditional pathway (41.3 % $p = 0.007$).

Conclusion: The standardized pathway improves the implementation of the local recommendations in the management of early- and late-onset IUGR. This study is the first to suggest a standardized care pathway in prenatal medicine. A medico-economic study could estimate the health care savings that such a pathway would provide by allowing a medical management in accordance with the recommendations.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Corresponding author at: Hôpital Femme Mère Enfant, 59 Boulevard Pinel, 69 500 Lyon, Bron, France.

E-mail addresses: anthony.atallah@chu-lyon.fr (A. Atallah), marine.butin@chu-lyon.fr (M. Butin), stephanie.moret@chu-lyon.fr (S. Moret), olivier.claris@chu-lyon.fr (O. Claris), mona.massoud@chu-lyon.fr (M. Massoud), pascal.gaucherand@chu-lyon.fr (P. Gaucherand), muriel.doret-dion@chu-lyon.fr (M. Doret-Dion).

¹ Hospices Civils de Lyon, Department of obstetrics and gynecology, Femme Mère Enfant Hospital, University Hospital Center, 59 boulevard Pinel 69500 Bron, France

² University of Lyon, University Claude Bernard Lyon 1, University of Saint-Étienne, HESPER EA 7425, F-69008 Lyon, F-42023 Saint-Etienne, France

³ Hospices Civils de Lyon, Department of neonatology, Femme Mère Enfant Hospital, University Hospital Center, 59 boulevard Pinel 69500 Bron, France

⁴ International center for research in infectiology, INSERM U1111, CNRS UMR5308, University of Lyon 1, Lyon, France

⁵ University of Lyon, EA 4129, Lyon, France

1. Introduction

The diagnosis and management of fetuses with intrauterine growth restriction (IUGR) remain an unresolved dilemma in modern day obstetrics. It is due to several reasons such as unclear diagnostic criteria, variable monitoring methods, complex confounding factors affecting different gestational ages and obstetrician and patient anxiety [1]. As our understanding continues to evolve, and given that there is no treatment for this condition, it is crucial to make an accurate diagnosis at a correct gestational age, as this will determine the timing of delivery and the perinatal outcomes associated with it. Over the last couple of decades, it has become clear that early-onset IUGR, diagnosed before 32 weeks of gestation, deals with a prolonged status of hypoxia, while late-onset IUGR, deals with a lower tolerance to hypoxia, associating rapid placental insufficiency to numerous uterine contractions [2]. Studies have shown that early-onset IUGR can rapidly deteriorate from umbilical arteries and venous abnormalities to abnormal biophysical profile leading to interventions and significant neonatal morbidity and mortality [3,4].

Internationally and regionally, detection of small-for-gestational-age (SGA) and management of IUGR fetuses vary considerably. A recent publication in the American journal of obstetrics and gynecology discussed areas where there is potential for convergence between small-for-gestational-age guidelines based on existing randomized trials, and areas of controversy, emphasizing research priorities [5]. While first-trimester screening for IUGR has been the focus of much research, biomarkers have not performed well enough to date to be offered as stand-alone screening tests [6]. Moreover, even if there is universal agreement about multiple practices (e.g. use of corticosteroids when birth is likely to occur before 34 weeks, importance of undertaking umbilical artery (UA) Doppler studies in suspected IUGR pregnancies), timing of delivery in late-onset IUGR (whether the Doppler study is normal or abnormal), assessment of middle cerebral artery (MCA) Doppler and the use of biophysical profile scores differ between countries [5].

Plus, since many publications suggested a model pathway for clinical management of IUGR [2,7], no study that we are aware of discussed a model protocol for a healthcare organization and its repercussions on the clinical management of IUGR. An Australian-New Zealand study evaluated IUGR surveillance policies and demonstrated from a multicenter survey that clinical practices are still insufficiently in line with recommendations [8]. In the same spirit, Zeitlin et al. showed that IUGR fetuses were less likely to receive evidence-based care [9].

The primary aim of this study was to evaluate the impact of healthcare pathways (standardized protocol versus traditional), on the implementation of the French national guidelines in the management of FGR (fetal growth restriction) in clinical practice. The secondary objective was to measure the evolution of clinical practices before and after the publication of such recommendations in December 2013 [10–12].

2. Materials and methods

2.1. Study population

We conducted a retrospective study at a single tertiary maternity center in Lyon-France, the Femme Mère Enfant Hospital, including the exhaustive population of growth-restricted newborns after 24 + 0 weeks of gestation. Data was collected over seven years, from January 1st, 2011 to December 31, 2017. IUGR was defined among children whose birthweight < 10th percentile, in accordance with the consensus-based definition for early and late

FGR in the absence of congenital anomalies: [13,14] 1) birthweight < 3rd centile for gestation and gender, using French AUDIPOG population birthweight centiles for singleton infants, [15] And/or 2) Estimated Fetal Weight (EFW) < 10th centile on local charts (AUDIPOG [16] before 2014, and CFEF [17] after 2014) combined with umbilical artery pulsatility index (UA-PI) > 95th centile or 3) EFW crossing centiles. We selected the exhaustive population of fetuses according to the consensus-based definition, and focused the population study on the fetuses that were identified as IUGR during the pregnancy.

Multiple pregnancies, non-identified IUGR and congenital fetal anomalies (malformations, chromosomal or metabolic disorders) were excluded. Women with no first-trimester ultrasound were excluded to ensure all had an accurately dated pregnancy.

2.2. Data source and records

Individual medical records were used to obtain a medical, obstetrical and antenatal history and to determine the model of care. Information about prenatal appointments and ultrasound reports were obtained from the clinical patient folder, recording all clinical investigations. Note that, when applicable, due to the dynamic definition of SGA/IUGR, only the first and the 3 last ultrasound examinations were considered for data analysis.

2.3. Baseline characteristics and risk factors for FGR on history

Baseline characteristics assessed included maternal age, body mass index (BMI), parity, and gestational age at delivery. Known risk factors for IUGR were documented, including previous SGA/IUGR infants, previous gestational hypertensive disorder or preeclampsia or previous stillbirth. Medical conditions were recorded including essential hypertension, pre-existing diabetes mellitus, autoimmune disease (systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome), thrombophilia, chronic nephropathy and smoking use during pregnancy.

2.4. Healthcare pathways

The study aim was to compare the rate of the minimum evidence-based care in the traditional clinical path versus the standardized one.

Among the population of IUGR, the study concerned growth restricted fetuses that were suspected during the antenatal period. To insure no bias selection, both pathways received exclusively suspected IUGR with antenatal diagnosis of FGR. After diagnosis, patients were either followed-up in the traditional pathway or assigned to the standardized path. The choice of the pathway was left to the practitioner depending on their habit, their ability to manage the situation and their organizational constraints. No required selection criterion was required for the inclusion in each pathway.

The traditional pathway involved traditional ultrasound examinations, general monthly obstetrical examination including every additional medical intervention prescribed by the practitioner.

The standardized pathway called the 'IUGR pathway' was founded in April 2014 in our center. The IUGR pathway was a clinical department associated with the pregnancy hospitalization ward, managed by senior physicians and dedicated midwives, where ambulatory care was provided on an outpatient basis. It included diagnosis confirmation of FGR and Doppler assessment, systematic weekly monitoring of the fetal heart rate (NST), and finally a global overview by a senior physician on management and monitoring arrangements. Patients were assigned to the IUGR pathway just after the diagnosis of growth restriction. If needed, etiological assessments were also provided on blood and urine

sampling during consultations. If satisfying growth was demonstrated during monitoring, the patient joined back the traditional pathway. If the diagnosis was maintained, the patient was reconvened within the department for further follow-up.

While the '2011–2013' group has exclusively concerned the traditional pathway, the '2015–2017' group has concerned either the traditional pathway or the IUGR pathway.

2.5. Outcome measures: minimum evidence-based care

For all diagnosed IUGR according to the study population, we collected the gestational age at diagnosis, the surveillance modalities, the type of prevention of complications related to prematurity and birth conditions. To evaluate the impact of healthcare pathways, on the management of IUGR in clinical practice, according to the French national guidelines, [10–12] we established the minimum evidence-based care, to consider whether the management was in conformity with the recommendations [10]. The fetus was considered in the 'MEC' group when it received optimal evidence-based care according to the

recommendations. The newborn was considered in the 'no MEC' group when antenatal management missed at least one of the cited recommendations.

Minimum evidence-based care (MEC) included for every IUGR fetus that met the inclusion criteria: [10,18]

- A systematic assessment of the umbilical artery (UA) Doppler including estimation of pulsatility index,
- A systematic appreciation of amniotic fluid volume
- A systematic monitoring of fetal heart rate by non-stress test (NST). MEC did not include the frequency of NST. Heart rate baseline, reactivity to movement, variability and the presence of decelerations were measured for at least 20–30 min.
- If gestational age at birth <34+0 weeks, MEC expected a complete administration of antenatal corticosteroids before birth.

In the case of normal Doppler measurement, scans should be repeated every 2–3 weeks including control of the estimated fetal weight (EFW) and UA Doppler.

Table 1
Characteristics of the study population.

	2011 – 2013 Traditional pathway n=201	2015–2017 All pathways n = 245	p
Maternal characteristics			
Age (mean)	29,11(15–42)	29,9 (16–43)	0,7
<i>Gestational age at birth</i>			
< 26 weeks	10 (4,9%)	16 (6,5%)	
26–31 weeks	51 (25,3%)	40 (16,3%)	
32–36 weeks	45 (22,3%)	50 (20,4%)	0,07
> 37 weeks	95 (47,5%)	139 (56,8%)	
Primiparity	122 (60,7%)	138 (56,3%)	0,35
<i>Personal history of:</i>			
SGA/IUGR	39 (19,4%)	55 (22,4%)	0,43
Preeclampsia	14 (6,9%)	11 (4,5%)	0,25
Stillbirth	5 (2,5%)	7 (2,8%)	0,81
<i>Maternal condition:</i>			
Smoking	36 (17,9%)	45 (18,3%)	0,9
APS	2 (0,9%)	12 (4,9%)	0,01*
Chronic nephropathy	1 (0,5%)	2 (0,8%)	1
Essential hypertension	11 (5,4%)	9 (3,6%)	0,36
BMI > 30	16 (22,8%)	16 (6,5%)	0,56
Thrombophilia	2 (0,9%)	8 (3,2%)	0,19
Autoimmune disease	6 (2,9%)	4 (1,6%)	0,35
<i>Actual pregnancy</i>			
Premature rupture of membranes	2 (0,9%)	8 (3,2%)	0,19
Preeclampsia, gestational hypertension	38 (19,0%)	49 (20 %)	0,77
Threat of premature labor	3 (1,5%)	10 (4%)	0,1
Gestational diabetes	10 (4,9%)	18 (7,3%)	0,3
Pregnancy cholestasis	0	3 (1,2%)	0,25
Placenta praevia	1 (0,5%)	3 (1,2%)	0,63
<i>Delivery</i>			
Vaginal delivery	87 (43,2%)	128 (52,2%)	0,05
Cesarean section during labor	14 (7%)	16 (6,5%)	0,85
Non-reassuring fetal status	11 (5,4%)	15 (6,1%)	0,77
Stagnation of cervical dilatation	2 (0,9%)		0,2
Cesarean section before labor	91 (45,2%)	86 (35,1%)	0,02*
Non-reassuring fetal status	23 (11,4%)	38 (15,5%)	0,21
Breech presentation	11 (5,4%)	6 (2,4%)	0,09
Severe maternal preeclampsia	11 (5,4%)	16 (6,5%)	0,64
Personal history of cesarean section	5 (2,5%)	14 (5,7%)	0,09
Planned cesarean section	9 (4,6%)	15 (6,2%)	0,44
<i>Antenatal Doppler condition:</i>			
Normal UA Doppler	91 (45,2%)	122 (49,8%)	0,34
UA-PI>95 th centile	30 (15,0%)	52 (21,2%)	0,08
Brain sparing	28 (14,0%)	34 (13,8%)	0,98
AREDV	30 (15,0%)	26 (10,6%)	0,17
<i>Fetal characteristics</i>			
Mean birthweight (grams)	1728	1813	0,18
Male sex	98 (48,7%)	119 (48,5%)	0,96
Apgar score <7 at 5 minutes	9 (4,5%)	7 (2,8%)	0,35

SGA: Small for gestational age – IUGR: Intrauterine growth restriction – APS: Antiphospholipid syndrome – BMI: Body mass index – UA: Umbilical artery – PI: Pulsatility index – AREDV: Absent or reversed end-diastolic velocity – * statistical significance.

In case of abnormal UA Doppler measurement with UA-PI > 95th centile, systematic middle cerebral artery (MCA) Doppler measurement, and a weekly evaluation of the measure were expected.

In case of abnormal UA Doppler measurement with absent or reversed end-diastolic velocity (AREDV) or UA-PI > 95th centile with brain sparing on MCA Doppler, MEC involved a systematic Ductus Venosus (DV) Doppler measurement if gestational age < 32 weeks and a weekly repetition of Doppler studies.

In the case of brain sparing > 34 weeks: Birth should be considered before repeated FHR anomalies.

In case of abnormal DV Doppler measurement: fetal extraction should be considered within 48 h.

Mode of birth was not included in the minimum care, however, when cesarean sections were undertaken before labor in high or extremely high emergency conditions, the minimum care was considered unsatisfied (excluding unpredictable placental abruption). This birth condition would be related to a failure in identifying the appropriate time to deliver, as recommended in the French national recommendations after 32 weeks.

During data collection, the type of pathway was blinded to the investigator (AA).

As the French guidelines for clinical practice related to fetal growth restriction (FGR) were published in December 2013 [10], and to evaluate the impact of guidelines on the rate of MEC, we intentionally excluded from statistical analysis, the fetuses born in

Table 2
Characteristics of the study population according to pathways.

	2015–2017 Traditional pathway n = 120	IUGR pathway n = 125	P
<i>Maternal characteristics</i>			
Age (mean)	31,7 (16–46)	29,6 (17–43)	0,002*
<i>Gestational age at birth</i>			
1. < 26 weeks	12 (10 %)	4 (3,2%)	
2. 26–31 weeks	26 (21,6%)	14 (11,2%)	
3. 32–36 weeks	14 (11,6%)	36 (28,8%)	<0,001*
5. > 37 weeks	68 (56,6%)	71 (56,8%)	
Primiparity	71 (59,1%)	67 (53,6%)	0,37
<i>Personal history of:</i>			
SGA/IUGR	21 (17,5%)	34 (27,2%)	0,06
Preeclampsia	6 (5,0%)	5 (4%)	0,7
Stillbirth	0	7 (5,6%)	0,01*
<i>Maternal condition:</i>			
Smoking	21 (17,5%)	24 (19,2%)	0,73
Antiphospholipid syndrome	1 (0,8%)	11 (8,8%)	0,005*
Chronic nephropathy	0	2 (1,6%)	0,49
Essential hypertension	6 (5,0%)	3 (2,4%)	0,32
BMI > 30	9 (7,5%)	7 (5,6%)	0,54
Thrombophilia	5 (4,1%)	3 (2,4%)	0,49
Autoimmune disease (Lupus)	0	4 (3,2%)	0,12
<i>Actual pregnancy</i>			
Premature rupture of membranes	5 (4,1%)	3 (2,4%)	0,49
Preeclampsia, gestational hypertension	26 (21,6%)	23 (18,4%)	0,52
Threat of premature labor	7 (5,8%)	3 (2,4%)	0,2
Gestational diabetes	10 (8,3%)	8 (6,4%)	0,56
Pregnancy cholestasis	2 (1,6%)	1 (0,8%)	0,61
Placenta praevia	2 (1,6%)	1 (0,8%)	0,61
Vaginal delivery	64 (53,3%)	64 (51,2%)	0,73
Cesarean section during labor	7 (5,8%)	9 (7,2%)	0,66
Non-reassuring fetal status	7 (5,8%)	8 (6,4%)	0,85
Stagnation of cervical dilatation	.	.	.
Cesarean section	46 (38,3%)	40 (32%)	0,29
Non-reassuring fetal status	21 (17,5%)	17 (13,6%)	0,39
Breech presentation	1 (0,8%)	5 (4%)	0,21
Severe maternal preeclampsia	9 (7,5%)	7 (5,6%)	0,54
Personal history of cesarean section	3 (2,5%)	11 (8,8%)	0,051
<i>Fetal characteristics</i>			
Gestational age at diagnosis (mean)	29,3 (17–40)	28,6 (17–38)	0,9
<26 weeks	35 (29,2%)	34 (27,2%)	
26–31 weeks	35 (29,2%)	42 (32,8%)	0,37
32–36 weeks	27 (22,5%)	34 (28 %)	
>37 weeks	23 (19,1%)	15 (12 %)	
Antenatal corticosteroids	44 (36,6%)	48 (38,4%)	0,77
Early (diagnosed < 32 weeks)	70 (58,3%)	76 (60,8%)	0,69
Late (diagnosed ≥ 32 weeks)	50 (41,6%)	49 (39,2%)	0,69
<i>Antenatal Doppler condition:</i>			
Normal UA Doppler	59 (49,1%)	63 (50,4%)	0,56
UA-PI > 95th centile	18 (15%)	34 (27,2%)	0,05
Brain sparing	17 (14,1%)	17 (13,6%)	0,66
AREDV	15 (12,5%)	11 (8,8%)	0,22
Mean birthweight	1747	1925	
Male sex	64 (53,3%)	55 (44%)	0,14
Apgar score < 7 at 5 minutes	6 (5,0%)	3 (3,2%)	0,32

SGA: Small for gestational age – IUGR: Intrauterine growth restriction – APS: Antiphospholipid syndrome – BMI: Body mass index – UA: Umbilical artery – PI: Pulsatility index – AREDV: Absent or reversed end-diastolic velocity - * statistical significance.

2014, considering this year as a transition in practices. Thus, we compared the traditional pathway between 2015–2017 to the IUGR pathway during the same period on the one hand, and the traditional pathway between 2011–2013 to the traditional path between 2015–2017 on the other hand.

2.6. Statistical analysis

Means, medians or percentages of the total were used to describe outcomes of interest. Chi-squared test and Fisher's test were used for analysis of categorical variables, and the unpaired Student's *t*-test for analysis of continuous variables that approximated a normal distribution. The association of demographic, clinical and diagnostic parameters at study inclusion with the composite endpoint was first explored by univariate analysis. Those parameters that reached statistical significance in univariate analysis were entered in a multivariate logistic regression analysis to adjust for association between parameters and to calculate odds ratios (OR). Logistic regression analysis was started with all parameters in the model, and the probability for removal from the model was set at 0,1. Statistical significance was regarded as a *p*-value <0,05. Statistical analysis and logistic regression were performed using SAS Version 9.4 (SAS Institute Cary, NC).

3. Results

Over the seven years, and among 31 052 newborns, 2 852 (9,2%) singletons were selected with a birthweight <10th centile. Among them, 1 020 (3,3%) infants were identified as IUGR and met the inclusion criteria. All infants were born in our center but originally came from 23 different maternity centers. With a detection rate of 50,4%, 515 fetuses were diagnosed as growth restricted during the antenatal period. There was no secondary exclusion. During 2011–2013, 201/395 (50,8%) growth-restricted infants were prenatally diagnosed, and 245/465 (52,6%) during 2015–2017. Maternal and fetal characteristics comparing the two periods were listed in Table 1.

Fetal characteristics were comparable in both groups, including antenatal Doppler conditions at delivery (*p* > 0,05).

We intended to compare maternal and fetal characteristics in both pathways during the '2015–2017' period. The characteristics are listed in Table 2. Maternal characteristics were comparable in both groups except for the gestational age at delivery, the personal history of stillbirth and the personal history of antiphospholipid syndrome (Table 2). Indeed, the prevalence of personal history of stillbirth was significantly higher in the IUGR pathway (7/125–5,6%) when compared to the traditional pathway (0/120) *p*=0,01. The prevalence of personal history of antiphospholipid syndrome was significantly higher in the IUGR pathway (11/125–8,8%) when compared to the traditional

pathway (1/120 – 0,8%) *p*=0,005. Concerning the gestational age at delivery, the number of delivery before 32 weeks was significantly higher in the traditional pathway (38/120) when compared to the number of delivery at this gestational age in the IUGR pathway (18/125) *p* < 0,001.

In the IUGR pathway, Patients were more likely to be delivered between 32–36 weeks with a lower incidence of delivery between 26–31 weeks when compared to the traditional pathway (*p* < 0,01 and *p* = 0,02 respectively). Early- and late-onset FGR were similarly represented in both pathways. No association had been found between the pathway and the mode of delivery.

3.1. Rate of Minimum evidence-based care (Table 3)

MEC was delivered in 32,3% (65/201) of women in the traditional pathway between 2011–2013. MEC rate was similar in early-onset (33 % 44/133) and late-onset IUGR (30,8% 21/68).

MEC rate was significantly higher during 2015–2017 (all pathways combined) with a global rate of 57,5% (141/245 *p* < 0,001). The increase also concerned early-onset IUGR with an MEC rate of 58,2% (85/146 *p* < 0,001) and late-onset IUGR with an MEC rate of 56,5% (56/99 *p* = 0,001).

3.2. Subgroup analysis: Traditional pathway between 2011–2013 and 2015–2017 (Table 3)

The rate of MEC in the traditional pathway did not differ before and after 2014. The global rate was estimated at 32,3% (65/201) between 2011–2013 and 27,5% (33/120) between 2015–2017 (*p* = 0,36). Early-onset IUGR underwent the same clinical behaviors with an estimated rate of MEC at 33,0% (44/133) between 2011–2013 and 31,4 % (22/70) between 2015–2017 (*p* = 0,81). The trends were similar in late-onset FGR, with a global rate of 30,8% (21/68) between 2011–2013, and 22,0% (11/50) between 2015–2017.

3.3. Subgroup analysis: Traditional pathway versus IUGR pathway (2015–2017) (Table 3)

The rate of MEC in the traditional pathway was significantly higher in the IUGR pathway when compared to the rate in the traditional pathway: 27,5% (33/120) and 86,4% (108/120) respectively (*p* < 0,001). The percentage of MEC in early-onset IUGR was estimated at 31,4 % (22/70) in traditional pathway versus 82,9% (63/76) in the standardized IUGR pathway (*p* < 0,001). The trends were similar in late-onset FGR, with a rate of MEC at 22,0% (11/50) in the traditional path versus 91,8 (45/49) in the IUGR pathway (*p* < 0,001).

Multivariate analysis by logistic regression (Table 4) was adjusted on age, gestational age at birth, personal history of

Table 3
Rate of minimum evidence-based care in fetal growth restriction according to pathways.

Minimum evidence-based care in fetal growth restriction	2011–2013 Traditional pathway	2015–2017 All pathways	<i>p</i>
Global rate	65/201 (32,3%)	141/245 (57,5%)	<0,001*
Early onset-IUGR	44/133 (33,0%)	85/146 (58,2%)	<0,001*
Late onset-IUGR	21/68 (30,8%)	56/99 (56,5%)	0,001*
Minimum evidence-based care in fetal growth restriction	2011–2013 Traditional pathway	2015–2017 Traditional pathways	<i>p</i>
Global rate	65/201 (32,3%)	33/120 (27,5 %)	0,38
Early onset-IUGR	44/133 (33,0%)	22/70 (31,4 %)	0,81
Late onset-IUGR	21/68 (30,8%)	11/50 (22,0 %)	0,28
Minimum evidence-based care in fetal growth restriction	2015–2017 Traditional pathway	2015–2017 IUGR pathways	<i>p</i>
Global rate	33/120 (27,5 %)	108/125 (86,4%)	<0,001*
Early onset-IUGR	22/70 (31,4 %)	63/76 (82,9%)	<0,001*
Late onset-IUGR	11/50 (22,0 %)	45/49 (91,8 %)	<0,001*

IUGR: Intrauterine growth restriction - * statistical significance.

stillbirth personal history of SGA/IUGR, antiphospholipid syndrome, and umbilical artery – pulsatility index > 95th centile.

Patients followed in the IUGR pathway were more likely to undergo MEC with an adjusted OR 20 (10,0–39,7); $p < 0,001$. Early-onset IUGR in the IUGR pathway were more likely to experience MEC with an adjusted OR 10,5 (4,8–23,1) $p < 0,001$. Late-onset IUGR in the IUGR pathway were more likely to undergo MEC with an adjusted OR 39,8 (11,7–135,3) $p < 0,001$.

3.4. Minimum evidence-based care: missing elements in the care process (Table 5)

The different items that led to considering MEC as not satisfied are listed in Table 5. Systematic umbilical Doppler measurement in EFW<10th centile was performed in > 80 % of cases in both pathways. Systematic weekly monitoring of FHR was significantly higher in the IUGR pathway (100 %) in comparison with the traditional pathway (60 %) $p < 0,001$. The rate of complete administration of antenatal corticosteroids if gestational age at birth < 34 weeks was significantly higher in the IUGR pathway (92,8%), while this rate reached 50 % in the traditional pathway ($p < 0,001$).

The rate of cesarean section in high or very high emergency conditions was significantly reduced in the IUGR pathway (15 %) compared to the traditional pathway (41,2%) $p = 0,007$.

3.5. Minimum evidence-based care in early- and late-onset FGR: missing elements in the care process (Supplementary Table 1 and 2)

Early and late-onset FGR showed a superimposable clinical behavior with a significant increase in MEC rate in the IUGR pathway (82,8% and 91,8%; $p < 0,001$ and $p < 0,001$ respectively), including a higher percentage of systematic Doppler measurement on umbilical artery when indicated (100 % and 99,8% respectively ($p = 0,01$ and $p < 0,001$ respectively) when compared to the traditional pathway.

In early-onset IUGR, the IUGR pathway guaranteed a significant reduction of cesarean sections in high or very high emergency conditions for fetal heart rate anomalies before labor with an estimated rate of 13,8% versus 45 % in the traditional pathway ($p = 0,005$).

The IUGR pathway permitted decisions of birth before repeated FHR anomalies in brain sparing late-onset FGR > 34 weeks in 8/8 fetuses (100 %) versus 20 % (1/5) in the traditional pathway ($p = 0,006$).

4. Discussion

The study demonstrated the impact of perinatal healthcare organization on the quality of the antenatal provided care. An effective care pathway would guarantee access to care and increase the compliance of care within desirable deadlines, and optimal conditions. Since the rate of MEC reached 86,4% in the standardized pathway, we demonstrated the effectiveness of such a pathway in perinatal medicine. Even if our data showed an increase of MEC

rate after the publication of the French guidelines related to IUGR (December 2013), sub-group analysis revealed that the rise in MEC rate was attributable to practices used within the IUGR pathway. Indeed, no difference in practice had been noticeable in the traditional path before or after 2014.

