



RCIU: Définition et dépistage

Anne EGO

CHU Grenoble : Centre d'Investigation Clinique

Inserm U 1153 : Equipe Epopé

RHEOP : Registre de Handicap de l'Enfant et Observatoire Périnatal Isère et des deux Savoie

Pertinence d'un dépistage en population

Fréquence importante et enjeu en matière de santé périnatale



Risques fréquemment décrits dès le 10ème percentile

Mécanismes physiopathologiques connus



Vrai pour certaines étiologies

Interventions améliorant l'état de santé



Peu d'interventions, probablement bénéfiques

Diagnostic possible à un stade précoce



Hétérogénéité et qualité modérée du dépistage

Critères définissant la pathologie

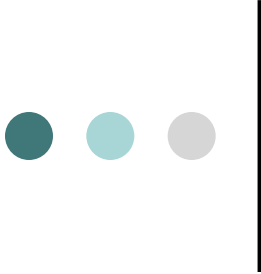


Signe plus qu'une pathologie, absence de définition consensuelle



Plan

- Enjeu en matière de santé périnatale
- Efficacité et bénéfices du dépistage
- Définition du RCIU
- Conclusion - Perspectives



RCIU enjeu en matière de santé périnatale

Conséquences périnatales

○ Mortinatalité dans les pays développés

- RCIU ou insuffisance placentaire 32%

Lancet stillbirths, vol 377, Avril 2011. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count?

○ Morbidité respiratoire

- Détresse respiratoire, bronchodysplasie pulmonaire

McIntire DD et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med 1999; 340: 1234-1238.

Lal MK et al. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. Pediatrics 2003; 111: 483-487.

○ Morbidité neurologique

- LMPV, HIV

Ancel PY et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 178-184.

RCIU enjeu en matière de santé périnatale

Conséquences à long terme

○ Insuffisance respiratoire

Pike K et al. Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction. Sem Fetal Neonatal Med 2012;17:92-98.

○ Apprentissage scolaire, capacités cognitives, paralysie cérébrale

Larroque B et al. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. Pediatrics 2001; 108: 111-115.

Blair E, Stanley F. Intrauterine growth and spastic cerebral palsy. I. Association with birth weight for gestational age. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 229-237.

○ Croissance staturo-pondérale

Knops NB et al. Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight. BMC Pediatr 2005; 5: 26.

○ DNID et HTA chez l'adulte

Barker DJP et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993;341:938-41.

