

Année 2020/2021

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Pierre MILH**

Né le 6 février 1987 à PARIS XV (75)

---

*VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ANALYSE INFORMATISEE DU RYTHME CARDIAQUE FOETAL DANS  
UNE COHORTE DE RETARDS DE CROISSANCE INTRA-UTERIN VASCULAIRES SEVERES ET  
PRECOCES, A PROPOS D'UNE SERIE DE CAS AU CHRU DE TOURS*

---

Présentée et soutenue publiquement le **6 mai 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Henri MARRET, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Franck PERROTIN, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine -Tours

Professeur Delphine MITANCHEZ, Pédiatrie, Faculté de Médecine -Tours

Docteur Jérôme POTIN, Gynécologie-Obstétrique, PH, CHU –Tours

**Directeur de thèse : Docteur Franck PERROTIN, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine -  
Tours**

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l’Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC’H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

*Directeur de l’Ecole de Médecine - 1947-1962*

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs || POTIER Alain ..... | Médecine Générale |
| ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra .....	Médecine interne
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BINET Aurélien .....	Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul .....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès .....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas .....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine .....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

## RESUME

### VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ANALYSE INFORMATISEE DU RYTHME CARDIAQUE FŒTAL DANS UNE COHORTE DE RETARDS DE CROISSANCE INTRA-UTERIN VASCULAIRES SEVERES ET PRECOCES, A PROPOS D'UNE SERIE DE CAS AU CHRU DE TOURS

**Introduction :** On entend par retard de croissance intra-utérin un ralentissement ou une croissance fœtale insuffisante pouvant aboutir à un poids de naissance inférieur au poids attendu pour le terme. Dans cette condition, le fœtus n'atteint pas son potentiel de croissance génétiquement programmé au cours de la vie intra-utérine. C'est une pathologie obstétricale fréquente responsable d'une importante morbi-mortalité néonatale et pourvoyeuse d'importantes séquelles, notamment neurologiques, à long terme. La principale étiologie de cette pathologie est l'insuffisance placentaire. L'objectif de ce travail est de déterminer si l'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal peut prédire de manière sensible et spécifique la survenue d'issues défavorables néonatales et anténatales dans ce groupe de fœtus à risque.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective, unicentrique réalisée au CHRU de Tours entre le 01/01/2013 et le 31/12/2018. Toutes les patientes enceintes d'un fœtus singleton entre 24 et 33 SA et 6 jours, avec une estimation du poids fœtal inférieure au 10<sup>ème</sup> percentile et des anomalies dopplers ont été incluses à partir d'une recherche dans le registre PMSI. Les grossesses multiples ou avec un bilan infectieux positif, des anomalies morphologiques échographiques et un caryotype anormal sur prélèvements invasifs ont été exclues du recueil. Les patientes qui ont bénéficié d'une interruption médicale de grossesse n'ont pas été incluses. Le critère de jugement principal était néonatal, anténatal et composite. Il comportait la survenue d'un décès, d'une mort fœtale in utero, d'une bronchodysplasie pulmonaire, d'un ph artériel au cordon à la naissance inférieur à 7, d'un score d'APGAR à 5 minute inférieur à 7, d'une entérocolite ulcéronécrosante, d'une hémorragie intra-ventriculaire de grade III ou IV, d'une leucomalacie, d'une rétinopathie nécessitant un traitement ou d'un sepsis secondaire. Une analyse univariée a été menée et des aires sous la courbe ROC pour les différents paramètres de l'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal ont été calculées. Des analyses ont été réalisées pour les sous-groupes 24 à 31 SA et 6 jours et 32 à 33 SA et 6 jours. Une analyse multivariée a été réalisée selon un modèle de régression logistique.

**Résultats :** En analyse univariée, les seuls paramètres statistiquement discriminants pour la survenue du critère de jugement principal étaient retrouvés dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours. Il s'agissait de la VCT avec une AUROC à 0,773 ( $p=0.007$ , IC à 95% à [0.076 ; 0.470]), des épisodes hauts avec une AUROC à 0.779 ( $p=0.003$ , IC à 95% à [0.095 ; 0.463]), des épisodes bas avec une AUROC à 0.733 ( $p=0.012$ , IC à 95% à [0.050 ; 0.415]), des accélérations supérieures à 15 battements par minute avec une AUROC à 0.859 ( $p< 0.001$ , IC à 95% à [0.238 ; 0.480]). Dans ce même sous-groupe, les critères de Redman et Dawes avaient été statistiquement plus souvent satisfaits chez les enfants ne présentant pas le critère de jugement principal (55.5% versus 19.6%,  $p=0.016$ ). En analyse multivariée, la validation des critères de Redman et Dawes (OR à 0.008[5.15.10<sup>-5</sup> ; 1.10],  $p=0.05$ ) et les épisodes hauts (OR à 0.714[0.505 ; 1.008],  $p=0.05$ ) étaient prédictifs du critère de jugement principal. Dans le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours, aucun des paramètres de l'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal n'était statistiquement discriminant pour la survenue du critère de jugement principal.

**Conclusion :** L'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal est efficiente dans la prédiction de la survenue d'évènements défavorables néonatales et anténatales dans le groupe des retards de croissance intra-utérin vasculaires sévères d'âge gestationnel inférieur à 32 SA. Son utilisation dans une décision d'extraction semble tout à fait justifiée.

**Mots-clés :** retard de croissance intra utérin vasculaire sévère, analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal

## ABSTRACT

### PROGNOSTIC VALUE OF COMPUTERIZED FETAL HEART RATE ANALYSIS IN A COHORT OF SEVERE AND EARLY VASCULAR INTRA-UTERINE GROWTH RESTRICTION FETUSES, ABOUT A CASE SERIES AT TOURS CHRU

**Introduction:** Intrauterine growth restriction is understood to mean a decreased or insufficient fetal growth which may result in a birth weight lower than the expected weight for the term. In this condition, the fetus does not reach its genetically programmed growth potential during intrauterine life. It is a frequent obstetric pathology responsible for significant neonatal morbidity and mortality and a source of significant long-term sequelae, especially neurological. The main etiology of this pathology is placental insufficiency. The aim of this study is to determine whether computerized analysis of the fetal heart rate can sensitively and specifically predict the occurrence of adverse neonatal and antenatal outcomes in this group of fetuses at risk.

**Material and methods:** This is a retrospective, unicentric study performed at the Tours CHRU between 01/01/2013 and 12/31/2018. All pregnant patients with a singleton fetus between 24 and 33.6 weeks of gestation, with estimated fetal weight below the 10th percentile and Doppler abnormalities were included from a search of the PMSI registry. Multiple pregnancies or with a positive infectious assessment, ultrasound morphological abnormalities and an abnormal karyotype on invasive samples were excluded from the study group. Patients who underwent medical termination of pregnancy were not included. The primary outcome was neonatal, antenatal and composite. It included the occurrence of death, fetal death in utero, pulmonary bronchodysplasia, cord arterial pH at birth less than 7, an APGAR score at 5 minutes less than 7, ulcerative necrotizing enterocolitis, grade III or IV intraventricular haemorrhage, leucomalacia, retinopathy requiring treatment or secondary sepsis. Univariate analysis was performed and areas under the ROC curve for the various parameters of the computerized fetal heart rate analysis were calculated. Analyses were performed for the 24 to 31.6 weeks and 32 to 33.6 weeks subgroups. Multivariate analysis was performed using a logistic regression model.

**Results:** In univariate analysis, the only statistically discriminating parameters for the occurrence of the primary endpoint were found in the 24 to 31.6 weeks subgroup. These were VCT with AUROC at 0.773 ( $p = 0.007$ , 95% CI=[0.076 ;0.470]), high episodes with AUROC at 0.779 ( $p = 0.003$ , 95% CI[0.095 ;0.463]), low episodes with an AUROC at 0.733 ( $p = 0.012$ , 95% CI[0.050 ;0.415]), accelerations greater than 15 beats per minute with an AUROC at 0.859 ( $p < 0.001$ , 95% CI= [0.238 ;0.480]). In this same subgroup, the criteria of Redman and Dawes were statistically more often satisfied in children not presenting the primary endpoint (55.5% versus 19.6%,  $p = 0.016$ ). In multivariate analysis, the validation of the criteria of Redman and Dawes (OR=0.008[5.15.10<sup>-5</sup> ; 1.10], $p=0.05$ ) and high episodes (OR à 0.714[0.505; 1.008],  $p=0.05$ ) were predictive of the primary outcome. In the 32 to 33 WA and 6 days subgroup, none of the parameters of the computerized analysis of the fetal heart rate were statistically discriminating for the occurrence of the primary outcome.

**Conclusion:** computerized analysis of the fetal heart rate is efficient in predicting the occurrence of adverse neonatal and antenatal events in the group of early-onset severe vascular intrauterine growth restriction. Its use in an extraction decision seems fully justified.

**Keywords:** severe vascular intrauterine growth restriction, computerized analysis of fetal heart rate

## **REMERCIEMENTS**

Je remercie le président du jury :

Professeur Henri Marret, vous me faites l'honneur de présider ce jury, je sollicite votre expérience et vos compétences pour juger ce travail. Merci pour votre enseignement bienveillant, votre enthousiasme, votre disponibilité tout au long de mon internat et votre compagnonnage au bloc opératoire. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus sincère respect.

Je remercie les membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail :

Professeur Delphine Mitanchez, je vous suis très reconnaissant de vous compter parmi les membres du jury, je suis honoré de pouvoir bénéficier de vos compétences en Néonatalogie. Merci pour votre encadrement tout au long de la réalisation de ce travail.

Dr Jérôme Potin, je te remercie de l'honneur que tu me fais en acceptant de juger ce travail. Accepte ma profonde gratitude pour ton encadrement et ton compagnonnage en obstétrique, ta gentillesse, ta disponibilité et ton soutien tout au long de ces années.

Je remercie mon directeur de thèse :

Professeur Franck Perrotin, je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé en me confiant ce travail et de m'avoir guidé dans sa réalisation. Merci pour votre soutien, votre patience, votre enseignement et votre compagnonnage bienveillant durant tout mon internat.

Je remercie toutes les personnes qui ont contribué à ma formation :

Dr Carine Arlicot, merci pour ta gentillesse et ton enseignement en salle de naissance.

Dr Christelle Denis, tu resteras pour moi un exemple de rigueur et d'investissement auprès des patientes. Merci pour ton compagnonnage en obstétrique.

Dr Caroline Diguisto, merci pour ta gentillesse, tes conseils et ton enseignement universitaire durant tout mon internat.

Dr Caroline Brisson, merci pour ton soutien, ton compagnonnage en obstétrique et ton sens de l'humour.

Pr Lobna Ouldamer, merci pour votre encadrement dans mes travaux universitaires et au bloc opératoire.

Toute l'équipe médicale des services de Gynécologie et Obstétrique lors de mes passages : Iris, Thomas, Annie, Stéphanie, Caroline L, Marie, Laura.

Toute l'équipe du DAN : Xavier, Georges, Stéphanie.

Toutes l'équipe de Chinon : Julie, Lauranne, Mélanie.

Toutes l'équipe des sages-femmes du CHU de Tours.

Toutes les infirmières et AP du bloc opératoire, de la salle de naissance, des services et des urgences.

Tous mes co-internes : Marion, Roxanne, Camille, Joseph, Vanda, Julie, Judith, Claire, Charles, Adeline, Florane, Amaury, Floriane, Marine, Estelle, Myriame, Clémentine, Emmanuelle, Wiame, Jérôme, Caroline, Claudia.

Toute l'équipe du service de Chartres qui m'a mis le pied à l'étrier.

Toute l'équipe du CHR d'Orléans. Tout particulièrement Anna qui a guidé mes premiers pas en obstétrique et avec qui j'ai tissé des liens sincères : merci encore, pour ton soutien et tes conseils.

Toutes l'équipe du service de Chirurgie Digestive du CHRO.

Toutes l'équipe d'Urologie du CHRO.

Toutes l'équipe du service de Gynécologie-obstétrique de l'équipe du CHU A. Béclère qui m'a accueilli pendant un semestre.

Je remercie tous mes proches :

Mes parents qui m'ont supporté durant ces longues années d'études.

Paul, Marie, Anne-Solène, Marc et Lancelot pour leur soutien et nos liens à toutes épreuves.

Tous les membres de ma famille.

Tous les Géminis : la Pèdre, Cheu, Tony G. et Nono pour leur amitié indéfectible.

Tous mes amis de Lycée : les Pussycats et autres, ...

Tous mes amis de Fac : Julien, Dude, Marc, Ambre, Gus

Tous mes amis rencontrés pendant cet internat Tourangeau : Gégé, Hugo, Claire, Clément, Charlène, Thuy Tran, Adèle, les Sophie, Thomas, Faustine, Flo, Martin, PAD, Laura.