4.1. Healthcare organization in diagnosed growth-restricted fetuses

Standardized hospital model of care is associated with better management of IUGR by local or international guidelines. Such healthcare model had been suggested in multiple areas, especially in the management of cancer, palliative care and gerontology [19,20]. Since research had been developing standardization of practices in term of prenatal surveillance [2] and etiological investigations [21], we are not aware of the development of such a care delivery platform in perinatology.

The inclusion of patients in our model of care is established at the diagnosis of intrauterine growth retardation, regardless of the level of risk set at the first trimester. Clustering patients according to their risk level is a gateway to improved screening [22] but doesn't seem to influence the type of antenatal pathway once the diagnosis is made. The standardized pathway did not generate a significant selection bias among midwives and obstetricians, since pregnancies were equitably distributed among the pathways, regardless of their level of risk (Except for pregnancies associated with antiphospholipid syndrome and personal history of stillbirth that were exclusively included in the standardized pathway).

4.2. Minimum care: evidence-based care for IUGR

Our population of IUGR had been build by the latest publications related to the definition of IUGR [13] and the consensus and standards in fetal growth restriction studies [14]. Nonetheless, we intentionally did not use uterine artery Doppler measurement ever since it had not been discussed in French recommendations of good practice [5,10].

Fetal heart rate recording is considered as one of the essential elements of monitoring in fetuses with intrauterine growth retardation. The purpose of using FHR is to ensure fetal wellbeing in the event of normal FHR or conversely to attempt to detect altered fetal vitality and consider delivery in the occurrence of an abnormality. This examination, therefore, finds its interest once the fetus is deemed to be viable (in France fetal extraction for neonatal care is generally considered starting 24 weeks or 500 g) [10]. We have given no importance to the used type of cardiotocography (CTG) analysis, conventional versus computerized, as there is currently insufficient argument to routinely recommend or not recommend a technique over the other for the surveillance of fetuses with IUGR even before 32 weeks [18]. The interest of computerized CTG lies in its quantitative character with a possibility of longitudinal follow-up, which could facilitate the objectivity of an extraction decision. At the time, 50 % of learned societies recommend the use of computerized CTG for deciding when to deliver, based on fetal grounds, through systematic monitoring seemed suitable in both techniques [5].

Table 4
Adjusted odds ratio produced by multivariate analysis (logistic regression).

Minimum evidence-based care	Unadjusted OR	Confidence interval 95 %	Adjusted OR	Confidence interval 95 %
IUGR pathway	14,4	7,4–27,7	20*	10,0–39,7
In Early-onset IUGR	9,1	4,3–19,5	10,5*	4,8–23,1
In Late-onset IUGR	40,9	11,2–135,8	39,8*	11,7–135,3
Birth at gestational age < 26 weeks	3,3	1,0–10,7	4,8*	1,2–18

Odds ratio was adjusted on age, gestational age at birth, personal history of stillbirth personal history of SGA/IUGR, personal history of cesarean section, personal history of antiphospholipid syndrome, and umbilical artery – pulsatility index > 95th centile. IUGR: Intrauterine growth restriction - *statistical significance with $p < 0,001$.

Table 5
Clinical care according to healthcare pathways between 2015 and 2017.

	2015–2017		p
	Traditional Pathway	IUGR Pathway	
Minimum evidence-based care	33/120 (27,5%)	108/125 (86,4%)	<0,001*
<i>Global coverage</i>	n = 120	n = 125	
Systematic UA Doppler if EFW < 10th centile	100/120 (83,3%)	124/125 (99,2%)	<0,001*
Systematic quantification of amniotic volume	120/120 (100%)	125/125 (100%)	1
Systematic monitoring of FHR	72/120 (60,0%)	125/125 (100%)	0,001*
Complete administration of antenatal corticosteroids if GA at birth < 34 weeks	18/36 (50%)	26/28 (92,8%)	<0,001*
<i>Normal UA Doppler measurement</i>			
Interval between scans every 2-3 weeks (including EFW)	37/73 (50,6%)	83/85 (97,6%)	<0,001*
<i>UA-PI > 95th centile</i>			
Systematic MCA Doppler measurement	47/55 (85,4%)	70/72 (97,2%)	0,01*
MCA Doppler repeated weekly	20/55 (37,5%)	58/72 (80,5%)	<0,001
<i>UA-PI > 95th centile with brain sparing or AREDV</i>			
Doppler study repeated weekly	11/32 (34,3%)	25/28 (89,2%)	0,059
Systematic DV Doppler if GA < 32 weeks	6/23 (26,0%)	11/14 (81,25%)	0,002*
If brain sparing >34 weeks: Birth before repeated FHR anomalies	1/5 (20,0%)	10/12 (83,3%)	0,02*
<i>Abnormal DV Doppler:</i>			
Fetal extraction in the next 48 hours	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1
If AREDV or Brain sparing > 24 weeks, Hospitalization in a maternity unit with appropriate level of neonatal care	19/22 (86,3%)	14/15 (93,3%)	0,63
<i>Birth conditions</i>			
Cesarean section in high or very high emergency conditions	19/46 (41,3%)	6/40 (15%)	0,007*
Birth decision < 37 weeks is unifactorial	10/31 (32,25%)	1/21 (4,7%)	0,03*

UA: Umbilical artery – EFW: Estimated fetal weight – FHR: Fetal heart rate – GA: gestational age – PI: pulsatility index – MCA: middle cerebral artery – AREDV: absent or reversed end-diastolic velocity – DV: Ductus venosus * Statistical significance.

While the diagnosis between IUGR and SGA seems to be a common challenge in ultrasound assessment [12], it seems rigorous that an EFW triggers the reflex of hemodynamic documentation of the umbilical artery [3]. In both groups, such a measure had been made in more than 80 % of ultrasound scans. However, considering the mortality of SGA [23] and the possible hemodynamic worsening in the event of an erroneous diagnosis of SGA [3], it seems appropriate to consider this measure as systematic in the presence of an estimated low weight in ultrasound assessment [24]. Interestingly, previous studies on fetal sheep showed that the increase in the systolic/diastolic ratio (>95th centile) required embolization over several days, and was significant when a 40 % increase in placental vascular resistance had been reached [25,26]. These results confirm the dynamic definition of SGA and emphasize the interest of systematic documentation of umbilical artery Doppler to confirm the diagnosis over time, if not to correct it to intrauterine growth retardation.

While the French guidelines, in agreement with the learned societies of the United Kingdom and New Zealand [5], recommend a systematic middle cerebral artery Doppler study, whether the umbilical Doppler measurement is normal or not, we have deliberately excluded this criterion from the MEC. Indeed, the recommendations are based on a study that evaluated the risk of cesarean delivery for non-reassuring fetal status in SGA fetuses at term [27]. Plus, the Irish and American guidelines emphasize the fact that MCA Doppler should not be used to indicate delivery before or after 32 weeks [5]. However, international guidelines are consistent on the indication of birth after 34 weeks before repeated fetal heart rate abnormalities [5].

This study emphasizes the necessity to decrease the rate of prelabor cesarean sections in high or very high emergency conditions. Indeed, once the decision of extraction is made, the possible delay between decision and delivery differs depending on the indications. Based on fetal grounds, a non-reassuring FHR, suspected at high-risk of acidosis, or a clinical situation at risk of anoxic-ischemic fetal encephalopathy are the primary indications for prelabor cesarean sections under high or very high emergency conditions [28]. MEC considerably decreased the rate of such situations in early-onset IUGR. Since fetal characteristics are

comparable in both groups, this result underlines the ability in the IUGR pathway, to prevent such conditions by considering the optimal moment for delivery, even before the suspicion of non-reassuring fetal status, especially when local and international guidelines aren't consensual regarding gestational age of delivery after 32 weeks [5].

The IUGR pathway was a clinical department associated with the pregnancy hospitalization ward, managed by senior physicians, where ambulatory care was provided on an outpatient basis. Nevertheless, the implementation of such a structure did not result in additional health care expenditures. The nursing staff concerned by this course is an integral part of the hospitalization staff. Moreover, the further examinations carried out replaced those that could have been prescribed within the traditional pathway. A medico-economic study could estimate the health care savings of such a pathway, mobilizing fewer care providers and enabling medical management in line with recommendations. It should be noted that the existence of a dedicated platform will make it possible to reduce the organizational constraint of convening patients within recommended times on overloaded schedules.

Implementing the new consensus recommendations in the management of IUGR was not associated with an increase of MEC in the traditional pathway. We intentionally excluded the year 2014, considering it as a year necessary for the transition of practices. These findings question the place of continuing medical education and the impact of recommendations on daily practice.

4.3. Strength and limitations of the study

We believe our findings make a significant contribution to the literature, as we are not aware of any studies of IUGR singletons, which have compared the minimum evidence-based care, beyond prenatal diagnosis. Our study incorporates a large exhaustive population of FGR, in a single center, representative of contemporary obstetric practice. Besides, the external validity of the study is also based on the fact that the patients included in the traditional pathway came from 23 different maternity wards, preventing the center-effect likely to occur in tertiary hospitals. During data collection, the type of pathway was blinded to the investigator to reduce investigator subjectivity bias. An inherent limitation of the

study is its retrospective design, leading however to no lost to follow-up. Finally, note that due to our selection of study population, all fetuses that may have been identified as IUGR during pregnancy, but then were born > 10th centile are not represented in the study.

5. Conclusion

While fetuses with growth restriction receive suboptimal care, we studied the minimum evidence-based care in IUGR according to their clinical pathway of care. This study is the first to suggest a standardized path of care in prenatal medicine. It showed that a fetus in growth restriction is ten times more likely to receive the minimum care within the standardized pathway when compared to the traditional pathway. A medico-economic study could estimate the health care savings of such a pathway, mobilizing fewer care providers and enabling medical management in line with recommendations.

Funding

No funding Conflict of Interest: All authors declare no conflict of interest Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and the national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Ethical approval was given by the Ethics committee of Hospices Civils de Lyon, Pr Jean François GUERIN (n° 20-90)

Informed consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

CRedit authorship contribution statement

Anthony Atallah: Conceptualization, Methodology, Writing - original draft. **Marine Butin:** Writing - review & editing. **Stéphanie Moret:** Formal analysis. **Olivier Claris:** Writing - review & editing, Supervision. **Mona Massoud:** Writing - review & editing. **Pascal Gaucherand:** Writing - review & editing, Supervision. **Muriel Doret-Dion:** Conceptualization, Methodology, Writing - review & editing.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101998>.

References

- [1] Nawathe A, Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;38:24-37.
- [2] Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86-98.
- [3] Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:571-7.
- [4] Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564-70.
- [5] McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S855-68.
- [6] Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Roma E, Dominguez C, et al. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:340-8.
- [7] Bamfo JEAK, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy* 2011;2011:.
- [8] Gibbons K, Beckmann M, Flenady V, Rossouw D, Gardener G, Mahomed K, et al. A survey of policies for the monitoring of fetal growth in Australian and New Zealand hospitals. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2011;51:493-8.
- [9] Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, van Heijst A, et al. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ* 2016;354:i2976.
- [10] Senat M-V, Tsatsaris V. [Prenatal management of isolated IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:941-65.
- [11] Grangé G. [Screening and diagnosis of small for gestational age fetuses]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:921-8.
- [12] Ego A. [Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:872-94.
- [13] Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:333-9.
- [14] Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;49:117-26.
- [15] Mamelle N, Cochet V, Claris O. Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *NEO* 2001;80:277-85.
- [16] Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;25:61-70.
- [17] Massoud M, Duyme M, Fontanges M. French College of Fetal Sonography (CFEF), Combourieu D. [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45:80-5.
- [18] Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Combourieu D, Flamant C, 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* 2015;193:10-8.
- [19] Costantini M, Romoli V, Leo SD, Beccaro M, Bono L, Pilastrri P, et al. Liverpool Care Pathway for patients with cancer in hospital: a cluster randomised trial. *Lancet* 2014;383:226-37.
- [20] S Gnanamanickam E, M Dyer S, Milte R, Liu E, Ratcliffe J, Crotty M. Clustered domestic model of residential care is associated with better consumer rated quality of care. *Int J Qual Health Care* 2018.
- [21] Salomon LJ, Malan V. [Managing and identifying the causes of IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:923-40.
- [22] Doret M, Gaucherand P. [Detecting high risk pregnancy]. *Rev Prat* 2009;59:1405-22.
- [23] Flamant C, Gascoïn G. [Short-term outcome and small for gestational age newborn management]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:985-95.
- [24] Monier I, Ancel P-Y, Ego A, Jarreau P-H, Lebeaux C, Kaminski M, et al. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(516)e1-516 e10.
- [25] Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A, Hales JR, Alexander G, Bradley L, et al. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: the effects of embolization of the umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1443-8.
- [26] Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1055-60.
- [27] Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011;117:618-26.
- [28] Dupuis O, Sayegh I, Decullier E, Dupont C, Clément H-J, Berland M, et al. Red, orange and green Caesarean sections: a new communication tool for on-call obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:206-11.

Supplementary table 1: Clinical care according to healthcare pathways in Early-onset fetal growth restriction between 2015 and 2017

	2015-2017		p
	Traditional Pathway Early-onset IUGR	IUGR Pathway Early-onset IUGR	
Minimum evidence-based care <i>Global coverage</i>	22/70 (31,4%) n=70	63/76 (82,8%) n=76	<0,001*
Systematic UA Doppler if EFW < 10th centile	64/70 (91,4%)	76/76 (100%)	0,01*
Systematic quantification of amniotic volume	70/70 (100%)	76/76 (100%)	1
Systematic monitoring of FHR	43/70 (61,4%)	76/76 (100%)	<0,001*
Complete administration of antenatal corticosteroids if GA at birth < 34 weeks	18/36 (50%)	25/27 (92,6%)	<0,001*
<i>Normal UA Doppler measurement</i>			
Interval between scans every 2-3 weeks (including EFW)	23/41 (56,0%)	53/55 (96,3%)	<0,001*
<i>UA-PI > 95th centile</i>			
Systematic MCA Doppler measurement	32/37 (86,4%)	44/45 (97,7%)	0,08
MCA Doppler repeated weekly	13/37 (35,1%)	35/45 (77,7%)	<0,001*
<i>UA-PI > 95th centile with brain sparing or AREDV</i>			
Doppler study repeated weekly	7/20 (35%)	13/16 (81,2%)	0,001*
Systematic DV Doppler if GA < 32 weeks	6/23 (26,0%)	11/14 (78,5%)	0,002*
If brain sparing >34 weeks: Birth before repeated FHR anomalies	-	2/4 (50%)	-
<i>Abnormal DV Doppler</i>			
Fetal extraction in the next 48 hours	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1
If AREDV or Brain sparing > 24 weeks, Hospitalization in a maternity unit with appropriate level of neonatal care	17/19 (89,4%)	9/10 (90%)	1
<i>Birth conditions</i>			
Cesarean section in high or very high emergency conditions	18/40 (45%)	5/36 (13,8%)	0,005*
Birth decision < 37 weeks is unifactorial	4/13 (30,7%)	1/15 (6,6%)	0,15

UA: Umbilical artery – EFW: Estimated fetal weight – FHR: Fetal heart rate – GA: gestational age – PI: pulsatility index – MCA: middle cerebral artery – AREDV: absent or reversed end-diastolic velocity – DV: Ductus venosus * Statistical significance

Supplementary table 2: Clinical care according to healthcare pathways in late-onset fetal growth restriction between 2015 and 2017

	2015-2017		p
	Traditional Pathway Late-onset IUGR	IUGR Pathway Late-onset IUGR	
Minimum evidence-based care <i>Global coverage</i>	11/50 (22%) n=50	45/49 (91,8%) n=49	<0,001*
Systematic UA Doppler if EFW < 10th centile	36/50 (72%)	48/49 (99,8%)	<0,001*
Systematic quantification of amniotic volume	50/50 (100%)	49/49 (100%)	1
Systematic monitoring of FHR	29/50 (58%)	49/49 (100%)	<0,001*
Complete administration of antenatal corticosteroids if GA at birth < 34 weeks	-	1/1 (100%)	-
<i>Normal UA Doppler measurement</i>			
Interval between scans every 2-3 weeks (including EFW)	14/32 (43,75%)	30/30 (100%)	<0,001*
<i>UA-PI > 95th centile</i>			
Systematic MCA Doppler measurement	15/18 (83,3%)	26/27 (96,3%)	0,28
MCA Doppler repeated weekly	7/18 (38,8%)	23/27 (85,1%)	<0,001*
<i>UA-PI > 95th centile with brain sparing or AREDV</i>			
Doppler study repeated weekly	4/12 (33,3%)	12/12 (100%)	0,001*
Systematic DV Doppler if GA < 32 weeks	-	-	-
If brain sparing >34 weeks: Birth before repeated FHR anomalies	1/5 (20,0%)	8/8 (100%)	0,006*
<i>Abnormal DV Doppler</i>			
Fetal extraction in the next 48 hours	-	-	-
If AREDV or Brain sparing > 24 weeks, Hospitalization in a maternity unit with appropriate level of neonatal care	2/3 (66,6%)	5/5 (100%)	0,37
<i>Birth conditions</i>			
Cesarean section in high or very high emergency conditions	1/6 (16,6%)	1/4 (25%)	1
Birth decision < 37 weeks is unifactorial	6/18 (33,3%)	0/6	0,27

UA: Umbilical artery – EFW: Estimated fetal weight – FHR: Fetal heart rate – GA: gestational age – PI: pulsatility index – MCA: middle cerebral artery – AREDV: absent or reversed end-diastolic velocity – DV: Ductus venosus * Statistical significance

Chapitre 4 : Évaluation de l'impact du parcours de soins des fœtus en retard de croissance intra utérin sur le pronostic néonatal à court terme

Le quatrième volet de validation du parcours de soins en médecine périnatale implique l'évaluation de l'impact du parcours sur la santé de la population concernée.

Après l'évaluation des SMR sur le pronostic néonatal à court terme dans OPGREN 1 et la démonstration d'une meilleure implémentation des SMR dans un parcours standardisé de soins dans OPGREN 2, ce chapitre compare le pronostic néonatal des RCIU précoces et tardifs selon un critère composite de pronostic néonatal à court terme (OPGREN 1).

Nous comparons la prévalence d'un critère composite néonatal comprenant la mort fœtale *in utero*, le décès néonatal, l'acidose métabolique avec pH <7,05 et/ou Base déficit > 12 mmol/L, l'hémorragie intraventriculaire de stade III ou IV, la Leucomalacie périventriculaire, l'intubation trachéale > 6 heures, la maladie des membranes hyalines, la dysplasie bronchopulmonaire, les convulsions néonatales et l'entérocolite ulcéronécrosante sévère (III ou IV) chez les RCIU précoces et tardifs dans le parcours classique versus le parcours standardisé. Le critère composite des RCIU tardifs comprend en plus des critères cités ci-dessus l'hospitalisation > 24 heures en réanimation néonatale ou en unité de soins intensifs après 36 semaines d'aménorrhée.

L'analyse statistique a été bilatérale pour les deux groupes selon les tests ANOVA, le chi², le test t de Student, de Fisher ou de Pearson, selon la situation statistique. La taille de l'échantillon n'a pas pu être calculée pour ce chapitre compte tenu de l'inclusion exhaustive de la population des nouveau-nés sur la période d'étude 2015-2017. Le critère d'évaluation composite a été exploré par une analyse univariée. La signification statistique a été considérée comme une valeur p <0,05. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide de la version 9.4 de SAS (SAS Institute Cary, NC)

Toutes les procédures effectuées dans le cadre de l'étude impliquant des personnes humaines étaient conformes aux normes éthiques du comité de recherche institutionnel et national, ainsi qu'à la déclaration d'Helsinki de 1964 et à ses amendements ultérieurs ou à des normes éthiques comparables. L'approbation éthique a été donnée par le comité d'éthique des Hospices Civils de Lyon, le Pr Jean François GUERIN (n° 20-90). Le consentement éclairé a été obtenu de tous les participants inclus dans l'étude.

Résultats :

Sur la période d'étude entre 2015 et 2017, 120 RCIU ont été suivis dans le parcours traditionnel et 125 RCIU dans le parcours standardisé. Parmi cette population, 70 RCIU précoces et 50 RCIU tardifs ont été suivis dans le parcours traditionnel et 76 RCIU précoces et 49 RCIU tardifs ont été suivis dans le parcours standardisé ($p=0,69$).

Parmi les RCIU précoces, 38/70 (54,2%) enfants sont nés avant 32 semaines d'aménorrhée dans le parcours traditionnel et 18/76 (23,6%) enfants sont nés avant 32 semaines d'aménorrhée dans le parcours classique ($p<0,001$).

Le tableau 1 résume les éléments du pronostic néonatal des nouveau-nés en retard de croissance intra-utérin précoce (diagnostiqués avant 32 semaines d'aménorrhée) en fonction du parcours de soins. Trente-sept pour cent (26/70) des nouveau-nés en RCIU précoce ont présenté au moins un des événements définissant le critère composite du pronostic néonatal à court terme dans le parcours classique traditionnel contre 18,4% (14/76) des nouveau-nés en RCIU précoce dans le parcours standardisé ($p=0,01$).

Tableau 1 : Pronostic néonatal des nouveau-nés en retard de croissance intra-utérin précoce en fonction du parcours de soins

	Parcours traditionnel n=70	Parcours RCIU N=76	p
Critère composite néonatal	26 (37,1%)	14 (18,4%)	0,01*
Mort fœtale in utero	2 (2,8%)	1 (1,3%)	0,6
Décès néonatal	7 (10%)	5 (6,5%)	0,4
Acide métabolique avec pH < 7,05 et/ou Base déficit > 12 mmol/l	3 (4,2%)	2 (2,6%)	0,6
Hémorragie intraventriculaire Stade III ou IV	2 (2,8%)	1 (1,3%)	0,6
Leucomalacie périventriculaire	2 (2,8%)	0	0,2
Intubation trachéale > 6 heures	16 (22,8%)	7 (9,2%)	0,02*
Maladie des membranes hyalines	14 (20%)	9 (11,8%)	0,17
Dysplasie bronchopulmonaire	8 (11,4%)	2 (2,6%)	0,48
Convulsion néonatale	1 (1,4%)	1 (1,3%)	1
Entérococolite ulcéronécrosante Stade III ou IV	4 (5,7%)	1 (1,3%)	0,19

Le tableau 2 résume les éléments du pronostic néonatal des nouveau-nés en retard de croissance intra-utérin précoce nés avant 32 semaines d'aménorrhée en fonction du parcours de soins. Cinquante-neuf pour cent (24/38) des nouveau-nés en RCIU nés avant 32 semaines ont présenté au moins un des évènements définissant le critère composite du pronostic néonatal à court terme dans le parcours classique traditionnel contre 33,3% (6/18) des nouveau-nés en RCIU nés avant 32 semaines d'aménorrhée dans le parcours standardisé (p=0,03).

Le tableau 3 résume les éléments du pronostic néonatal des nouveau-nés en retard de croissance intra-utérin tardif en fonction du parcours de soins. Quatre pour cent (2/50) des nouveau-nés en RCIU tardif ont présenté au moins un des évènements définissant le critère composite du pronostic néonatal à court terme dans le parcours traditionnel contre 6,1% (3/49) des nouveau-nés en RCIU tardif dans le parcours standardisé (p=0,67).

Tableau 2 : Pronostic néonatal des nouveau-nés en retard de croissance intra utérin nés avant 32 semaines d'aménorrhée selon le parcours de soins

	Parcours traditionnel n=38	Parcours RCIU N=18	p
Critère composite néonatal	24 (58,9%)	6 (33,3%)	0,03*
Mort fœtale in utero	5 (13,1%)	1 (5,5%)	0,65
Décès néonatal	3 (7,8%)	2 (11,1%)	0,65
Acide métabolique avec pH < 7,05 et/ou Base déficit > 12 mmol/l	2 (5,2%)	0	1
Hémorragie intraventriculaire Stade III ou IV	1 (2,6%)	0	1
Leucomalacie périventriculaire	2 (5,2%)	0	1
Intubation trachéale > 6 heures	18 (47,3%)	6 (33,3%)	0,32
Maladie des membranes hyalines	13 (34,2%)	4 (22,2%)	0,25
Dysplasie bronchopulmonaire	7 (18,4%)	1 (5,5%)	0,41
Convulsion néonatale	1 (2,6%)	0	1
Entérocolite ulcéronécrosante Stade III ou IV	4 (10,5%)	1 (5,5%)	1

Tableau 3 : Pronostic néonatal des nouveau-nés en retard de croissance intra utérin tardifs en fonction du parcours de soins

	Parcours traditionnel n=50	Parcours RCIU N=49	p
Critère composite néonatal	2 (4%)	3 (6,1%)	0,67
Mort fœtale in utero	0	0	-
Décès néonatal	0	0	-
Acide métabolique avec pH < 7,05 et/ou Base déficit > 12 mmol/l	0	0	-
Hémorragie intraventriculaire Stade III ou IV	0	0	-
Leucomalacie périventriculaire	0	0	-
Intubation trachéale > 6 heures	0	0	-
Maladie des membranes hyalines	0	0	-
Dysplasie bronchopulmonaire	0	0	-
Convulsion néonatale	0	0	-
Entérocolite ulcéronécrosante Stade III ou IV	0	0	-
Hospitalisation en réanimation néonatale ou en unité de soins intensifs après 36 semaines d'aménorrhée	2 (4%)	3 (6,1%)	0,67

Discussion :

L'objectif de ce chapitre est d'évaluer l'impact du parcours sur le pronostic néonatal des nouveau-nés en RCIU entre 2015 et 2017. De nombreuses études ont évalué le bénéfice du diagnostic prénatal sur la mortalité néonatale et la morbidité à court terme, [118-120] mais aucune étude n'a examiné l'impact du parcours de soins sur l'issue néonatale par le biais de l'implémentation des recommandations en pratique clinique.

Dans ce chapitre annexe à l'étude OPGREN 2, portant sur l'ensemble des nouveau-nés suivis pour RCIU en anténatal, nous retrouvons une réduction de la morbidité et de la mortalité néonatale à court terme selon le critère composite défini dans la population des RCIU précoces, ainsi que dans la population des enfants en RCIU précoce nés avant 32 semaines d'aménorrhée. Le diagnostic prénatal avait en effet déjà démontré sa pertinence en termes de morbidité et de mortalité, [121,122] mais le diagnostic seul ne suffit pas puisque l'issue néonatale dépend aussi de la qualité des soins prodigués, à la lumière des résultats d'OPGREN 1, au-delà de la simple connaissance prénatale du retard de croissance.