Mécanismes

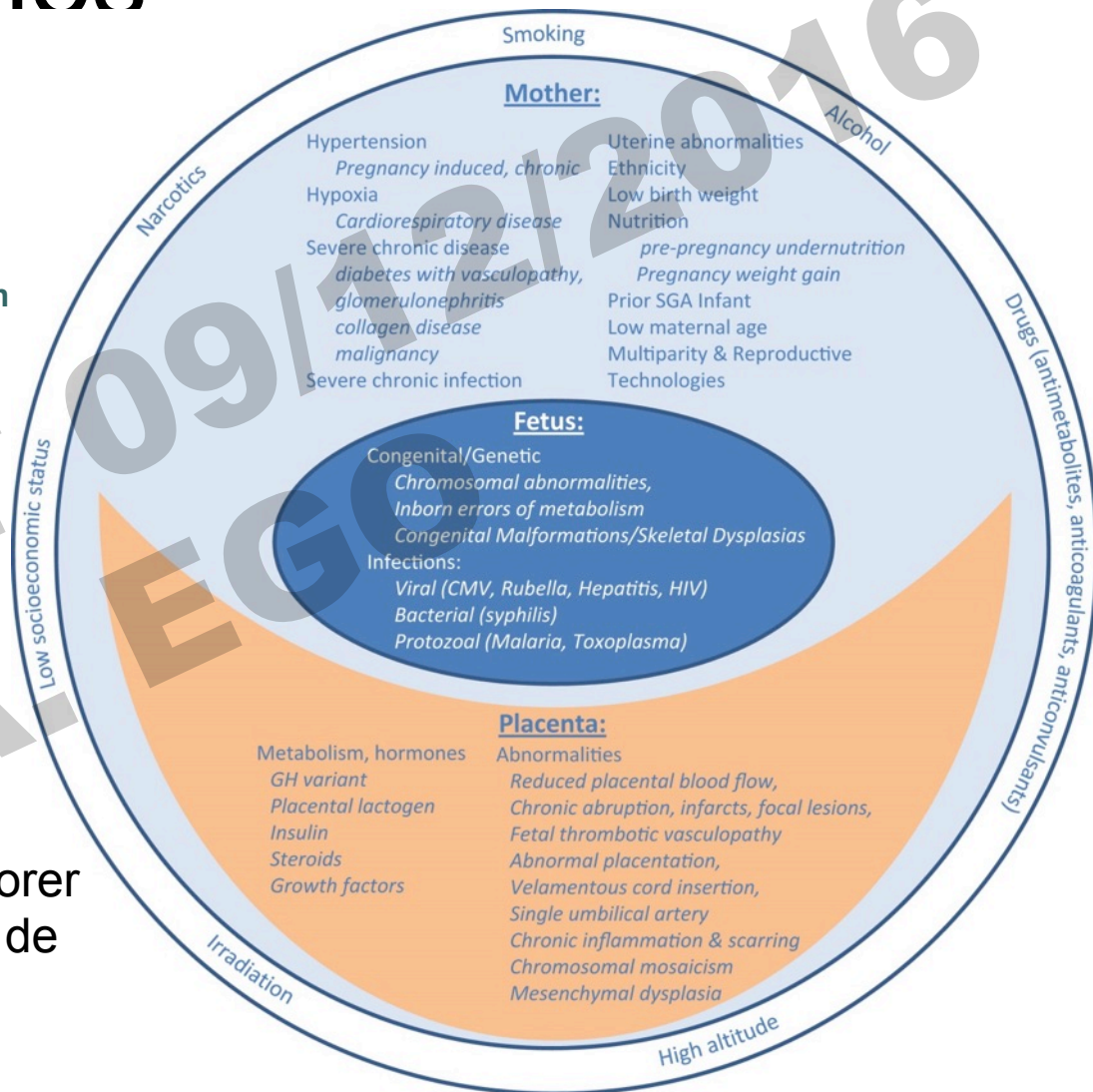
Facteurs de risque

D'après : Pike K et al. **Long term respiratory consequences of intrauterine growth restriction**
Semin Fetal Neonatal Med. 2012 Apr;17(2):92-8.

Physiopathologie des échanges placentaires et altération de ces échanges

Pardi G et al. **Placental-fetal interrelationship in IUGR fetuses--a review.** *Placenta* 2002; 23 Suppl A: S136-141.

De nombreux mécanismes à explorer du défaut de croissance à l'excès de morbidité et mortalité





Plan

- Conditions de mise en œuvre d'un dépistage
- **Efficacité et bénéfices du dépistage**
- Définition du RCIU
- Conclusion - Perspectives

Dépistage efficace et bénéfique?

Des pratiques hétérogènes

Gibbons K et al. A survey of policies for the monitoring of fetal growth in Australian and New Zealand hospitals. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2011; 51:493-8.

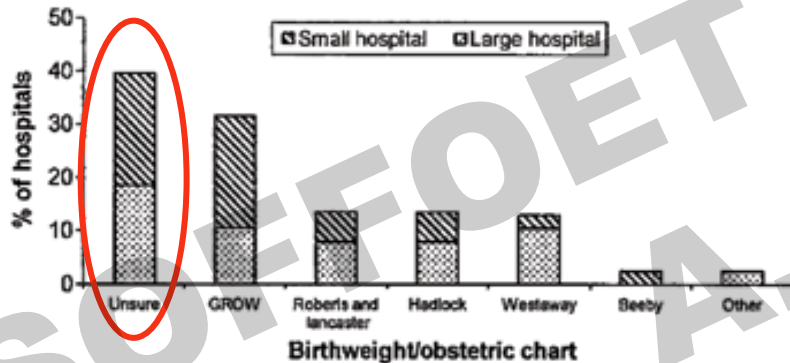


Figure 1 Birthweight charts in use.