Alice, pour son amour, son soutien, sa patience et son attention inconditionnelle de tous les jours.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>14</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>15</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>17</b>
A. DEFINITION.....	17
B. FREQUENCE.....	17
C. FACTEURS DE RISQUE.....	18
D. PREDICTION.....	18
E. DIAGNOSTIC ANTENATAL.....	20
F. CONSEQUENCES POST-NATALES.....	21
G. PRISE EN CHARGE.....	22
H. L'ANALYSE INFORMATISEE DU RYTHME CARDIAQUE FŒTAL.....	26
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	27
<b>II. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>28</b>
A. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	28
B. CRITERES D'INCLUSION.....	28
C. CRITERES D'EXCLUSION.....	29
D. VARIABLES ET MESURES.....	29
E. STATISTIQUES.....	32
<b>III. RESULTATS.....</b>	<b>33</b>
A. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES.....	34
B. CARACTERISTIQUES OBSTETRIQUES.....	36
C. CARACTERISTIQUES NEONATALES.....	38
D. PARAMETRES DE L'ANALYSE INFORMATISEE DU RCF PAR LE SYSTEME OXFORD.....	40
1. <i>Analyse univariée pour le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours.....</i>	<i>40</i>
2. <i>Analyse pour le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours.....</i>	<i>41</i>
3. <i>Analyse dans le sous-groupe 24 à 33 SA et 6 jours.....</i>	<i>42</i>
E. PARAMETRES DOPPLERS.....	43
1. <i>Analyse dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours.....</i>	<i>43</i>
2. <i>Analyse dans le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours.....</i>	<i>44</i>
3. <i>Analyse dans le sous-groupe 24 à 33 SA et 6 jours.....</i>	<i>45</i>
F. ANALYSE MULTIVARIEE.....	46
1. <i>Sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours.....</i>	<i>46</i>
2. <i>Sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours.....</i>	<i>49</i>
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>50</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>53</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>54</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques démographiques de la population d'étude	35
Tableau 2. Caractéristiques obstétricales	37
Tableau 3. Caractéristiques néonatales précoces	38
Tableau 4. Caractéristiques néonatales tardives	39
Tableau 5. Analyse univariée des différents paramètres du cCTG sur la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)	40
Tableau 6. Analyse univariée des différents paramètres du cCTG sur la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)	41
Tableau 7. Analyse univariée des différents paramètres du cCTG sur la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 33 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)	42
Tableau 8. Analyse univariée des paramètres Dopplers pour la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)	43
Tableau 9. Analyse univariée des paramètres Dopplers pour la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)	44
Tableau 10. Analyse univariée des paramètres Dopplers pour la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 33 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)	45
Tableau 11. Régression logistique multivariée intégrant les meilleurs paramètres du cCTG en analyse univariée, l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours	46
Tableau 12. Régression logistique multivariée intégrant les paramètres du cCTG et Dopplers les plus significatifs en univarié ainsi que l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance	47
Tableau 13. Modèle de régression logistique multivarié n'intégrant que les paramètres les plus significatifs en analyse multivariée pour le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours	48
Tableau 14. Régression logistique multivariée des paramètres de surveillance fœtale anténatale les plus significatifs en analyse univariée intégrés avec l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance pour le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours	49
Tableau 15. Analyse multivariée intégrant les paramètres les plus significatifs en analyse multivariée pour le sous-groupe entre 32 et 33 SA et 6 jours	49

## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Diagramme de flux	33
Figure 2. Courbe ROC d'un modèle de régression logistique multivariée intégrant les meilleurs paramètres du cCTG en analyse univariée, l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours	47
Figure 3. Courbe ROC d'un modèle de régression logistique multivariée n'intégrant que les paramètres les plus significatifs en analyse multivariée pour le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours	48

## **ABREVIATIONS**

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

AG: Age Gestationnel

AUROC: Area Under ROC Curve

$\beta$ -hCG: fraction  $\beta$  de l'hormone Chorionique Gonadotrope

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours

CIM : Classification Internationale des Maladies

CFEF : Collège Français d'Échographie Fœtale

CNGOF : Collège National des Gynécologues-Obstétriciens

CRP : Rapport Cerebro-placentaire

cCTG: computerized Cardiotocography

DV : Ductus Venosus

ECUN : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante

EPF : Estimation du Poids Fœtal

GRIT: The Growth Restriction Intervention Trial

HIV : Hémorragie Intra Ventriculaire

HTA : Hypertension Artérielle

LA : Liquide Amniotique

IMC : Indice de Masse Corporelle

IC : Intervalle de Confiance

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

INTERGROWTH-21 st : The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century

IP : Indice de Pulsatilité

IP-DV : Indice de Pulsatilité du Ductus Venosus

IPC : Indice de Pulsatilité de l'Artère Cérébrale Moyenne

IPO : Indice de Pulsatilité de l'artère Ombilicale

IR : Indice de Résistance

IR-DV : Indice de Résistance du Ductus Venosus  
IRO : Indice de Résistance de l'artère Ombilicale  
IRC : Indice de Résistance de l'artère Cérébrale moyenne  
LF : Longueur Fémorale  
MFIU : Mort Foétale In Utéro  
OR : Odds-Ratio  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PA : Périmètre Abdominal  
PAPP-A: Pregnancy associated Plasma Protein A  
PC: Périmètre Céphalique  
PEA : Potentiels Évoqués Auditifs  
PGC : Plus Grande Citerne  
PIGF: Placental Growth Factor  
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information  
PMA : Procréation Médicalement Assistée  
RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin  
RCF : Rythme cardiaque Foetal  
ROC: Receiver Operating Characteristic  
SA : Semaines d'Aménorrhées  
SAPL : Syndrome des Anti-Phospholipides  
sFlt1: soluble receptor of the Vascular Endothelial Growth Factor  
TRUFFLE: The Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe  
VCT : Variabilité à Court Terme  
VNI : Ventilation Non Invasive  
EI : Écart interquartile

# **I. INTRODUCTION**

## **A. Définition**

La notion de RCIU est assez difficile à définir. Dans la littérature, elle varie beaucoup selon les auteurs. D'une manière générale, dans cette condition, le fœtus n'atteint pas son potentiel de croissance génétiquement déterminé au cours de la vie intra-utérine. Ainsi, elle est souvent définie par un écart statistique de la taille du fœtus par rapport à une courbe de référence. A titre d'exemple, l'OMS considère comme RCIU les fœtus dont le poids est inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile alors que, pour l'ACOG, le seuil fixé est au 10<sup>ème</sup> percentile (1). En France, le CNGOF a pris la position de le définir par un poids (estimation pondérale in utero ou poids de naissance) inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale (au moins 2 mesures à trois semaines d'intervalle) (2). Certains auteurs estiment que la majeure partie des cas de RCIU sont liés à une insuffisance d'apport, de nutriments et d'oxygène au fœtus à travers le placenta (3), c'est-à-dire à une cause vasculaire ou placentaire. Ainsi, en cas de pré éclampsie maternelle ou d'HTA gravidique, du fait d'une fonction placentaire altérée, le poids de naissance diminue de 12% lorsque la pathologie est grave et de 23 % lorsqu'elle est précoce (4).

## **B. Fréquence**

Dans le monde, les RCIU représentent environ 5 à 10% des grossesses (5). Il existe de forte disparité en fonction des pays, des populations et des ethnies. Ainsi, dans les pays en voie de développement, les RCIU représentent 23% des naissances (6). Les incidences les plus élevées se retrouvent en Asie centrale et du sud (33%) (7). En France, les données de l'enquête périnatale de 2016 montrent qu'un retard de croissance a été suspecté chez 5,4% des nouveaux nés. Par ailleurs, on estime que 25 à 30% des RCIU sont d'origine vasculaire (4).

## C. Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risques reconnus de RCIU d'origine vasculaire sont : l'âge maternel (inférieur à 16 ans ou supérieur à 35 ans) (8), le tabac (9), la primiparité ou la grande multiparité, l'hypertension artérielle essentielle, la pré-éclampsie, l'hypertension artérielle gravidique (10), la consommation d'alcool (11), l'ethnie (12), un bas niveau socio-économique (13), les thrombophilies (10), certaines maladies auto-immunes comme le SAPL ou le lupus (14), le diabète (15,16), un IMC maternel élevé ou au contraire bas (17), l'intervalle avec la grossesse précédente (18), la PMA (19), certaines pathologies maternelles comme les néphropathies (20), un défaut de placentation (21), la consommation de certaines drogues (22) et un antécédent personnel de RCIU ou de pathologie vasculaire maternelle gravidique (23).

## D. Prédiction

Bien que le RCIU soit l'une des plus importantes pathologies obstétricales, il est très difficile de le dépister avec des taux très faibles allant de 12 à 47% et un taux de faux positifs de 10% (24).

L'un des premiers marqueurs échographiques étudiés pour prédire sa survenue est le Doppler utérin. Dans une méta-analyse, Velauthar et al (25), en utilisant comme critère un IP ou un IR supérieur au 90<sup>ème</sup> percentile et la présence d'un notch uni ou bilatéral, retrouvaient un taux de dépistage de 15,4% au premier trimestre. Pour les RCIU de début précoce, ce taux était plus élevé, avec une sensibilité de 39,2%. Martin et al ont évalué le doppler utérin entre 11 et 14 SA pour la prédiction de la pré-éclampsie et du RCIU. En utilisant comme paramètre un IP supérieur à 2,35 (95<sup>ème</sup> percentile), ils retrouvaient une sensibilité de 11,7% pour la prédiction de RCIU. La sensibilité du doppler utérin pour détecter les RCIU nécessitant une extraction avant 32 SA était de 27,8% (26). Au deuxième trimestre de la grossesse, un IP supérieur au 95<sup>ème</sup> percentile est efficace pour identifier un risque d'insuffisance placentaire, de pré-éclampsie ou de RCIU (27).

Plusieurs études ont évalué les marqueurs biochimiques dans les RCIU. Zamarian et al ont comparé les marqueurs biochimiques entre les RCIU et des fœtus de poids normaux entre 24 et 40 SA. Les RCIU présentaient un taux de sFlt-1 plus élevé ainsi que des taux plus bas de PAPP-A et d'Angiopoïétine 2. Cignini et al (28) ont analysé les taux sériques maternels de PAPP-A et de  $\beta$ -hCG chez 3332 femmes enceintes au cours du premier trimestre. Ils ont observé qu'un faible taux de PAPP-A et une valeur élevée de  $\beta$ -hCG libre sont associés aux RCIU. Une étude récente a démontré que l'ajout de facteurs angiogéniques aux algorithmes de prédiction des RCIU augmentait la sensibilité de détection à 67% (29). Un modèle a été créé pour la prédiction des RCIU basé sur les caractéristiques maternelles, la pression artérielle moyenne, la mesure de la clarté nucale, la  $\beta$ -hCG, la PAPP-A, le PIGF, la protéine placentaire 13, la métalloprotéase et désintégrine 12 et l'IP des artères utérines entre 11 et 13 SA. Ce modèle a atteint un taux de détection de 73%, avec un taux de faux positifs de 10% pour les RCIU avant 37 SA (24).

Le volume placentaire tridimensionnel au premier trimestre a également été étudié pour la prédiction des RCIU. Une revue systématique de la littérature par Farina et al (30) a inclus 12 études sur le volume placentaire entre 11 et 14 SA. Les auteurs ont conclu que le volume placentaire, en tant que marqueur unique, a des taux de prédiction très faibles (taux de détection de 24,7% avec 10% de faux positifs) mais il peut être plus efficace si on l'intègre dans une méthode de dépistage à variables multiples.

Le dépistage peut également être effectué au deuxième trimestre. Une étude portant sur les caractéristiques maternelles (âge, IMC et origine ethnique), la biométrie fœtale et l'IP des artères utérines entre 19 et 24 SA a montré que tous les marqueurs combinés avaient un taux de détection de 40, 66 et 89% pour les RCIU à terme, prématurés et prématurés précocement, respectivement, avec un taux de faux positifs de 10% (31).

## E. Diagnostic anténatal

En France, la performance du diagnostic anténatal des RCIU est faible. Une étude conduite en 2010 sur 14000 grossesses a montré que seulement 21% des enfants nés avec un faible poids avaient été suspectés pendant la grossesse. De plus, la moitié des enfants suspectés d'avoir un RCIU pendant la grossesse avaient un poids normal à la naissance (supérieur au 10<sup>ème</sup> percentile) (32).

Actuellement, pour le diagnostic du RCIU en anténatal, on dispose de plusieurs outils. Tout d'abord, la présence de facteurs de risque à l'interrogatoire doit faire suspecter cette pathologie. Au niveau clinique, la mesure de la hauteur utérine, du périmètre ombilical ou la prise de poids pendant la grossesse semblent avoir une faible performance pour le dépistage du RCIU pendant la grossesse (33,34).

L'échographie, avec l'estimation du poids fœtal, reste un examen de référence. La formule qui semble la plus fiable est celle de Hadlock à 3 paramètres (35). Il est nécessaire, pour que la détermination de l'EPF soit optimale, de disposer d'une datation de la grossesse précise sur une mesure de la LCC au premier trimestre entre 45 et 84 mm selon la courbe de Robinson (36). Il existe, depuis plusieurs années, une polémique sur l'utilisation des courbes d'estimation du poids fœtal. Faut-il utiliser des courbes généralisées (37) ou des courbes ajustées sur la taille, le poids maternel, la parité et sexe fœtal (38,39)? Depuis 2013, le CNGOF recommande, avec un niveau de preuve faible, de réserver l'utilisation des courbes ajustées au diagnostic et de conserver une courbe généralisée dans le cadre du dépistage. Enfin, le consortium INTERGROWTH-21 st, rassemblant des données recueillies dans une population de 60 000 femmes sur huit sites implantés sur les cinq continents, a construit une nouvelle courbe d'EPF. Ce projet part du postulat que, quelle que soit l'ethnie et le pays, tous les fœtus ont le même potentiel de croissance dans des conditions nutritionnelles, environnementales et de santé adéquates (40). Le CFEF a récemment préconisé l'utilisation de cette nouvelle courbe prescriptive en dépistage.

La mesure des Dopplers utérins et fœtaux, reflets indirects de la fonction placentaire, est un moyen diagnostique reconnu des RCIU vasculaires. L'élévation de l'IP ainsi que la présence de notch au niveau des Dopplers utérins sont des signes de dysfonction placentaire. La

probabilité d'une cause placentaire est d'autant plus grande que les anomalies sont marquées et bilatérales (41). Un consensus récent considère qu'un IP utérin supérieur au 95<sup>ème</sup> percentile et un poids ou un périmètre abdominal inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile suffisent pour poser le diagnostic de RCIU. Sur le plan fœtal, l'insuffisance placentaire se traduit par une diminution du flux diastolique des artères ombilicales (42,43). Cette anomalie apparaît lorsque plus de 30% de la vascularisation choriale est endommagée. La disparition complète du flux diastolique survient généralement à des dommages supérieurs à 60% (44,45). Le fœtus adapte son hémodynamique en cas d'insuffisance placentaire. Ainsi, il est observé une redistribution du débit cardiaque vers les organes nobles (cœur, cerveau). Cela va avoir, pour conséquence une vasodilatation cérébrale qui va se traduire par une diminution des résistances dans l'ACM et une augmentation du rapport entre les Dopplers cérébraux et ombilicaux (46). Lors de ce processus d'adaptation, le Ductus Venosus (DV) va jouer un rôle important en redirigeant une quantité importante de sang du foie fœtal vers le cœur, assurant ainsi plus de flux sanguin vers le cœur et le cerveau (47). Le spectre Doppler du DV possède trois composantes. Les deux premières sont antérogrades et traduisent les débits importants au cours de la systole (onde S) et de la diastole (onde D) ventriculaire. La troisième est, elle aussi, antérograde et traduit un débit sanguin moins important au cours de la contraction atriale (onde A). Au cours du phénomène d'adaptation hémodynamique, le flux sanguin devient plus pulsatile dans le DV. Son IP augmente et l'onde A se creuse puis s'inverse.