Chez les nouveau-nés en RCIU précoce, l'ensemble des décès ante-partum doivent être considérés comme évitables puisque les abandons thérapeutiques et interruptions médicales de grossesse avaient été exclus. Le principal déterminant de l'issue défavorable chez les nouveau-nés en RCIU précoce était lié à la morbidité respiratoire, d'autant plus qu'une différence significative est observée entre le parcours de soins traditionnel et le parcours de soins standardisés pour la prévalence de l'intubation trachéale > 6 heures. L'administration complète de corticostéroïdes pour la maturation pulmonaire fœtale lorsque l'âge gestationnel à la naissance est inférieur à 34 semaines étant significativement supérieure dans le parcours standardisé, semble expliquer la différence statistique mesurée. Néanmoins, les prévalences de complications neurologiques et de l'entérocolite nécrosante sévère chez les nouveau-nés en

RCIU précoce dans le parcours standardisé étaient superposables à celles retrouvées dans le parcours traditionnel et à celles décrites dans la littérature. [123]

L'âge gestationnel au diagnostic ne semblait pas différent entre les deux parcours, assurant une comparabilité des sous-groupes des RCIU précoce et tardif. Cependant, la comparaison de l'âge gestationnel à la naissance entre les différents parcours semblait statistiquement significative. La prévalence des naissances entre 26 et 31 semaines d'aménorrhée était significativement supérieure dans le parcours classique par rapport au parcours standardisé où la prévalence des naissances entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée était prédominante. La réalisation d'une analyse de régression linéaire semble difficile à entreprendre compte tenu de la dépendance étroite de cette variable continue avec le parcours de soins. Le schéma de l'étude ne permet donc pas de s'emparer d'un biais de corrélation, intrinsèque à l'intérêt même du parcours standardisé et de la surveillance néonatale.

Concernant la description du pronostic néonatal des RCIU tardifs, il est important de rappeler que cette condition foetale doit être considérée avec une approche physiopathologique différente de celle du RCIU à apparition précoce. [24] Malgré l'apparente "normalité" de la fonction placentaire en présence d'un Doppler ombilical normal, certains auteurs soulignent la faible performance des outils de surveillance clinique permettant d'identifier une éventuelle diminution du transfert placentaire d'oxygène, menant vers un état fœtal non rassurant. [124]

Dans ce chapitre, les résultats statistiques n'ont pas permis d'identifier une amélioration significative de la mortalité et de la morbidité à court terme chez les nouveau-nés en RCIU tardifs. Cependant, il semble primordial de préciser que le schéma de l'étude n'a pas été construit pour une puissance suffisante et que ce résultat ne signifie aucunement que le pronostic néonatal des RCIU tardifs n'est pas modulé par le parcours de soins. En effet, le parcours standardisé ayant été fondé en 2014, la population exhaustive de RCIU à l'inclusion

ne répond pas à la taille de l'échantillon nécessaire pour garantir une puissance suffisante afin de répondre à la question du pronostic néonatal des RCIU tardifs selon leur parcours. Sans oublier que la prévalence des complications néonatales sévères après 32 semaines est faible. Cette dernière ne supprime pas le besoin d'optimiser les outils de surveillance nécessaires à la lutte contre la prématurité induite évitable au sein d'une grossesse initialement à risque. [125,126]

Conclusion :

Alors que le diagnostic prénatal était déjà connu comme essentiel pour l'amélioration du pronostic néonatal des nouveau-nés en RCIU, ce chapitre démontre l'impact du parcours de soins standardisé, garantie d'une bonne implémentation des recommandations nationales, sur le pronostic néonatal des nouveaux nés en RCIU. En effet, le parcours standardisé a permis, par le biais des soins minimaux requis, de réduire de manière significative la morbidité et la mortalité néonatale à court terme chez les nouveau-nés en retard de croissance, nés avant 32 semaines et chez les RCIU précoces, quel que soit leur âge gestationnel à la naissance.

Alors que les fœtus RCIU semblent moins susceptibles de recevoir des soins optimaux, l'élargissement de la portée des SMR par la création de parcours standardisé dans la pratique quotidienne constitue une promesse pronostique probante. L'évaluation du pronostic à court terme des nouveau-nés en RCIU tardif selon leur parcours de soins entre 2014 et 2020 permettra de confirmer les constatations avec une puissance suffisante, sous réserve d'une taille d'échantillon satisfaisante.

Chapitre 5 : Évaluation de l'impact du parcours de soins sur l'intervention obstétricale dans la prise en charge anténatale des fœtus petit pour l'âge gestationnel (Étude IATROPAG)

Le cinquième chapitre méthodologique de validation du parcours de soins concerne la population des faux positifs du dépistage des RCIU.

En effet au sein de cette population, nous distinguons 2 catégories de faux positifs. D'une part les fœtus suspectés en RCIU mais de poids néonatal adapté à l'âge gestationnel (AGA), avec une EPF > 10^{ème} percentile selon les courbes locales. D'autre par les fœtus petits pour l'âge gestationnel (PAG). On entend généralement par PAG, un fœtus ou nouveau-né dont le poids à la naissance est inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel d'une population de référence. [1,2] Cette définition du PAG inclue une proportion de bébés qui sont constitutionnellement petits mais en bonne santé. [3,4] En effet, l'examen anatomopathologique des placentas de fœtus PAG ne retrouvent pas de vasculopathie thrombotique maternelle ou fœtale significative, ni d'argument pour une pathologie inflammatoire villositaire ou intervilliteuse. Il retrouve une biométrie placentaire en rapport avec le poids fœtal. [127] Néanmoins, le diagnostic différentiel définitif de PAG et RCIU est régulièrement inabouti compte tenu d'un examen anatomopathologie manquant ou non contributif. [128] À l'ère où la réduction de la iatrogénie obstétricale semble constituer un critère qualité de la prise en charge en médecine périnatale, nous assistons à une attitude interventionniste internationale quant à l'indication de naissance des fœtus PAG entre 38 et 39 semaines d'aménorrhée. [129,130] En effet, la société de médecine materno-fœtale (SMFM) et la société internationale d'échographie en obstétrique et gynécologie (ISUOG) recommande la naissance entre 38 et 39 semaines d'aménorrhée des fœtus présentant un poids estimé entre le 3^{ème} et le 10^{ème} percentile à Doppler ombilical normal, sans préciser l'évolution de la croissance par rapport à la biométrie antérieure (> 15 jours). A ce jour, le collège des gynécologues et obstétriciens français ne recommande pas une extraction fœtale

uni-factorielle sur la simple valeur du poids. [101] Entre le souhait de respecter la physiologie d'une condition fœtale rassurante, et l'intention obstétricale de réduire la morbi-mortalité d'une éventuelle condition fœtale hypoxique dont l'évaluation est peu performante, l'objectif de ce chapitre est d'évaluer le pronostic obstétrical et la prévalence de l'intervention obstétricale chez des patientes présentant un fœtus PAG en fonction du parcours de soins (classique traditionnel ou standardisé) entre 2015 et 2017, à l'hôpital Femme Mère Enfant.

Chapitre 5 : Évaluation de l'impact du parcours de soins sur l'intervention obstétricale dans la prise en charge anténatale des fœtus petit pour l'âge gestationnel (Étude IATROPAG)

Anthony Atallah, Marine Butin, Stéphanie Moret, Olivier Claris, Mona Massoud, Pascal Gaucherand, Muriel Doret-Dion

Article en revue depuis Octobre 2020 dans Journal de Gynécologie Obstétrique Fertilité et Sénologie

Mots clés :

Iatrogénie
Petit pour l'âge gestationnel
Induction du travail
Corticothérapie prénatale
Pronostic obstétrical
Pronostic néonatal
Retard de croissance intra utérin

Évaluation de l'impact du parcours de soins sur l'intervention obstétricale dans la prise en charge anténatale des fœtus petit pour l'âge gestationnel

1. Introduction

Les modalités de gestion du fœtus petit pour l'âge gestationnel (PAG) restent à ce jour hétérogènes et non consensuelles. [6,7] Les informations sur les conséquences à court et à long terme des nouveau-nés PAG, à poids de naissance à terme <10ème percentile, sont incohérentes. La plupart des données suggèrent un taux accru de complications immédiates, ainsi qu'une morbidité et mortalité [7,8] plus élevées associées à des troubles du développement cognitif dans l'enfance. [9,10] D'autres études ne retrouvent pas de résultats similaires [11–13] et accusent le dépistage tardif des restrictions de croissance fœtale d'être générateur d'une iatrogénie obstétricale significative. [14]

Dans les pratiques obstétricales modernes, 80 % des nouveau-nés PAG naissent à terme. [14] Le fœtus PAG, faisant partie du spectre normal de la croissance fœtale, et n'appartenant pas au spectre des croissances compromises en raison d'un environnement intra utérin défavorable, pose un réel dilemme clinique quant à l'intérêt d'une induction de travail à terme. [15] Pour certains l'induction de la naissance pourrait améliorer l'issue périnatale et prévenir le risque de mort fœtale, pour d'autre l'induction de l'accouchement pourrait entraîner une augmentation de la iatrogénie liée aux interventions obstétricales inutiles. [16–23] Alors que le déclenchement des grossesses de PAG avant 38 semaines d'aménorrhée exposerait à un plus haut risque de césarienne, ainsi qu'à une augmentation des risques néonataux (détresse respiratoire et hypoglycémie) [24], les recommandations de la société de médecine fœto-maternelle tendent vers un déclenchement systématique des grossesses de PAG à partir de 38 semaines d'aménorrhée, [25] là où les recommandations françaises ne recommandent pas de déclenchement systématique dans ce contexte.[26]

Alors que des études antérieures ont démontré une amélioration de l'implémentation des pratiques cliniques et une amélioration du pronostic néonatal précoce en cas de suivi au sein d'un parcours standardisé de soins par rapport à un parcours de soins classique des fœtus en retard de croissance intra utérin, l'objectif de cette étude est d'évaluer la prévalence des interventions obstétricales chez les PAG suivi au sein du parcours standardisé de soins par rapport au parcours de soins classiques.

2. Matériels et méthodes

Population de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective dans une maternité de type III à Lyon, l'hôpital Femme Mère Enfant, au sein de la population exhaustive d'enfants nés après 24+0 semaines d'aménorrhée, dont le poids de naissance était <10^{ème} percentile (selon les courbes AUDIPOG adaptées à l'âge gestationnel et au sexe). [27] Les données ont été collectées sur trois ans, du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2017. Parmi cette population, nous avons sélectionné les fœtus PAG, considérés comme tels en cas de diagnostic anténatal de poids foetal < 10^{ème} percentile mais > 3^{ème} percentile sans anomalie au Doppler ombilical au cours de la surveillance anténatale (courbe du CFEF publiée en 2014[28]) et sans argument échographique faisant suspecter un retard de croissance intra utérin.

Les grossesses multiples, les foetus en retard de croissance intra utérin, les foetus porteur d'une anomalie congénitale (malformations, anomalie chromosomique ou métabolique) et les PAG non identifiés en anténatal ont été exclus. Les femmes n'ayant pas subi de datation précise lors de l'échographie du premier trimestre [29] ont été exclues également.

Source des données

Les dossiers médicaux individuels ont été utilisés pour obtenir l'historique médical, obstétrical et prénatal et pour déterminer le modèle de soins. Les informations relatives aux rendez-vous prénataux et aux comptes rendus d'échographie ont été obtenues à partir du dossier clinique du patient, qui centralise toutes les investigations cliniques.

Caractéristiques de la population et facteurs de risque de complications obstétricales

L'âge maternel, l'indice de masse corporelle (IMC) et la parité ont été recueillis. Les facteurs de risque de RCIU ont été documentés, notamment les antécédents personnels de PAG/RCIU,

les antécédents d'hypertension artérielle gravidique ou de prééclampsie ou les antécédents de mort foetale in utero. Les antécédents préconceptionnels ont été recueillis, notamment une hypertension artérielle essentielle, un diabète préexistant, une maladie auto-immune (lupus érythémateux systémique, syndrome des antiphospholipides), une thrombophilie innée, une néphropathie chronique et la consommation de tabac pendant la grossesse.

Le parcours de soins :

L'objectif de l'étude était de comparer le taux d'intervention obstétricale dans la gestion des PAG dans le parcours de soins classique par rapport au parcours standardisé de soins.

Dans la population de foetus dont le poids de naissance < 10ème percentile, l'étude n'a inclus que ceux suspectés comme PAG en anténatal. Après le diagnostic, les patients ont été soit suivis dans un parcours traditionnel, soit au sein d'un parcours standardisé de soins. Le choix du parcours a été laissé au praticien en fonction de ses habitudes, de sa capacité à gérer la situation et de ses contraintes organisationnelles. Aucun critère de sélection obligatoire n'était requis pour l'inclusion dans chaque filière.

Le parcours de soins traditionnel comprenait les examens échographiques prévu par le praticien, un examen obstétrical mensuel général, et toute intervention médicale supplémentaire prescrite par le praticien.

Le parcours standardisé appelé "parcours RCIU" a été créé en avril 2014 dans notre centre. Le parcours RCIU est un service clinique associé au service d'hospitalisation des grossesses à risque, géré par des médecins séniors et des sages-femmes, où les soins ambulatoires étaient dispensés en consultation externe. Il comprenait la confirmation du diagnostic de PAG, une évaluation Doppler systématique, une surveillance hebdomadaire systématique du rythme cardiaque fœtal (RCF), et enfin une analyse globale par un médecin sénior dont le rôle est de déterminer les modalités de gestion et la suite de la surveillance. Les patientes peuvent être

assignées au parcours RCIU juste après le diagnostic de petit poids foetal. Si nécessaire, des évaluations étiologiques sont également renseignées sur les prélèvements de sang et d'urine lors des consultations. Si une croissance s'avère satisfaisante à l'issue des examens prévus, le patient réintérait son suivi obstétrical habituel. Si le diagnostic est maintenu, le patient est reconvoqué au sein du service pour un suivi ultérieur.

Évènements et critère de jugement

Pour tous les PAG suspectés en anténatal, nous avons recueilli, l'âge gestationnel à la naissance, les modalités de mise en travail (spontanées ou induites), le cas échéant l'indication de déclenchement, les modalités de naissances (voie basse spontanée, extraction instrumentales ou césarienne), ainsi que l'issue néonatale immédiate comprenant le pH au cordon, le score d'Apgar à 5 minutes, le poids de naissance et le sexe foetal.

Analyse statistique

Des moyennes, des médianes ou des pourcentages du total ont été utilisés pour décrire les résultats d'intérêt. Le test du Chi-2 et le test de Fisher ont été utilisés pour l'analyse des variables catégorielles, et le t-test de Student non apparié pour l'analyse des variables continues qui se rapprochent d'une distribution normale. L'association des paramètres démographiques, cliniques et diagnostiques à l'inclusion dans l'étude a d'abord été explorée par une analyse univariée. Certains paramètres ont été intégrés dans une analyse de régression logistique multivariée pour ajuster l'association entre les paramètres et calculer les rapports de cotes (OR). L'analyse de régression logistique a été lancée avec tous les paramètres du modèle, et la probabilité de retrait du modèle a été fixée à 0,1. La signification statistique a été considérée quand $p < 0,05$. L'analyse statistique et la régression logistique ont été effectuées à l'aide de la version 9.4 du logiciel SAS (SAS Institute Cary, NC).

3. Résultats

Sur la période 2015-2017, 216 fœtus RCIU/PAG suspectés en anténatal ont été suivis dans le parcours traditionnel dont 96/216 (44,4%) PAG et 120/216 (65,6%) RCIU. Sur cette même période, 231 fœtus RCIU/PAG suspectés en anténatal ont été suivis dans le parcours RCIU dont 106/231 (45,8%) PAG et 125/231 (54,2%) RCIU ; $p=0,75$.

Les caractéristiques maternelles dans les deux groupes de PAG étaient comparables sur le plan statistique ($p>0,05$) hormis la prévalence de patientes présentant un anticorps anti phospholipides statistiquement supérieure dans le parcours RCIU (12/106 - 11,3%) par rapport au parcours classique (0%) $p<0,001$. Les caractéristiques fœtales dans les deux groupes de PAG étaient comparables sur le plan statistique hormis la prévalence de RCIU/PAG précoce supérieure dans le parcours RCIU (64/106 - 60,3%) par rapport au parcours classique traditionnel (18/96 - 18,7%) $p<0,001$. La prévalence de corticothérapie prénatale à visée de maturation pulmonaire fœtale avant 34 semaines d'aménorrhée est supérieure dans le parcours classique traditionnel (16/96 - 16,6%) par rapport au parcours RCIU (4/106 - 3,7%) $p=0,003$ (Tableau 1)

Description des événements obstétricaux et des modalités de naissance (Tableau 2)

L'âge gestationnel moyen à la naissance était de 38,8 (36-41) semaines d'aménorrhée dans le parcours RCIU alors qu'il était de 36,7 (35-42) semaines d'aménorrhée dans le parcours classique $p=0,03$. Le taux de déclenchement sur la période d'étude était statistiquement supérieur dans le parcours classique 52/96 (54,1%) par rapport au parcours RCIU 36/206 (33,9%) $p= 0,003$. Le taux d'accouchement par voie basse spontané, d'extraction instrumentale ou de césarienne dans le parcours classique était statistiquement non différent que le taux du parcours RCIU ($p>0,5$). Cependant la prévalence de césarienne au cours du

travail a été significativement inférieure dans le parcours RCIU par rapport au parcours classique (8/106 (7,5%) versus 17/96 (17,7%) respectivement, $p=0,02$).

Analyse multivariée (Tableau 3)

L'analyse multivariée par régression logistique a ajusté l'association entre les paramètres sur les variables suivantes : antécédent d'anticorps anti phospholipides, antécédent d'utérus cicatriciel, RCIU/PAG précoce de diagnostic antérieur à 32 semaines d'aménorrhée, le sexe fœtal, le poids moyen à la naissance, la naissance par césarienne au cours du travail.

Le parcours classique propose une plus forte prévalence de la corticothérapie prénatale en cas de PAG entre 2015 et 2017 avec OR 7,3 IC 95% [1,41-38,43]. De même, le parcours classique propose une prévalence de déclenchement à terme supérieure au parcours standardisé chez les PAG entre 2015 et 2017 avec OR 3,19 IC 95 % [1,70-7,80].

La puissance post-hoc « a posteriori » de l'étude est de 82,9%.

4. Discussion

Dans notre étude, nous avons évalué l'impact du parcours standardisé de soins sur la prévalence des interventions obstétricales sur les grossesses de fœtus identifiés comme PAG par rapport au parcours de soins traditionnel à l'hôpital Femme Mère Enfant entre le 1^{er} Janvier 2015 et le 31 Décembre 2017. Nos résultats ne retrouvent pas d'augmentation de la prévalence des déclenchements du travail ou une augmentation des césariennes chez les grossesses suivies au sein du parcours standardisé par rapport au parcours classique. L'étude ne retrouve pas une prévalence de corticothérapie prénatale de maturation pulmonaire supérieure dans le parcours standardisé par rapport au parcours classique, mais souligne la plus forte prévalence des naissances avant 38 semaines d'aménorrhée en cas de PAG dans le parcours classique par rapport au parcours standardisé de soins.

Naissance après 38 semaines d'aménorrhée

Si nous considérons le fœtus PAG comme appartenant au spectre des fœtus à croissance normale et que le petit poids estimé en anténatal serait constitutionnel, le fœtus PAG ne serait pas plus à risque d'insuffisance placentaire ou de mauvaise issue néonatale. [30–32] Cependant, il est aujourd'hui avéré que le diagnostic définitif de PAG nécessite, au delà d'une estimation du poids entre le 3^{ème} et le 10^{ème} percentile et d'un Doppler ombilical normal, une analyse histopathologique du placenta ne rapportant pas de vasculopathie thrombotique maternelle ou fœtale, ni d'infiltration villeuse ou intervilleuse significative. [26,33] Ainsi, l'attente d'un travail spontané en cas de PAG ne comporterait pas de risque de décompensation fœtale en raison d'un environnement intra-utérin éventuellement adapté. [33] Cependant, la certitude diagnostique n'étant que *a posteriori*, et compte tenu de la rareté de l'altération des constatations Doppler en cas de RCIU/PAG tardif, [34] certains cliniciens pencheraient en faveur d'un déclenchement actif du travail afin de réduire le risque de

décompensation au prix d'une iatrogénie en rapport avec des interventions obstétricales inutiles. [24]

Alors que l'accouchement à 36-37 semaines d'aménorrhée était associé à un risque de morbi-mortalité plus élevé, l'accouchement des fœtus considérés PAG à 38-39 semaines d'aménorrhée était associé à un meilleur résultat périnatal. [35] Entre risque de iatrogénie obstétricale et risque d'insuffisance placentaire rapide, l'induction du travail à un âge gestationnel de naissance > 38 semaines semblerait être un compromis de prise en charge. [25]

Corticothérapie prénatale de maturation pulmonaire fœtale

Malgré les avantages à court terme de la corticothérapie de maturation pulmonaire foetale, des inquiétudes persistent concernant ses effets à long terme. En effet, des études approfondies sur les animaux ont simultanément révélé l'impact de la corticothérapie sur la programmation de nombreux tissus fœtaux et les organes. [36–38] Pour l'ensemble des espèces, l'administration de corticostéroïdes durant la période prénatale, entraîne des altérations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, [39–44] un métabolisme anormal, [45,46] de l'hypertension artérielle [47] et une myélinisation retardée dans le système nerveux central. [48,49]

Chez l'enfant, bien que les conséquences négatives sur le développement neurologique n'aient pas été signalés, de nombreuses publications concernant l'interaction entre la bétaméthasone et le système endocrinien suggèrent un intérêt à la réduction de l'exposition inutile aux corticostéroïdes au cours de la période prénatale. [50]

Le rapport bénéfice-risque de l'administration d'une corticothérapie prénatale avant 34 semaines d'aménorrhée chez un fœtus PAG oscille entre la prévention des complications de la prématurité en cas de diagnostic méconnu de RCIU et l'exposition iatrogène à une

corticothérapie prénatale chez un fœtus pour qui le risque de prématurité induite est faible. La réduction de la prévalence de corticothérapie prénatale semble un objectif essentiel du parcours de soins des fœtus PAG.

Forces et limites de l'étude

Notre étude apporte une contribution significative à la littérature, car nous n'avons pas connaissance d'études sur les PAG, qui aient comparé l'impact du parcours de soins en anténatal sur le taux d'interventions obstétricales en vue d'une évaluation de l'éventuelle iatrogénie liée aux soins. Lors de la collecte des données, le type de parcours a été caché à l'investigateur afin de réduire le biais de subjectivité de l'enquêteur. Une des limites inhérentes à l'étude est sa conception rétrospective, qui permet cependant de réduire le nombre de perdus de vue. Bien que l'effectif des populations n'ait pas fait l'objet de calcul *a priori*, l'étude a pu inclure l'exhaustivité des PAG suivis au sein de notre centre permettant le calcul de la puissance *post-hoc* > 80%.

Alors que l'ensemble des résultats statistiquement significatifs montre une réduction du taux d'intervention obstétricale chez les PAG au sein du parcours RCIU par rapport au parcours classique, nous ne pouvons conclure à une supériorité de ce parcours standardisé mais au moins à la non-infériorité. En effet, alors que certaines données de la littérature pourraient souligner l'augmentation de la iatrogénie en conséquence d'un dépistage tardif des restrictions de croissance, notre étude souligne la nécessité d'une bonne implémentation des pratiques et d'une évaluation dynamique, régulière et spécifique du contexte clinique, en faveur d'un respect de la physiologie des grossesses associées aux PAG.

5. Conclusion

Alors que le parcours RCIU a permis une meilleure implémentation des pratiques recommandées pour la gestion des fœtus en retard de croissance intra utérin, et un meilleur pronostic obstétrical à court terme chez les fœtus en RCIU précoce nés avant ou après 32 semaines d'aménorrhée, cette étude confirme l'absence d'intervention obstétricale excessive dans la population de faux positifs du dépistage des RCIU, permettant ainsi de réduire les événements obstétricaux inutiles dans le respect du pronostic néonatal intrinsèque aux fœtus petits pour l'âge gestationnel. Cette étude confirme la nécessité de standardiser les parcours de soins périnataux, et l'intérêt de passer d'une evidence-based médecine à une evidence-based practice en obstétrique moderne.

- [1] Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384:857–68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6).
- [2] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:76–85. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x>.
- [3] Gardosi J, Clausson B, Francis A. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. *BJOG* 2009;116:1356–63. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02245.x>.
- [4] McCowan LME, Harding JE, Stewart AW. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG* 2005;112:1026–33. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00656.x>.
- [5] Tachibana M, Nakayama M, Ida S, Kitajima H, Mitsuda N, Ozono K, et al. Pathological examination of the placenta in small for gestational age (SGA) children with or without postnatal catch-up growth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:982–6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1029911>.
- [6] McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S855–68. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004>.
- [7] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904223401603>.
- [8] Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Fazzi E, Colonna L, Nicola S. Pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth retardation. Severity of growth failure, neonatal morbidity and two-year infant neurodevelopmental outcome. *J Reprod Med* 1995;40:209–15.
- [9] Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy: I. Association with birth weight for gestational age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1990;162:229–37. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90856-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90856-3).
- [10] Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli M-G, Platt M-J, Miceli M, Jouk P-S, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *The Lancet* 2003;362:1106–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14466-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14466-2).
- [11] Strauss RS, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birth weight: Effects of genetic and environmental factors. *The Journal of Pediatrics* 1998;133:67–72. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70180-5](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70180-5).
- [12] Sommerfelt K, Andersson HW, Sonnander K, Ahlsten G, Ellertsen B, Markestad T, et al. Behavior in term, small for gestational age preschoolers. *Early Human Development* 2001;65:107–21. [https://doi.org/10.1016/S0378-3782\(01\)00200-6](https://doi.org/10.1016/S0378-3782(01)00200-6).
- [13] Sommerfelt K, Sonnander K, Skranes J, Andersson HW, Ahlsten G, Ellertsen B, et al. Neuropsychologic and motor function in small-for-gestation preschoolers. *Pediatric Neurology* 2002;26:186–91. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(01\)00381-2](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(01)00381-2).
- [14] Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminiski M, Goffinet F, Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study. *BJOG* 2015;122:518–27. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13148>.
- [15] Chard T, Yoong A, Macintosh M. The myth of fetal growth retardation at term. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1076–81. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1993.tb15169.x>.
- [16] Ohel G, Ruach M. Perinatal outcome of idiopathic small for gestational age

- pregnancies at term: the effect of antenatal diagnosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;55:29–32. [https://doi.org/10.1016/0020-7292\(96\)02730-0](https://doi.org/10.1016/0020-7292(96)02730-0).
- [17] Jahn A, Razum O, Berle P. Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:643–8. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.1998.770611.x>.
- [18] Hershkovitz R, Erez O, Sheiner E, Bashiri A, Furman B, Shoham-Vardi I, et al. Comparison study between induced and spontaneous term and preterm births of small-for-gestational-age neonates. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001;97:141–6. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(00\)00517-0](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(00)00517-0).
- [19] Verlijdsdonk J-W, Winkens B, Boers K, Scherjon S, Roumen F. Suspected versus non-suspected small-for-gestational age fetuses at term: perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:938–43. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.600793>.
- [20] Boers KE, van der Post J a. M, Mol BWJ, van Lith JMM, Scherjon SA. Labour and neonatal outcome in small for gestational age babies delivered beyond 36+0 weeks: a retrospective cohort study. *J Pregnancy* 2011;2011:293516. <https://doi.org/10.1155/2011/293516>.
- [21] Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:258–64. <https://doi.org/10.1002/uog.1806>.
- [22] Shavit T, Ashual E, Regev R, Sadeh D, Fejgin MD, Biron-Shental T. Is it necessary to induce labor in cases of intrauterine growth restriction at term? *J Perinat Med* 2012;40:539–43. <https://doi.org/10.1515/jpm-2011-0189>.
- [23] Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post J a. M, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010;341:c7087. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7087>.
- [24] Ofir K, Lerner-Geva L, Boyko V, Zilberberg E, Schiff E, Simchen MJ. Induction of labor for term small-for-gestational-age fetuses: what are the consequences? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2013;171:257–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.09.016>.
- [25] Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2020;223:B2–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>.
- [26] Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2015;193:10–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.021>.
- [27] Mamelie N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;25:61–70.
- [28] Massoud M, Duyme M, Fontanges M, French College of Fetal Sonography (CFEF), Combourieu D. [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45:80–5. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.01.006>.
- [29] Robinson HP, Sweet EM, Adam AH. The accuracy of radiological estimates of gestational age using early fetal crown-rump length measurements by ultrasound as a basis for comparison. *Br J Obstet Gynaecol* 1979;86:525–8.
- [30] Ganer Herman H, Barber E, Gasnier R, Gindes L, Bar J, Schreiber L, et al. Placental pathology and neonatal outcome in small for gestational age pregnancies with and without abnormal umbilical artery Doppler flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;222:52–6.