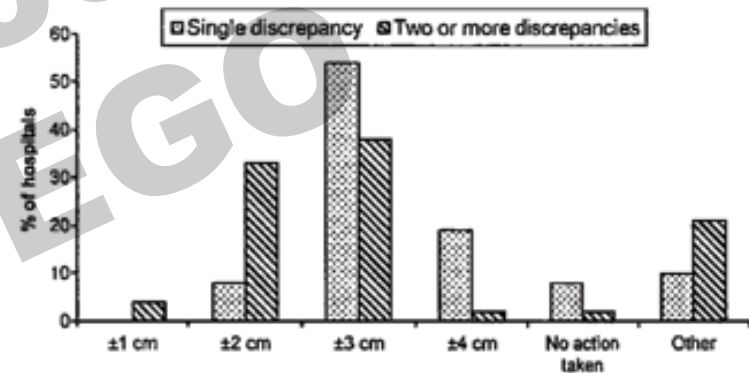


Figure 3 Decision for action after comparing symphysis fundal height and gestational age.

53 (71%) maternités sur 74 sollicitées en Australie et Nouvelle-Zélande
44% protocole de surveillance de la croissance
39% ne connaissent pas la (les) courbe(s) utilisée(s) dans leur centre

Dépistage efficace et bénéfique?

Table 3 Accuracy of symphysis-fundus height in predicting small-for-gestational-age status (birth weight < 10th percentile) with 95% confidence intervals

SF cut-off	n	Sensitivity	Specificity	Positive LR	Negative LR	DOR
One value < 10th percentile						
Calvert et al. [25]	381	0.64 (0.49-0.78)	0.79 (0.74-0.83)	3.05 (2.26-4.12)	0.45 (0.30-0.67)	6.76 (3.48-13.14)
Pearce et al. [28]	699	0.76 (0.66-0.84)	0.79 (0.75-0.82)	3.61 (2.99-4.37)	0.30 (0.21-0.43)	11.89 (7.22-19.58)
Stuart et al. [32]	1139	0.51 (0.40-0.61)	0.88 (0.86-0.90)	4.19 (3.22-5.46)	0.56 (0.45-0.70)	7.45 (4.71-11.80)
Two consecutive values or three isolated values < 10th percentile						
Calvert et al. [25]	381	0.36 (0.22-0.51)	0.94 (0.91-0.96)	5.69 (3.21-10.07)	0.69 (0.55-0.86)	8.28 (3.90-17.58)
Rosenberg et al. [31]	761	0.56 (0.41-0.70)	0.85 (0.82-0.87)	3.65 (2.70-4.92)	0.52 (0.38-0.71)	7.01 (3.87-12.71)
One value \geq 3 cm below mean						
Jensen et al. [27]	831	0.41 (0.31-0.51)	0.87 (0.85-0.90)	3.25 (2.38-4.42)	0.68 (0.57-0.80)	4.78 (3.01-7.59)
One value \geq 3 cm below mean or three consecutive static or falling values						
Calvert et al. [25]	381	0.76 (0.60-0.87)	0.60 (0.55-0.66)	1.91 (1.54-2.36)	0.40 (0.24-0.68)	4.72 (2.31-9.64)
Rogers et al. [30]	250	0.73 (0.52-0.88)	0.92 (0.88-0.95)	9.09 (5.51-15.00)	0.29 (0.16-0.55)	31.06 (11.53-83.72)
One value > two SDs below mean						
Persson et al. [29]	2919	0.27 (0.21-0.32)	0.88 (0.87-0.89)	2.22 (1.77-2.78)	0.83 (0.77-0.90)	2.66 (1.97-3.58)

DOR, diagnostic odds ratio; LR, likelihood ratio; n, number of patients; SD, standard deviation; SF, symphysis-fundus.