## **F. Conséquences post-natales**

Les RCIU présentent un risque plus élevé de mortalité périnatale et néonatale par rapport aux nouveau-nés de poids normal pour l'âge gestationnel (48,49). Le risque d'asphyxie périnatale est plus grand du fait de l'hypoxie fœtale chronique (50). On note aussi un risque élevé de développer une HTAP (51), des intolérances alimentaires, une entérocolite ulcéro-nécrosante (52), une hypothermie (53), une hypoglycémie (54), une polycythémie, des sepsis secondaires (55) et une insuffisance rénale (56). A long terme, ces enfants présentent des troubles staturo-pondéraux (57), des anomalies neurodéveloppementales (déficit moteur, bas QI, retards des acquisitions, déficits sensitifs, faible performance scolaire) (58), un syndrome

métabolique, une HTA, une dyslipidémie, une obésité, un diabète de type II (59), des troubles endocriniens tels que le syndrome des ovaires polykystiques et un hypopituitarisme, une infertilité (60,61) et des anomalies du métabolisme osseux avec une prédisposition à l'ostéoporose (62).

## **G. Prise en charge**

Tout l'enjeu de la prise en charge d'un fœtus RCIU réside dans les moyens pour le monitorer et les critères utilisés pour la décision d'une extraction. Cette décision est prise sur un faisceau d'arguments. Elle doit prendre en compte la balance bénéfique/risque entre la prolongation de la grossesse et les risques de mort fœtale in utero, de lésions cérébrales irréversibles ainsi que les conséquences de la prématurité induite. Aujourd'hui, on bénéficie de plusieurs moyens pour surveiller un fœtus suspect d'être atteint de RCIU vasculaire.

Le premier est l'analyse du rythme cardiaque fœtal conventionnel. Elle est la plus utilisée car elle a une forte valeur prédictive négative. Lorsque le rythme est normal, le risque de survenue d'une MFIU dans la semaine suivante est de 5% (63). Son principal inconvénient est le caractère très opérateur dépendant de son interprétation. La concordance entre experts est d'environ 60% (64,65). Plusieurs études se sont intéressées à l'utilisation du RCF dans des populations à risque mais peu de manière spécifique au cas des RCIU. Ces populations concernaient des femmes enceintes avec un diabète, une pré-éclampsie, un RCIU ou une diminution des mouvements actifs fœtaux. Des études observationnelles ont montré une corrélation entre des RCF pathologiques et des issues périnatales défavorables (65). Une méta-analyse de la Cochrane Database a étudiée le RCF pour l'évaluation fœtale (66) en dehors du travail dans une population à risque (diabète, grossesse prolongée...). Elle regroupait quatre essais randomisés comparant un groupe de femmes avec un RCF conventionnel versus un groupe de femmes sans RCF (1636 patientes). La mortalité périnatale était augmentée dans le groupe sans RCF mais pas de manière significative (RR à 2,05 [0,95 ; 4,42]). Il n'était pas retrouvé de différence sur le taux de césarienne (RR à 1,06 [0,88 ; 1,28]) ni le nombre de scores d'APGAR inférieurs à 7

à 5 minutes (RR à 0,83 [0,37—1,88]). Dans cette méta-analyse, il n'est pas démontré de bénéfice au RCF dans la surveillance des grossesses à risque. Cependant, il y a une tendance nette vers une diminution de la mortalité périnatale dans le groupe RCF. Cette méta-analyse possède une puissance insuffisante pour infirmer le bénéfice du RCF sur la mortalité périnatale.

L'analyse informatisée du RCF, et notamment le système Oxford (cCTG) mis au point par Redman et Dawes, est aussi un des autres éléments permettant le monitoring des RCIU.

De plus, la mesure de la quantité de liquide amniotique (LA) est utilisée en pratique quotidienne. Elle est évaluée de manière indirecte par échographie. Plusieurs méthodes sont utilisées. La première est subjective. Les échographistes expérimentés peuvent décrire la quantité de LA comme moyenne, en dessous de la moyenne ou au-dessus de la moyenne. La méthode de Chamberlain et al permet de mesurer la profondeur (diamètre vertical) de la plus grande citerne (PGC). Une PGC inférieure à 1 cm définit un oligoamnios sévère, une PGC comprise entre 1 et 2 cm définit un oligoamnios modéré, une PGC entre 2 et 8 cm est normale, une PGC supérieure à 8 cm définit un hydramnios (67). La méthode de Phelan et al divise l'utérus en quatre quadrants à partir de deux droites perpendiculaires au niveau de l'ombilic. Les quatre hauteurs verticales des poches de liquide les plus profondes sont mesurées et additionnées pour calculer l'index amniotique (IA). Cinq groupes sont ainsi définis. On distingue l'oligoamnios avec un IA inférieur à 5 cm, un liquide peu abondant avec un IA entre 5 et 8 cm, un liquide normal avec un IA compris entre 8 et 18 cm, un excès de liquide avec un IA entre 18 et 25 cm et un hydramnios avec un IA supérieur à 25 cm (68). Il a été démontré par des études longitudinales que la quantité de LA diminue progressivement en cas de RCIU. Le mécanisme proposé est la diminution de la production d'urine fœtale due à l'hypoxie induite par la redistribution du flux sanguin vers les organes vitaux, au détriment des autres (69). Cependant, le lien entre oligoamnios et mauvais état néonatal n'est pas certain. Une méta-analyse regroupant 18 essais randomisés a montré une association entre un IA inférieur à 5 et un score d'APGAR bas à 5 minutes mais les essais inclus concernaient essentiellement des termes dépassés et non pas des RCIU (70). De plus, il n'était pas retrouvé de lien entre oligoamnios et acidose néonatale.

En plus des paramètres anthropométriques, l'échographie permet d'évaluer la vitalité fœtale avec les profils biophysiques du fœtus. Le plus utilisé est le score de Manning qui inclut l'évaluation des mouvements fœtaux, du tonus musculaire, de la respiration fœtale et de la quantité de LA à l'analyse visuelle du RCF (71). La fréquence cardiaque est le premier paramètre à se détériorer, suivie des mouvements respiratoires, des mouvements corporels et du tonus.

Enfin, les Dopplers sont des paramètres clés pour la surveillance des RCIU. L'association entre une diastole ombilicale nulle et l'acidose ou l'hypoxie est bien connue. Ainsi, Nicolaïdes retrouvait 80% d'hypoxie et 46% d'acidose dans sa série (72). Yoon a aussi montré que le Doppler ombilical est un meilleur prédicteur d'acidose et d'hypoxie fœtale que le score biophysique (73). Les fœtus présentant un reverse flow ombilical semblent avoir un pronostic encore plus grave avec une mortalité périnatale aux environs de 50 %. Plusieurs études retrouvent une bonne valeur prédictive des indices cérébro-placentaires (CPR) pour les RCIU avant 34 SA sur la survenue de complications périnatales (46). Enfin, Carvalho et al ont analysé 47 grossesses avec insuffisance placentaire (74). Un IP seuil au niveau du DV de 0.76 était statistiquement corrélé avec une acidose néonatale. D'une manière générale, on considère qu'il existe un risque accru d'hypoxie lorsque l'IP du DV est supérieur au 95<sup>ème</sup> percentile (75).

Pour ce qui est du moment opportun pour réaliser une extraction, l'essai randomisé GRIT a été mené pour répondre à cette question dans une population de RCIU après une évaluation par le Doppler ombilical et d'autres examens de surveillance fœtale. L'hypothèse initiale des investigateurs était, qu'en cas de doute sur une hypoxie fœtale, il semblait préférable d'extraire le fœtus rapidement plutôt que d'attendre. Lorsque l'équipe obstétricale se posait la question d'une extraction fœtale mais avait un doute quant à sa réalisation, la patiente était incluse dans l'essai. Si l'équipe pensait qu'il était préférable d'attendre ou au contraire qu'il fallait faire une césarienne, la patiente n'était pas incluse dans l'étude. Les patientes étaient tirées au sort et attribuée à un groupe extraction immédiate dès la cure de corticoïdes réalisée et un groupe extraction différée avec surveillance jusqu'à aggravation de la pathologie fœtale. 548 femmes ayant accouché dans 69 hôpitaux de 13 pays européens et présentant un RCIU avec un Doppler ombilical entre 24 et 34 SA ont été incluses. Le critère de jugement principal était le décès ou un

retard psychomoteur à 2 ans. Les anomalies du Doppler ombilical étaient constituées par, dans les deux groupes, un tiers de reverse flow et un tiers de diastole nulle. Le délai moyen d'extraction était de 0,9 jours dans le groupe extraction immédiate et de 4,9 jours dans celui de l'extraction différée. La mortalité périnatale était comparable dans les deux groupes (12% dans le groupe extraction immédiate contre 11% dans le groupe expectative,  $p < 0,05$ ) (76). Cependant, La répartition des résultats pour les décès périnataux différait entre les deux groupes. Dans le groupe extraction différée, il y avait plus de décès in utero (9 contre 2) mais moins de décès néonataux (12 contre 23). Le nombre de décès postnataux était comparable. La constatation la plus intéressante de cet essai concernait le devenir des enfants à 2 ans (77). Quand on considère toutes les patientes incluses, il n'y a pas de différences entre les 2 groupes. Si l'on considère le sous-groupe le plus à risque, celui des 24 à 30 SA, le nombre d'enfants survivants avec un handicap était plus de deux fois plus fréquent dans le groupe extraction immédiate (13% contre 5%). De plus, il y avait 10% de déficits neurologiques dans le groupe extraction immédiate versus 0% dans le groupe extraction différée. Cependant, aucune de ces différences n'étaient significatives. Ces résultats ont donc fait remarquer l'importance du poids de la prématurité dans le devenir postnatal et ont conforté les obstétriciens à poursuivre une attitude expectative en cas de RCIU sans signes d'asphyxie in utero. Enfin, un autre essai randomisé, TRUFFLE, s'est aussi intéressé à cette problématique dans une population de RCIU précoce entre 26 et 32 SA. Il était constitué par trois bras de randomisation : extraction en cas de modification précoce du Doppler du DV (IP > 95<sup>ème</sup> percentile), extraction en cas de modifications tardives du Doppler du DV (onde au niveau ou sous la ligne de base) et extraction en cas de VCT réduite (<3,5 ms avant 29 SA et <4,0 ms après 29 SA). De plus, dans les trois bras, une extraction était réalisée en cas de décélérations spontanées et persistantes ou si la VCT était inférieure à 2.6 ms entre 26 et 28 SA et 6 jours et inférieure à 3 ms entre 29 et 31 SA et 6 jours. Dans les deux bras utilisant le DV, le protocole recommandait une extraction en cas de reverse flow avant 30 SA ou de diastole nulle ombilicale après 32 SA. Dans l'ensemble, l'étude TRUFFLE a démontré qu'une extraction décidée sur la présence de modification tardive du Doppler du DV en conjonction avec les critères du filet de sécurité du cCTG améliorait les résultats neurodéveloppementaux à long terme (2 ans) chez les nouveau-nés survivants. Bien que les données de l'étude TRUFFLE aient montré des résultats meilleurs que prévu en termes de survie infantile sans

altération neurologique (82% des enfants), l'âge gestationnel à l'entrée dans l'étude et à l'accouchement ainsi que le poids à la naissance étaient fortement associés à des issues défavorables (78).

## **H. L'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal**

Contrairement au RCF conventionnel, l'analyse informatisée du RCF est objective et reproductible (79,80). Différents systèmes existent et un seul permet l'analyse de la variabilité à court terme. C'est le système Oxford (cCTG) mis au point par Redman et Dawes (81). Le tracé et les paramètres sont affichés après dix minutes d'enregistrement. Il est proposé d'interrompre l'enregistrement lorsque certains critères sont réunis (82). Le message « critères de Redman et Dawes satisfaits » est affiché et l'enregistrement peut être interrompu. Une impression papier est enfin lancée. L'un des autres intérêts du système est une durée d'enregistrement plus courte que pour un RCF conventionnel (10 minutes) si le tracé est satisfaisant. Généralement, elle est en moyenne de 16 minutes (83). Les paramètres analysés sont la variabilité à long terme, la variabilité à court terme (en millisecondes), le rythme cardiaque fœtal de base (en battements par minute), le nombre d'accélération supérieures à 10 bpm, le nombre d'accélération supérieures à 15 bpm, les épisodes de haute variabilité (en secondes), les épisodes de basse variabilité (en secondes), le nombre de décélérations supérieures à 20 bpm, les pointes de contractions, le taux de perte de signal, le nombre de mouvements par heure du fœtus. Sur plus de 50 000 tracés, Redman et Dawes ont établi les critères de normalité suivants : présence d'un épisode de variabilité, absence de décélération, rythme de base compris entre 116 et 160 bpm, présence d'au moins un mouvement fœtal ou de trois accélérations, absence de rythme sinusoïdal, VCT supérieure à 3 ms, absence de signal perdu ou de décélération en fin de tracé. La VCT est le paramètre du cCTG qui a été le plus étudié dans la littérature. Il est reconnu qu'elle est associée à l'état acido-basique du fœtus, au risque de MFIU et de décès postnatal (84,85). Ainsi, une VCT inférieure à 3 ms dans les 24 heures précédant l'accouchement est associée à un nombre important de fœtus en acidose métabolique (54% versus 10,5%,  $p < 0,001$ ) et de mortalité néonatale (8,3% versus 0,5%,  $p < 0,001$ ).

## **I. Objectifs de l'étude**

Dans la littérature, la VCT est le paramètre du cCTG le plus étudié dans le contexte des RCIU vasculaires précoces et l'on trouve peu de publications sur ses autres paramètres.

L'objet de ce travail est d'évaluer tous les paramètres du cCTG pour prédire la survenue d'un critère composite d'issues défavorables néonatales et anténatales dans une cohorte de RCIU vasculaires sévères et précoces.

## **II. MATERIEL ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, observationnelle et diagnostique, menée au CHRU de Tours entre le 01/01/2013 et le 31/12/2018.