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.009>.

- [31] Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, et al. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta* 2013;34:1136–41. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.09.018>.
- [32] Paules C, Youssef L, Rovira C, Crovetto F, Nadal A, Peguero A, et al. Distinctive patterns of placental lesions in pre-eclampsia vs small-for-gestational age and their association with fetoplacental Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:609–16. <https://doi.org/10.1002/uog.20350>.
- [33] Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:751–64. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.06.006>.
- [34] Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S790-S802.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.003>.
- [35] Kazemier BM, Voskamp BJ, Ravelli ACJ, Pajkrt E, Groot CJM de, Mol BWJ. Optimal timing of delivery in small for gestational age fetuses near term: a national cohort study. *Am J Perinatol* 2015;30:177–86. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381724>.
- [36] Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:391–402. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.73>.
- [37] Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:403–11. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.74>.
- [38] Crudo A, Petropoulos S, Suderman M, Moisiadis VG, Kostaki A, Hallett M, et al. Effects of antenatal synthetic glucocorticoid on glucocorticoid receptor binding, DNA methylation, and genome-wide mRNA levels in the fetal male hippocampus. *Endocrinology* 2013;154:4170–81. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1484>.
- [39] Sloboda DM, Moss TJ, Gurrin LC, Newnham JP, Challis JRG. The effect of prenatal betamethasone administration on postnatal ovine hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Endocrinol* 2002;172:71–81. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1720071>.
- [40] Braun T, Li S, Sloboda DM, Li W, Audette MC, Moss TJM, et al. Effects of maternal dexamethasone treatment in early pregnancy on pituitary-adrenal axis in fetal sheep. *Endocrinology* 2009;150:5466–77. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0086>.
- [41] Levitt NS, Lindsay RS, Holmes MC, Seckl JR. Dexamethasone in the last week of pregnancy attenuates hippocampal glucocorticoid receptor gene expression and elevates blood pressure in the adult offspring in the rat. *Neuroendocrinology* 1996;64:412–8. <https://doi.org/10.1159/000127146>.
- [42] Dunn E, Kapoor A, Leen J, Matthews SG. Prenatal synthetic glucocorticoid exposure alters hypothalamic-pituitary-adrenal regulation and pregnancy outcomes in mature female guinea pigs. *J Physiol* 2010;588:887–99. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.182139>.
- [43] de Vries A, Holmes MC, Heijnis A, Seier JV, Heerden J, Louw J, et al. Prenatal dexamethasone exposure induces changes in nonhuman primate offspring cardiometabolic and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Clin Invest* 2007;117:1058–67. <https://doi.org/10.1172/JCI30982>.
- [44] Hauser J, Dettling-Artho A, Pilloud S, Maier C, Knapman A, Feldon J, et al. Effects of prenatal dexamethasone treatment on postnatal physical, endocrine, and social development in the common marmoset monkey. *Endocrinology* 2007;148:1813–22. <https://doi.org/10.1210/en.2006-1306>.
- [45] Moss TJ, Sloboda DM, Gurrin LC, Harding R, Challis JR, Newnham JP. Programming effects in sheep of prenatal growth restriction and glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R960-970. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.281.3.R960>.

- [46] Lindsay RS, Lindsay RM, Waddell BJ, Seckl JR. Prenatal glucocorticoid exposure leads to offspring hyperglycaemia in the rat: studies with the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone. *Diabetologia* 1996;39:1299–305. <https://doi.org/10.1007/s001250050573>.
- [47] Gwathmey TM, Shaltout HA, Rose JC, Diz DI, Chappell MC. Glucocorticoid-induced fetal programming alters the functional complement of angiotensin receptor subtypes within the kidney. *Hypertension* 2011;57:620–6. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164970>.
- [48] Dunlop SA, Archer MA, Quinlivan JA, Beazley LD, Newnham JP. Repeated prenatal corticosteroids delay myelination in the ovine central nervous system. *J Matern Fetal Med* 1997;6:309–13. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6661\(199711/12\)6:6<309::AID-MFM1>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(199711/12)6:6<309::AID-MFM1>3.0.CO;2-S).
- [49] Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB, et al. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 1990;53:157–67. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(90\)90002-g](https://doi.org/10.1016/0165-3806(90)90002-g).
- [50] Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1856–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66617-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66617-2).

Tableau 1 : Description de la population

	Parcours de soins classique n = 96	Parcours standardisé RCIU n=106	P
Âge maternel (année)	29,8 (19-45)	31,2 (18-43)	0,16
Antécédent diabète préconceptionnel	1 (1%)	0	1
Antécédent d'hypertension artérielle	4 (4,1%)	2 (1,8%)	0,65
Antécédent de néphropathie	2 (2%)	2 (1,8%)	1
Antécédent de thrombose	2 (2%)	0	0,53
Antécédent de syndrome des Anticorps anti phospholipides	0	12 (11,3%)	<0,001*
Antécédent de lupus	2 (2%)	2 (1,8%)	1
Tabagisme	14 (14,5%)	20 (18,8%)	0,49
IMC > 30	11 (11,4%)	12 (11,3%)	0,97
Antécédent de RCIU	23 (24%)	20 (18,8%)	0,47
Antécédent de pré éclampsie	4 (4,1%)	6 (5,6%)	0,69
Antécédent de MFIU	3 (3,1%)	4 (3,7%)	1
Utérus cicatriciel	20 (20,8%)	10 (9,4%)	0,07
Primiparité	44 (45,8%)	46 (43,4%)	0,37
RCIU/PAG précoce (diagnostic <32 semaines d'aménorrhée)	18 (18,7%)	64 (60,3%)	<0,001*
Prééclampsie	8 (8,3%)	0	0,6
Diabète gestationnel	2 (2%)	6 (5,6%)	0,34
Menace d'accouchement prématuré	2 (2%)	0	0,53
Rupture prématurée des membranes < 37 semaines d'aménorrhée	8 (8,3%)	16 (15,1%)	0,61
Placenta prævia	0	2 (1,8%)	0,35
Corticothérapie prénatale	16 (16,6%)	4 (3,7%)	0,003*

IMC : Indice de masse corporelle, RCIU : retard de croissance intra utérin, MFIU : mort fœtale in utero, *significativité statistique

Tableau 2 : Modalité de naissance et issues néonatales immédiates

	Parcours de soins classique n=96	Parcours standardisé RCIU n=106	P
Âge gestationnel à la naissance (moyenne)	36,7 (35-42)	38,8 (36-41)	0,03*
Déclenchement	52 (54,1%)	36 (33,9%)	0,003*
Accouchement par voie basse spontanée	53 (55,2%)	66 (62,3%)	0,3
Accouchement instrumental par voie basse	6 (6,3%)	4 (3,7%)	0,71
Accouchement par césarienne	37 (38,5%)	36 (34%)	0,49
Césarienne en urgence avant travail	8 (8,3%)	4 (3,7%)	0,23
Césarienne en urgence au cours du travail	17 (17,7%)	8 (7,5%)	0,02*
Code Rouge ou Orange avant Travail	7 (7,3%)	2 (1,8%)	0,08
Déclenchement/Extraction unifactoriel(le) avant 37 semaines d'aménorrhée	1 (1%)	0	1
pH (moyen)	7,23 (6,9-7,39)	7,27 (6,95-7,4)	0,17
Score d'Apgar < 7 à 5 minutes	2 (2%)	2 (1,8%)	1
Sexe fœtal masculin	55 (57,3%)	44 (41,5%)	0,02*
Poids moyen	2457 (760-3050)	2595 (1950-3070)	0,04*

RCIU : retard de croissance intra utérin, *significativité statistique

Tableau 3 : Analyse multivariée

Parcours classique	OR ajusté	IC 95%
RCIU/PAG précoce	0,23	0,09-0,54
Corticothérapie prénatale pour PAG	7,3	1,41-38,43
Déclenchement à terme	3,19	1,70-7,80
Age gestationnel de naissance < 38 semaines d'aménorrhée	1,36	1,08-2,43

Ajustement sur sexe fœtal, antécédent de syndrome des anti phospholipides et utérus cicatriciel, âge gestationnel à la naissance, poids de naissance
OR : Odds ratio, IC intervalle de confiance, RCIU : retarde de croissance intra utérin,
PAG : petit pour l'âge gestationnel

Chapitre 6 : Quel avenir pour la prise en charge française du RCIU vasculaire après 24 semaines d'aménorrhée ? État des connaissances et recommandations internationales

La prise en charge obstétricale du RCIU est complexe, entremêlant des critères de diagnostic publiés hétérogènes, des taux de détection médiocres et des options de prévention et de traitement limitées. Les sociétés savantes cherchent à standardiser une approche de prise en charge [131,132] dans le but d'uniformisation des pratiques. Cette approche serait basée sur l'evidence-based médecine, répertoriée au sein de la littérature pour le diagnostic prénatal et la gestion anténatale des RCIU.

Dans ce chapitre, nous reprenons l'argumentaire des soins minimaux requis et confronterons les nouvelles recommandations de 1) la société de médecine maternelle et fœtale (SMFM), et de 2) la société internationale d'échographie en obstétrique et gynécologie (IUSOG) au soins minimaux requis rédigés à partir des recommandations du CNGOF. L'argumentaire est exposé selon le niveau de preuve scientifique des recommandations. [133]

A- Grade 1A: Recommandation forte ; données scientifiques de qualité élevée - Prévention des complications de la prématurité

A partir des éléments scientifiques publiés et du niveau de preuve des données de la littérature, **il est recommandé d'administrer, en l'absence de contre-indication, une corticothérapie prénatale avant toute naissance programmée avant 33 semaines d'aménorrhée et 6 jours** ou pour les grossesses entre 34 semaines d'aménorrhée et 36 semaines d'aménorrhée et 6 jours chez les femmes qui présentent un risque d'accouchement prématuré dans les 7 jours **et qui ne l'ont pas reçu au préalable (GRADE 1A). Il est également recommandé l'administration anténatale de sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice néonatale chez les foetus nés-prématurés avant 32 semaines**

d'aménorrhée, que la prématurité soit spontanée ou induite. (GRADE 1A). [134–137] Le niveau de preuve de ces études conforte le caractère consensuel de ces recommandations, soutenues par toutes les sociétés savantes. Nous n'avons intentionnellement pas inclus l'administration de sulfate de magnésium dans les soins minimaux requis, compte tenu d'une mise en place tardive de cette pratique dans notre centre. En effet, l'administration de sulfate de magnésium nécessite une surveillance clinique maternelle rapprochée (fréquence respiratoire, excitabilité des réflexes ostéo-tendineux), imposant des contraintes organisationnelles anesthésiques et obstétricales malgré un contexte d'urgence maternelle et/ou foetale.

B- Grade 1B : Recommandation forte ; données scientifiques de qualité moyenne
Population et terme optimal de naissance

a) Définition, classification et sévérité

Le retard de croissance du fœtus est communément défini comme une estimation de poids fœtal (EPF) échographique inférieure au 10^e percentile pour l'âge gestationnel. Un examen des directives nationales relatives aux critères de diagnostic du RCIU de six pays (États-Unis, Royaume-Uni, France, Irlande, Canada et Nouvelle-Zélande) révèle un large consensus sur cette définition du RCIU. Certains critères de diagnostic se limitent aux mesures biométriques fœtales, tandis que d'autres intègrent des résultats Doppler anormaux. De plus, la composante biométrique des critères de diagnostic du RCIU diffère selon le choix de la population par rapport aux normes de croissance de référence personnalisées, que l'EPF soit utilisée seule ou avec le périmètre abdominal, et quel que soit le seuil critique utilisé pour définir une croissance anormale. [138–140]

Des preuves scientifiques soutiennent l'utilisation du périmètre abdominal (PA) comme critère de diagnostic pour les RCIU. Dans une étude prospective sur 1000 grossesses à faible

risque, il a été constaté qu'un PA inférieur au 10e percentile avait une précision diagnostique similaire à l'EPF inférieure au 10e percentile pour la prédiction du petit pour l'âge gestationnel. Dans une méta-analyse publiée en 2017, un PA inférieur au 10e percentile prédisait aussi bien un PAG/RCIU qu'une EPF échographique inférieure au 10e percentile, avec une sensibilité et une spécificité comparables. [141]

Par rapport à d'autres seuils, un PA inférieur au 5e percentile a une sensibilité nettement plus faible, mais une spécificité plus élevée pour prédire le petit poids foetal. [142]

Une autre approche du diagnostic du RCIU comprend la détermination de la trajectoire de croissance du fœtus, générée par de multiples examens échographiques, et l'identification du fœtus qui s'écarte de sa propre trajectoire de croissance. Théoriquement, cette approche prend en considération l'aspect dynamique de la croissance et le potentiel de croissance individualisé de chaque fœtus. [143] Cependant, cette approche nécessite de multiples examens échographiques, et les études prospectives ne parviennent pas à démontrer la supériorité de cette approche pour améliorer les résultats cliniques. [144] **La SMFM recommande que le RCIU soit défini comme une EPF ou un PA échographique inférieure au 10e percentile pour l'âge gestationnel. (GRADE 1B).** Cette recommandation rejoint l'approche du CNGOF [134] sans imposer la notion dynamique du RCIU (ralentissement de croissance, dégradation Doppler) ou histopathologique pour le diagnostic différentiel rétrospectif. La compréhension de la physiopathologie de la condition fœtale en cas de RCIU, et la répétition des examens, qui seront toutefois effectués au cours de la surveillance anténatale, doivent permettre de restaurer un diagnostic de PAG, ou à l'inverse, démontrer l'atteinte vasculaire pouvant mettre en péril le bien être fœtal.

Sous réserve d'une exploration foeto-placentaire normale, l'approche de l'ISUOG impose la notion obligatoire d'une mesure de l'EPF ou du PA < 3^{ème} percentile dans la définition du

RCIU, en opposition au PAG.

Le retard de croissance du fœtus a été classé comme précoce ou tardif en fonction de l'âge gestationnel lors du diagnostic échographique. Le **RCIU précoce** étant diagnostiqué **avant 32 semaines d'aménorrhée** et le **RCIU tardif après la 32e semaine d'aménorrhée**. Dans une cohorte de 656 grossesses avec 207 RCIU, un âge gestationnel de 32 semaines au moment du diagnostic a été identifié comme le seuil optimal pour maximiser les différences dans les comorbidités associées et les issues de la grossesse entre les RCIU à début précoce et à début tardif. [145] Les RCIU à début précoce ont tendance à suivre un modèle Doppler à risque de détérioration. Ils sont plus souvent associés aux troubles hypertensifs maternels de la grossesse, et présentent un dysfonctionnement placentaire plus important que les RCIU à début tardif. [146,147]

Les fœtus présentant des anomalies génétiques associent un RCIU à début précoce, à d'éventuelles malformations fœtales ou annexielles. [148]

Le RCIU tardif représente environ 70 à 80 % des cas de défaut de croissance et sa présentation clinique est généralement moins sévère sur le plan hémodynamique. [147] Contrairement au RCIU précoce, le RCIU tardif est moins susceptible d'être associé aux troubles hypertensifs maternels et présente généralement des résultats histopathologiques placentaires moins étendus de malperfusion vasculaire maternelle et/ou foetale. [149–152]. Dans le cas d'un RCIU précoce, le schéma de détérioration Doppler évolue vers des anomalies diastoliques des artères ombilicales, voire du Ductus Venosus en passant par une altération des paramètres biophysiques foetaux. [136,137] En revanche, l'adaptation cardiovasculaire du RCIU tardif est généralement limitée à la circulation cérébrale et est généralement associée à un Doppler normal des artères ombilicales. [153,154]

Des études ont passé en revue divers paramètres échographiques afin de mieux identifier les fœtus à croissance limitée qui courent un risque accru de morbidité et de mortalité périnatales. [155] La présence d'indices Doppler anormaux de l'artère ombilicale permet de prédire un plus haut risque de mauvaises issues néonatales. [156] Une EPF inférieure au 3^{ème} percentile a également été associée à un risque accru d'issue périnatale défavorable, indépendamment des indices Doppler de l'artère ombilicale et de l'artère cérébrale moyenne.[157] Dans une vaste cohorte rétrospective de plus de 3 millions de grossesses de singleton, le risque de morbimortalité en cas de poids de naissance inférieurs au 3^e percentile a été multiplié par environ trois par rapport au fœtus compris entre le 3^e et le 5^e percentile, quelque soit l'âge gestationnel. Ce risque est à multiplier par quatre à sept fois par rapport au fœtus compris entre le 5^e et le 10^e percentile. [158] Ces résultats sont cohérents avec les données néonatales qui montrent un risque de morbidité et de mortalité significativement accru chez les enfants nés à terme avec un poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile. Alors que le CNGOF recommande depuis 2013 de considérer tout PAG sévère (<3^{ème} percentile) comme un authentique RCIU [159], **la SMFM reprend cette recommandation et préconise explicitement de considérer tout fœtus < 3^{ème} percentile comme un présentant une authentique sévérité clinique.** [30] **L'ISUOG s'aligne à la définition du consensus Delphi décrit par Gordijn pour la définition du RCIU et souligne l'insuffisance de la valeur estimée du poids et recommande l'utilisation du 3^{ème} percentile comme critère différentiel entre PAG et RCIU sous réserve d'une exploration normale des Doppler ombilicaux et utérins.** [132,155]

b) Issues néonatales et terme optimal de naissance

La décision de naissance en cas de RCIU est dictée par des nombreux facteurs maternels et fœtaux. Les facteurs maternels comprennent la présence de comorbidités obstétricales, telles que les pathologies vasculaires placentaires. Les facteurs fœtaux comprennent l'EPF, l'âge gestationnel et l'évaluation hémodynamique et cardiotocographique du bien être fœtal. Autour de la période de viabilité, la décision de naissance peut être difficile compte tenu du taux élevé de décès périnatal, de troubles du développement neurologique et d'issues défavorables. [160–163] Le taux de survie des enfants nés en période de grande prématurité diminue proportionnellement à la diminution des percentiles de poids. [164–167] La mortalité néonatale chez les nourrissons RCIU nés entre 24 et 29 semaines d'aménorrhée est 2 à 4 fois supérieure à celles des nouveau-nés dont la croissance est conservée. [168–170] Dans le RCIU précoce associé à des anomalies Doppler, la survie néonatale est passée de 13 % à 24 semaines à 43 % à 25 semaines et à 58-76 % à 26 semaines d'aménorrhée. La survie sans séquelle était de 0 % à 24 semaines, de 13 % à 25 semaines et de 6 à 31 % à 26 semaines d'aménorrhée. [146,163]

Les données scientifiques relatives au timing de naissance des foetus RCIU présentant un Doppler anormal de l'artère ombilicale mais sans A/REDV sont limitées. [171,172]

Dans une étude de cohorte rétrospective de RCIU, aucune différence dans l'issue néonatale définie selon un critère composite n'a été observée entre l'accouchement à 39 semaines d'aménorrhée chez les fœtus avec Doppler ombilical normal et l'accouchement à 37 semaines d'aménorrhée chez les fœtus avec un index de résistance élevé de l'artère ombilicale. [41] Une large étude de cohorte américaine a signalé que l'accouchement à 37 semaines d'aménorrhée entraînerait une diminution du taux de mortalité en présence de facteurs de risque, tels que le RCIU. [173] **La SMFM recommande de prévoir un accouchement à 37 semaines d'aménorrhée en cas de RCIU associé à un débit diastolique diminué au niveau du**

Doppler de l'artère ombilicale mais sans A/REDV. (GRADE 1B) Certaines recommandations extrapolent ces recommandations aux RCIU sévères à flux télédiastolique normal avec une EPF inférieure au 3^e percentile.

En effet, **l'ISUOG et la FMF sont unanimement en faveur d'une naissance entre 36 et 37 semaines d'aménorrhée et 6 jours en cas d'anomalie au Doppler ombilical avec flux télédiastolique positif, ou de biométrie fœtale < 3^{ème} percentile.**

Les taux de morbi-mortalité néonatale associés aux anomalies Doppler type AEDV (Diastole nulle) étant plus élevés que les taux de complications de la prématurité jusqu'à la 33^e ou 34^e semaine d'aménorrhée [174], **la SMFM recommande de prévoir une naissance de ces fœtus à partir de ces termes en cas de RCIU avec flux (télé) diastolique nul. (GRADE 1B)** En cas de reverse flow à la diastole du Doppler ombilical (REDV), les taux de morbidité et de mortalité néonatales sont supérieurs aux complications de la prématurité jusqu'à 30 à 32 semaines d'aménorrhée. [174] Par conséquent, **la SMFM recommande de prévoir une naissance des fœtus en RCIU avec REDV entre 30 et 32 semaines d'aménorrhée. (GRADE 1B).** L'approche de l'ISUOG reste cependant très différente de celle décrite par la FMF dans la gestion des anomalies sévères du flux diastolique ombilical. **L'ISUOG ne préconise aucun âge gestationnel de naissance cible en cas d'A/REDV mais propose une échelle minimale de variabilité à court terme informatisée pour l'évaluation de l'hypoxie chronique** et les éléments de bonne vitalité fœtale. En effet, l'ISUOG recommande l'utilisation de la variabilité à court terme informatisée et retient une indication de naissance en cas d'A/REDV lorsque la VCT mesurée est inférieure à celle attendue pour l'âge gestationnel (entre 2,6 et 4,5 ms avant 34 semaines d'aménorrhée).

Alors que le CNGOF insiste sur le poids de la prématurité induite en faveur d'un traitement conservateur même en cas de Doppler ombilical pathologique jusqu'à 32 semaines d'aménorrhée, [159] l'état des connaissances et l'ensemble des sociétés savantes orienteraient

vers une extraction fœtale avant l'apparition d'une anomalie au Doppler veineux ou du RCF.