Accuracy of symphysis-fundus height in predicting small-for-gestational-age status (birth weight < 10th percentile) with 95% confidence intervals.

Pay et al. *Symphysis-fundus height measurement to predict small-for-gestational-age status at birth: a systematic review*. BMC Pregnancy and Childbirth (2015) 15:22.

Dépistage efficace et bénéfique?

○ Echographie et du Doppler

60 études (36 études morphométriques, 24 Doppler)

Résultats hétérogènes
PA \approx PFE > D omb > D ut
Mais nombreux faux positifs

Chang TC et al. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? Obstet Gynecol 1992;80(6):1030-8.

	Paramètres	Sensibilité
Pop haut risque	PFE	44 à 89% (n=8)
	CA	84% (n=2)
	D Omb (S/D >3)	53% (n=7)
	D Omb (S/D >95èp)	40 à 72% (n=5)
	D Ut (RI >0,5)	29 à 70% (n=2)
Pop bas risque	PFE	31 à 73% (n=5)
	CA	48 à 56% (n=3)
	D Omb (S/D >3)	74% (n=1)
	D Omb (S/D >95èp)	18% (n=1)
	D Ut (RI >0,5)	33% (n=1)
	D Ut (RI >95èp)	15% (n=1)
	D Ut (S/D >95èp)	9% (n=1)

Dépistage efficace et bénéfique?

Etude	Pays / Date	Population	Définition du RCIU à la naissance	Qualités diagnostiques du dépistage
Verlijdsdonk JW et al, 2011	Pays Bas / 2006-08	4247 nss à terme en pop	<10èp courbes pdn	Se 37%
Bais JMJ et al, 2004	Pays Bas / 1990-94	6318 nss bas risque	<10èp courbes pdn	Se 15% , Spe 99% VPP 55%, VPN 99%
Jahn et al, 1998	Allemagne / 1990	2378 nss, monocentrique niveau III	<10èp courbes pdn	Se 32% , Spe 98%
Mattioli et al., 2010	Wisconsin / 2007	1502 nss, monocentrique	<10èp courbes pdn	Se 10% , Spe 95% VPP 29%, VPN 85%
Gardosi et al., 2013	West Midlands / 2009-11	92 218 nss en pop	<10èp courbes ajustées individuelles	Se 31%
Monier et al., 2015	France ENP / 2010	14100 nss en pop	<10èp courbes pdn	Se 22% , Spe 98%

Verlijdsdonk JW et al. *Suspected versus non-suspected small-for-gestational age fetuses at term: perinatal outcomes.* J Matern fetal Neonatal Med 2012 Jul; 25(7):938-43.

Bais JMJ et al. *Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study.* Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004;116(2):164-9.

Jahn A et al. *Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases.* Acta Obstet Gynecol Scand. 1998;77(6):643-8.

Mattioli KP et al. *Inadequate identification of small-for-gestational-age fetuses at an urban teaching hospital.* Int J Gynaecol Obstet. 2010;109(2):140-3.

Monier I et al. *Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study.* BJOG. 2015 Mar;122(4):518-27.

Gardosi J et al. *Maternal and fetal risk factors for stillbirth : population based study .* BMJ 2013;346:f108.

Dépistage efficace et bénéfique?