### **A. Critère de jugement principal**

C'est un critère composite d'issues défavorables néonatales et anténatales :

- Survenue d'un décès ou d'une MFIU
- Survenue d'une bronchodysplasie pulmonaire définie par une nécessité d'oxygénothérapie pendant plus de 28 jours ou après 36 SA,
- Ph artériel au cordon à la naissance inférieur à 7
- Score d'APGAR inférieur à 7 à cinq minutes de la naissance
- Survenue d'une entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) ayant nécessité un traitement chirurgical ou avec une pneumatose pariétale prouvée radiologiquement
- Survenue d'une hémorragie intraventriculaire de grade III définie par une dilatation ventriculaire ou de grade IV définie par une hémorragie dans le parenchyme cérébral
- Survenue d'une leucomalacie périventriculaire définie par des lésions ischémiques kystiques de la substance blanche périventriculaire
- Survenue d'une rétinopathie ayant nécessité un traitement chirurgical
- Survenue d'un sepsis secondaire

### **B. Critères d'inclusion**

Toutes les patientes enceintes d'un fœtus singleton entre 24 et 33 SA et 6 jours, avec une estimation du poids foetal inférieure au 10<sup>ème</sup> percentile et des anomalies Dopplers ont été incluses à partir d'une recherche dans le registre PMSI du CHRU de Tours.

## **C. Critères d'exclusion**

Les grossesses multiples ou avec un bilan infectieux positif, des anomalies morphologiques échographiques ou un caryotype anormal sur prélèvements invasifs ont été exclues du recueil. Les patientes qui ont bénéficié d'une interruption médicale de grossesse n'ont pas été incluses.

## **D. Variables et mesures**

La liste exhaustive des patientes a été obtenue grâce aux codes CIM Z364, P059, 0365, P050, P051, P05, P072, P073, P070, P071, 0800, 0801, 0820, 0821, 060, Z370 recherchés dans le registre PMSI du CHRU de Tours. Les variables étudiées des patientes et des nouveau-nés ont été recueillies manuellement à partir des dossiers cliniques et regroupées dans une base de données anonyme secondairement. Pour chaque patiente, les variables suivantes ont été recueillies :

- Les critères intrinsèques à la patiente :
  - La date de naissance
  - La parité
  - La gestité
  - L'ethnie
  - La consommation de tabac
  - La consommation d'alcool
  - Les antécédents personnels de: diabète, hypertension artérielle, pathologie rénale, pré-éclampsie et de RCIU, thrombophilie et auto-immunité
  - L'IMC (index de masse corporelle qui correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m<sup>2</sup>)
- Les données obstétricales :
  - La date du début de grossesse
  - La date au diagnostic

- La date d'hospitalisation
- Le caractère spontané de la grossesse ou obtenu par PMA
- Le sexe fœtal
- Un traitement par antiagrégants plaquettaires pendant la grossesse
- Les dernières mesures du périmètre crânien (PC), du périmètre abdominal (PA) et de la longueur fémorale (LF) fœtale
- Les dernières mesures des Dopplers fœtaux : indice de pulsatilité (IPO) et de résistance ombilical (IRO), indice de pulsatilité (IPC) et de résistance (IRC) de l'artère cérébrale moyenne, indice de pulsatilité (IP-DV) et de résistance (IR-DV) au niveau du DV, la présence d'un reverse flow et d'une diastole nulle ombilicale, la présence d'une onde A au niveau du DV
- Les valeurs des paramètres du cCTG des dernières 48h avant l'accouchement
- La présence d'une pré-éclampsie
- La présence d'une HTA gravidique
- La présence d'un diabète gestationnel
- La valeur du dosage du rapport protéinurie/créatininurie (en grammes par grammes)
- La protéinurie des 24h (en grammes)
- La valeur du dosage du rapport sFLt1/PlGF sanguin
- La modalité d'accouchement (césarienne ou accouchement par voie basse)
- Le critère d'extraction (fœtal, maternel, materno-fœtal)
- Le moment de l'extraction (garde ou journée)
- Le type de décision d'extraction (collégiale ou individuelle)
- Le profil du décisionnaire (gynécologue ou obstétricien)
- Le grade du décisionnaire (jeune sénior ou sénior)
- La réalisation d'une corticothérapie anténatale
- Un traitement antihypertenseur
- Un traitement par sulfate de magnésium
- La survenue d'une MFIU
- Le poids du placenta et la présence de signes de malperfusion maternelle sur le placenta

- Les données néonatales :
  - La date de naissance
  - Les paramètres de croissance à la naissance : taille, périmètre crânien (PC)
  - La survenue d'une naissance vivante
  - La survenue d'un décès néonatal
  - La valeur des gaz du sang artériels au cordon à la naissance : pH et lactates (en mmol/L)
  - Le score d'APGAR à 5 minutes
  - La réalisation d'un traitement par surfactant
  - Les date d'intubation et d'extubation si elle a eu lieu
  - Les dates de début et de fin d'une ventilation non invasive (VNI) si elle a eu lieu
  - Les dates de début et de fin d'une oxygénothérapie si elle a eu lieu
  - La présence d'une dysplasie broncho-pulmonaire
  - La présence d'une hémorragie intraventriculaire (HIV) de grade III et IV
  - La présence d'une leucomalacie
  - La présence d'un sepsis secondaire
  - La présence d'une maladie des membranes hyalines (MMH)
  - La présence d'une entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) ayant nécessité un traitement chirurgical ou avec une pneumatose pariétale prouvée radiologiquement
  - Une anomalie des potentiels évoqués auditifs (PEA)
  - La date d'acquisition d'une alimentation orale supérieure à 150 mL/Kg/jour
  - Le nombre de transfusion
  - Les paramètres de croissance à 36 et à 40 SA : périmètre céphalique (PC), taille, poids
  - La date de fin d'hospitalisation

## **E. Statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées avec l'aide du logiciel XLSTAT (version 2021.2, Adinsoft). Les caractéristiques démographiques et cliniques sont résumées par des variables quantitatives et des variables qualitatives. La normalité des variables quantitatives a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk. Les variables quantitatives ont été décrites par le calcul de la moyenne et de l'écart-type lorsqu'elles suivaient une loi normale ou par le calcul de la médiane et de l'écart interquartile (EI) lorsqu'elles ne suivaient pas une loi normale. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs valeurs absolues et par des pourcentages. Les variables qualitatives ont été comparées par un test du Chi<sup>2</sup> ou un test exact de Fisher. Les variables quantitatives ont été comparées par un test t de Student lorsqu'elles suivaient une loi normale ou par un test de Mann-Whitney lorsqu'elles ne suivaient pas une loi normale. Pour l'évaluation de la performance diagnostique des paramètres du cCTG et des paramètres Dopplers, une première analyse univariée a été réalisée. Des courbes ROC ont été tracées et les aires sous la courbe ROC (AUROC) ont été calculées. Des analyses ont été réalisées pour les sous-groupes 24 à 31 SA et 6 jours et 32 à 33 SA et 6 jours. Des analyses multivariées ont ensuite été réalisées selon la méthode de la régression logistique. Une valeur de p inférieure ou égale à 5% a été retenue comme seuil significatif statistique.

### III. RESULTATS

Entre le 01/01/2013 et le 31/12/2018, 89 patientes ont finalement été incluses dans l'étude. Le diagramme de flux est représenté dans la figure 1. 58 patientes ont donné naissance à un enfant présentant le critère de jugement principal et 31 patientes appartenaient au groupe ne présentant pas le critère de jugement principal.

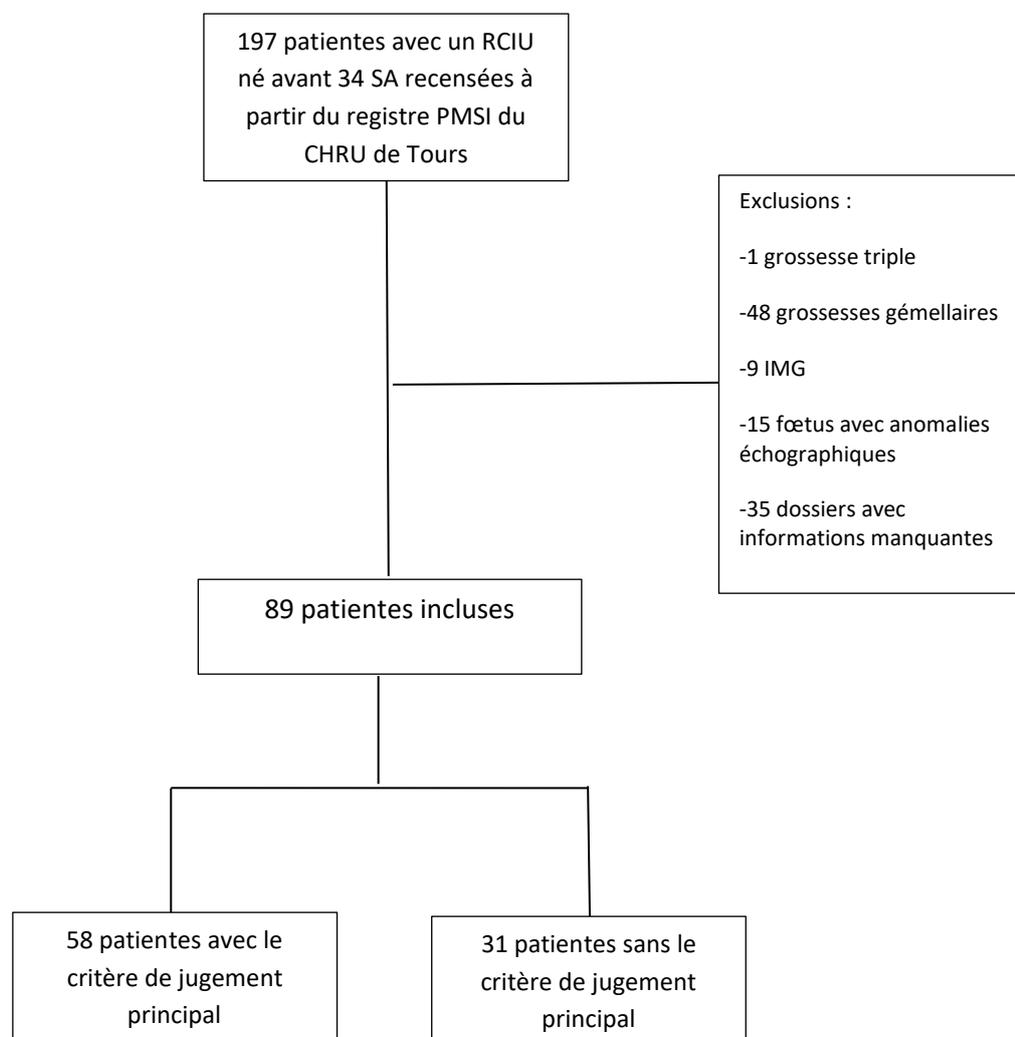


Figure 1. Diagramme de flux

## A. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques de la population d'étude sont regroupées dans le tableau 1. Il n'était retrouvé aucune différence statistiquement significative entre la population présentant le critère de jugement principal et le groupe sans le critère de jugement principal. L'âge médian était de 29 ans. La plupart des patientes étaient d'origine française et une faible proportion originaire d'Afrique du nord. 1/3 des patientes présentaient un antécédent de tabagisme actif. Un très faible nombre de patientes présentait une intoxication éthylique. 3.4% des patientes souffraient d'un diabète préexistant à la grossesse. 12.3% des patientes présentaient une HTA préexistante à la grossesse. Il était retrouvé une pathologie rénale chez 4.5% de la population générale d'étude. La gestité médiane était de 2. Il s'agissait essentiellement de patientes primipares. L'IMC médian était de 25.3. 20.2% des patientes avaient un antécédent de pré-éclampsie ou de RCIU. Aucune patiente n'était atteinte de pathologie auto-immune et seulement 1.12 % de la population d'étude présentait un antécédent personnel de thrombophilie. Enfin, la grossesse avait été obtenue au terme d'un parcours de PMA chez 4.5% de ces femmes et 12.4% ont bénéficié d'un traitement par antiagrégants plaquettaires au cours de la grossesse.

	Population globale (n=89)	Issues défavorables périnatales (n=58)	Issues favorables perinatales (n=31)	p
<b>Age</b> médiane (EI)	29,6(6.1)	30.1(6.2)	28.6(6)	0,28
<b>Ethnie</b> médiane (EI)				0.11
France	70(78.6)	47(81)	23(74.2)	
Europe du nord	0(0)	0(0)	0(0)	
Afrique du nord	5(5.7)	1(1,8)	4(12,9)	
Asie Mineure	1(1.1)	0(0)	1(3.2)	
DOM-TOM	1(1.1)	0(0)	1(3.2)	
Europe du sud	4(4.5)	2(3.4)	2(6.5)	
Afrique du nord	7(7.9)	7(12)	0(0)	
Asie	1(1.1)	1(1.8)	0(0)	
<b>Tabac (%)</b>	27(30.33)	17(29.3)	10(32.3)	0.81
<b>Alcool (%)</b>	2(2.3)	2(3.44)	0(0)	0.54
<b>Diabète préexistant à la grossesse (%)</b>	3(3.4)	2(3.4)	1(3.2)	1
<b>HTA préexistante à la grossesse (%)</b>	11(12.3)	5(8.62)	6(19.3)	0.18
<b>Pathologie rénale (%)</b>	4(4.5)	3(5.2)	1(3.2)	1
<b>Gestité médiane (EI)</b>	2(3-1)	2(1-3.5)	2(1-3)	0.99
<b>Parité médiane (EI)</b>	0(1-0)	0(1-0)	0(1-0)	0,49
<b>IMC médiane (EI)</b>	25.3(30-20.7)	26(30.4-21.1)	24.1(28.6-8.4)	0.26
<b>Antécédent de pré-éclampsie ou de RCIU (%)</b>	18(20.2)	9(15.5)	9(29)	0.17
<b>PMA (%)</b>	4(4.5)	2(3.4)	2(6.4)	0,61
<b>Traitement par antiagrégants Plaquettaires (%)</b>	11(12.4)	6(10.34)	5(16.1)	0.5
<b>Thrombophilie (%)</b>	1(1.12)	0(0)	1(3.2)	0.34
<b>Auto-immunité (%)</b>	0(0)	0(0)	0(0)	1

Tableau 1. Caractéristiques démographiques de la population d'étude

## B. Caractéristiques obstétricales

Les caractéristiques obstétricales sont décrites dans le tableau 2. Le seul paramètre différenciant statistiquement les 2 groupes était le poids du placenta qui était plus faible dans le groupe présentant le critère de jugement principal (177 g versus 227 g,  $p < 0.0001$ ). 2.2% de la population générale présentait une HTA gravidique, 58.4% une pré-éclampsie et 9% un diabète gestationnel. On retrouvait plus de cas de pré-éclampsie dans le groupe ne présentant pas le critère de jugement principal mais cela n'était pas statistiquement significatif (55.2% versus 64.5%,  $p = 0.394$ ). La protéinurie médiane des 24 heures était de 0.95 g, le rapport protéinurie/créatinurie médian de 1 et le rapport PIGF/sFlt1 médian de 460. Toutes les patientes ont bénéficié d'une corticothérapie anténatale. 47.2% ont reçu un traitement par sulfate de magnésium et 51.7% un traitement antihypertenseur. Une césarienne a été réalisée dans la majorité des cas, un accouchement par voie basse est survenu dans 2.3% des cas. Dans la majeure partie des cas, le critère d'extraction était fœtal. On retrouvait plus souvent un critère d'extraction fœtal dans le groupe avec le critère de jugement principal mais cela n'était pas statistiquement significatif (67.3% versus 58%,  $p = 0.6$ ). La majeure partie des extractions a eu lieu en journée. On retrouvait plus d'extraction en garde dans le groupe ne présentant pas le critère de jugement principal mais cela n'était pas statistiquement significatif (42 versus 36%,  $p = 0.596$ ). Dans la plupart des cas, la décision d'extraction avait été prise de manière individuelle. Cette décision a été prise surtout par des séniors à orientation obstétricale. Enfin, il était retrouvé des signes de malperfusion vasculaire maternelle sur le placenta chez 92% des patientes.