C- Grade C (1C et 2C) : Données scientifiques de qualité faible - Fréquence de la surveillance Doppler

Le Doppler de l'artère ombilicale évalue l'impédance du flux sanguin le long du composant fœtal de l'unité placentaire. Un Doppler anormal de l'artère ombilicale est défini comme une augmentation anormale de l'index de pulsatilité ou de l'index de résistance au dessus du 95ème percentile, ou d'une anomalie qualitative du flux diastolique qui peut être absent (AEDV) ou inversé (REDV). La progression d'un Doppler anormal de l'artère ombilicale avec conservation d'un débit diastolique réduit (+2DS) vers l'A/REDV peut prendre plusieurs jours à des semaines. Une étude rapporte un intervalle de temps moyen entre diagnostic et naissance de 26 jours en cas de Doppler ombilical à +2DS, 12 jours en cas d'AEDV et 4 jours en cas de REDV.[140,175]

Une méta-analyse de 31 études évaluant le risque de mort fœtale chez des foetus en RCIU avant 34 semaines d'aménorrhée évalue le surrisque de mort foetale in utero à 3,59 (IC à 95%, 2,3-5,6) et 7,27 (IC à 95%, 4,6-11,4) en cas de AEDV et de REDV respectivement. Les données regroupées de cette méta-analyse ont également révélé un risque de mortalité néonatale à 6,8 % en cas d'AEDV et de 19 % en cas de REDV à l'artère ombilicale. [44] Ces risques de morbi-mortalité étaient plus élevés que ceux rapportés par l'essai TRUFFLE à 33-34 semaines d'aménorrhée en cas de AEDV et à 30-32 semaines en cas de REDV. [176]

Les publications suggèrent que le Doppler de l'artère ombilicale ne prédisait pas de manière fiable une issue défavorable de la grossesse en cas de RCIU tardif. [177,178] Cette observation est probablement liée à la plus faible fréquence de Doppler pathologiques dans les RCIU tardifs par rapport aux précoces. [179–181] Une modélisation expérimentale

suggère qu'un seuil d'oblitération vasculaire est nécessaire avant de mesurer des anomalies diastoliques au Doppler de l'artère ombilicale; La présence d'un Doppler normal de l'artère ombilicale en cas de RCIU tardif n'exclut pas la possibilité d'une pathologie placentaire. [182,183]

Il n'existe actuellement aucun essai randomisé avec une taille d'échantillonnage suffisante pour dicter des recommandations concernant la fréquence optimale du Doppler de l'artère ombilicale dans la surveillance du RCIU. [184] Les protocoles varient d'un Doppler hebdomadaire de l'artère ombilicale à un Doppler à 2 à 4 semaines d'intervalle. [172] Une étude d'observation prospective de la progression des anomalies Doppler du RCIU suggère qu'une progression rapide, si elle doit se produire, est généralement constatée dans les 2 premières semaines après le diagnostic. [138,185] Dès la confirmation diagnostique de RCIU, **l'évaluation hémodynamique répétée est recommandée par la SMFM, grâce à la mesure du Doppler de l'artère ombilicale toutes les 1 à 2 semaines, pour dépister une éventuelle détérioration. (GRADE 1C)** Si le Doppler de l'artère ombilicale reste normal après cette évaluation initiale, un contrôle systématique à moindre fréquence, par exemple toutes les 2 à 4 semaines, peut être envisagé. **En cas de diminution de la vitesse télédiastolique, (Doppler ombilical supérieur au 95ème percentile), ou en cas de RCIU sévère (EPF < 3ème percentile), la SMFM et l'ISUOG recommandent de répéter l'évaluation Doppler de l'artère ombilicale de manière hebdomadaire. (GRADE 2C)** Il est recommandé d'évaluer le Doppler ombilical, jusqu'à 2 à 3 fois par semaine, en cas d'AEDV, en raison du potentiel de détérioration et de développement d'un REDV. (GRADE 1C) [131,132]

Ces recommandations semblent concordantes avec les recommandations du CNGOF, qui préconisait déjà la qualification du type d'insuffisance placentaire et sa vitesse d'installation, rappelant que la séquence de dégradation Doppler ne précède pas toujours l'apparition d'anomalie du RCF ou la mort fœtale in utero. [159]

D- Grade 2A: Recommandation faible; données scientifiques de qualité élevée

Doppler du Ductus Venosus et de l'Artère Cérébrale Moyenne

Alors que le CNGOF soulignait les difficultés techniques de l'obtention du Doppler du Ductus Venosus et la fréquence peu élevée de la pathologie, il recommande l'utilisation de cet outil pour la gestion et l'indication de naissance des RCIU précoces avant 32 semaines d'aménorrhée, sous réserve d'une bonne maîtrise de la technique de mesure. [134] En effet, des études longitudinales ont montré que les anomalies Doppler du canal veineux dans le RCIU reflétaient un bien être foetal compromis et étaient associées à une morbidité périnatale et une mortalité accrues. [186–193] Une méta-analyse concernant les RCIU de moins de 34 semaines d'aménorrhée montrait un surrisque de mortalité périnatale avec OR à 11,16 (IC à 95 %, 6,31-19,73) lorsque l'onde a du canal d'Arantius était absente ou inversée. La prévalence de mort foetale en cas d'onde a nulle était de 20 %, et s'élevait jusqu'à 46 % en cas d'onde a négative. [174] Dans le RCIU, les anomalies Doppler du canal veineux reflètent principalement une augmentation de la pression veineuse centrale, résultant d'une augmentation de la pression ventriculaire droite en fin de diastole et d'une diminution de la compliance du muscle myocardique. L'onde a en reverse flow signifie une menace cardiaque foetale. [186]

L'essai TRUFFLE [46] a comparé l'intérêt du Doppler du canal veineux et de la variabilité à court terme informatisée du rythme cardiaque foetal (cSTV) dans la surveillance anténatale et dans l'estimation du terme de naissance des RCIU précoces. Après ajustement relatif à la prématurité, la survie sans atteinte neurologique s'est avérée nettement plus élevée dans le groupe des RCIU précoces, nés après modifications tardives du Doppler du canal veineux (95%) par rapport à ceux nés après modifications de la cSTV (85%). Toutefois, la prudence est de mise lorsqu'on extrapole les conclusions de l'essai TRUFFLE à nos pratiques

obstétricales. L'essai TRUFFLE a évalué le rythme cardiaque foetal sur la cSTV et ses résultats ne peuvent être généralisés à l'interprétation visuelle du rythme cardiaque foetal. En outre, l'absence ou l'inversion de l'onde a du canal veineux représente une situation clinique rare en rapport avec un stade (trop) avancé de l'insuffisance placentaire et de la menace foetale. Seul un quart des foetus présentant un Doppler de l'artère ombilicale en A/REDV, présenteront une anomalie du Doppler de l'Arantius. [192] Après 32 semaines d'aménorrhée, les anomalies du rythme cardiaque foetal précèdent presque invariablement les anomalies Doppler du canal veineux. [194] Dans l'essai TRUFFLE, les indications de naissance guidées par le Doppler du canal veineux n'ont représenté que 11 % des extractions fœtales puisque la plupart des naissances concernaient d'autres indications fœtales ou maternelles. [176,191,195] A ce jour, aucune étude prospective n'a permis de démontrer le rôle du Doppler du canal veineux dans la surveillance des RCIU précoces. **L'utilisation du Doppler veineux d'Arantius dans la surveillance de routine des grossesses de RCIU précoces n'est pas recommandée par la SMFM. (GRADE 2A) [131]** Malgré un argumentaire très pauvre en faveur de l'utilisation du Doppler veineux d'Arantius, **l'ISUOG maintient son utilisation dans la surveillance des fœtus en A/REDV dans le RCIU précoce avant 32 semaines d'aménorrhée. [132]** Cependant, il est primordial de noter que le niveau de preuve annoncé par les recommandations de l'ISUOG sont en rapport avec l'indication d'extraction fœtale en cas d'anomalie du Doppler veineux d'Arantius. Le niveau de preuve annoncé n'est pas en lien avec la performance diagnostique dans la surveillance des RCIU précoce avant 32 semaines d'aménorrhée. [132]

Même raisonnement concernant l'artère cérébrale moyenne, le CNGOF affirme qu'aucun essai randomisé n'a évalué la place du Doppler de l'artère cérébrale moyenne dans l'indication d'extraction fœtale. Le Doppler cérébral a montré une bonne valeur prédictive

positive sur la survenue d'acidose néonatale dans les RCIU, mais au sein de populations hétérogènes, de critères de jugement composites discutables, et d'études à méthodologie critiquable. [159,196,197]

L'artère cérébrale moyenne est le plus grand vaisseau de la circulation cérébrale foetale et transporte environ 80% du flux sanguin cérébral foetal. [198] L'hypoxémie fœtale associée à un retard de croissance entraîne une vasodilatation cérébrale, grâce à un mécanisme d'adaptation précoce appelé "effet d'épargne cérébrale". La mesure du débit dans l'artère cérébrale moyenne à l'aide du Doppler permet de dépister une vasodilatation cérébrale, quantifiée à l'aide de l'indice de pulsatilité ou du rapport cérébro-placentaire (RCP). Le RCP est le ratio divisant l'index de pulsatilité de l'artère cérébrale moyenne à celui de l'artère ombilicale. [196,199–201] Le rôle du Doppler de l'artère cérébrale moyenne dans la gestion des RCIU précoce a été évalué dans de nombreuses études. [202–204] Dans une méta-analyse de 35 études, des anomalies du Doppler de l'artère cérébrale moyenne avait un faible rapport de vraisemblance pour la prédiction de la mortalité périnatale [LR 1,36 435 (1,10-1,67)] et pour la prédiction de l'issue périnatale défavorable [LR 2,77(1,93-3,96)]. [205] De même, dans une analyse secondaire des données de l'essai TRUFFLE, le Doppler de l'artère cérébrale moyenne n'a pas apporté d'information bénéfique au-delà de celle apportée par le Doppler de l'artère ombilicale et du canal veineux. [206]

Des études ont démontré que 15 à 20 % des RCIU tardifs présentant un Doppler ombilical normal présentent une vasodilatation cérébrale au Doppler de l'artère cérébrale moyenne; ainsi le RCP s'est présenté comme un test diagnostique adapté, prédictif du timing de naissance ou d'une mauvaise issue néonatale. [154,177,191,197,207–212] L'étude PORTO (Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in IUGR) a évalué la gestion optimale des fœtus en RCIU entre 24 semaines d'aménorrhée et 36 semaines d'aménorrhée et 6 jours.

L'étude a évalué la mesure du Doppler artériel, veineux et le RCP. Les données de cette étude ont montré que l'évaluation du RCP avait une sensibilité de 87 % et une spécificité de 61 % pour la prédiction des issues défavorables. [213] Cependant, la reproductibilité de ces performances a été très faible, et les méta-analyses n'ont retrouvé que très peu d'études à niveau de preuve satisfaisant, remettant en cause l'efficacité du RCP et du Doppler de l'artère cérébrale moyenne dans la prédiction de l'issue néonatale. [214] Les preuves disponibles ne démontrent pas la supériorité, ni la non infériorité, du RCP par rapport au Doppler ombilical dans la prédiction des issues défavorables. **Des essais cliniques sont nécessaires pour évaluer l'intérêt du Doppler de l'artère cérébrale moyenne et du RCP en pratique clinique, en particulier chez les RCIU tardifs, avant que son utilisation en soins de routine puisse être recommandée par la SMFM. (GRADE 2A)**

L'ISUOG reprend ce même raisonnement. Sur le plan physiologique, elle souligne que le Doppler de l'artère cérébrale moyenne est l'un des premiers paramètres à se dégrader en cas de RCIU tardif à Doppler ombilical pathologique. L'ISUOG reconnaît la faible association entre un Doppler cérébral pathologique et une issue néonatale défavorable à court terme, et entre un Doppler cérébral pathologique et un développement neurologique défavorable à deux ans. Toutefois, **l'ISUOG préconise l'utilisation du Doppler cérébral pour guider la surveillance foetale avant 32 semaines d'aménorrhée, mais ne retient pas son utilisation à un quelconque terme pour déterminer le moment de naissance optimal. [132]**

E- Recommandation de bonne pratique: Evidence indirecte et accord professionnel

Dès le diagnostic de RCIU et conformément à la recommandation du CNGOF, [159] **la SMFM et l'ISUOG recommandent un contrôle systématique du poids fœtal, au moins toutes les 2 à 3 semaines** ; cependant l'intervalle de 2 semaines doit être envisagé en cas de RCIU sévère ou d'anomalie au Doppler de l'artère ombilicale. [172,185] (Accord professionnel)

La SMFM recommande d'organiser une naissance entre 38 et 39 semaines d'aménorrhée en cas de RCIU/PAG dont l'EPF est comprise entre le 3ème et le 10ème percentile, et que le Doppler de l'artère ombilicale est normal. (Accord professionnel)

Compte tenu du manque de données de niveau de preuve suffisant, cette recommandation concernerait les pratiques obstétrico-pédiatriques locales, et ne peut faire l'objet d'un critère qualité de la prise en charge du RCIU tardif. En effet, **l'ISUOG ne se prononce pas quant à l'âge gestationnel de naissance des fœtus PAG à Doppler ombilical normal, et évoque l'indication de naissance avant 39 semaines si et seulement si, des arguments pluridisciplinaires en faveur d'un RCIU sont suspectés. [132]**

La cardiotocographie (CTG) est actuellement considérée comme la principale méthode de surveillance foetale. Malgré l'absence de grandes études prospectives sur le rôle de la CTG dans la gestion du RCIU, un CTG normal est associé à une issue périnatale normale, et la présence de décélérations spontanées répétitives tardives est acceptée comme un indicateur d'extraction foetale, chez les RCIU ayant dépassé les seuils de viabilité et indépendamment des mesures Doppler artérielles ou veineuses. [215] Bien qu'il y ait peu de données pour argumenter la fréquence des CTG au cours des grossesses compliquées de RCIU, **la SMFM et l'ISUOG unifient leur accords professionnels et recommandent d'effectuer un enregistrement du CTG hebdomadaire, dès la confirmation diagnostique et après**

passage des seuils de viabilité. [172] La fréquence des enregistrements pourra augmenter en cas d'A/REDV ou de comorbidités maternelles. (Accord professionnel) **En cas de REDV, la SMFM, l'ISUOG et le CNGOF recommandent d'organiser une hospitalisation en maternité de type III, l'administration d'une corticothérapie anténatale, une surveillance foetale par cardiotocographie au moins 1 à 2 fois par jour, et l'éventuelle extraction foetale en fonction du tableau clinique global.** [172] (Accord professionnel)

Conclusion :

Alors que les recommandations françaises, basées sur l'evidence-based medicine, s'écartent des recommandations internationales quant à la prévention et la prise en charge de la prééclampsie, les recommandations internationales relatives au RCIU ne semblent pas s'accorder entre elles. Elles s'appuient sur de nombreux travaux à faible niveau de preuve pour proposer des algorithmes de prise en charge discordants et basés sur des accords professionnels. A ce jour, la pertinence clinique et l'impact médico-économique de la cSTV, des scores biophysiques de Manning, des biomarqueurs placentaires, du Doppler veineux et du Doppler cérébral, questionnent vigoureusement les praticiens de médecine maternelle et foetale. L'argumentaire des prochaines recommandations françaises permettra-t-il d'accorder nos pratiques à celles des autres sociétés savantes, garantissant une bonne validité externe des approches scientifiques sans sacrifier la culture de l'evidence-based practice ?

Chapitre 7 : Discussion générale

Ce travail épidémiologique vise à valider un parcours standardisé de soins s'adressant aux fœtus en retard de croissance intra utérin vasculaire de diagnostic anténatal, issus de grossesse monofoetale. A partir d'une piste méthodologique prédéfinie, le travail a permis, dans une succession de chapitre, de proposer une approche scientifique démontrant l'impact de ce parcours sur les différents objectifs attendus en médecine périnatale.

L'étude **OPGREN 0** s'est chargée de décrire la population des fœtus en RCIU, d'évaluer la prévalence du diagnostic nosologique et d'étayer les performances diagnostiques du dépistage selon les modalités recommandées par la Haute Autorité de Santé et le Collège des Gynécologues Obstétriciens Français.

La condition fœtale de RCIU est largement sous diagnostiquée. Seuls 50,4% des fœtus en RCIU sont diagnostiqués en anténatal avec une large prédominance pour les RCIU précoces diagnostiqués avant 32 semaines d'aménorrhée. En effet, parmi les RCIU tardifs, seuls 28,6% (198/692) ont été diagnostiqués en anténatal.

Sur la période d'étude, l'année 2014 a marqué un profond changement dans les pratiques cliniques. En effet, les courbes de référence du poids fœtal estimé, les courbes de référence des biométries foetales et l'évaluation Doppler foeto-placentaire ont étayé la définition du RCIU ainsi que le différentiel avec la condition du PAG. [22,30] On s'attendrait donc à une amélioration des performances diagnostiques du RCIU après 2014. L'étude OPGREN 0 montre une réduction significative des faux négatifs en lien avec une meilleure sensibilité des courbes du CFEF [22] par rapport à la courbe AUDIPOG [216] utilisée avant 2014. Néanmoins, la prévalence du diagnostic de RCIU s'avère équivalente avant et après 2014 quelle que soit la définition et l'outil de diagnostic utilisés. Il semble important de préciser

que le dépistage du RCIU demeure difficile et multifactoriel et ne dépend pas uniquement des performances de l'échographie et des courbes de références, qui malgré leurs évolutions, ne résolvent pas encore la problématique diagnostique des RCIU tardifs.

En comparant les caractéristiques de la population des RCIU non diagnostiqués à celles de la population des RCIU diagnostiqués, l'âge maternel, la parité, l'indice de masse corporel et la prévalence des pathologies maternelles chroniques étaient équivalents entre les groupes. L'existence d'un syndrome des anticorps antiphospholipides et d'une pathologie maternelle hypertensive favorisent le diagnostic de RCIU, probablement en rapport avec une estimation pondérale mensuelle systématique et une stratégie de dépistage orientée. De même, la présence de facteurs de risque de RCIU notamment au sein des antécédents personnels de pathologies vasculaires placentaires ou de mort fœtale *in utero*, entraîne un effet favorable au diagnostic d'anomalie de la croissance fœtale pour la grossesse en cours. Ces résultats font écho à ceux décrit par l'équipe néozélandaise de *Diksha* et al qui s'était intéressée aux facteurs inducteurs d'une prolongation de grossesse dans une population de RCIU tardifs à 40 semaines d'aménorrhée. [88] L'analyse des facteurs de risque ne retrouvait aucun facteur clinique significatif mais démontrait l'imputabilité des facteurs organisationnels tel que le défaut de réalisation d'une échographie ciblée au troisième trimestre, une échographie de dépistage faussement rassurante (faux négatif du dépistage) et un retard de prise en charge lié à une anomalie du parcours de soins. [88] De plus, ces constatations rappellent celles avancées par Monier et al en 2015, où l'étude nationale française démontrait que la présence de facteurs de risque clinique de RCIU augmentait la probabilité diagnostique en anténatal. [217] OPGREN 0, n'ayant pas pour objectif primaire l'évaluation des facteurs organisationnels responsables du défaut diagnostique, expose les performances limitées des stratégies de dépistage, partiellement dues au mésusage de la pratique clinique. Alors que certaines équipes prônent un changement radical de la pyramide des soins prénataux, [218] les études menées à

ce jour n'ont pas réussi à démontrer l'efficacité d'une politique de dépistage favorisant le diagnostic des RCIU tardifs.

L'étude **OPGREN 1** s'est chargée de décrire les soins attendus au sein d'un parcours de soins standardisé et d'évaluer l'impact de ces soins sur le pronostic néonatal à court terme.

Afin de définir le critère composite de morbi-mortalité périnatale, nous avons sélectionné l'ensemble des éléments retrouvés au sein de la littérature de néonatalogie concernant la morbi-mortalité périnatale à court terme des fœtus en retard de croissance intra utérin. [72,219–222]

Avant le travail, le pH artériel normal du fœtus est proche de 7,35. [223] L'accès fœtal à l'oxygène atmosphérique étant limité, et compte tenu d'une fréquence respiratoire non modulable, le fœtus évolue au sein d'un environnement hypoxémique globale en comparaison à l'environnement néonatal. [224] La PaO₂ fœtale normale se situe entre 20 et 30 mmHg, ce qui correspond à une saturation moyenne en oxygène de l'hémoglobine fœtale de 40 à 50 %. Le sang du cordon artériel circule du fœtus vers le placenta et reflète l'équilibre acido-basique du fœtus, tandis que le sang veineux provient du placenta et a une teneur en oxygène plus élevée. Pendant le travail, il existe une diminution physiologique du pH. Le pH moyen du sang de l'artère ombilicale à la naissance est de 7,27 et le 10^e centile se situe autour de 7,20. [225] Un équilibre acido-basique néonatale avant travail peut donc être définie comme un pH supérieur à 7,20 dans l'artère ombilicale, sans que cela ne représente un surrisque de complications immédiates ou à long terme.

Le pH artériel est considéré comme indicateur de l'insuffisance placentaire, car il s'agit d'une mesure objective de l'état fœtal antépartal. Un seuil de pH inférieur à 7,20 avant travail, a été

considéré au sein de ce travail comme un seuil cliniquement pertinent, d'autant plus qu'il serait associé à un risque de morbidité neurologique. [226]

L'amélioration du pronostic néonatal à court terme des RCIU précoces quel que soit leur terme de naissance intègre bien la dimension temporelle et longitudinale des SMR. En effet, la répétition des examens et la surveillance anténatale ont pour principal but d'identifier le moment opportun d'extraction fœtale. L'amélioration du pronostic chez les enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée souligne la morbidité des soins obstétricaux manquants, surajoutée au poids d'une prématurité induite. Il semble essentiel de considérer l'administration complète de corticostéroïdes en cas de naissance < 34 semaines d'aménorrhée et la surveillance anténatale (hebdomadaire) du RCF, comme de réels critères qualité des soins obstétricaux prodigués dans nos maternités.

Cette dimension temporelle de surveillance s'intègre dans la dynamique de diagnostic du moment opportun de naissance. Néanmoins, toute démarche de diagnostic se doit d'être reproductible, fiable et validée. [227] Ainsi, les SMR utilisés pourraient sembler minimalistes ou insuffisants, notamment compte tenu du contexte multifactoriel mêlant pathologies maternelles et fœtales. Cette insuffisance désigne surtout l'adjonction attendue des soins à haut niveau de preuve (grande A) comme l'administration de sulfate de Magnésium dans la prévention des complications neurologiques de la prématurité avant 32-33 semaines, [228] et la réalisation d'un bilan étiologique sérique maternel. [229] Ces mesures n'ont pas été intégrées au SMR compte tenu du retard d'implémentation de ces recommandations au sein de notre centre. Leurs considérations auraient induit un réel biais de mesure sur la prévalence des SMR, responsable d'une sous-estimation globale des SMR au sein des deux groupes.

Le manque de puissance d'OPGREN 1 dans l'évaluation du pronostic néonatal des RCIU tardifs constitue une limite majeure de ce travail. En effet, le caractère monocentrique de

l'étude et la faible prévalence des complications néonatales sévères dans cette population largement sous diagnostiquée, complexifie le schéma méthodologique. Un travail prospectif multicentrique, basé sur les SMR validés par OPGREN 1 pourrait répondre à cette problématique, à la lumière des prochaines recommandations françaises sur le RCIU.

Alors que l'importance du diagnostic anténatal de RCIU est bien démontrée, [118] OPGREN 1 souligne la relevance d'une implémentation des soins recommandés, au-delà du simple diagnostic, dans une population sous diagnostiquée [47] et susceptible d'être la proie d'un parcours de soins sous-optimal. [114]

L'étude **OPGREN 2** s'est chargée de mesurer l'implémentation des soins recommandés dans une population de RCIU précoces et tardifs diagnostiqués en anténatal, en comparant un parcours standardisé de soins, fondé en 2014 à un parcours classique traditionnel de soins à l'Hôpital Femme Mère Enfant, entre 2015 et 2017. OPGREN 2 mesure l'implémentation des actions thérapeutiques, de leurs enchainements, ainsi que la cohésion interprofessionnelle à la démarche diagnostique et thérapeutique.

OPGREN 2 a démontré l'impact de l'organisation des soins de santé périnataux sur la qualité des soins dispensés. Une filière de soins standardisés garantirait l'accès aux soins et augmenterait la conformité des soins réalisés à ceux recommandés, dans des délais souhaitables et des conditions optimales. Le taux de SMR a atteint 86,4% dans le parcours standardisé entre 2015 et 2017, contre 27,5% dans le parcours traditionnel. De plus, la prévalence des SMR a été notée similaire dans le parcours traditionnel avant et après la publication des recommandations pour la pratique clinique du CNGOF. Cette constatation ne doit en aucun cas remettre en cause l'intérêt national de ces recommandations au sein de la

communauté médicale, mais de souligner la défaillance de son implémentation en lien avec des contraintes organisationnelles, cliniques et structurelles.

Depuis que la recherche a développé une standardisation des pratiques en terme de surveillance prénatale [76] et d'enquêtes étiologiques [229], nous n'avons pas connaissance du développement d'un tel parcours de soins en périnatalogie.

Alors que l'identification du niveau de risque des patientes serait une porte d'entrée vers un meilleur dépistage des complications obstétricales, [230] elle ne semble pas influencer le type de parcours envisagé une fois le diagnostic posé. Le parcours standardisé a été suggéré à l'ensemble des praticiens. L'inclusion au sein du parcours standardisé a été soumise au choix du praticien, selon les contraintes cliniques, échographiques, organisationnelles et structurelles locales. La description de la population d'OPGREN 2 a permis de s'assurer de la comparabilité des patientes, notamment quant à leur niveau de risque.

Alors que le diagnostic entre RCIU et PAG semble être un défi pertinent dans l'évaluation de la gravité échographique, il semble important de préciser que la définition des RCIU retenue dans ce travail ne comprend pas les fœtus en RCIU mais présentant un poids de naissance supérieur au 10^{ème} percentile. Cette catégorie de fœtus, appelée RCIU non PAG, correspond aux fœtus ayant présenté un infléchissement significatif de la courbe de croissance (> 2 quartiles) sans pour autant présenter un poids de naissance < 10^{ème} percentile. [20,30] Ainsi, la population étudiée semble présenter un biais de sélection. Cette définition concernant principalement les RCIU tardifs, nous sommes convaincus que l'ajout de cette sous-population au sein de l'effectif global n'aurait pas significativement modifié l'effet mesuré, dans une population hétérogène sous diagnostiquée, comportant une forte prévalence de faux positifs et une stratégie de dépistage encore, à ce jour, non consensuelle.

OPGREN 2 évoque un nouvel objectif en médecine maternelle et fœtale : la nécessité de réduire le taux de césariennes code orange (niveau d'urgence élevé) et code rouge (niveau d'urgence très élevé) avant travail, dans la population des RCIU. A ce jour, aucune autre étude n'a évalué ce critère comme étant le reflet d'un échec d'identification du moment optimal d'extraction fœtale. En effet, une fois la décision d'extraction prise, le délai possible entre la décision et l'accouchement diffère selon les indications. En cas de RCF non rassurant, suspecté d'être associé à un risque élevé d'acidose, ou en cas de situation clinique à fort risque d'encéphalopathie fœtale anoxique et ischémique, l'indication de césarienne avant travail doit souligner les conditions d'urgence élevée ou très élevée. [231] Le parcours standardisé de soins a considérablement réduit la prévalence de cet évènement chez les RCIU précoces, confirmant la meilleure identification du timing opportun d'extraction fœtale dans le parcours standardisé en comparaison avec le parcours classique traditionnel.

Le parcours standardisé de soins dans le RCIU est une authentique création innovante et originale en médecine maternelle et fœtale mais aussi en obstétrique moderne. La mise en place d'une telle structure n'a pas entraîné de dépenses de santé supplémentaires, mais a permis une réorganisation des soins courants, en conformité avec les soins recommandés par le CNGOF. Une étude médico-économique permettrait d'estimer les économies de soins de santé d'un tel parcours, mobilisant moins de prestataires de soins et permettant une prise en charge médicale conforme aux recommandations. Alors qu'on pourrait imaginer une réduction des dépenses en santé relatives aux contraintes organisationnelles, sur des créneaux horaires surchargés, l'étude médico-économique devra aussi envisager les économies en santé qu'engendre un tel parcours, grâce à la modification démographique, mais aussi à la réduction des durées de séjours et d'hospitalisation en néonatalogie.

OPGREN 2 intègre une large population exhaustive de RCIU, et garantit une validité externe du parcours classique traditionnel, puisque les patientes incluses dans le parcours traditionnel provenaient de 23 maternités différentes, évitant un effet centre au sein de ce groupe. Le type de parcours impliqué dans la prise en charge des RCIU avait été masqué lors du recueil des données anténatales et du pronostic néonatal des RCIU, permettant d'éviter des nombreux biais de mesure notamment le biais de subjectivité de l'enquêteur.

Alors que le diagnostic prénatal était déjà connu comme essentiel pour l'amélioration du pronostic néonatal des nouveau-nés en RCIU, **l'étude annexe à OPGREN 2** démontre l'impact du parcours de soins standardisé sur le pronostic néonatal à court terme des RCIU. En effet, le parcours standardisé a permis, par le biais des soins minimaux requis, de réduire de manière significative la morbidité et la mortalité néonatales à court terme chez les nouveau-nés en retard de croissance nés avant 32 semaines et chez les RCIU précoces, quel que soit leur âge gestationnel à la naissance.

Alors que les fœtus RCIU semblent moins susceptibles de recevoir des soins optimaux, l'élargissement de la portée des SMR par la création de parcours standardisé dans la pratique quotidienne constitue une promesse pronostique probante.