Etude	Pays / Date	Population	Définition de détection du RCIU	Morbidité et mortalité
Lindqvist et al, 2005	Suède / 1990-98	25 876 Nss en pop	PFE <5ép ou cassure courbe entre 32 et 37SA ou Doppler omb patho	Mortalité infantile, retard mental, PC Non détecté: ORa 4,1[2,5-6,8]
Stacey et al, 2012	Nouvelle-Zélande / 2006-09	155 MFIU >=28SA 310 nss vivantes Monocentrique	échographie indiquée pour suspicion de RCIU	MFIU Non détecté: ORa 9,5[2,0;45,1]
Verlijndonk JW et al, 2011	Pays Bas / 2006-08	430 RCIU à terme Nss en pop	suspicion indiquée sur courbe de poids dans dossier médical	Critère composite néonatal Détecté: ORa 0,3[0,1;0,8]
Jahn et al, 1998	Allemagne / 1990	2378 Monocentrique niveau III	suspicion dans dossier médical	Détecté: Moins de césarienne 30% (vs 74%) Moins de transfert en NN 21% (vs 64%). Apgar et pH semblables
Gardosi et al, 2013	West Midlands / 2009-11	92 218 Nss en pop	suspicion dans dossier médical (>=1 EPF et/ ou Doppler omb patho)	MFIU Détecté: ORa 3,4[2,2-5,2] Non détecté : ORa 6,5[4,9-8,4]
Monier et al., 2015	France ENP / 2010	14100 Nss en pop	suspicion dans dossier médical	Nss préma et transfert NN Détecté: ORa 4.7 [3.2–6.8] et 5.6 [4.2–7.6] Non détecté : ORa 0.9 [0.6–1.5] et 1.7 [1.3–2.2]

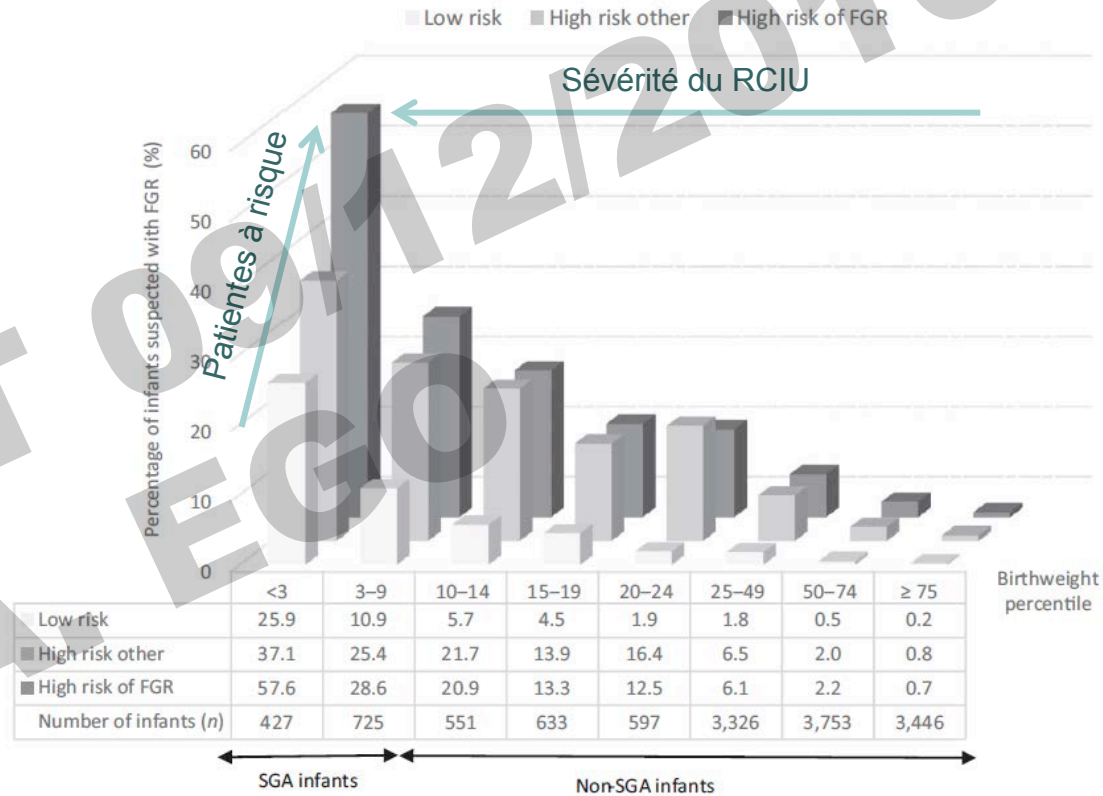
Lindqvist PG et al. *Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005 mars;25(3):258-64.