	Population globale (n=89)	Issues défavorables périnatales (n=58)	Issues favorables périnatales (n=31)	p
<b>HTA gravidique (%)</b>	2(2.2)	1(1.7)	1(3.2)	0.649
<b>Prééclampsie (%)</b>	52(58.4)	32(55.2)	20(64.5)	0.394
<b>Diabète gestationnel (%)</b>	8(9)	4(6.9)	4(12.9)	0,345
<b>Protéinurie des 24h</b> médiane (EI)	0,95(5.3-0,3)	0.92(3.3-0.2)	1.37(6.9-0.3)	0,115
<b>Rapport</b> <b>protéinurie/créatininurie</b> médiane (EI)	1(6.1-0.1)	0,83(2.9-0.17)	1(7.2-0.11)	0,50
<b>sFlt1 /PIGF</b> moyenne (ET)	460(287)	422(284)	511(295)	0,45
<b>Corticothérapie (%)</b>	89(100)	31(100)	58(100)	1
<b>Sulfate de magnésium (%)</b>	42(47.2)	26(44.8)	16(51.6)	0.66
<b>Traitement antihypertenseur (%)</b>	46(51.7)	26(44.82)	20(64.5)	0.07
<b>Césarienne (%)</b>	87(97.7)	56(96.5)	31(100)	0.296
<b>Accouchement par voie basse</b> (%)	2(2.3)	2(3.5)	0(0)	0.296
<b>Critère d'extraction (%)</b>				0.60
Maternel	21(23.6)	12(20.7)	9(29)	
Fœtal	57(64)	39(67.3)	18(58)	
Materno-foetal	11(12.4)	7(12)	4(13)	
<b>Moment de l'extraction (%)</b>				0.596
Journée	55(62)	37(64)	18(58)	
Garde	34(38)	21(36)	13(42)	
<b>Décision d'extraction (%)</b>				0.986
Collégiale	20(22.5)	13(22.4)	7(22.6)	
Individuelle	69(77.5)	45(77.6)	24(77.4)	
<b>Grade du décisionnaire (%)</b>				0.251
Sénior	56(63)	34(58.6)	22(71)	
Junior	33(37)	24(41.4)	9(29)	
<b>Profil du décisionnaire (%)</b>				0.228
Obstétricien	67(75.3)	46(79.3)	21(67.7)	
Gynécologue	22(24.7)	12(20.7)	10(32.3)	
<b>MFIU (%)</b>	1(1.1)	1(1.7)	0(0)	0.462
<b>Poids du placenta</b> médiane (EI)	208(230-162)	177(215-150)	227(249-211)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Signe de malperfusion vasculaire maternelle sur le placenta (%)</b>	82(92)	53(91.4)	29(93.5)	0.717

Tableau 2. Caractéristiques obstétricales

### C. Caractéristiques néonatales

Les caractéristiques néonatales sont regroupées dans les tableaux 3 et 4. L'âge gestationnel était statistiquement plus faible dans la population ne présentant pas le critère de jugement principal (28.6 versus 32.2 SA,  $p < 0.0001$ ). Il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative sur les paramètres de croissance à la naissance en termes de percentiles entre les deux groupes, ni sur les gaz du sang artériels au cordon, le score d'APGAR et la proportion de naissances vivantes. Dans le groupe avec le critère de jugement principal, un traitement par surfactant avait été plus souvent administré (43% versus 7%,  $p < 0.0001$ ). On retrouvait, dans ce même groupe, plus de maladie des membranes hyalines (79.3% versus 45.16%,  $p = 0.001$ ), un nombre médian plus important de transfusions (1 versus 0,  $p < 0.0001$ ). Les valeurs des paramètres de croissance à 36 SA étaient statistiquement plus faibles dans le groupe avec le critère de jugement principal (poids moyen : 1732.7 g versus 1835.9 g,  $p = 0.04$  ; taille moyenne : 39.5 cm versus 41.4 cm,  $p = 0.001$  ; PC médian : 30 cm versus 31 cm,  $p = 0.011$ ). Enfin, l'âge de sortie d'hospitalisation était plus élevé dans le groupe avec le critère de jugement principal (37.5 SA versus 34.5 SA,  $p < 0.0001$ ).

	Population globale (n=89)	Issues défavorables périnatales (n=58)	Issues favorables périnatales (n=31)	p
<b>AG à la naissance</b> médiane(EI)	30.5(32.3-28.4)	28.6(31.2-27.5)	32.2(32.5-31.6)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Paramètres de croissance à la naissance</b> médiane(EI)(percentile)				
Poids	4(11-0)	5.5(11-0)	4(8.5-1)	0.979
Taille	4(16-0)	5(15-1)	4(14.5-0)	0.667
PC	2(7-1)	2(10-1)	3(5-0.5)	0.699
<b>Gaz du sang au cordon à la naissance</b> médiane (EI)				
ph artériel	7.27(7.32-7.22)	7.25(7.30-7.22)	7.27(7.32-7.22)	0.443
lactates	4(6.2-3.2)	4.25(5.55-3.25)	3.7(9.45-2.95)	0.267
<b>Score d'ApGAR à 5 minutes</b> Médiane(EI)	9(10-8)	9(10-8)	10(10-9)	0.106
<b>Naissance vivante (%)</b>	88(98.9)	57(98.3)	31(100)	0.462

Tableau 3. Caractéristiques néonatales précoces

	Population globale (n=89)	Issues défavorables périnatales (n=58)	Issues favorables périnatales (n=31)	p
<b>Ventilation mécanique (%)</b>	48(54)	42(72.4)	6(19.4)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>VNI (%)</b>	84(94.4)	55(94.8)	29(93.6)	0.527
<b>Traitement par surfactant (%)</b>	50(56.2)	43(74.2)	7(22.6)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Oxygénothérapie (%)</b>	57(64)	34(58.6)	23(74.2)	0.473
<b>Oxygénothérapie supérieure à 28 jours (%)</b>	45(50.6)	45(77.6)	0(0)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Oxygénothérapie supérieure à 36 SA (%)</b>	41(46)	41(70.7)	0(0)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Sepsis secondaire (%)</b>	36(40.5)	36(62)	0(0)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>ECUN (%)</b>	5(5.6)	5(8.6)	0(0)	0.092
<b>HIV grade III/IV (%)</b>	3(3.4)	3(5.2)	0(0)	0.198
<b>Leucomalacie (%)</b>	11(12.3)	11(19)	0(0)	0.01
<b>MMH (%)</b>	60(67.4)	46(79.3)	14(45.16)	0.001
<b>Rétinopathie ayant nécessité un traitement chirurgical (%)</b>	6(6.7)	6(10.3)	0(0)	0.064
<b>PEA anormaux (%)</b>	1(1.12)	1(1.72)	0(0)	1
<b>Nombre de transfusions médiane (EI)</b>	0(2-0)	1(4-0)	0(0-0)	<b>&lt;0.0001</b>
<b>Age à l'acquisition d'une alimentation orale &gt;150mL/kg/j médiane (EI)</b>	34.5(35.7-32.7)	34.1(35.8-32)	34.6(35.5-33.6)	0.44
<b>Paramètres de croissance à 36 SA Moyenne (ET)</b>				
Poids	1769.9(280.6)	1732.7(288.8)	1835.9(256.7)	<b>0.04</b>
Taille	40.2(2.64)	39,5(2.6)	41.4(2.2)	0.001
PC	30(31-29)	30(31-28)	31(31.7-29.7)	0.011
<b>Paramètres de croissance à 40 SA médiane (EI)</b>				
Poids	2445(2443-2216)	2435(2591-2207)	2540(2712-2445)	0.360
Taille	44(45-42)	44(45-42)	44(46.2-44)	0.511
PC	33(34-31.5)	33(33.4-31.5)	34(34.5-32.2)	0.527
<b>Décès (%)</b>	3(3.4)	3(5.2)	0(0)	0.198
<b>AG à la sortie médiane (EI)</b>	36.5(38.8-34.3)	37.5(40.3-35.7)	34.5(36.7-33.1)	<b>&lt;0.0001</b>

Tableau 4. Caractéristiques néonatales tardives

## D. Paramètres de l'analyse informatisée du RCF par le système Oxford

### 1. Analyse univariée pour le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours

	Population globale (n=89)	Issues défavorables périnatales (n=58)	Issues favorables périnatales (n=31)	p	AUROC	IC à 95%
<b>VCT</b>	5.1(6.2-3.9)	4.9(5.8-3.7)	7.5(7.9-4.2)	<b>0.007</b>	0.773	]0.076; 0.470[
<b>Épisodes hauts</b>	0(5.5-0)	0(0-0)	6.5(10.2-3.7)	<b>0.003</b>	0.779	]0.095; 0.463[
<b>Épisodes bas</b>	21(34-9)	23(39-12)	9(22-0)	<b>0.012</b>	0.733	]0.050; 0.415[
<b>Accélération supérieure à 15 bpm</b>	1(3-0)	1(2-0)	5(7-3)	<b>&lt;0.001</b>	0.859	]0.238; 0.480[
<b>Accélération supérieure à 10 bpm</b>	0(1-0)	0(1-0)	0.5(1.2-0)	0.379	0.597	]−0.120; 0.314[
<b>Décélération</b>	0(1-0)	0(1-0)	0(0.25-0)	0.545	0.554	]−0.120; 0.228[
<b>RCF basal</b>	149(156-142)	150(156-142)	148(155-147)	0.967	0.496	]−0.210; 0.202[
<b>MAF par heure</b>	13(23-3)	12(17-3)	29(47-8)	0.230	0.642	]−0.09; 0.375[
<b>Validations des critères de Redman et Dawes (%)</b>	14(15.7)	9(19.6)	5(55.5)	<b>0.016</b>		

Tableau 5. Analyse univariée des différents paramètres du cCTG sur la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)

Les résultats pour l'analyse univariée du cCTG sur la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours sont résumés dans le tableau 5. Le paramètre le plus discriminant dans ce sous-groupe est le nombre d'accélération supérieure à 15 bpm dont la médiane est retrouvée plus basse dans la population avec le critère de jugement principal (1 versus 5,  $p < 0.001$ ) avec une AUROC à 0.859. La VCT médiane est aussi retrouvée plus basse dans le groupe présentant le critère de jugement principal (4.9 versus 7.5,  $p = 0.007$ ) avec une AUROC à 0.773, tout comme le nombre d'épisodes hauts (0 versus 6.5,  $p = 0.003$ ) avec une AUROC à 0.779. Les épisodes bas sont plus nombreux dans le groupe avec le critère de jugement principal (médiane à 23 versus 9,  $p = 0.012$ ) avec une AUROC à 0.733.

Les critères de Redman et Dawes sont moins souvent validés dans ce même groupe (19.6 versus 55.5%, p=0.016). Il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les groupes pour les accélérations supérieures à 10 bpm, les MAF ou le RCF basal.

## 2. Analyse pour le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours

	Population globale (n=89)	Issues défavorables périnatales (n=58)	Issues favorables périnatales (n=31)	p	AUROC	IC à 95%
VCT	5.4(6.2-4.3)	5.9(6.2-4.8)	5.1(6.1-3.7)	0.168	0.366	]-0.325; 0.056[
Épisodes hauts	2.5(6-0)	6(7.5-2.5)	0(6-0)	0.106	0.342	]-0.350; 0.034[
Épisodes bas	20(36-15)	19(24-3)	24(41-17)	0.06	0.316	]-0.375; 0.007[
Accélérations supérieures à 15 bpm	2(3-0)	2(3-1)	2(4-0)	0.685	0.457	]-0.252; 0.166[
Accélérations supérieures à 10 bpm	0(1-0)	0(1-0)	0(1-0)	0.545	0.442	]-0.248; 0.131[
Décélérations	0(0.25-0)	0(0.5-0)	0(0-0)	0.821	0.519	]-0.149; 0.188[
RCF basal	146(152-138)	144(148-136)	147(153-140)	0.228	0.372	]-0.335; 0.080[
MAF par heure	11(32-3)	18(35-9)	6(25-1)	<b>0,05</b>	0.682	]-0.05; 0.057[
Validations des critères de Redman et Dawes (%)	14(41.2)	7(58.3)	7(31.8)	0.101		

Tableau 6. Analyse univariée des différents paramètres du cCTG sur la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)

Les résultats pour l'analyse univariée du cCTG sur la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours sont résumés dans le tableau 6. Dans ce sous-groupe, le seul paramètre statistiquement discriminant sont les MAF par heure qui sont plus élevés dans la population présentant le critère de jugement principal (médiane à 18

versus 6,  $p=0.05$ , AUROC 0.682 ]-0.05; 0.057[). D'une manière générale, dans ce sous-groupe, les résultats ont des tendances à l'opposé de ce qu'il était attendu. Ainsi, la VCT (médiane à 5.9 versus 5.1,  $p=0.168$ ), les épisodes hauts (médiane à 6 versus 0,  $p=0.106$ ), la proportion de validation des critères de Redman et Dawes (58.3 versus 31.8%,  $p=0.101$ ) sont plus élevés dans la population présentant le critère de jugement principal.