Aucun chapitre de ce travail n'a permis de mesurer l'impact des SMR sur le pronostic des RCIU tardifs. Notons cependant la difficulté méthodologique permettant de garantir une puissance satisfaisante à l'étude. L'évaluation rétrospective du pronostic à court terme des nouveau-nés en RCIU tardif selon leur parcours de soins entre 2014 et 2020 permettra de confirmer les constatations avec une puissance suffisante, sous réserve d'une taille d'échantillon satisfaisante. Sinon, l'évaluation multicentrique au sein d'une étude observationnelle ou prospective randomisée, à l'échelle du réseau périnatal ou à l'échelle

nationale, permettra de satisfaire une meilleure validité externe avec une puissance *a priori*, adaptée à l'effet attendu.

L'étude **IATROPAG** s'est chargée d'évaluer la iatrogénie du parcours sur la population des faux positifs. Afin de garantir une démarche de santé de qualité, comprenant une responsabilité éthique et une transparence médicale envers la population des RCIU/PAG, il semble nécessaire d'évaluer la iatrogénie induite par ce parcours sur la population des PAG. En effet, les recommandations du CNGOF ne rapportent pas une gestion particulière des PAG par rapport aux fœtus en RCIU après 32 semaines d'aménorrhée. Ainsi, la gestion des PAG ne peut pas être jugée conforme aux recommandations nationales. Cependant, il a été longuement validé que le dépistage prénatal augmentait la iatrogénie des faux positifs sans conséquence significative sur le pronostic néonatal à court terme. [78] A défaut de pouvoir démontrer la meilleure implémentation des soins minimaux requis chez les PAG, l'étude IATROPAG a comparé les modalités d'intervention obstétricale chez les PAG entre le parcours classique et le parcours standardisé. L'étude retrouve un meilleur respect des conditions physiologiques des grossesses de PAG avec une réduction du taux de corticothérapie prénatale inutile, et un terme moyen de naissance concordant avec les recommandations internationales. [131,132] Par le biais de ces résultats, IATROPAG ne démontre pas la supériorité du parcours standardisé par rapport au parcours classique dans la gestion du PAG, mais souligne la non-infériorité de ce type de parcours qui garantit une moindre intervention obstétricale et une bonne identification des éléments de réassurance, guidant l'obstétricien dans l'expectative jusqu'à terme chez les PAG.

Synthèse : Quelle que soit la stratégie de dépistage des RCIU en France, son implémentation est à ce jour sous-optimale, rendant cette condition fœtale sous diagnostiquée notamment après 32 semaines d'aménorrhée. Cependant, malgré le diagnostic anténatal de RCIU, le pronostic néonatal à court terme semble étroitement dépendant d'une bonne implémentation des soins recommandés au cours de la prise en charge obstétricale, dans une population moins susceptible de bénéficier des soins recommandés. Ainsi, la création d'un parcours de soins standardisé assure une meilleure implémentation des recommandations nationales, source d'un meilleur pronostic obstétrical à court terme chez les RCIU précoces. Le parcours RCIU assure un respect de la physiologie des PAG puisqu'il n'est pas associé à une augmentation du taux d'intervention obstétricale, à pronostic néonatal similaire, en comparaison avec le parcours classique.

Chapitre 8 : Perspectives

Ce travail conduit la réflexion vers de nombreuses perspectives.

1) Evaluation multicentrique de l'implémentation des soins minimaux requis

L'objectif primaire de l'étude PARCOURS est d'évaluer l'implémentation des soins minimaux requis au sein des parcours des RCIU suivis dans les 24 maternités du réseau périnatal AURORE. Ces 24 maternités comprennent des maternités de tous types, des établissements privés ou publics, réparties sur le territoire de la région Auvergne – Rhône Alpes. PARCOURS évalue les parcours de soins ainsi que les liaisons ville - hôpital des patientes présentant un RCIU sur la région Auvergne - Rhône Alpes. L'objectif secondaire de l'étude PARCOURS est d'identifier les maillons défailants des parcours de soins non optimaux. Ces défaillances attendues sont diagnostiques, échographiques, cliniques et/ou organisationnelles. L'identification des maillons défailants permettrait d'élaborer une stratégie interventionnelle d'optimisation des parcours sous-optimaux. Le protocole de l'étude PARCOURS est présenté ci-contre.

2) Pronostic néonatal à court terme

Les limites méthodologiques d'OPRGREN 2, pour l'évaluation de l'impact du parcours de soins sur le pronostic néonatal des RCIU à court terme, nous poussent à imaginer un design méthodologique prospectif et/ou randomisé. L'étude **OPGREN 3** pourrait correspondre à une étude observationnelle rétrospective monocentrique, permettant d'évaluer le pronostic néonatal à court terme des fœtus RCIU entre 2014 et 2020, dans le parcours standardisé par rapport au parcours classique. Cependant, la faible prévalence des complications néonatales à court terme chez les RCIU tardifs, et l'hétérogénéité des populations de RCIU tardifs dans la littérature médicale entravent la faisabilité d'une étude de puissance satisfaisante, pour une condition fœtale largement sous diagnostiquée.

OPGREN 4 propose un essai clinique randomisé, multicentrique permettant d'évaluer le pronostic néonatal des RCIU selon leur parcours de soins. La randomisation permettrait d'affecter la patiente au sein d'un parcours aléatoire dès le diagnostic de poids fœtal < 10^{ème} percentile. Ce type d'étude garantirait un meilleur niveau de preuve scientifique et une puissance satisfaisante. Néanmoins, la faisabilité nécessite au préalable une évaluation médico-économique de la reproductibilité du parcours standardisé au sein d'autres centres.

OPGREN 4 ayant pour but d'améliorer la qualité des soins par l'évaluation de nouvelles méthodes thérapeutiques basées sur le parcours de soins, et promouvoir des stratégies de diffusion d'un parcours standardisé en médecine périnatale dans le système de santé, répondrait au prérequis d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC).



Hospices Civils de Lyon

PROTOCOLE
Etude PARCOURS

Identification de la prévalence des parcours de soins non optimaux des foetus en retard de croissance intra-utérin vasculaire nés au sein du réseau périnatal AURORE et identification des maillons défailants du parcours :

Etude transversale multicentrique

Etude PARCOURS

MR004

Version 6 du 28/08/2020

Coordonnateur/Investigateur principal :

Dr ATALLAH Anthony
Service d'Obstétrique
Hôpital Femme Mère Enfant/Groupement Hospitalier
Est 59 Boulevard Pinel 69 500 Bron
Tél : 04 27 85 50 68
Email : anthony.atallah@chu-lyon.fr

Code promoteur : C69HCL17_0516
Avis comité d'éthique le : 10 Mars 2020
Autorisation de la CNIL MR004 : En attente

Identification de la prévalence des parcours de soins non optimaux des foetus en retard de croissance intra-utérin vasculaire nés au sein du réseau périnatal AURORE et identification des maillons défailants du parcours

Etude transversale multicentrique : Etude PARCOURS

Résumé :

L'objectif du travail est d'évaluer la prévalence des soins minimaux recommandés au sein des parcours de soins des foetus en retard de croissance intra-utérin vasculaire nés au sein du réseau périnatal AURORE et d'identifier les maillons défailants des parcours de soins non optimaux.

Le protocole propose de mener une étude prospective multicentrique au sein des 24 maternités du réseau périnatal AURORE, et d'inclure tous les foetus en retard de croissance intra utérin vasculaire de diagnostic prénatal et/ou postnatal (RCIU) selon la définition du collège des gynécologues et obstétriciens de France (CNGOF) et du consensus Delphi relatif au RCIU.

Compte tenu du nombre d'accouchement par an au sein du réseau et afin de tenir compte d'une proportion de patients perdus de vue ou de données manquantes pouvant atteindre 15%, le nombre de patient nécessaire est estimé à 372 patients imposant une durée d'inclusion de 3 mois.

Le critère de jugement est la réalisation des soins minimaux recommandés au sein du parcours de soins dans les maternités du réseau périnatal en fonction du niveau de maternité et du type d'établissement. Les soins minimaux recommandés ont été définis selon les recommandations du CNGOF.

Les différentes défailances attendues au sein des parcours de soins non optimaux sont : les défailances diagnostiques, les défailances échographiques, les défailances cliniques et les défailances organisationnelles.

L'hypothèse formulée prévoit une prévalence des soins minimaux recommandés ne dépassant pas 30% des parcours de soins des foetus présentant un retard de croissance intra-utérin vasculaire au sein du réseau périnatal AURORE.

Malgré une hétérogénéité des parcours de soins selon les niveaux de maternité et leurs types d'activité, l'échographie fœtale est attendue comme le principal temps interventionnel permettant d'améliorer le parcours de soins des foetus en RCIU vasculaire.

Mots clefs :

- Retard de croissance intra utérin
- Échographie fœtale
- Implémentation des pratiques
- Parcours de soins
- Qualité
- Management
- Médecine prénatale

Adresse de l'auteur :

Dr ATALLAH Anthony, Service d'Obstétrique, Département de médecine fœtale, 59 Boulevard PINEL 69500 Bron

RESUME

TITRE	Étude PARCOURS
INVESTIGATEUR et Coordonnateur PRINCIPAL	<p><i>Dr Anthony ATALLAH Service d'obstétrique Hôpital Femme Mère Enfant - GHE Adresse : 59 Boulevard Pinel 69500 Bron Tél : 04 27 85 50 68 ; Email : anthony.atallah@chu-lyon.fr</i></p>
VERSION DU	6 du 28/08/2020
OBJECTIFS	<p>Objectif principal : - Évaluer la proportion de parcours optimaux au sein du réseau AURORE chez les fœtus en RCIU - Évaluer la proportion de parcours optimaux par centre et par type de maternité</p> <p>Objectifs secondaires : Identifier les temps d'intervention responsable des défaillances des parcours des fœtus nés en Retard de Croissance Intra-utérin vasculaire</p>
METHODOLOGIE / SCHEMA DE LA RECHERCHE	Inclusion prospective à la naissance des nouveau-nés en retard de croissance intra utérin vasculaire présentant un poids de naissance < 3 ^{ème} percentile selon les courbes AUDIPOG ou des nouveau-nés suspectés de retard de croissance intra utérin vasculaire en anténatal avec une estimation du poids < 10 ^{ème} percentile selon les courbes du CFEF. Évaluation rétrospective de leur parcours de soins selon les recommandations du CNGOF
CRITERES DE JUGEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Critère principal : Absence de réalisation des soins minimaux recommandés constituant un parcours de soins non optimal • Critère(s) secondaire(s) : Identification du temps d'intervention responsable des défaillances responsables du parcours de soins non optimal
POPULATION CIBLE	Patiente enceinte de singleton suspecté de retard de croissance intra utérin vasculaire en anténatal ou patiente accouchant d'un nouveau-né présentant un poids de naissance < 3 ^{ème} percentile pour l'âge gestationnel
CRITERES D'INCLUSION	<p>Nouveau-né présentant un poids de naissance < 3^{ème} percentile selon les courbes AUDIPOG</p> <p>OU</p> <p>Nouveau-né présentant une estimation de poids à l'échographie anténatale < 10^{ème} percentile selon les courbes du CFEF avec anomalie du Doppler ombilical</p> <p>OU</p> <p>Nouveau-né présentant une cassure de sa courbe de croissance anténatale > 2 quartiles</p> <p>OU</p> <p>Nouveau-né présentant une estimation du poids fœtal à l'échographie anténatale < 3^{ème} percentile selon les courbes du CFEF</p>

CRITERES DE NON-INCLUSION	Grossesse non suivie, grossesse gémellaire, RCIU non vasculaire, terme de grossesse imprécis, malformation fœtale associée, pronostic néonatal inconnu, abandon thérapeutique, interruption médicale de grossesse
NOMBRE DE SUJETS	<p>Le réseau périnatal AURORE présentant en moyenne 40 000 naissances par an, considérons une prévalence attendue de RCIU à 5%. Nous attendons 2000 accouchements de RCIU par an, soit 166 accouchements de RCIU par mois</p> <p>Une étude antérieure situait la prévalence des soins minimaux recommandés dans le parcours classique au voisinage de 30%.</p> <p>Pour un risque α de 5% et une puissance $1-\beta$ de 90%, il faut inclure au moins 323 patients au total.</p> <p>Afin de tenir compte d'une proportion de patients perdus de vue ou de données manquantes pouvant atteindre 15%, on décide de recruter 49 patients supplémentaires au total. Le nombre d'inclusion nécessaire est estimé à 372 patients.</p> <p>La durée de l'étude est donc fixée à 3 mois.</p>
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée de la période d'inclusion : 3 mois</p> <p>Durée totale de l'étude : 6 mois</p>
LIEU DE LA RECHERCHE	24 maternités du réseau périnatal AURORE
RETOMBEES ATTENDUES	<p>La prévalence de soins minimaux requis est autour de 30 % quelque soit le centre et le type de maternité.</p> <p>L'échographie obstétricale est le principal maillon d'intervention responsable des défaillances des parcours de soins – Il constitue le principal temps d'intervention en faveur d'une optimisation des parcours de soins des fœtus en RCIU vasculaire.</p>

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARC	Attaché de Recherche Clinique
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CE	Comité d'éthique
HCL	Hospices Civils de Lyon
RCIU	Retard de croissance intra utérin
PSO	Parcours de soins optimal
PSNO	Parcours de soins non optimal
T2/T3	Deuxième trimestre / Troisième trimestre
HU	Hauteur utérine
SA	Semaine d'aménorrhée
SMR	Soins minimaux recommandés
RCIU	Retard de croissance intra utérin vasculaire
Parcours RCIU	Parcours de soins standardisés des fœtus en retard de croissance intra utérin vasculaire
MFIU	Mort fœtale in utéro
EPF	Estimation du poids foetal
SA	Semaine d'aménorrhée
DO	Doppler ombilical
DC	Doppler cérébral
DV	Doppler du Ductus venosus
IP	Index de pulsatilité
AREDV	Diastole nulle ou reverse flow
CTC	Corticothérapie prénatale
MMH	Maladie des membranes hyalines
HIV	Hémorragie intra-ventriculaire
BD	Base déficit
(A)RCF	(Anomalie) Rythme cardiaque foetal
DS	Déviatoin standard
CNGOF	Collège National des gynécologues et obstétriciens de France
AUDIPOG	Association des utilisateurs de dossiers Informatisés en pédiatrie, gynéco-obstétrique

Sommaire

1. Information générale.....	160
1.1 Titre	
1.2 Identifiant du projet et historique des mises à jour	
1.3 Investigateurs	
1.3.1 Investigateur principal	
1.3.2 Investigateurs associés	
1.4 Scientifiques associés	
1.5 Méthodologiste – Biostatisticien	
2. Justification	
scientifique.....	166
2.1 Etat actuel des connaissances – rationnel	
2.2 Hypothèse de la recherche	
2.3 Population cible	
2.4 Retombées attendues	
3. Objectif de la recherche.....	167
3.1 Objectif principal	
3.2 Objectif secondaire	
4. Conception de la recherche.....	167
4.1 Type d'étude	
4.2 Critères de jugement	
4.2.1 Critère de jugement principal	
4.2.2 Critères de jugement secondaires	
5. Critère d'éligibilité	169
5.1 Critère d'inclusion	
5.2 Critère de non inclusion	
5.3 Modalité de recrutement et faisabilité	
6. Organisation générale.....	170
6.1 Calendrier de l'étude	
6.2 Schéma général et tableau récapitulatif	
7. Aspect statistique.....	171
7.1 Nombre de sujets nécessaires	
7.2 Description des méthodes statistiques	
7.3 Gestion de modifications apportées au plan d'analyse	
7.4 Responsable d'analyse et logiciel utilisé	
8. Droit d'accès aux données et documents sources.....	172
8.1 Accès aux données	
8.2 Documents sources	
8.3 Confidentialité des données	
9. Contrôle et assurance de la qualité.....	173
10. Considération éthique.....	173
11. Gestion et conservation des données.....	174
11.1 Cahier d'observation	
11.2 Budget prévisionnel	
11.3 CNIL	
11.4 Archivage	
12. Règle relative aux lois de publications.....	174
13. Bibliographie.....	175

1 INFORMATIONS GENERALES

1.1. Titre

Etude PARCOURS : Identification de la prévalence des soins minimaux recommandés au sein des parcours de soins des foetus en retard de croissance intra-utérin vasculaire nés au sein du réseau périnatal AURORE : Etude transversale multicentrique

1.2. Identifiants du projet et historique des mises à jour

Avis favorable du CPP ou du Comité d'éthique le 10/03/2020

Autorisation de la [CNIL MR004](#)

Historique des versions		
Version	Date	Motif de la mise à jour
1	20/12/2019	Rédaction initiale
2	20/01/2020	Modification
3	12/02/2020	Modification
4	26/03/2020	Modification
5	28/05/2020	Modification

1.3. Investigateurs

1.3.1. Investigateur principal : Coordonnateur

Dr ATALLAH Anthony
Service d'Obstétrique – HESPER EA 7425
Hôpital Femme Mère Enfant
Groupement hospitalier Est
Adresse : 59 Boulevard PINEL 69003

Tél : 04 27 85 50 68

Email : anthony.atallah@chu-lyon.fr

1.3.2. Investigateurs associés

01 – **CH. du HAUT BUGEY** (Oyonnax)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

02 – **Hôpital Privé AMBERIEU**

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

03 – **CH. FLEYRIAT** (Bourg en Bresse)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

04 – **CH. des VALS D'ARDÈCHE** (Privas)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

05 – **CH. ARDÈCHE MÉRIDIONALE** (Aubenas)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

06 – **Hôpital Privé Drôme Ardèche** (Guilherand-Granges)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

07 – **Hôpitaux DRÔME NORD** (Romans)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

08 – **CH. de MONTELIMAR**

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

09 – **CH. de VALENCE**

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

10 – **CH. LUCIEN HUSSEL**(Vienne)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

11 – **Clinique ST VINCENT de PAUL** (Bourgoin-Jallieu)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

12 – **CH. PIERRE OUDOT** (Bourgoin-Jallieu)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

13 – **Polyclinique du BEAUJOLAIS** (Arnas)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX

14 – **HÔP. FEMME MÈRE ENFANT** (Bron)

- *Dr Anthony ATALLAH*
Service d'obstétrique
- *Hôpital Femme Mère Enfant*
/Groupement hospitalier Est
- *Adresse 59 Boulevard Pinel*
Tél : 04 27 85 50 68
Email : anthony.atallah@chu-lyon.fr

15 – **Clinique du VAL D'OUEST** (Ecully)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

16 – **CH. GIVORS**

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

17 – **Hôpital de la CROIX-ROUSSE** (Lyon 4e)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

18 – **CH ST JOSEPH-ST LUC** (Lyon 7e)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

19 – **Hôpital Privé NATECIA** (Lyon 8e)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

20 – **Hôpital NATECIA LYON NORD** (Rillieux)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

21 – **CH.LYON-SUD** (Pierre-Bénite)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

22 – **CH de STE FOY LES LYON** (Ste Foy les Lyon)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

23 – **GHM Les PORTES du SUD** (Vénissieux)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

24 – **Hôpital Nord Ouest** (Villefranche)

- *Titre Prénom NOM*
Service
Hôpital/Groupement
Adresse
Tél : XX.XX.XX.XX.XX ; Fax : XX.XX.XX.XX.XX
Email :

1.4. Scientifiques associés

Pr Muriel DORET-DION
Service d'Obstétrique / HESPER EA 7425 Laboratoire
Adresse : 59 Boulevard PINEL 69 500 Lyon
Tél : 04 27 85 65 65
Email : muriel.doret-dion@chu-lyon.fr

Pr Pascal GAUCHERAND
Service d'Obstétrique / HESPER EA 7425 Laboratoire
Adresse : 59 Boulevard PINEL 69 500 Lyon
Tél : 04 27 85 53 51
Email : pascal.gaucherand@chu-lyon.fr

Pr Corinne DUPOND
Réseau périnatal AURORE/HESPER EA 7425
Adresse : 103 Grande Rue de la Croix Rousse 69004 Lyon
Email : corinne.dupont@chu-lyon.fr

1.5. Méthodologiste - Biostatisticien

- *Dr Julie HAESEBAERT*
Service d'épidémiologie
Groupement hospitalier Est
Email : julie.haesebaert@chu-lyon.fr

- *Madame MORET Stéphanie*
Attachée de recherche clinique
Service de gynécologie obstétrique
Hôpital Femme Mère Enfant /Groupement hospitalier Est
Adresse : 59 Boulevard Pinel 69500 Bron
Email : stephanie.moret@chu-lyon.fr

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

2.1 Etat actuel des connaissances - Rationnel

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est la deuxième cause de morbidité néonatale [1]. Le diagnostic anténatal du RCIU permet de réduire le risque de décès *in utero*, ainsi que les complications néonatales (incluant la prématurité induite) et à long terme [2].

Une publication française de 2017 montre que 21,7% des RCIU sont suspectés en anténatal [3]. Le pronostic des RCIU est amélioré par l'identification du RCIU avant la naissance [4], condition nécessaire à l'administration de soins anténataux, élément majeur du pronostic néonatal [5].

Une étude européenne a montré que seuls 60% des prématurés bénéficiaient de soins anténataux optimaux et que le RCIU était moins susceptible de bénéficier de soins optimaux (RR 0,88 (0,82 à 0,94)) [5].

Nous avons établi, à partir des recommandations pour la pratique clinique (RPC) du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) publiée en 2013 [6] les éléments des soins minimaux requis des RCIU diagnostiqués en anténatal. Elle comprend, en fonction du degré de sévérité du RCIU, une surveillance clinique et échographique, associée à une prévention des complications de la prématurité.

L'étude OPGREN 1, conduite au sein de l'hôpital Femme Mère enfant sur 1020 fœtus en RCIU, a permis de confirmer l'impact des soins minimaux requis sur le pronostic néonatal. En effet l'étude a montré une amélioration du pronostic néonatal des fœtus en RCIU nés avant 32 semaines d'aménorrhée (OR ajusté 2,2 IC 95% 1,04-4,69) et du pronostic néonatal des fœtus en RCIU précoce diagnostiqués avant 32 semaines d'aménorrhée quelque soit l'âge gestationnel de naissance (OR ajusté 1,79 IC 95% 1,2-3,19).

L'étude OPGREN 2, conduite au sein de l'hôpital Femme Mère Enfant sur cette même population, a permis de montrer que seuls 27,5 à 32,3 % des RCIU bénéficiaient des soins minimaux recommandés (SMR) au sein du parcours de soins traditionnel.

L'objectif du travail est d'évaluer la prévalence des soins minimaux recommandés au sein des parcours de soins des fœtus en retard de croissance intra-utérin vasculaire nés au sein du réseau périnatal AUREOLE et d'identifier les maillons défaillants des parcours de soins non optimaux.

2.2 Hypothèse de la recherche

La prévalence des soins minimaux recommandés ne dépasse pas 30% des parcours de soins des fœtus présentant un retard de croissance intra-utérin vasculaire

Malgré une hétérogénéité des parcours de soins selon les niveaux de maternité et leurs types d'activité, l'échographie fœtale est le principal temps interventionnel permettant d'améliorer le parcours de soins des fœtus en RCIU vasculaire.

2.3 Population cible

Fœtus en RCIU vasculaire diagnostiqué en anténatal selon les critères suivant (Consensus Delphi 2016) :

- Estimation du poids fœtal < 3^{ème} percentile selon les courbes du CFEF 2014
- Estimation du poids fœtal < 10^{ème} percentile et mesure de l'index de pulsatilité au Doppler ombilical pathologique
- Cassure de la courbe de croissance > 2 quartiles entre 2 échographies de croissance > 21 jours

ET/OU

Fœtus en RCIU vasculaire non diagnostiqué en anténatal selon le critère suivant :

- Poids de naissance < 3^{ème} percentile selon les courbes AUDIPOG 2008

2.4 Retombées attendues

Mise en évidence des temps de défaillance des parcours de soins non optimaux des fœtus en RCIU.

Ces temps de défaillance constituent les temps d'intervention où une action correctrice ou d'orientation permettra d'optimiser le parcours selon les recommandations de prise en charge.

L'échographie de dépistage ou l'échographie de croissance semble être le principal temps de défaillance des parcours de soins.

Une action correctrice ou d'orientation adaptée à l'issue du temps échographique pourrait redresser le parcours pour une prise en charge optimale.

3 OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

3.1 Objectif principal

Evaluation de la prévalence des soins minimaux recommandés au sein des parcours de soins des fœtus en retard de croissance intra utérin vasculaire identifiés en anténatal au sein des maternités du réseau périnatal AURORE, en fonction du type de maternité et du type d'exercice.

3.2 Objectif secondaire

L'objectif secondaire de l'étude est d'identifier rétrospectivement les principaux temps de défaillance des parcours de soins non optimaux des fœtus en retard de croissance intra utérin vasculaire (identifiés en anténatal ou non) dans une population de fœtus en retard de croissance intra utérin vasculaire nés au sein des maternités du réseau périnatal AURORE entre le 01/202X et le 31/XX+6/202Y

4 CONCEPTION

4.1 Type d'étude

- Etude prospective observationnelle analytique transversale non-interventionnelle, sur données
- Multicentrique
- Régionale au sein de toutes les maternités du réseau périnatal AURORE

Qualification retenue non interventionnelle du 3°, hors loi Jardé.

4.2 Critères de jugement

1.. Critère de jugement principal

Le critère de jugement est la réalisation des soins minimaux recommandés au sein du parcours de soins dans les maternités du réseau périnatal en fonction du niveau de maternité et du type d'établissement.

- En cas de non suspicion anténatale de RCIU : La réalisation des moyens de dépistage recommandés (hauteur utérine mensuelle et/ou échographie de dépistage ou de croissance selon le niveau de risque de la grossesse en cours).
- En cas de RCIU suspecté en anténatal : La réalisation des soins minimaux requis au cours de la prise en charge anténatale du retard de croissance intra utérin vasculaire

Les soins minimaux requis sont définis dans les études préliminaires OPGREN 1 et OPGREN 2.