Stacey T et al. *Antenatal care, identification of suboptimal fetal growth and risk of late stillbirth: Findings from the Auckland Stillbirth Study. Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012 Jun;52(3):242-7.

Dépistage efficace et bénéfique?

Facteurs associés au dépistage

- Patientes à risque
- Sévérité du RCIU
- Fœtus de sexe féminin: 1.4 (1.1, 1.8)
- BMI <18,5 : 1.4 (1.0, 2.0)



Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. *Does the Presence of Risk Factors for Fetal Growth Restriction Increase the Probability of Antenatal Detection? A French National Study.* Paediatr Perinat Epidemiol. 2016 Jan;30(1):46-55.



Plan

- Enjeu en matière de santé périnatale et connaissances des mécanismes
- Efficacité et bénéfices du dépistage
- **Définition du RCIU**
- Conclusion - Perspectives

Définition du RCIU

- Evolution du concept de norme de poids
 - D'une définition statistique
 - À une définition plus pertinente du point de vue clinique: poids optimal = celui associé au meilleur pronostic

Chiswick ML. Intrauterine growth retardation. BMJ 1985;291:845-8

- Gradation :
 - Courbes poids de naissance adaptées aux populations
 - Problème des prématurés (association prématurité et RCIU), intérêt des courbes in utero
 - Rôle des facteurs individuels physiologiques
 - ... Concept modèle de croissance unique – Projet Intergrowth

Reeves S et al. Optimal growth modeling. Semin Perinatol 2008;32:148-53.

- Evolution de la terminologie

Définitions

	RCOG	ACOG	SOGC (Canada)	RCPI (Irlande)	CNGOF
SGA	estimated fetal weight (EFW) or abdominal circumference (AC) less than the 10th centile and severe SGA as an EFW or AC less than the 3rd centile	newborns whose birth weight is less than the 10th percentile gestational age	estimated fetal weight that measures < 10th percentile on ultrasound	physiologically small fetus (ie EFW<10th centile, normal amniotic fluid volume and normal umbilical artery Doppler).	PAG = Fœtus ou nouveau-né avec estimation de poids fœtal ou poids de naissance inférieur au 10ème percentile
FGR / IUGR	evidence of fetal compromise (abnormal Doppler studies, decreased liquor volume)	estimated fetal weight that is less than the 10th percentile gestational age	fetus with an estimated fetal weight < 10th percentile on ultrasound and that, because of pathologic process, has not attained biologically determined growth potential	FGR = general term to describe fetuses with EFW <10th centile IUGR = pathologically small fetus (ie EFW<10th centile, oligohydramnios, abnormal UA Doppler AND/ OR poor interval growth velocity AND/ OR EFW <3rd centile)	RCIU = Fœtus ou nouveau-né avec poids de naissance inférieur au 10ème percentile - SGA dans la majorité des cas - avec des éléments en faveur d'un mécanisme pathologique (infléchissement, arrêt de croissance, anomalies du fœtus en-être fœtal : Doppler ou oligoamnios)

Ø Distinction Physio / Patho

Définition du RCIU

Courbes adaptées aux populations

Étude EURONATAL (Belgique, Danemark, Écosse, Finlande, Norvège, Pays-Bas, Suède)

Poids optimal moyen (associé à la plus faible mortalité périnatale) : de 3755 g en Belgique à 4305 g en Norvège

Graafmans WC, Richardus JH, Borsboom GJ, Bakketeig L, Langhoff-Roos J, Bergsjø P, et al.; EuroNatal working group. Birth weight and perinatal mortality: a comparison of "optimal" birth weight in seven Western European countries. Epidemiology 2002;13:569-74.