### 3. Analyse dans le sous-groupe 24 à 33 SA et 6 jours

	Population globale (n=89)	Issues défavorables périnatales (n=58)	Issues favorables périnatales (n=31)	p	AUROC	IC à 95%
<b>VCT</b>	5.1(6.2-4.1)	5.1(6.1-4.1)	5.4(7.6-4.1)	0.318	0.570	]-0.067; 0.207[
<b>Épisodes hauts</b>	0(6-0)	0(5.7-0)	0(7-0)	0.147	0.587	]-0.031; 0.205[
<b>Épisodes bas</b>	21(35-11)	20(34-11)	22(36-14)	0.955	0.496	]-0.136; 0.129[
<b>Accélérations supérieures à 15 bpm</b>	2(3-0)	1(2-0)	3(5-1)	<b>0.031</b>	0.639	]0.013; 0.265[
<b>Accélérations supérieures à 10 bpm</b>	0(1-0)	0(1-0)	0(1-0)	0.861	0.510	]-0.104; 0.125[
<b>Décélérations</b>	0(1-0)	0(1-0)	0(0-0)	0.381	0.546	]-0.057; 0.150[
<b>RCF basal</b>	148(155-141)	148(155-141)	148(154-141)	0.767	0.519	]-0.109; 0.148[
<b>MAF par heure</b>	12(28-3)	12(23-3)	10(32-2)	0.854	0.487	]-0.149; 0.123[
<b>Validations des critères de Redman et Dawes (%)</b>	28(31.5)	16(27.6)	12(38.7)	0.280		

Tableau 7. Analyse univariée des différents paramètres du cCTG sur la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 33 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)

Les résultats pour l'analyse univariée du cCTG sur la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 33 SA et 6 jours sont résumés dans le tableau 7. Dans ce sous-groupe, le seul paramètre statistiquement discriminant entre les deux groupes est le nombre d'accélérations supérieures à 15 bpm qui est plus élevé dans le groupe ne présentant pas le critère de jugement principal (médiane à 3 versus 1,  $p= 0.031$ , AUROC à 0.639

]0.013; 0.265[]). Aucun des autres paramètres n'était statistiquement prédictif de la survenue du critère de jugement principal.

## E. Paramètres Dopplers

### 1. Analyse dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours

	Population globale (n=89)	Issues défavorables périnatales (n=58)	Issues favorables périnatales (n=31)	p	AUROC	IC à 95%
<b>IRO</b>	0.8(1-0.8)	0.9(1.1-0.8)	0.8(0.8-0.7)	0.06	0.708	]-0.004; 0.420[
<b>IPO</b>	1.8(2.5-1.3)	1.8(2.5-1.4)	1.3(1.8-1.2)	0.094	0.690	]-0.032; 0.412[
<b>IRC</b>	0.7(0.79-0.65)	0.69(0.77-0.64)	0.77(0.81-0.69)	<b>0.006</b>	0.683	]-0.006; 0.372[
<b>IPC</b>	1.3(1.5-1.1)	1.3(1.5-1.1)	1.6(1.8-1.2)	0.062	0.697	]-0.01; 0.405[
<b>CPR</b>	0.7(1-0.4)	0.7(1-0.4)	0.9(1.3-0.7)	0.288	0.636	]-0.115; 0.388[
<b>IP-DV</b>	0.80(0.94-0.57)	0.78(0.91-0.57)	0.91(0.95-0.8)	0.572	0.410	]-0.401; 0.222[
<b>IR-DV</b>	0.58(0.67-0.45)	0.57(0.66-0.48)	0.6(0.72-0.31)	0.915	0.517	]-0.288; 0.321[
<b>Négativation de l'onde A du DV (%)</b>	55(100)	46(100)	9(100)	1		

Tableau 8. Analyse univariée des paramètres Dopplers pour la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)

L'analyse univariée des paramètres Dopplers pour la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours est résumées dans le tableau 8. Dans ce sous-groupe, le seul paramètre statistiquement discriminant est l'IRC qui est plus élevé dans la population ne présentant pas le critère de jugement principal (médiane à 0.77 versus 0.69,  $p= 0.006$ ). Aucun des autres paramètres n'était statistiquement prédictif de la survenue du critère de jugement principal.

## 2. Analyse dans le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours

	Population globale (n=89)	Issues défavorables périnatales (n=58)	Issues favorables périnatales (n=31)	p	AUROC	IC à 95%
<b>IRO</b>	0.8(1-0.8)	1(1.2-0.9)	0.8(1-0.8)	<b>0.002</b>	0.771	]0.100; 0.441[
<b>IPO</b>	1.6(2.4-1.5)	2.4(2.7-1.6)	1.5(1.8-1.4)	<b>0.004</b>	0.763	]0.082; 0.445[
<b>IRC</b>	0.69(0.76-0.66)	0.71(0.76-0.67)	0.68(0.74-0.66)	0.520	0.434	]−0.268; 0.136[
<b>IPC</b>	1.2(1.5-1.2)	1.3(1.6-1.2)	1.2(1.5-1.2)	0.898	0.487	]−0.217; 0.190[
<b>CPR</b>	0.7(0.9-0.5)	0.5(0.7-0.4)	0.8(0.9-0.7)	<b>0.039</b>	0.712	]0.011; 0.414[
<b>IP-DV</b>	0.56(0.78-0.37)	0.57(1.1-0.43)	0.52(0.76-0.37)	0.518	0.583	]−0.169; 0.336[
<b>IR-DV</b>	0.42(0.58-0.31)	0.55(0.66-0.42)	0.39(0.54-0.27)	0.097	0.682	]−0.033; 0.396[
<b>Négativation de l'onde A du DV (%)</b>	34(100)	12(100)	22(100)	1		

Tableau 9. Analyse univariée des paramètres Dopplers pour la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)

L'analyse univariée des paramètres Dopplers pour la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours est résumées dans le tableau 9. Dans ce sous-groupe, trois paramètres se détachent statistiquement. L'IRO est plus élevé dans la population présentant le critère de jugement principal (médiane à 1 versus 0.8,  $p=0.002$ , AUROC à 0.771]0.100; 0.441[) ainsi que l'IPO (médiane à 2.4 versus 1.5,  $p=0.004$ , AUROC à 0.763 ]0.082; 0.445[). Enfin, le rapport cérébro-placentaire est plus bas dans la population présentant le critère de jugement principal (médiane à 0.5 versus 0.8,  $p=0.039$ , AUROC à 0.712]0.011; 0.414[).

### 3. Analyse dans le sous-groupe 24 à 33 SA et 6 jours

	Population globale (n=89)	Issues défavorables périnatales (n=58)	Issues favorables périnatales (n=31)	p	AUROC	IC à 95%
IRO	0.8(1-0.7)	0.9(1-0.8)	0.8(0.9-0.7)	<b>0.001</b>	0.690	]0.077; 0.304[
IPO	1.7(2.4-1.4)	1.8(2.6-1.4)	1.5(1.8-1.3)	<b>0.007</b>	0.662	]0.045; 0.279[
IRC	0.69(0.77-0.66)	0.69(0.77-0.65)	0.7(0.79-0.66)	0.687	0.526	]−0.101; 0.153[
IPC	1.3(1.5-1.1)	1.2(1.5-1.1)	1.3(1.6-1.2)	0.290	0.568	]−0.058; 0.195[
CPR	0.7(0.9-0.5)	0.6(0.9-0.4)	0.8(1-0.7)	<b>0.032</b>	0.633	]0.011; 0.255[
IP-DV	0.69(0.92-0.55)	0.7(0.93-0.56)	0.62(0.91-0.37)	0.267	0.597	]−0.074; 0.269[
IR-DV	0.55(0.66-0.41)	0.57(0.66-0.45)	0.41(0.6-0.27)	<b>0.031</b>	0.665	]−0.015; 0.315[
Négativation de l'onde A du DV (%)	89(100)	58(100)	31(100)	1		

Tableau 10. Analyse univariée des paramètres Dopplers pour la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 33 SA et 6 jours (les données sont exprimées en médiane et EI ou en valeur absolue et pourcentages)

L'analyse univariée des paramètres Dopplers pour la survenue du critère de jugement principal dans le sous-groupe 24 à 33 SA et 6 jours est résumées dans le tableau 10. Dans ce sous-groupe, quatre paramètres se détachent statistiquement. L'IRO est plus élevé dans la population présentant le critère de jugement principal (médiane à 0.9 versus 0.8,  $p=0.001$ , AUROC à 0.690]0.077; 0.304[) ainsi que l'IPO (médiane à 1.8 versus 1.5,  $p=0.007$ , AUROC à 0.662 ]0.045; 0.279[). Le rapport cerebro-placentaire est plus bas dans le groupe présentant le critère de jugement principal (médiane à 0.6 versus 0.8,  $p=0.032$ , AUROC à 0.633]0.011; 0.255[). Enfin, l'IR du ductus venosus est plus élevé dans le groupe présentant le critère de jugement principal (médiane à 0.57 versus 0.41,  $p=0.031$ , AUROC à 0.665]−0.015; 0.315[).

## F. Analyse multivariée

### 1. Sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours

Les résultats de l'analyse multivariée pour ce sous-groupe sont regroupés dans les tableaux 11 et 12. Au sein d'une régression logistique multivariée (tableau 11) intégrant les meilleurs paramètres du cCTG en analyse univariée, l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance, aucun des paramètres de l'Oxford n'apparaît statistiquement comme un prédicteur indépendant de la survenue du critère de jugement principal. En fait, le seul paramètre statistiquement prédicteur de la survenue du critère de jugement principal est l'âge gestationnel à la naissance (OR à 0.230 [0.043 ;1.244],  $p=0.037$ ). Cependant, la performance de ce modèle pour prédire la survenue du critère de jugement principal est bonne avec une AUROC à 0.940 ( $p<0.0001$ ).

	p	OR	IC à 95%
VCT	0.777	0.845	[0.265 ;2.702]
Accélération>15 bpm	0.308	0.808	[0.537 ;1.216]
Épisodes hauts	0.256	0.857	[0.650 ;1.131]
Épisodes bas	0.139	1.093	[0.960 ;1.245]
AG à la naissance	<b>0.037</b>	0.230	[0.043 ;1.244]
Poids à la naissance	0.709	0.998	[0.989 ;1.008]
Validation des critères de Redman et Dawes	0.132	0.235	[0,032 ;1.710]

Tableau 11. Régression logistique multivariée intégrant les meilleurs paramètres du cCTG en analyse univariée, l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours

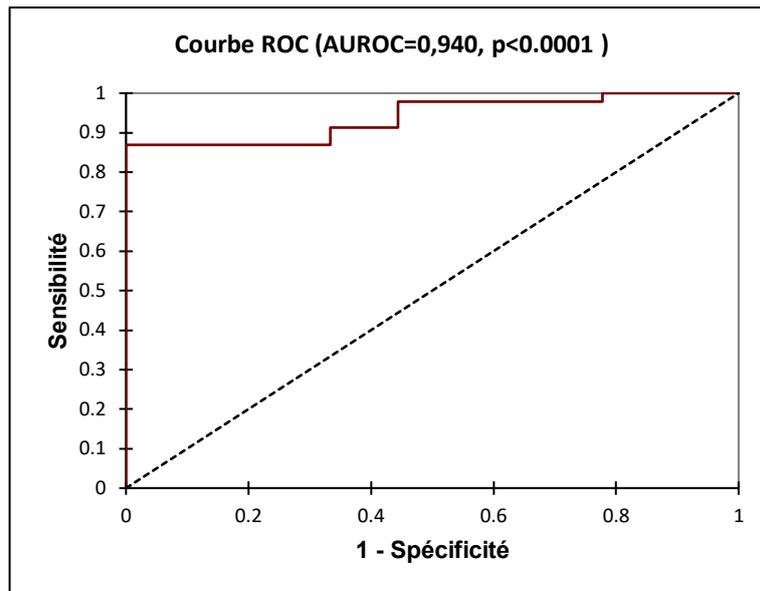


Figure 2. Courbe ROC d'un modèle de régression logistique multivariée intégrant les meilleurs paramètres du cCTG en analyse univariée, l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance dans le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours

De plus, dans une régression logistique (tableau 12) intégrant les paramètres du cCTG et Dopplers les plus significatifs en analyse univariée ainsi que l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance, aucune des variables participant au modèle n'apparaît comme un facteur statistiquement indépendant de prédiction du critère de jugement principal.

	p	Odds-ratio	IC à 95%
IPO	<b>0.200</b>	$2.62 \cdot 10^{-5}$	$[2.62 \cdot 10^{-12}; 262.2]$
IRO	<b>0.172</b>	$2.60 \cdot 10^{15}$	$[7.18 \cdot 10^{-8}; 9.42 \cdot 10^{39}]$
IRC	0.751	$4.4 \cdot 10^{-6}$	$[3.5 \cdot 10^{-39}; 5.57 \cdot 10^{27}]$
IPC	0.533	0.007	$[1.26 \cdot 10^{-9}; 3.98 \cdot 10^4]$
VCT	0.673	1.608	$[0.177 ; 14.59]$
Accélérations >15 bpm	0.276	0.467	$[0.118 ; 1.839]$
Épisodes hauts	<b>0.093</b>	0.574	$[0.301 ; 1.096]$
Épisodes bas	<b>0.205</b>	1.337	$[0.853 ; 2.096]$
AG naissance	0.179	0.001	$[2.89 \cdot 10^{-8} ; 25.570]$
Poids de naissance	0.208	1.016	$[0.991 ; 1.041]$
Validation des critères de Redman et Dawes	<b>0.206</b>	$6.69 \cdot 10^5$	$[0.001 ; 7.19 \cdot 10^{14}]$