Les soins minimaux recommandés ont été définis selon les recommandations du CNGOF : En cas de RCIU il est recommandé de :

- Réaliser un Doppler ombilical dès que l'estimation du poids fœtal < 10^{ème} percentile
- Estimation systématique de l'index de liquide amniotique

- Surveillance foetale par l'enregistrement du rythme cardiaque foetal
- Envisager une corticothérapie anténatale complète avant une naissance < 34 semaines d'aménorrhée
- Si le Doppler ombilical est normal
 - A – Contrôle de la biométrie fœtale dans un délai de 15-21 jours
 - B- Contrôle du Doppler ombilical dans un délai de 15-21 jours
- Si le Doppler ombilical est anormal
 - A- Réaliser une mesure du Doppler cérébral
 - B- Contrôler la mesure du Doppler cérébral toutes les semaines
- Si le Doppler ombilical présente une A/REDV ou en cas de vasodilatation cérébrale
 - A- Mesure systématique du Doppler du Ductus Venosus si âge gestationnel < 32 semaines d'aménorrhée
 - B- Répéter les mesures Doppler toutes les semaines
 - C- En cas de vasodilatation cérébrales après 34 semaines d'aménorrhée : Prévoir une naissance avant l'apparition d'anomalies du rythme cardiaque foetal
 - D- En cas de vasodilatation après 37 semaines d'aménorrhée : Envisager la naissance
- Si le Doppler du Ductus Venosus est anormal
 - A- Envisager une extraction fœtale dans les 48 heures

2.. Critères de jugement secondaires

Les différentes défaillances attendues au sein des parcours de soins sont :

- Défaillance diagnostique : Pas de suspicion du retard de croissance intra utérin vasculaire malgré la pathologie maternelle à retentissement fœtal possible (pré éclampsie précoce ou tardive, diminution des mouvements actifs fœtaux, anomalie du rythme cardiaque fœtal isolée et non répétée, métrorragie non spécifique)
- Défaillance échographique : définition listée ci-dessous
- Défaillance clinique de la hauteur utérine (non réalisée, réalisée mais mal interprétée)
- Défaillance organisationnelle : absence de structure d'accueil ou d'expertise disponible pour l'inclusion de la patiente dans un parcours de soins adapté à la gravité de la situation diagnostiquée

La Défaillance échographique du parcours de soins des fœtus en retard de croissance intra utérin vasculaire peut se présenter au cours des examens échographiques suivants :

- Echographie de dépistage du deuxième (20-24 semaines d'aménorrhée) ou du troisième trimestre (30-34 semaines d'aménorrhée)
- Echographie de croissance effectuée à l'issue d'un examen obstétrical anormal, à l'issue d'une échographie de dépistage anormale ou compte tenu des antécédents maternels à retentissement foetaux
- Echographie de suspicion d'anomalie du bien être fœtal : a) pré éclampsie précoce, b) pré éclampsie tardive, c) diminution des mouvements actifs fœtaux d) métrorragie maternelle fonctionnelle, e) anomalie du rythme cardiaque fœtal isolée et non répétée à test de Kleihauer négatif

La défaillance échographique du parcours correspond à :

- Examen réalisé mais non interprété selon les recommandations en vigueur
- Examen réalisé mais non interprété selon les recommandations en vigueur
- Examen réalisé et bien interprété mais surveillance anténatale échographique non réalisée
- Examen réalisé et bien interprété mais surveillance anténatale échographique non réalisée conformément aux recommandations en vigueur
- Examen réalisé et bien interprété mais surveillance anténatale clinique non réalisée
- Examen réalisé et bien interprété mais surveillance anténatale clinique non réalisée conformément aux recommandations en vigueur
- Examen réalisé et bien interprété et surveillance anténatale clinique bien réalisée mais mauvaise orientation de la patiente vers la structure de soins adaptée à la gravité des mesures effectuées

5. CRITERES D'ELIGIBILITE

5.1 Critères d'inclusion :

Fœtus en retard de croissance intra utérin diagnostiqué à la naissance par un poids de naissance < 3^{ème} percentile selon les courbes AUDIPOG néonatale ajustées sur l'âge gestationnel et le sexe fœtal

Fœtus en retard de croissance intra utérin vasculaire suspecté en anténatal défini par les critères suivants :

- Estimation du poids fœtal < 3^{ème} percentile
- Estimation du poids fœtal < 10^{ème} percentile et Index de pulsatilité à l'artère ombilicale > 2DS
- Cassure de la croissance fœtale > 2 quartiles à 2 échographies > 21 jours d'intervalle

- Datation de la grossesse par une échographie T1 selon les recommandations du comité technique d'échographie fœtale du collège français d'échographie fœtale
- Grossesse de singleton
- Critères relatifs à la réglementation: Patientes majeures, en état de recevoir l'information et de délivrer un consentement écrit.

5.2 Critères de non inclusion

- Critères relatifs à la population étudiée : Grossesse multiple, grossesse non suivie
- Critères relatifs à la pathologie : retard de croissance intra-utérin non vasculaire (anomalie chromosomique identifiée, foetopathies infectieuses ou anomalies morphologiques)
- Critères relatifs à la réglementation : personnes placées sous sauvegarde de justice, sujet participant à une autre étude comprenant une période d'exclusion toujours en cours à la pré-inclusion

5.3 Modalités de recrutement et faisabilité

Le recrutement est effectué à la naissance en salle d'accouchement. Grâce au registre des naissances en salle d'accouchement, identification des fœtus en retard de croissance intra utérin en rapport avec leur poids de naissance. Inclusion systématique de tous les fœtus suspecté de RCIU dès leur admission en salle de naissance ;

Information de la patiente et recueil de la non-opposition à la participation à l'étude.

Signature de la patiente d'une autorisation de demande d'information médicale de suivi de grossesse auprès des différents intervenants au cours du suivi de grossesse (praticien ambulatoire, praticien échographiste, sage femme libérale)

Signature de la patiente d'une autorisation d'accès aux éléments du dossier médical non disponible au sein du dossier de la maternité, y compris les éléments concernant les autres structures de soins, en cas d'hospitalisation ou de soins multicentrique, hospitalier ou ambulatoire (compte rendu d'échographie, compte rendu d'hospitalisation, etc...)

En cas de dossier médical incomplet, la patiente prononce son consentement permettant l'investigation des éléments manquants en sollicitant les différents intervenants.

L'inclusion tentera d'être exhaustive sur la période de l'étude.

6. ORGANISATION GENERALE

6.1 Calendrier de l'étude

Durée de la période d'inclusion : 3 mois

Durée totale de l'étude : = 6 mois d'investigation rétrospective afin de documenter les éléments manquants du dossier médical

Début des inclusions : Début des inclusions Mai 2021

6.2 Schéma général et tableau récapitulatif

Si le patient ne s'oppose pas à participer à l'étude, l'investigateur le notifie dans le dossier médical de celui-ci

<i>ETAPES</i>	<i>V1 Inclusion</i>	<i>V2 Relance</i>	<i>V3 Fin inclusion</i>	<i>V4 Relance</i>	<i>V6 Dernière relance et Fin d'étude</i>
<i>Moment Actions</i>	<i>J0</i>	<i>M2 +/- 8 j</i>	<i>M3 +/- 8 j</i>	<i>M4 +/- 8 j</i>	<i>M5 à M6</i>
<i>Consentement éclairé</i>	<i>X</i>				
<i>Fax d'inclusion</i>	<i>X</i>				
<i>Consultation du dossier médical</i>	<i>X</i>				
<i>En cas d'élément manquant : Demande d'information complémentaire aux intervenants concernés</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>
<i>Contacts téléphoniques +/- postage</i>		<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>X</i>

Screening et inclusion

Les patients susceptibles de participer à l'étude seront identifiés en salle de naissance à l'accouchement. Les patientes seront informées par un médecin/Sage femme investigateur de l'existence du protocole. Toute explication nécessaire à la bonne compréhension de l'étude leur sera donnée, ainsi qu'une lettre d'information expliquant les objectifs et le déroulement du protocole. Le praticien remettra également un formulaire de consentement au patient en double exemplaire. Il sera laissé au patient le délai de réflexion nécessaire pour décider de sa participation à l'étude.

Le formulaire de consentement doit être signé avant la réalisation de tout investigation clinique ou paraclinique nécessitant la recherche.

Si le patient donne son accord de participation, le volontaire et l'investigateur datent et signent nominativement (nom et prénom en clair) deux exemplaires du formulaire de consentement. L'un est conservé par le patient, l'autre est conservé dans le classeur investigateur de l'étude.

Relance

La relance 1 à M2 de l'inclusion comportera un courrier explicitant les éléments nécessaires à documenter dans la base de données ; La relance 2 à M4 de l'inclusion comportera :

- Un appel téléphonique précisant les modalités de réponses possibles (fax ou courrier postal vers l'investigateur)

La fin de l'étude est définie par l'arrêt des investigations, le gel de la base de données et l'identification définitive des données manquantes.

7 ASPECTS STATISTIQUES

7.1 Nombre de sujets nécessaires

Le réseau périnatal AURORE présentant en moyenne 40 000 naissances par an, considérons une prévalence attendue de RCIU à 5%. Nous attendons 2000 accouchements de RCIU par an, soit 166 accouchements de RCIU par mois

Une étude antérieure situait la prévalence des soins minimaux recommandés dans le parcours classique au voisinage de 30%.

Au risque de 5%, la taille de l'échantillon nécessaire pour estimer la prévalence à 5% près :

$$n = p(1-p) \times [Z (\alpha/2)/d]^2$$

Pour un risque α de 5% et une puissance $1-\beta$ de 90%, il faut inclure au moins 323 patients au total.

Afin de tenir compte d'une proportion de patients perdus de vue ou de données manquantes pouvant atteindre 15%, on décide de recruter 49 patients supplémentaires au total. Le nombre de patient nécessaire est estimé à 372 patients.

La durée d'inclusion de l'étude est donc fixée à 3 mois.

7.2 Description des méthodes statistiques

L'analyse statistique envisagée est bilatérale.

Caractéristiques des patientes :

Les caractéristiques des patientes seront décrites par leur moyenne et leur écart type pour les caractéristiques quantitatives continues et par un tableau de fréquence pour les caractéristiques qualitatives.

Méthode de prise en compte des données manquantes :

Les données manquantes ne seront pas utilisées dans l'analyse statistique

7.3 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse

Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base des données. Il tiendra compte de toute modification du protocole ou de tout événement inattendu survenu au cours de l'étude et ayant un impact sur les analyses présentées ci-dessus. Les analyses planifiées pourront être complétées en cohérence avec les objectifs de l'étude.

Toute modification apportée par la suite au plan d'analyse statistique devra être justifiée et donnera lieu à une nouvelle version du document. Ces déviations au plan d'analyse seront reportées dans le rapport final de l'étude. L'ensemble des documents sera conservé dans le dossier de l'étude.

7.4 Responsable des analyses et logiciel utilisé

Madame MORET Stéphanie – Attachée de recherche clinique
Service de gynécologie obstétrique
Hôpital Femme Mère Enfant /Groupement hospitalier Est
Adresse : 59 Boulevard Pinel 69500 Bron
Email : stephanie.moret@chu-lyon.fr

Utilisation du logiciel SAS Version 9,4 (SAS Institute Cary, NC)

8 DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES

1. Accès aux données

- Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur ;
- Les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

2. Documents sources

Les documents sources sont définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'étude clinique. Ils seront conservés pendant 25 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

Les documents sources de cette étude sont tous les éléments du dossier médical de la patiente, les résultats d'examens complémentaires d'imagerie ou de biologie.

3. Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Seules la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

9 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par des personnes mandatées par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les Autorités Compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

10 CONSIDERATIONS ETHIQUES

Autorités compétentes

Le protocole, la notice d'information, la liste des variables recueillies au cours de l'étude de l'étude seront soumis pour avis au Comité d'éthique pour avis et enregistrement en vue d'une publication

Information du patient

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs, de leurs droits de ne pas autoriser l'utilisation de leurs données médicales.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information transmis au patient.

En l'absence de réponse de la part du patient sous un délai d'un mois, il sera convenu que le patient ne s'oppose pas à l'utilisation de ses données et l'inclusion sera définitive.

11 GESTION ET CONSERVATION DES DONNEES

Cahier d'observation :

Le cahier d'observation ne comportera que les données nécessaires à l'analyse en vue de publication.

CRF électronique :

Toutes les informations requises par le protocole seront consignées dans les cahiers d'observation. Les données seront recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante sera codée.

Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi au centre de coordination de l'étude de visualiser rapidement et à distance les données.

L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies.

De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, il doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire. Une impression papier sera demandée en fin d'étude, authentifiée (datée et signée) par l'investigateur.

Une copie du document authentifié à destination du promoteur devra être archivée par l'investigateur.

Budget prévisionnel :

Personnel Recherche		Tarif mensuel		Tarif horaire	Volume envisagé	Total/centre	Total Etude
Sage-femme				40,00	2 heures/semaine	2000	48000
TEC		4 122,50			6 mois		24735
ARC de monitoring (promotion)		4 243,75			6 mois		25462,5
Bio-statisticien		5 092,50			3 mois		15277,5
Dépenses Générales pour les besoins du projet							
	DETAIL	Coût unitaire en € (en TTC)	Quantité nécessaire pour le projet				BUDGET TOTAL
Surcoûts liés aux frais de publications, et valorisation des résultats (congrès, posters..)							1000
Surcoûts de sous-traitance et Services extérieurs pour les besoins du projet	Envoi recommandé	20	372				7440
Remboursement des frais de déplacements des participants au projet	Transport	20	48				960
Assurance							A évaluer
Data management							A évaluer

CNIL

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-004) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006 et modifiée le 21 juillet 2016. Les Hospices Civils de Lyon, promoteur de l'étude, ont signé un engagement de conformité à cette «Méthodologie de Référence ».

Archivage

Pour toutes les recherches sur la personne humaine, la durée de conservation est de 25 ans.

Les documents suivants seront archivés par les centres investigateurs jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique.

Ces documents sont :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information
- Données individuelles
- Documents de suivi et courriers relatifs à la recherche

Le promoteur conserve la totalité des documents de l'étude :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaires d'information (trames)
- Documents de suivi et courriers relatifs à la recherche
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

Le promoteur conservera l'ensemble des données de l'étude pendant 25 ans.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme des 25 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

12 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur principal de l'étude avec l'accord des investigateurs associés. Les coauteurs du rapport et des publications seront les investigateurs et les cliniciens impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude, ainsi que le biostatisticien et les chercheurs associés.

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315).

13 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Gaudineau A. [Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2013;42:895–910..

[2] Lees CC, Marlow N, Wassenaar-Leemhuis A van, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. Lancet 2015;385:2162–72.

[3] Monier I, Ancel P-Y, Ego A, Jarreau P-H, Lebeaux C, Kaminski M, et al. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth. Am J Obstet Gynecol 2017;216:516.e1-516.e10.

[4] Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. Arch Gynecol Obstet 2017;295:1061–77.

[5] Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, van Heijst A, et al. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. BMJ 2016;354:i2976.

[6] Senat M-V, Tsatsaris V. [Prenatal management of isolated IUGR]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2013;42:941–65.

Impact du parcours de soins des fœtus en retard de croissance intra-utérin sur l'implémentation des recommandations en pratique clinique et sur le pronostic néonatal

Conclusion

L'impact du diagnostic anténatal sur le pronostic néonatal des fœtus en retard de croissance intra-utérin (RCIU) n'est pas consensuel. De plus, les modalités de surveillance des fœtus en RCIU, recommandées par les différentes sociétés savantes sont parfois discordantes. A l'ère où l'utilisation des bonnes pratiques cliniques basées sur des preuves a démontré une amélioration considérable de la survie néonatale sans morbidité sévère, les fœtus en RCIU étaient moins susceptibles de recevoir ces soins optimaux.

L'objectif de **OPGREN 0** était d'identifier la prévalence du diagnostic des RCIU dans nos services et d'étudier l'impact des recommandations françaises publiées en 2013 sur le taux de détection des RCIU. Le taux de détection des RCIU était similaire avant et après la publication des recommandations françaises relatives aux RCIU en 2013. En effet, 50,8% des RCIU ont été diagnostiqués entre 2011-2013 versus 52,6% entre 2015-2017. Dans la population des nouveau-nés RCIU non diagnostiqués, le dépistage était sous-optimal dans 80 % des cas. Les performances limitées du dépistage peuvent s'expliquer en partie par l'utilisation sous-optimale des techniques de dépistage dans la pratique clinique.

Considérant qu'une gestion optimale du RCIU puisse réduire la morbi-mortalité néonatale des RCIU, l'objectif d'**OPGREN 1** était d'évaluer l'impact de l'implémentation des recommandations prénatales du collège français des gynécologues et obstétriciens (CNGOF) relatives à la gestion du RCIU sur le pronostic néonatal des nouveau-nés. A partir des recommandations du CNGOF, nous avons défini l'ensemble des soins minimaux requis (SMR) attendus dans la prise en charge prénatale des RCIU, et avons évalué l'impact de

l'implémentation de ces recommandations sur le pronostic néonatal des fœtus RCIU précoces et tardifs. Le pronostic néonatal a été apprécié selon un critère composite incluant la morbidité et la mortalité néonatales. L'application des SMR a montré une amélioration du pronostic néonatal des RCIU précoces et une amélioration du pronostic néonatal des RCIU nés avant 32 semaines d'aménorrhée.

Alors que les fœtus présentant un retard de croissance sont moins susceptibles de recevoir les soins recommandés, l'objectif de **OPGREN 2** était d'évaluer l'impact d'un parcours de soins standardisé sur l'implémentation des recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge prénatale des fœtus RCIU, en comparaison à un parcours traditionnel. Nous avons évalué le taux de réalisation des SMR, définis dans OPGREN 1, dans le parcours standardisé par rapport au parcours traditionnel. Le parcours standardisé améliore l'implémentation des recommandations françaises dans la gestion anténatale des RCIU précoces et tardifs.

En ce qui concerne la population des faux positifs du dépistage, nous avons sélectionné sur la période d'étude entre 2015 et 2017, tous les fœtus petits pour l'âge gestationnel (PAG) selon la définition retenue par les recommandations du CNGOF. L'étude **IATROPAG** a comparé le taux d'intervention obstétricale chez les PAG suivis dans le parcours standardisé RCIU par rapport à ceux suivis dans le parcours traditionnel classique. L'âge gestationnel moyen à la naissance était de 38,8 semaines d'aménorrhée dans le parcours RCIU alors qu'il était de 36,7 semaines d'aménorrhée dans le parcours traditionnel. Le parcours traditionnel propose une plus forte prévalence des interventions obstétricales par rapport au parcours standardisé.

Au total, le parcours standardisé de soins a permis un meilleur pronostic néonatal chez les fœtus en RCIU, compte tenu d'une meilleure implémentation des recommandations pour la

pratique clinique sans augmentation de la iatrogénie obstétricale dans la population des faux positifs du dépistage. Une évaluation au sein des différents types de maternité du réseau périnatal AURORE pourrait confirmer ces constatations et permettrait d'identifier le maillon défaillant, responsable d'une mauvaise implémentation des recommandations dans la pratique clinique. Ce travail est l'un des premiers à suggérer un parcours de soins standardisé en médecine prénatale. Une étude médico-économique pourrait estimer les économies de soins de santé qu'un tel parcours permettrait de réaliser en permettant une prise en charge médicale conforme aux recommandations.

- [1] Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014;384:857–68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6).
- [2] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:76–85. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x>.
- [3] Gardosi J, Clausson B, Francis A. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. *BJOG* 2009;116:1356–63. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02245.x>.
- [4] McCowan LME, Harding JE, Stewart AW. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG* 2005;112:1026–33. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2005.00656.x>.
- [5] Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:333–9. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>.
- [6] Khalil A, Morales-Roselló J, Townsend R, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:74–80. <https://doi.org/10.1002/uog.15729>.
- [7] DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:5–15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.024>.
- [8] MacDonald TM, Hui L, Tong S, Robinson AJ, Dane KM, Middleton AL, et al. Reduced growth velocity across the third trimester is associated with placental insufficiency in fetuses born at a normal birthweight: a prospective cohort study. *BMC Med* 2017;15:164. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0928-z>.
- [9] Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, et al. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta* 2013;34:1136–41. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.09.018>.
- [10] Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, Arranz A, Botet F, Gratacos E, et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2013;42:201–6. <https://doi.org/10.1002/uog.12391>.
- [11] MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:779–88. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.034>.
- [12] Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011;37:501–14. <https://doi.org/10.1002/uog.9008>.
- [13] Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 2. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:4037–48. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1154525>.
- [14] Katanoda K, Noda M, Goto A, Mizunuma H, Lee JS, Hayashi K. Impact of birth weight on adult-onset diabetes mellitus in relation to current body mass index: The Japan Nurses' Health Study. *Journal of Epidemiology* 2017;27:428–34. <https://doi.org/10.1016/j.je.2016.08.016>.
- [15] Lindström L, Wikström A-K, Bergman E, Lundgren M. Born Small for Gestational Age and Poor School Performance – How Small Is Too Small? *HRP* 2017;88:215–23. <https://doi.org/10.1159/000477905>.

- [16] McCowan LME, Roberts CT, Dekker GA, Taylor RS, Chan EHY, Kenny LC, et al. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG* 2010;117:1599–607. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02737.x>.
- [17] Roex A, Nikpoor P, van Eerd E, Hodyl N, Dekker G. Serial plotting on customised fundal height charts results in doubling of the antenatal detection of small for gestational age fetuses in nulliparous women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:78–82. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01408.x>.
- [18] Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:258–64. <https://doi.org/10.1002/uog.1806>.
- [19] Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013;346:f108. <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>.
- [20] Ego A. [Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:872–94. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.012>.
- [21] Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2015;193:10–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.021>.
- [22] Massoud M, Duyme M, Fontanges M, French College of Fetal Sonography (CFEF), Combourieu D. [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45:80–5. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.01.006>.
- [23] Grantz KL, Hediger ML, Liu D, Buck Louis GM. Fetal growth standards: the NICHD fetal growth study approach in context with INTERGROWTH-21st and the World Health Organization Multicentre Growth Reference Study. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S641-S655.e28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.593>.
- [24] Gordijn SJ, Beune IM, Ganzevoort W. Building consensus and standards in fetal growth restriction studies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;49:117–26. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.02.002>.
- [25] Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1988;15:237–63.
- [26] Wilcox AJ. Intrauterine growth retardation: beyond birthweight criteria. *Early Hum Dev* 1983;8:189–93. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(83\)90001-4](https://doi.org/10.1016/0378-3782(83)90001-4).
- [27] Chard T, Costeloe K, Leaf A. Evidence of growth retardation in neonates of apparently normal weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;45:59–62. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(92\)90194-4](https://doi.org/10.1016/0028-2243(92)90194-4).
- [28] Kayem G, Grangé G, Bréart G, Goffinet F. Comparison of fundal height measurement and sonographically measured fetal abdominal circumference in the prediction of high and low birth weight at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:566–71. <https://doi.org/10.1002/uog.6378>.
- [29] Haute Autorité de Santé. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Haute Autorité de Santé 2016. https://www.has-sante.fr/jcms/c_547976/fr/suivi-et-orientation-des-femmes-enceintes-en-fonction-des-situations-a-risque-identifiees (accessed December 23, 2020).
- [30] Grangé G. [Screening and diagnosis of small for gestational age fetuses]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:921–8. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.015>.

- [31] Salomon LJ, Bernard JP, Duyme M, Doris B, Mas N, Ville Y. Feasibility and reproducibility of an image-scoring method for quality control of fetal biometry in the second trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:34–40. <https://doi.org/10.1002/uog.2665>.
- [32] Sureau C, Henrion R. Rapport Comité national technique échographie de dépistage prénatal | Vie publique.fr 2005. <https://www.vie-publique.fr/rapport/27823-rapport-comite-national-technique-echographie-de-depistage-prenatal> (accessed December 26, 2020).
- [33] Salomon LJ, Duyme M, Crequat J, Brodaty G, Talmant C, Fries N, et al. French fetal biometry: reference equations and comparison with other charts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:193–8. <https://doi.org/10.1002/uog.2733>.
- [34] Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984;150:535–40. <https://doi.org/10.1148/radiology.150.2.6691115>.
- [35] Jouannic JM, Grangé G, Goffinet F, Benachi A, Carbrol D. Validity of sonographic formulas for estimating fetal weight below 1,250 g: a series of 119 cases. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:254–8. <https://doi.org/10.1159/000053923>.
- [36] Kurmanavicius J, Burkhardt T, Wisser J, Huch R. Ultrasonographic fetal weight estimation: accuracy of formulas and accuracy of examiners by birth weight from 500 to 5000 g. *J Perinat Med* 2004;32:155–61. <https://doi.org/10.1515/JPM.2004.028>.
- [37] Souka AP, Papastefanou I, Pilalis A, Michalitsi V, Kassanos D. Performance of third-trimester ultrasound for prediction of small-for-gestational-age neonates and evaluation of contingency screening policies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:535–42. <https://doi.org/10.1002/uog.10078>.
- [38] Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. The relation between fetal abdominal circumference and birthweight: findings in 3512 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:186–90. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11042.x>.
- [39] Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 1992;80:1030–8.
- [40] Chauhan SP, Rouse DJ, Ananth CV, Magann EF, Chang E, Dahlke JD, et al. Screening for intrauterine growth restriction in uncomplicated pregnancies: time for action. *Am J Perinatol* 2013;30:33–9. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1321497>.
- [41] Skovron ML, Berkowitz GS, Lapinski RH, Kim JM, Chitkara U. Evaluation of early third-trimester ultrasound screening for intrauterine growth retardation. *J Ultrasound Med* 1991;10:153–9. <https://doi.org/10.7863/jum.1991.10.3.153>.
- [42] Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998;92:908–12. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00349-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00349-4).
- [43] McKenna D, Tharmaratnam S, Mahsud S, Bailie C, Harper A, Dornan J. A randomized trial using ultrasound to identify the high-risk fetus in a low-risk population. *Obstet Gynecol* 2003;101:626–32. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)03122-8](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)03122-8).
- [44] Hutcheon JA, Egeland GM, Morin L, Meltzer SJ, Jacobsen G, Platt RW. The predictive ability of conditional fetal growth percentiles. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010;24:131–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2010.01101.x>.
- [45] Owen P, Donnet ML, Ogston SA, Christie AD, Howie PW, Patel NB. Standards for ultrasound fetal growth velocity. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:60–9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09516.x>.
- [46] Royston P. Calculation of unconditional and conditional reference intervals for foetal size and growth from longitudinal measurements. *Stat Med* 1995;14:1417–36. <https://doi.org/10.1002/sim.4780141303>.