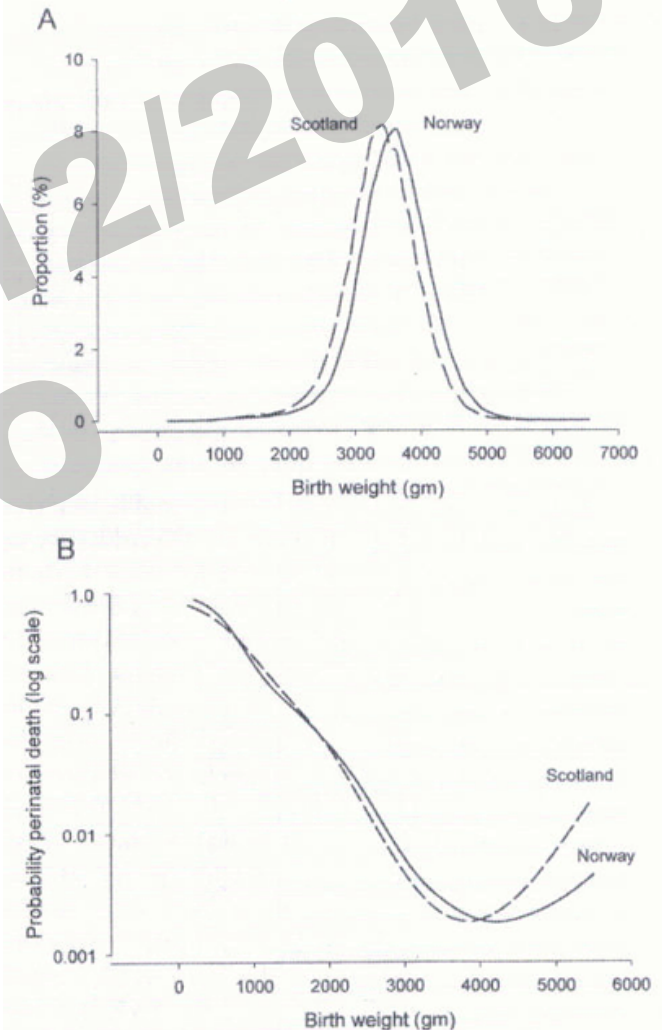


FIGURE 1. Birth weight distribution and birth-weight-specific perinatal mortality curve.

Définition du RCIU

Prématurité et courbes de poids de naissance

Proportion de RCIU

- 21% entre 25 et 30 SA avec courbe de poids de naissance,
- 32% avec une courbe intra-utérine

Marsal K et al. *Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated fetal weights. Acta Paediatr* 1996;85:843-8.

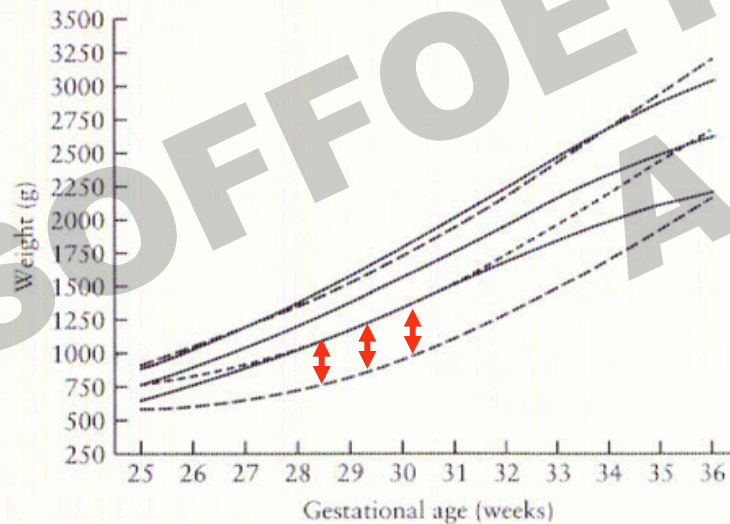


Figure 4 Comparison of our new estimated fetal weight (EFW) reference chart (solid lines), in a French population of 18 959 fetuses, with the birth-weight reference chart (dashed lines)