Tableau 12. Régression logistique multivariée intégrant les paramètres du cCTG et Dopplers les plus significatifs en univarié ainsi que l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance

Enfin, lorsqu'on construit un modèle multivarié n'intégrant que les paramètres les plus significatifs en multivarié, trois paramètres se détachent comme facteur prédictif indépendant

de survenue du critère de jugement principal (tableau 13). Il s'agit de l'âge gestationnel à la naissance (OR à 0.123[0.026 ; 0.588],  $p=0.009$ ), la validation des critères de Redman et Dawes (OR à 0.008[ $5.15.10^{-5}$  ; 1.10], $p=0.05$ ) et les épisodes hauts (OR à 0.714[0.505 ; 1.008],  $p=0.05$ ). La performance diagnostique de ce modèle est bonne avec une AUROC à 0.952( $p<0.0001$ ).

	p	Odds-Ratio	IC à 95%
IPO	0.105	0.006	[ $1.25. 10^{-5}$ ; 2.917]
IRO	0.089	$1.6.10^9$	[0.04 ; $6.39. 10^{19}$ ]
Épisodes hauts	<b>0.05</b>	0.714	[0.505 ; 1.008]
Épisodes bas	0.081	1.161	[0.982 ; 1.374]
AG naissance	<b>0.009</b>	0.123	[0.026 ; 0.588]
Validation des critères de Redman et Dawes	<b>0.05</b>	0.008	[ $5.15.10^{-5}$ ; 1.10]

Tableau 13. Modèle de régression logistique multivarié n'intégrant que les paramètres les plus significatifs en analyse multivariée pour le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours

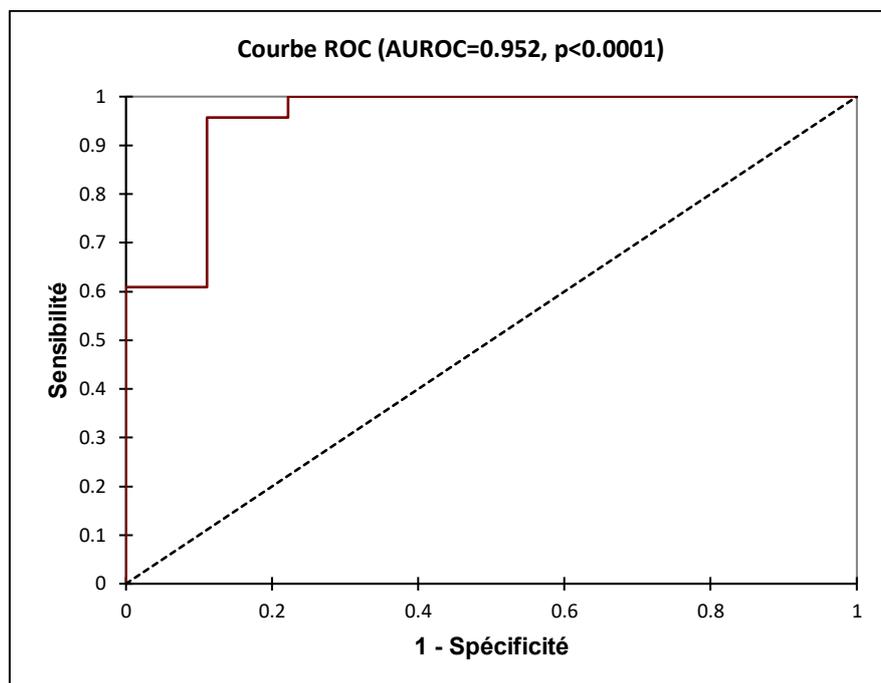


Figure 3. Courbe ROC d'un modèle de régression logistique multivariée n'intégrant que les paramètres les plus significatifs en analyse multivariée pour le sous-groupe 24 à 31 SA et 6 jours

## 2. Sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours

Dans ce sous-groupe, l'analyse multivariée des paramètres de surveillance fœtale anténatale intégrés avec l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance ne mets pas en évidence de paramètre de surveillance statistiquement prédicteur de manière indépendante de la survenue du critère de jugement principal (tableau 14). Le seul paramètre qui apparait comme un prédicteur statistiquement indépendant est le poids de naissance (OR à 0.996[0.991 ;1], p=0.028). Ce modèle n'est pas performant dans la prédiction du critère de jugement principal (AUROC à 0.839, p= 0.224). Lorsqu'on sélectionne les paramètres les plus significatifs en analyse multivariée, il n'est pas non plus retrouvé de prédicteur statistiquement indépendant (tableau 15). Ce modèle ne prédit pas de manière statistiquement significative la survenue du critère de jugement principal (AUROC à 0.755, p= 0.091).

Paramètres de surveillance fœtale anténatale	p
IPO	0.189
IRO	0.116
CPR	0.721
IR-DV	0.295
Épisodes hauts	0.072
Épisodes bas	0.932
MAF/h	0.279
AG à la naissance	0.204
Poids à la naissance	0.028
Validation des critères Redman et Dawes	0.227

Tableau 14. Régression logistique multivariée des paramètres de surveillance fœtale anténatale les plus significatifs en analyse univariée intégrés avec l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance pour le sous-groupe 32 à 33 SA et 6 jours

Variables	p
IPO	0,388
IRO	0,176
Épisodes hauts	0,079
Poids naissance	0,133

Tableau 15. Analyse multivariée intégrant les paramètres les plus significatifs en analyse multivariée pour le sous-groupe entre 32 et 33 SA et 6 jours

## IV. DISCUSSION

L'objet principal de ce travail était de déterminer si les paramètres de l'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal par le système Oxford étaient prédictifs de la survenue d'un critère composite d'issues défavorables néonatales et anténatales dans une cohorte de RCIU vasculaires sévères et précoces. Le choix de faire une analyse en sous-groupe a été fait pour traduire, du mieux possible, la réalité clinique. En effet, il existe deux grands phénotypes dans le cas des RCIU vasculaires. Les RCIU très précoces avant 32 SA sont caractérisés par une insuffisance placentaire sévère associée à des anomalies Dopplers et cardiotocographiques marquées et ont une mortalité périnatale élevée. Les RCIU après 32 SA sont associés à une insuffisance placentaire plus modérée. Dans ce sous-groupe, les anomalies Dopplers, cardiotocographiques et les événements adverses néonataux semblent être moins importants (86,87).

En analyse univariée, dans le sous-groupe des RCIU inférieurs à 32 SA, ce travail distinguait cinq paramètres du cCTG et un paramètre doppler prédictif du critère de jugement principal : la VCT, les accélérations supérieures à 15 bpm, les épisodes hauts et bas, la validation des critères de Redman et Dawes et l'IRC. Selon un modèle statistique multivarié, les deux seuls paramètres significatifs étaient la validation des critères de Redman et Dawes ainsi que les épisodes hauts. En 2009, Galazios et al (88) ont prouvé, en utilisant un modèle multivarié, que la variabilité à court terme (OR à 20.96 [3.80 ; 95.49],  $p < 0.001$ ), les épisodes de hautes variations (OR à 20.33 [5.57 ; 74.23],  $p < 0.001$ ) ainsi que les épisodes bas (OR à 17.03 [5.20 ; 55.83],  $p < 0.001$ ) étaient prédictifs d'un pH < 7.25 à la naissance mais cette étude était menée sur des grossesses à bas risque poursuivies jusqu'à leur terme. En fait, peu d'études ont étudié l'ensemble des paramètres de l'Oxford dans le contexte des RCIU. En 1996, Guzman et al (89) ont montré, dans une analyse univariée, que tous les paramètres du cCTG étaient statistiquement corrélés avec la survenue d'une acidose authentifiée par les gaz du sang au cordon à la naissance dans une population de 38 RCIU entre 26 et 37 SA. En analyse multivariée, les paramètres significatifs pour cet événement étaient les épisodes de basses variations, la variabilité à court terme et les accélérations supérieures à 10 minutes. Le paramètre le plus significatif était les épisodes de basses variations ( $p < 0.001$ ). L'échec de notre travail à montrer des différences significatives pour les autres paramètres du cCTG, et

notamment pour la VCT, dans la survenue de notre critère de jugement principal tient probablement à la nature de celui-ci. Il s'agit, en effet, d'un ensemble d'évènements défavorables néonataux dont la survenue est fortement influencée par l'âge gestationnel à la naissance comme le montrait la première phase de notre analyse multivariée (OR à 0.230[0.043 ;1.244], p=0.037). Pour contourner ce problème, il serait souhaitable de réaliser une étude similaire avec un critère de jugement moins dépendant de l'âge gestationnel. Ce critère pourrait être constitué, par exemple, par la survenue d'issues défavorables neuro-développementales à 2 ans de la naissance comme l'ont fait les investigateurs de l'essai TRUFFLE (78). L'autre point discordant de ce travail, par rapport à la littérature, concerne les résultats intéressant les paramètres Dopplers. En analyse univariée, pour les RCIU très précoces inférieurs à 32 SA, cette étude ne retrouvait comme paramètre Doppler statistiquement significatif que l'IRC (AUROC à 0.683]–0.006; 0.372[, p=0.006). En régression logistique multivariée, aucun paramètre Doppler n'avait de poids statistique dans l'analyse. Or, de nombreux auteurs (90,91) ont décrit des associations entre un Doppler ombilical pathologique et la survenue d'issues néonatales défavorables. De plus, de nombreux essais comme celui de Bilardo et al (92) décrivent, dans cette population, que la présence d'anomalies de l'IP du DV a un grand impact sur la morbi-mortalité néonatale. Notre incapacité à reproduire ces résultats est probablement dû au faible échantillon de notre population et au caractère rétrospectif de ce travail.

En ce qui concerne la population des RCIU plus tardifs entre 32 et 33 SA et 6 jours, un seul paramètre du cCTG était prédictif de la survenue du critère de jugement principal en analyse univariée. Il s'agissait du nombre de MAF par heure (AUROC à 0.682]–0.05; 0.057[, p= 0.05) et il semblait plus important dans le groupe présentant le critère de jugement principal. En régression logistique multivariée, aucun paramètre du cCTG n'avait de poids statistique dans l'analyse. Ces résultats sont en accord avec la littérature. La physiopathologie des RCIU supérieurs à 32 SA est encore assez mal connue mais on sait que le poids de la dysfonction placentaire dans ce groupe de fœtus est modéré (93). Il semblerait que, dans cette population, il y ait peu d'anomalie marquée du cCTG et peu d'effets adverses néonataux. Ainsi, une récente étude ne montrait pas de différence de valeur de la VCT entre des RCIU supérieurs à 32 SA et des fœtus de poids normal pour l'âge gestationnel (94).

Enfin, dans ce sous-groupe, nous avons mis en évidence quatre paramètres Dopplers significatifs pour la survenue du critère de jugement principal en analyse univariée (l'IRO, l'IPO, le CPR et l'IR du DV) mais aucun n'était discriminant statistiquement en analyse multivariée. Là encore, ces résultats sont concordants avec la littérature. En effet, dans cette population, les altérations des Dopplers de l'artère ombilicale et du DV sont absentes (95). Cependant, il a été décrit de rares cas d'altération du Doppler de l'artère cérébrale moyenne et du rapport cerebro-placentaire (96).

Les principales faiblesses de ce travail résident dans son caractère rétrospectif, unicentrique et observationnel ainsi que dans la petite taille de sa population d'étude. Cependant, le RCIU vasculaire sévère et précoce est une pathologie rare sur l'ensemble des grossesses. Le principal intérêt de cette étude est de s'attacher à une thématique peu étudiée. Les travaux qui ont évalué le poids de tous les éléments du cCTG, et pas seulement celui de la VCT, dans le contexte des RCIU vasculaires sont en effet rares.

## V. CONCLUSION

Le cCTG est prédictif de la survenue d'un critère composite d'issues défavorables néonatales et anténatales dans une cohorte de RCIU vasculaires sévères entre 24 et 31 SA et 6 jours. Deux paramètres se détachent particulièrement dans ce contexte. Il s'agit de la validation des critères de Redman et Dawes (OR à  $0.008[5.15.10^{-5} ; 1.10]$ ,  $p=0.05$ ) et des épisodes hauts (OR à  $0.714[0.505 ; 1.008]$ ,  $p=0.05$ ).

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021 Feb 1;137(2):e16–28.
2. 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Oct;193:10–8.
3. Sankaran S, Kyle PM. Aetiology and pathogenesis of IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009 Dec;23(6):765–77.
4. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000 Dec;96(6):950–5.
5. Nardoza LMM, Caetano ACR, Zamarian ACP, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VMG, et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 May;295(5):1061–77.
6. de Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr.* 1998 Jan;52 Suppl 1:S5-15.
7. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2016 Dec;29(24):3977–87.
8. Strobino DM, Ensminger ME, Kim YJ, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am J Epidemiol.* 1995 Sep 1;142(5):504–14.
9. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol SN.* 2000 Aug;5(3):231–41.
10. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008 Jun;32(3):161–5.
11. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF. Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol.* 1997 Oct;7(7):498–508.
12. Fang J, Madhavan S, Alderman MH. Low birth weight: race and maternal nativity--impact of community income. *Pediatrics.* 1999 Jan;103(1):E5.
13. Wilcox MA, Smith SJ, Johnson IR, Maynard PV, Chilvers CE. The effect of social deprivation on birthweight, excluding physiological and pathological effects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 Nov;102(11):918–24.
14. Smyth A, Oliveira GHM, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2010 Nov;5(11):2060–8.
15. McElvy SS, Demarini S, Miodovnik M, Khoury JC, Rosenn B, Tsang RC. Fetal weight and progression of diabetic retinopathy. *Obstet Gynecol.* 2001 Apr;97(4):587–92.