- [47] Gardosi J. Clinical strategies for improving the detection of fetal growth restriction. *Clin Perinatol* 2011;38:21–31, v. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.12.012>.
- [48] McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Umbilical artery Doppler studies in small for gestational age babies reflect disease severity. *BJOG* 2000;107:916–25. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11092.x>.
- [49] Harrington K, Thompson MO, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Doppler fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or delivery of a small for gestational age baby: 2. Longitudinal analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:453–66. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08299.x>.
- [50] Senat M-V, Tsatsaris V. [Prenatal management of isolated IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:941–65. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.017>.
- [51] Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011;117:618–26. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820b0884>.
- [52] Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;180:750–6. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70283-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70283-8).
- [53] Turan S, Miller J, Baschat AA. Integrated testing and management in fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008;32:194–200. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.02.008>.
- [54] Figueras F, Eixarch E, Gratacos E, Gardosi J. Predictiveness of antenatal umbilical artery Doppler for adverse pregnancy outcome in small-for-gestational-age babies according to customised birthweight centiles: population-based study. *BJOG* 2008;115:590–4. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01670.x>.
- [55] Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, et al. Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:894–9. <https://doi.org/10.1002/uog.6249>.
- [56] Haugen G, Kiserud T, Godfrey K, Crozier S, Hanson M. Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:599–605. <https://doi.org/10.1002/uog.1744>.
- [57] Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:140–6. <https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2002.00627.x>.
- [58] Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564–70. <https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00590.x>.
- [59] Freeman RK, Anderson G, Dorchester W. A prospective multi-institutional study of antepartum fetal heart rate monitoring. II. Contraction stress test versus nonstress test for primary surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:778–81. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90009-6](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90009-6).
- [60] Flynn AM, Kelly J, Matthews K, O’Conor M, Viegas O. Predictive value of, and observer variability in, several ways of reporting antepartum cardiotocographs. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:434–40. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1982.tb03632.x>.
- [61] Parer JT, Hamilton EF. Comparison of 5 experts and computer analysis in rule-based fetal heart rate interpretation. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:451.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.05.037>.

- [62] Trimpos JB, Keirse MJ. Observer variability in assessment of antepartum cardiotocograms. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:900–6. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1978.tb15851.x>.
- [63] Elliott C, Warrick PA, Graham E, Hamilton EF. Graded classification of fetal heart rate tracings: association with neonatal metabolic acidosis and neurologic morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:258.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.026>.
- [64] Castillo RA, Devoe LD, Arthur M, Searle N, Metheny WP, Ruedrich DA. The preterm nonstress test: effects of gestational age and length of study. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:172–5. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90113-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90113-0).
- [65] Gonzalez JM, Stamilio DM, Ural S, Macones GA, Odibo AO. Relationship between abnormal fetal testing and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:e48-51. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.01.010>.
- [66] Peck T. Electronic monitoring evidence of fetal distress in high-risk pregnancies. *J Reprod Med* 1980;24:103–8.
- [67] Flynn AM, Kelly J, Mansfield H, Needham P, O’Conor M, Viegas O. A randomized controlled trial of non-stress antepartum cardiotocography. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:427–33. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1982.tb03631.x>.
- [68] Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:245–9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(84\)90359-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(84)90359-4).
- [69] Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med* 1987;32:601–4.
- [70] Viossat P. Échographie : le nouveau rapport 2016 de la CNEOF. Recommandations sur le contenu de l’examen de dépistage. *La Revue Sage-Femme* 2017;16:137–44. <https://doi.org/10.1016/j.sagf.2017.01.002>.
- [71] Triunfo S, Crovetto F, Scazzocchio E, Parra-Saavedra M, Gratacos E, Figueras F. Contingent versus routine third-trimester screening for late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:81–8. <https://doi.org/10.1002/uog.15740>.
- [72] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904223401603>.
- [73] Ellenberg JH, Nelson KB. Birth weight and gestational age in children with cerebral palsy or seizure disorders. *Am J Dis Child* 1979;133:1044–8.
- [74] Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9:411–8. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2004.03.005>.
- [75] Visser GHA, Bilardo CM, Derks JB, Ferrazzi E, Fratelli N, Frusca T, et al. Fetal monitoring indications for delivery and 2-year outcome in 310 infants with fetal growth restriction delivered before 32 weeks’ gestation in the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:347–52. <https://doi.org/10.1002/uog.17361>.
- [76] Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86–98. <https://doi.org/10.1159/000357592>.
- [77] Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:160–7. <https://doi.org/10.1002/uog.5386>.
- [78] Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminiski M, Goffinet F, Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study. *BJOG* 2015;122:518–27. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13148>.

- [79] Gardosi J, Giddings S, Buller S, Southam M, Williams M. Preventing stillbirths through improved antenatal recognition of pregnancies at risk due to fetal growth restriction. *Public Health* 2014;128:698–702. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2014.06.022>.
- [80] McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S855–68. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004>.
- [81] Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, van Heijst A, et al. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ* 2016;354:i2976.
- [82] Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O’Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:290.e1-6.
- [83] Gardosi J, Giddings S, Buller S, Southam M, Williams M. Preventing stillbirths through improved antenatal recognition of pregnancies at risk due to fetal growth restriction. *Public Health* 2014;128:698–702.
- [84] Hirst JE, Villar J, Victora CG, Papageorghiou AT, Finkton D, Barros FC, et al. The antepartum stillbirth syndrome: risk factors and pregnancy conditions identified from the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG* 2018;125:1145–53.
- [85] Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:258–64.
- [86] Chauhan SP, Beydoun H, Chang E, Sandlin AT, Dahlke JD, Igwe E, et al. Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: correlates and risk of neonatal morbidity. *Am J Perinatol* 2014;31:187–94.
- [87] Gardosi J. Customised assessment of fetal growth potential: implications for perinatal care. *Arch Dis Child* 2012;97:F314–7.
- [88] Diksha P, Permezel M, Pritchard N. Why we miss fetal growth restriction: Identification of risk factors for severely growth-restricted fetuses remaining undelivered by 40 weeks gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2018.
- [89] Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:288–300. h
- [90] Goto E. Prediction of low birthweight and small for gestational age from symphysis-fundal height mainly in developing countries: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2013;67:999–1005.
- [91] McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S855–68.
- [92] Triunfo S, Croveto F, Scazzocchio E, Parra-Saavedra M, Gratacos E, Figueras F. Contingent versus routine third-trimester screening for late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:81–8.
- [93] Ong CYT, Liao AW, Munim S, Spencer K, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum activin A in pre-eclampsia and fetal growth restriction. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2004;15:176–80.
- [94] Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107:1265–70.
- [95] Curti A, Zanello M, De Maggio I, Moro E, Simonazzi G, Rizzo N, et al. Multivariable evaluation of term birth weight: a comparison between ultrasound biometry and symphysis-fundal height. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2014;27:1328–32.

- [96] McCowan LM, Figueras F, Anderson NH (2018) Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 218:S855–S868.
- [97] Baschat AA (2018) Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 49:53–65.
- [98] Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, et al (2013) Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42:201–206.
- [99] Katanoda K, Noda M, Goto A, et al (2017) Impact of birth weight on adult-onset diabetes mellitus in relation to current body mass index: The Japan Nurses' Health Study. *J Epidemiol* 27:428–434.
- [100] Lindström L, Wikström A-K, Bergman E, Lundgren M (2017) Born Small for Gestational Age and Poor School Performance – How Small Is Too Small? *Horm Res Paediatr* 88:215–223.
- [101] Senat M-V, Tsatsaris V (2013) [Prenatal management of isolated IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 42:941–965.
- [102] Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, et al (2015) 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* 193:10–18.
- [103] (2010) Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG* 117:1599–1607.
- [104] Lindqvist PG, Molin J (2005) Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:258–264.
- [105] Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, et al (2013) Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 346:f108.
- [106] Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, et al (2016) Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ* 354:i2976
- [107] Nawathe A, Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;38:24–37.
- [108] Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:86–98.
- [109] Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:571–7.
- [110] Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564–70.
- [111] McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S855–68.
- [112] Bamfo JEAK, Odibo AO. Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. *J Pregnancy* 2011;2011.
- [113] Gibbons K, Beckmann M, Flenady V, Rossouw D, Gardener G, Mahomed K, et al. A survey of policies for the monitoring of fetal growth in Australian and New Zealand hospitals. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011;51:493–8.

- [114] Zeitlin J, Manktelow BN, Piedvache A, Cuttini M, Boyle E, van Heijst A, et al. Use of evidence based practices to improve survival without severe morbidity for very preterm infants: results from the EPICE population based cohort. *BMJ* 2016;354:i2976.
- [115] Senat M-V, Tsatsaris V. [Prenatal management of isolated IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:941–65.
- [116] Grangé G. [Screening and diagnosis of small for gestational age fetuses]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:921–8.
- [117] Ego A. [Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:872–94.
- [118] Ayoubi ME, Jarreau P-H, Reempts PV, et al (2016) 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* 29:596–601.
- [119] Yoon BH, Syn HC, Kim SW (1992) The efficacy of Doppler umbilical artery velocimetry in identifying fetal acidosis. A comparison with fetal biophysical profile. *J Ultrasound Med* 11:1–6
- [120] Frey HA, Odibo AO, Dicke JM, et al (2014) Stillbirth risk among fetuses with ultrasound detected isolated congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 124:91–98.
- [121] Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, et al (2017) How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 49:769–777.
- [122] Lees CC, Marlow N, Wassenaar-Leemhuis A van, et al (2015) 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 385:2162–2172.
- [123] Temming LA, Dicke JM, Stout MJ, et al (2017) Early Second-Trimester Fetal Growth Restriction and Adverse Perinatal Outcomes. *Obstet Gynecol* 130:865–869.
- [124] Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, et al (2014) A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 211:669.e1–10.
- [125] Flamant C, Gascoïn G (2013) [Short-term outcome and small for gestational age newborn management]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 42:985–995.
- [126] Gascoïn G, Flamant C (2013) [Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 42:911–920.
- [127] Tachibana M, Nakayama M, Ida S, Kitajima H, Mitsuda N, Ozono K, et al. Pathological examination of the placenta in small for gestational age (SGA) children with or without postnatal catch-up growth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:982–6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1029911>.
- [128] Freedman AA, Silver RM, Gibbins KJ, Hogue CJ, Goldenberg RL, Dudley DJ, et al. The association of stillbirth with placental abnormalities in growth-restricted and normally grown fetuses. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2019;33:274–383. <https://doi.org/10.1111/ppe.12563>.
- [129] Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2020;223:B2–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>.
- [130] Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56:298–312. <https://doi.org/10.1002/uog.22134>.

- [131] Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2020;223:B2–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>.
- [132] Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56:298–312. <https://doi.org/10.1002/uog.22134>.
- [133] Qaseem A, Snow V, Owens DK, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. The development of clinical practice guidelines and guidance statements of the American College of Physicians: summary of methods. *Ann Intern Med* 2010;153:194–9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00010>.
- [134] Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2015;193:10–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.06.021>.
- [135] Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol* 2017;130:e102–9. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002237>.
- [136] Gyamfi-Bannerman C, Thom EA. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016;375:486–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1605902>.
- [137] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol* 2019;133:e97–109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003070>.
- [138] McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S855–68. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004>.
- [139] Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V, American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:409.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.025>.
- [140] Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:290.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.007>.
- [141] David C, Tagliavini G, Pilu G, Rudenholz A, Bovicelli L. Receiver-operator characteristic curves for the ultrasonographic prediction of small-for-gestational-age fetuses in low-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1037–42. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70347-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70347-2).
- [142] Blue NR, Yordan JMP, Holbrook BD, Nirgudkar PA, Mozurkewich EL. Abdominal Circumference Alone versus Estimated Fetal Weight after 24 Weeks to Predict Small or Large for Gestational Age at Birth: A Meta-Analysis. *Am J Perinatol* 2017;34:1115–24.

- <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604059>.
- [143] Deter RL, Lee W, Yeo L, Erez O, Ramamurthy U, Naik M, et al. Individualized growth assessment: conceptual framework and practical implementation for the evaluation of fetal growth and neonatal growth outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S656–78. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.210>.
- [144] Grantz KL, Hediger ML, Liu D, Buck Louis GM. Fetal growth standards: the NICHD fetal growth study approach in context with INTERGROWTH-21st and the World Health Organization Multicentre Growth Reference Study. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S641-S655.e28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.593>.
- [145] Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, et al. Evaluation of an optimal gestational age cut-off for the definition of early- and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:99–105. <https://doi.org/10.1159/000355525>.
- [146] Dall’Asta A, Brunelli V, Prefumo F, Frusca T, Lees CC. Early onset fetal growth restriction. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017;3. <https://doi.org/10.1186/s40748-016-0041-x>.
- [147] Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S790-S802.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.003>.
- [148] Bamfo JEA, Odibo AO. Diagnosis and Management of Fetal Growth Restriction. *J Pregnancy* 2011;2011. <https://doi.org/10.1155/2011/640715>.
- [149] Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, et al. Neurodevelopmental outcomes of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion. *Placenta* 2014;35:269–74. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.01.010>.
- [150] Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of metabolic disease: life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21:199–205. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.12.008>.
- [151] Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S745–61. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.577>.
- [152] Sultana Z, Maiti K, Dedman L, Smith R. Is there a role for placental senescence in the genesis of obstetric complications and fetal growth restriction? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S762–73. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.567>.
- [153] Figueras F, Eixarch E, Meler E, Iraola A, Figueras J, Puerto B, et al. Small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler have suboptimal perinatal and neurodevelopmental outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:34–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.02.016>.
- [154] Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:225–8. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00652.x>.
- [155] Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:333–9. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>.
- [156] Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O’Donoghue K, et al.

- Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:539.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.039>.
- [157] Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:299–303. <https://doi.org/10.1002/uog.10150>.
- [158] 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* 2012;207:318.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.039>.
- [159] Senat M-V, Tsatsaris V. [Prenatal management of isolated IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:941–65. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.017>.
- [160] 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904223401603>.
- [161] Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF. Periviable birth: executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014;123:1083–96. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000243>.
- [162] American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care consensus No. 6: Periviable Birth. *Obstet Gynecol* 2017;130:e187–99. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002352>.
- [163] Visser GHA, Bilardo CM, Lees C. Fetal growth restriction at the limits of viability. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:162–5. <https://doi.org/10.1159/000358058>.
- [164] Story L, Sankaran S, Mullins E, Tan S, Russell G, Kumar S, et al. Survival of pregnancies with small for gestational age detected before 24 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;188:100–3. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.005>.
- [165] Lawin-O'Brien AR, Dall'Asta A, Knight C, Sankaran S, Scala C, Khalil A, et al. Short-term outcome of periviable small-for-gestational-age babies: is our counseling up to date? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:636–41. <https://doi.org/10.1002/uog.15973>.
- [166] Cole TJ, Hey E, Richmond S. The PREM score: a graphical tool for predicting survival in very preterm births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010;95:F14-19. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.164533>.
- [167] Bader D, Kugelman A, Boyko V, Levitzki O, Lerner-Geva L, Riskin A, et al. Risk factors and estimation tool for death among extremely premature infants: a national study. *Pediatrics* 2010;125:696–703. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1607>.
- [168] Regev RH, Lusky A, Dolfen T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B, et al. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003;143:186–91. [https://doi.org/10.1067/S0022-3476\(03\)00181-1](https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00181-1).
- [169] Westby Wold SH, Sommerfelt K, Reigstad H, Rønnestad A, Medbø S, Farstad T, et al. Neonatal mortality and morbidity in extremely preterm small for gestational age infants: a population based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F363-367. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.157800>.
- [170] De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, Li L, Das A, Bell EF, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr* 2013;163:55-60.e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.12.097>.
- [171] Maggio L, Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Albright CM, Chauhan SP, Wenstrom KD.

- Perinatal outcomes with normal compared with elevated umbilical artery systolic-to-diastolic ratios in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2015;125:863–9. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000737>.
- [172] Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:300–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.022>.
- [173] Kahn B, Lumey LH, Zybert PA, Lorenz JM, Cleary-Goldman J, D’Alton ME, et al. Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: implications for practice. *Obstet Gynecol* 2003;102:685–92. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00616-1](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00616-1).
- [174] Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S774-S782.e21. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.566>.
- [175] Unterscheider J, O’Donoghue K, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:63. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-63>.
- [176] Lees CC, Marlow N, Wassenaar-Leemhuis A van, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *The Lancet* 2015;385:2162–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62049-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62049-3).
- [177] Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:191–5. <https://doi.org/10.1002/uog.7738>.
- [178] Vergani P, Andreotti C, Roncaglia N, Zani G, Pozzi E, Pezzullo JC, et al. Doppler predictors of adverse neonatal outcome in the growth restricted fetus at 34 weeks’ gestation or beyond. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1007–11. [https://doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00836-6](https://doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00836-6).
- [179] Apel-Sarid L, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Term and preterm (<34 and <37 weeks gestation) placental pathologies associated with fetal growth restriction. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:487–92. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1255-1>.
- [180] Stanek J. Comparison of placental pathology in preterm, late-preterm, near-term, and term births. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:234.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.015>.
- [181] Salafia CM, Vintzileos AM, Silberman L, Bantham KF, Vogel CA. Placental pathology of idiopathic intrauterine growth retardation at term. *Am J Perinatol* 1992;9:179–84. <https://doi.org/10.1055/s-2007-999316>.
- [182] Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1055–60.
- [183] Thompson RS, Stevens RJ. Mathematical model for interpretation of Doppler velocity waveform indices. *Med Biol Eng Comput* 1989;27:269–76. <https://doi.org/10.1007/BF02441484>.
- [184] Grivell RM, Wong L, Bhatia V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth.

- Cochrane Database Syst Rev 2009;CD007113.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007113.pub2>.
- [185] Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:160–7. <https://doi.org/10.1002/uog.5386>.
- [186] Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005;81:877–87. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.09.008>.
- [187] Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Bozzo M, Battaglia FC, Ferrazzi E. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1347–58. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.018>.
- [188] Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564–70. <https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00590.x>.
- [189] Ferrazzi E, Rigano S, Bozzo M, Bellotti M, Giovannini N, Galan H, et al. Umbilical vein blood flow in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:432–8. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00208.x>.
- [190] Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, et al. Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:140–6. <https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2002.00627.x>.
- [191] Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin B, Bilardo CM, et al. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:769–77. <https://doi.org/10.1002/uog.17433>.
- [192] Schwarze A, Gembruch U, Krapp M, Katalinic A, Germer U, Axt-Fliedner R. Qualitative venous Doppler flow waveform analysis in preterm intrauterine growth-restricted fetuses with ARED flow in the umbilical artery--correlation with short-term outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:573–9. <https://doi.org/10.1002/uog.1914>.
- [193] Baschat AA, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Qualitative venous Doppler waveform analysis improves prediction of critical perinatal outcomes in premature growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:240–5. <https://doi.org/10.1002/uog.149>.
- [194] Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2011;37:501–14. <https://doi.org/10.1002/uog.9008>.
- [195] Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorghiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, et al. Severe fetal growth restriction at 26-32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:285–90. <https://doi.org/10.1002/uog.18815>.
- [196] Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992;79:416–20. <https://doi.org/10.1097/00006250-199203000-00018>.
- [197] Cruz-Martínez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol* 2011;117:618–26.

- <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820b0884>.
- [198] Veille JC, Hanson R, Tatum K. Longitudinal quantitation of middle cerebral artery blood flow in normal human fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1393–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90406-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90406-9).
- [199] Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *J Ultrasound Med* 2005;24:425–30. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.4.425>.
- [200] Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:124–7. <https://doi.org/10.1002/uog.20>.
- [201] Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med* 2005;24:1223–8. <https://doi.org/10.7863/jum.2005.24.9.1223>.
- [202] DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:5–15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.024>.
- [203] Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:398–404. <https://doi.org/10.1002/uog.14818>.
- [204] Hernandez-Andrade E, Stampalija T, Figueras F. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25:138–44. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32835e0e9c>.
- [205] Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:141–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.07.027>.
- [206] Stampalija T, Arabin B, Wolf H, Bilardo CM, Lees C, TRUFFLE investigators. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:521.e1-521.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.001>.
- [207] Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, Valsky DV, Messing B, Shen O, et al. The fetal venous system, Part II: ultrasound evaluation of the fetus with congenital venous system malformation or developing circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:93–111. <https://doi.org/10.1002/uog.7622>.
- [208] HersHKovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:209–12. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.2000.00079.x>.
- [209] Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Jansson T, Rangel-Nava H, Gratacos E. Changes in regional fetal cerebral blood flow perfusion in relation to hemodynamic deterioration in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:71–6. <https://doi.org/10.1002/uog.5377>.
- [210] Cruz-Martinez R, Figueras F, Oros D, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:474.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.028>.
- [211] Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Puerto B, Gratacós E. Longitudinal

- brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:42.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.02.049>.
- [212] Eixarch E, Batalle D, Illa M, Muñoz-Moreno E, Arbat-Plana A, Amat-Roldan I, et al. Neonatal neurobehavior and diffusion MRI changes in brain reorganization due to intrauterine growth restriction in a rabbit model. *PLoS One* 2012;7:e31497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031497>.
- [213] Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:288.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.05.008>.
- [214] Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:313–22. <https://doi.org/10.1002/uog.18809>.
- [215] Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GML, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD007863. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007863.pub4>.
- [216] Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1996;25:61–70.
- [217] Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. Does the Presence of Risk Factors for Fetal Growth Restriction Increase the Probability of Antenatal Detection? A French National Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016;30:46–55. <https://doi.org/10.1111/ppe.12251>.
- [218] Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther* 2011;29:183–96. <https://doi.org/10.1159/000324320>.
- [219] Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:400–8. <https://doi.org/10.1002/uog.13190>.
- [220] Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Fazzi E, Colonna L, Nicola S. Pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth retardation. Severity of growth failure, neonatal morbidity and two-year infant neurodevelopmental outcome. *J Reprod Med* 1995;40:209–15.
- [221] Bernardes TP, Broekhuijsen K, Koopmans CM, Boers KE, van Wyk L, Tajik P, et al. Caesarean section rates and adverse neonatal outcomes after induction of labour versus expectant management in women with an unripe cervix: a secondary analysis of the HYPITAT and DIGITAT trials. *BJOG* 2016;123:1501–8. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14028>.
- [222] Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post J a. M, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010;341:c7087. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7087>.
- [223] Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:996–1001. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90770-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90770-9).

- [224] Carbonne B, Pons K, Maisonneuve E. Foetal scalp blood sampling during labour for pH and lactate measurements. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;30:62–7. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.05.006>.
- [225] Maisonneuve E, Audibert F, Guilbaud L, Lathelize J, Jousse M, Pierre F, et al. Risk factors for severe neonatal acidosis. *Obstet Gynecol* 2011;118:818–23. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822c9198>. [226] Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1471>.
- [227] Gjørup T. Reliability of diagnostic tests. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997;166:9–14.
- [228] Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2018;218:S818–28. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.227>.
- [229] Salomon LJ, Malan V. [Managing and identifying the causes of IUGR]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42:929–40. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.016>.
- [230] Doret M, Gaucherand P. [Detecting high risk pregnancy]. *Rev Prat* 2009;59:1405–22.
- [231] Dupuis O, Sayegh I, Decullier E, Dupont C, Clément H-J, Berland M, et al. Red, orange and green Caesarean sections: a new communication tool for on-call obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;140:206–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.04.003>.

Impact du parcours de soins des fœtus en retard de croissance intra-utérin sur l'implémentation des recommandations en pratique clinique et sur le pronostic néonatal

Impact of the perinatal healthcare pathway for intrauterine growth restricted fetuses on the implementation of clinical practice guidelines and on neonatal prognosis

Anthony ATALLAH – Thèse de Sciences : 21 Janvier 2021

A l'ère où l'utilisation des bonnes pratiques cliniques basées sur des preuves a démontré une amélioration considérable de la survie néonatale sans morbidité sévère, les fœtus en RCIU étaient moins susceptibles de recevoir ces soins optimaux. Nous avons mené 4 études épidémiologiques afin d'évaluer l'impact d'un parcours de soins standardisé sur l'implémentation des recommandations de bonnes pratiques cliniques et sur le pronostic néonatal.

L'objectif de **OPGREN 0** était d'identifier la prévalence du diagnostic des RCIU dans nos pratiques et d'étudier l'impact des recommandations françaises publiées en 2013 sur le taux de détection des RCIU. L'objectif secondaire visait à mettre en évidence les facteurs de dépistage sous-optimal dans la population des fœtus RCIU non diagnostiqués. Au total, 50,8% des RCIU ont été diagnostiqués entre 2011-2013 versus 52,6% entre 2015-2017. Dans la population des nouveau-nés RCIU non diagnostiqués, le dépistage était sous-optimal dans 80 % des cas.

Considérant qu'une gestion optimale du RCIU puisse réduire la morbi-mortalité néonatale des RCIU, et afin de valider les soins minimaux requis (SMR) dans l'élaboration d'un parcours de soins standardisé, l'objectif d'**OPGREN 1** était d'évaluer l'impact de l'implémentation des recommandations nationales relatives à la gestion du RCIU du collège français des gynécologues et obstétriciens (CNGOF) sur le pronostic néonatal à court terme des fœtus en RCIU. L'implémentation des SMR a montré une amélioration du pronostic néonatal à court terme des RCIU précoces quels que soit leurs termes de naissance et une amélioration du pronostic néonatal des RCIU nés avant 32 semaines d'aménorrhée.

L'objectif de **OPGREN 2** était d'évaluer l'impact d'un parcours de soins standardisé sur l'implémentation des recommandations pour la pratique clinique dans la prise en charge prénatale des fœtus RCIU, en comparaison à un parcours traditionnel. Nous avons évalué le taux de réalisation des SMR définis dans OPGREN 1 dans le parcours standardisé par rapport au parcours traditionnel. Le taux de SMR a atteint 86,4% dans le parcours standardisé entre 2015 et 2017, contre 27,5% dans le parcours traditionnel, soulignant la meilleure implémentation des recommandations au sein d'un parcours standardisé par rapport au parcours classique, et un meilleur pronostic néonatal à court terme chez les RCIU précoces.

L'étude **IATROPAG** a comparé le taux d'intervention obstétricale chez les fœtus petits pour l'âge gestationnel, considérés comme faux positifs du dépistage des RCIU, suivis dans le parcours traditionnel par rapport à ceux suivis dans le parcours standardisé. L'âge gestationnel moyen à la naissance était de 38,8 semaines d'aménorrhée dans le parcours RCIU alors qu'il était de 36,7 semaines d'aménorrhée dans le parcours traditionnel. Le parcours traditionnel propose une plus forte prévalence des interventions obstétricales par rapport au parcours standardisé.

Au total, le parcours standardisé de soins en médecine périnatale a permis un meilleur pronostic néonatal à court terme chez les fœtus en RCIU, compte tenu d'une meilleure implémentation des recommandations pour la pratique clinique sans augmentation de la iatrogénie obstétricale dans la population des faux positifs du dépistage.

Mots clés : Retard de croissance intra-utérin, parcours de soins, pronostic néonatal, dépistage, diagnostic, soins minimaux requis

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pascal GAUCHERAND

Directeur de thèse : Madame le Professeur Muriel DORET-DION

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Denis GALLOT (Président de CSI)

Madame le Docteur Marine BUTIN

Madame le Professeur Géraldine GASCOIN

Madame le Professeur Céline CHAULEUR

Monsieur le Professeur Vassilis TSATSARIS

Date de soutenance : 21 Janvier 2021

Adresse électronique de l'auteur : atallah.anthony@gmail.com