16. Barquiel B, Herranz L, Martínez-Sánchez N, Montes C, Hillman N, Bartha JL. Increased risk of neonatal complications or death among neonates born small for gestational age to mothers with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Jan;159:107971.
17. Nomura RMY, Paiva LV, Costa VN, Liao AW, Zugaib M. [Influence of maternal nutritional status, weight gain and energy intake on fetal growth in high-risk pregnancies]. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet.* 2012 Mar;34(3):107–12.
18. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med.* 1999 Feb 25;340(8):589–94.
19. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med.* 2002 Mar 7;346(10):731–7.
20. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2011 Nov;6(11):2587–98.
21. Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol.* 2004 Feb;28(1):67–80.
22. McCowan L, Horgan RP. Risk factors for small for gestational age infants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009 Dec;23(6):779–93.
23. Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Dec 15;135(8):1086–103.
24. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, Figueras F, et al. Differential performance of first-trimester screening in predicting small-for-gestational-age neonate or fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Mar;49(3):349–56.
25. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 May;43(5):500–7.
26. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec;18(6):583–6.
27. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bannasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):128–32.
28. Cignini P, Maggio Savasta L, Gulino FA, Vitale SG, Mangiafico L, Mesoraca A, et al. Predictive value of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and free beta-hCG on fetal growth restriction: results of a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jun;293(6):1227–33.
29. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaidis KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):148–54.

30. Farina A. Systematic review on first trimester three-dimensional placental volumetry predicting small for gestational age infants. *Prenat Diagn.* 2016 Feb;36(2):135–41.
31. Familiari A, Bhide A, Morlando M, Scala C, Khalil A, Thilaganathan B. Mid-pregnancy fetal biometry, uterine artery Doppler indices and maternal demographic characteristics: role in prediction of small-for-gestational-age birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Feb;95(2):238–44.
32. 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 Int J Obstet Gynaecol.* 2015 Mar;122(4):518–27.
33. Illanes S, Soothill P. Management of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2004 Oct;9(5):395–401.
34. Fournié A, Lefebvre-Lacoeuille C, Cotici V, Harif M, Descamps P. La mesure de la hauteur utérine dans les grossesses uniques et le dépistage des retards de croissance intra-utérins. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2007 Nov;36(7):625–30.
35. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Feb 1;151(3):333–7.
36. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975 Sep;82(9):702–10.
37. 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 Jan;45(1):80–5.
38. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat M-V, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Apr;194(4):1042–9.
39. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet Lond Engl.* 1992 Feb 1;339(8788):283–7.
40. Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Lond Engl.* 2014 Sep 6;384(9946):869–79.
41. Hernandez-Andrade E, Brodzki J, Lingman G, Gudmundsson S, Molin J, Marsál K. Uterine artery score and perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 May;19(5):438–42.
42. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Connelly A, Thompson RS. Umbilical artery flow velocity waveforms in high-risk pregnancy. Randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 1987 Jan 24;1(8526):188–90.
43. 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

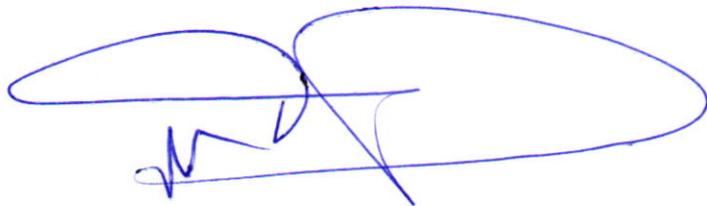
- growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 Feb;19(2):140–6.
44. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: pathological correlation. *Br J Obstet Gynaecol*. 1985 Jan;92(1):31–8.
  45. 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 Oct;161(4):1055–60.
  46. 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. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Mar;180(3 Pt 1):750–6.
  47. Itskovitz J, LaGamma EF, Rudolph AM. Effects of cord compression on fetal blood flow distribution and O<sub>2</sub> delivery. *Am J Physiol*. 1987 Jan;252(1 Pt 2):H100-109.
  48. Madden JV, Flatley CJ, Kumar S. Term small-for-gestational-age infants from low-risk women are at significantly greater risk of adverse neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 May;218(5):525.e1-525.e9.
  49. 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 Oct;207(4):318.e1-6.
  50. Flamant C, Gascoin G. Devenir précoce et prise en charge néonatale du nouveau-né petit pour l'âge gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2013 Dec;42(8):985–95.
  51. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics*. 2017 Jan;139(1).
  52. Bozzetti V, Tagliabue PE, Visser GHA, van Bel F, Gazzolo D. Feeding issues in IUGR preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013 Oct;89 Suppl 2:S21-23.
  53. Rosenberg A. The IUGR newborn. *Semin Perinatol*. 2008 Jun;32(3):219–24.
  54. Hosagasi NH, Aydin M, Zenciroglu A, Ustun N, Beken S. Incidence of hypoglycemia in newborns at risk and an audit of the 2011 American academy of pediatrics guideline for hypoglycemia. *Pediatr Neonatol*. 2018 Aug;59(4):368–74.
  55. Mukhopadhyay D, Weaver L, Tobin R, Henderson S, Beeram M, Newell-Rogers MK, et al. Intrauterine growth restriction and prematurity influence regulatory T cell development in newborns. *J Pediatr Surg*. 2014 May;49(5):727–32.
  56. Bagby SP. Maternal nutrition, low nephron number, and hypertension in later life: pathways of nutritional programming. *J Nutr*. 2007 Apr;137(4):1066–72.
  57. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res*. 1998;49 Suppl 2:7–13.
  58. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 May;37(5):501–14.

59. Jaquet D, Czernichow P. Born small for gestational age: increased risk of type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidaemia in adulthood. *Horm Res.* 2003;59 Suppl 1:131–7.
60. de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Nov;41(5):621–30.
61. Bhargava SK, Ramji S, Srivastava U, Sachdev HP, Kapani V, Datta V, et al. Growth and sexual maturation of low birth weight children: a 14 year follow up. *Indian Pediatr.* 1995 Sep;32(9):963–70.
62. Cooper C, Eriksson JG, Forsén T, Osmond C, Tuomilehto J, Barker DJ. Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life: a longitudinal study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2001;12(8):623–9.
63. Freeman RK, Anderson G, Dorchester W. A prospective multi-institutional study of antepartum fetal heart rate monitoring. I. Risk of perinatal mortality and morbidity according to antepartum fetal heart rate test results. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Aug 1;143(7):771–7.
64. Trimbos JB, Keirse MJNC. OBSERVER VARIABILITY IN ASSESSMENT OF ANTEPARTUM CARDIOTOCOGRAMS. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1978 Dec;85(12):900–6.
65. Flynn AM, Kelly J, Matthews K, O’Conor M, Viegas O. Predictive value of, and observer variability in, several ways of reporting antepartum cardiotocographs. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1982 Jun;89(6):434–40.
66. Grivell RM, Wong L, Bhatia V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;(6):CD007113.
67. 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 Oct 1;150(3):245–9.
68. Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med.* 1987 Aug;32(8):601–4.
69. Nicolaidis KH, Peters MT, Vyas S, Rabinowitz R, Rosen DJ, Campbell S. Relation of rate of urine production to oxygen tension in small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Feb;162(2):387–91.
70. Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Dec;181(6):1473–8.
71. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Mar 15;136(6):787–95.
72. Nicolaidis KH, Bilardo CM, Soothill PW, Campbell S. Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis. *BMJ.* 1988 Oct 22;297(6655):1026–7.

73. Yoon BH, Romero R, Roh CR, Kim SH, Ager JW, Syn HC, et al. Relationship between the fetal biophysical profile score, umbilical artery Doppler velocimetry, and fetal blood acid-base status determined by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Dec;169(6):1586–94.
74. Carvalho FHC, Moron AF, Mattar R, Santana RM, Murta CGV, Barbosa MM, et al. Ductus venosus Doppler velocimetry in the prediction of acidemia at birth: which is the best parameter? *Prenat Diagn.* 2005 Dec;25(13):1212–6.
75. Parra-Cordero M, Lees C, Missfelder-Lobos H, Seed P, Harris C. Fetal arterial and venous Doppler pulsatility index and time averaged velocity ranges. *Prenat Diagn.* 2007 Dec;27(13):1251–7.
76. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2003 Jan;110(1):27–32.
77. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M, GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2004 Aug 7;364(9433):513–20.
78. Frusca T, Todros T, Lees C, Bilardo CM, TRUFFLE Investigators. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S783–9.
79. Dawes GS. Computerised analysis of the fetal heart rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991 Dec;42 Suppl:S5-8.
80. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Computerized analysis of antepartum fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1353–4.
81. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Criteria for the design of fetal heart rate analysis systems. *Int J Biomed Comput.* 1990 May;25(4):287–94.
82. Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CW. Short-term variation in abnormal antenatal fetal heart rate records. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Sep;165(3):515–23.
83. Dawes GS, Lobb M, Moulden M, Redman CWG, Wheeler T. Antenatal cardiotocogram quality and interpretation using computers. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014 Dec;121 Suppl 7:2–8.
84. Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CWG. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2008 Aug;115(9):1101–7.
85. Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, et al. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Oct;30(5):750–6.
86. 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(2):86–98.

87. 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): Short-term outcomes following early FGR. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct;42(4):400–8.
88. Galazios G, Tripsianis G, Tsikouras P, Koutlaki N, Liberis V. Fetal distress evaluation using and analyzing the variables of antepartum computerized cardiotocography. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Feb;281(2):229–33.
89. Guzman E, Vintzileos A, Martins M, Benito C, Houlihan C, Hanley M. The Efficacy of Individual Computer Heart Rate Indices in Detecting Acidemia at Birth in Growth-Restricted Fetuses. *Obstet Gynecol.* 1996 Jun;87(6):969–74.
90. Reuwer PJ, Sijmons EA, Rietman GW, van Tiel MW, Bruinse HW. Intrauterine growth retardation: prediction of perinatal distress by Doppler ultrasound. *Lancet Lond Engl.* 1987 Aug 22;2(8556):415–8.
91. Arduini D, Rizzo G, Romanini C. The development of abnormal heart rate patterns after absent end-diastolic velocity in umbilical artery: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Jan;168(1 Pt 1):43–50.
92. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction: Fetal monitoring in IUGR. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004 Feb;23(2):119–25.
93. Spinillo A, Gardella B, Adamo L, Muscettola G, Fiandrino G, Cesari S. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Dec;98(12):1585–94.
94. Graupner O, Ortiz JU, Haller B, Wacker-Gussmann A, Oberhoffer R, Kuschel B, et al. Performance of computerized cardiotocography-based short-term variation in late-onset small-for-gestational-age fetuses and reference ranges for the late third trimester. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Feb;299(2):353–60.
95. 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(2):99–105.
96. Stampalija T, Thornton J, Marlow N, Napolitano R, Bhide A, Pickles T, et al. Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Aug;56(2):173–81.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of several overlapping loops and a horizontal line, positioned below the text 'Vu, le Directeur de Thèse'.

Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le

## Milh Pierre

63 pages – 15 tableaux – 3 figures

### Résumé :

**VALEUR PRONOSTIQUE DE L'ANALYSE INFORMATISEE DU RYTHME CARDIAQUE FŒTAL DANS UNE COHORTE DE RETARDS DE CROISSANCE INTRA-UTERIN VASCULAIRES SEVERES ET PRECOCES, A PROPOS D'UNE SERIE DE CAS AU CHRU DE TOURS**

**Introduction :** On entend par retard de croissance intra-utérin un ralentissement ou une croissance fœtale insuffisante pouvant aboutir à un poids de naissance inférieur au poids attendu pour le terme. Dans cette condition, le fœtus n'atteint pas son potentiel de croissance génétiquement programmé au cours de la vie intra-utérine. C'est une pathologie obstétricale fréquente responsable d'une importante morbi-mortalité néonatale et pourvoyeuse d'importantes séquelles, notamment neurologiques, à long terme. La principale étiologie de cette pathologie est l'insuffisance placentaire. L'objectif de ce travail est de déterminer si l'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal peut prédire de manière sensible et spécifique la survenue d'issues défavorables néonatales et anténatales dans ce groupe de fœtus à risque. **Matériel et méthodes :** C'est une étude rétrospective, unicentrique réalisée au CHRU de Tours entre le 01/01/2013 et le 31/12/2018. Toutes les patientes enceintes d'un fœtus singleton entre 24 et 33 SA et 6 jours, avec une estimation du poids fœtal inférieure au 10<sup>ème</sup> percentile et des anomalies dopplers ont été incluses. Le critère de jugement principal était néonatal, anténatal et composite. Une analyse univariée a été menée et des aires sous la courbe ROC pour les différents paramètres de l'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal ont été calculées. Des analyses ont été réalisées pour les sous-groupes 24 à 31 SA et 6 jours et 32 à 33 SA et 6 jours. Une analyse multivariée a été réalisée selon un modèle de régression logistique. **Résultats :** En analyse univariée, les seuls paramètres statistiquement discriminants étaient retrouvés dans le sous-groupe <32 SA. Il s'agissait de la VCT avec une AUROC à 0,773 (p=0.007, IC à 95% à [0.076 ;0.470]), des épisodes hauts avec une AUROC à 0.779 (p=0.003, IC à 95% à [0.095 ;0.463]), des épisodes bas avec une AUROC à 0.733 (p=0.012, IC à 95% à [0.050 ;0.415]), des accélérations supérieures à 15 battements par minute avec une AUROC à 0.859 (p< 0.001, IC à 95% à [0.238 ;0.480]). Dans ce même sous-groupe, les critères de Redman et Dawes avaient été statistiquement plus souvent satisfaits chez les enfants ne présentant pas le critère de jugement principal (55.5% versus 19.6%, p=0.016). En analyse multivariée, la validation des critères de Redman et Dawes (OR à 0.008[5.15.10<sup>-5</sup> ; 1.10], p=0.05) et les épisodes hauts (OR à 0.714[0.505 ; 1.008], p=0.05) étaient prédictifs du critère de jugement principal. **Conclusion :** L'analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal est efficiente dans la prédiction de la survenue d'évènements défavorables néonataux et anténataux dans le groupe des retards de croissance intra-utérin vasculaires sévères d'âge gestationnel inférieur à 32 SA

**Mots clés : retard de croissance intra utérin vasculaire, analyse informatisée du rythme cardiaque fœtal**

### Jury :

Président du Jury : Professeur Henri MARRET  
 Directeur de thèse : Professeur Franck PERROTIN  
 Membres du Jury : Professeur Delphine MITANCHEZ  
 Docteur Jérôme POTIN

Date de soutenance : 6 mai 2021