Intérêt des courbes in utero

Salomon LJ et al. *Estimation of fetal weight: reference range at 20–36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 550–555

Définition du RCIU

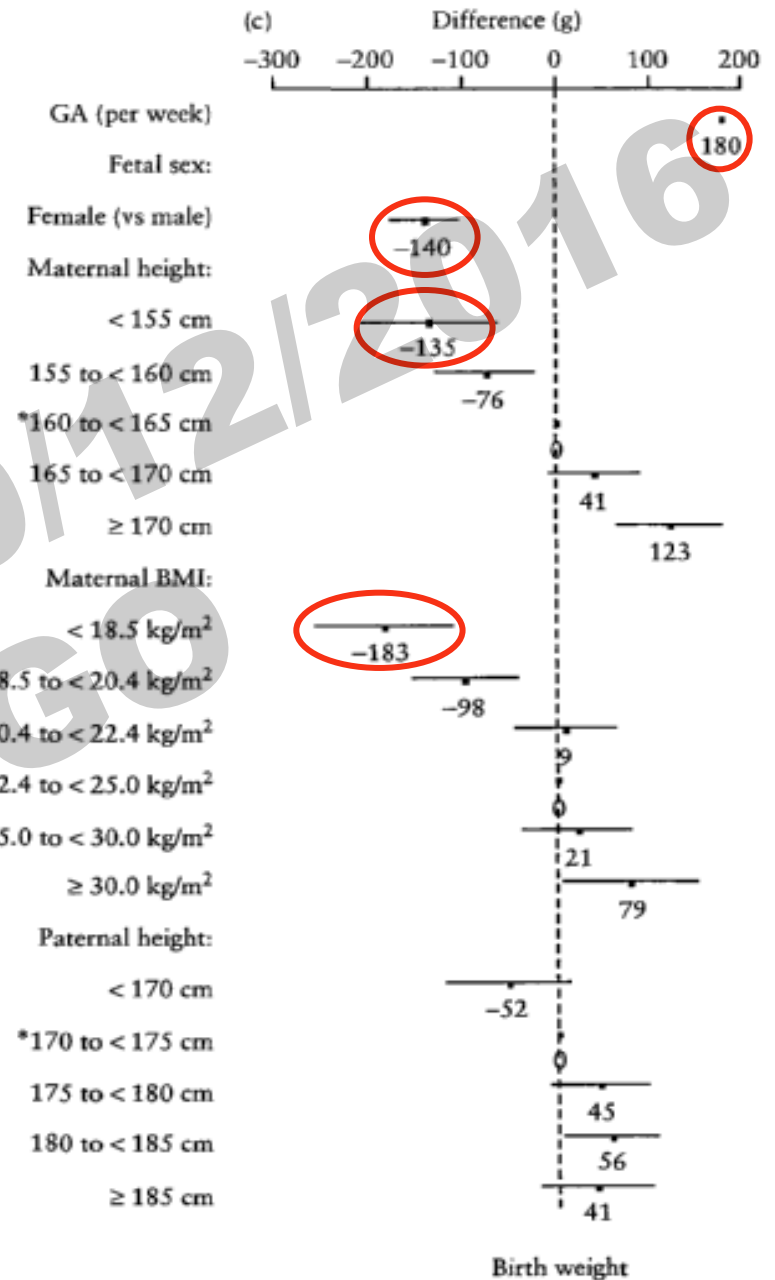
Intérêt de l'ajustement

- Sur facteurs physiologiques ou « constitutionnels » ≠ facteurs de risque de RCIU

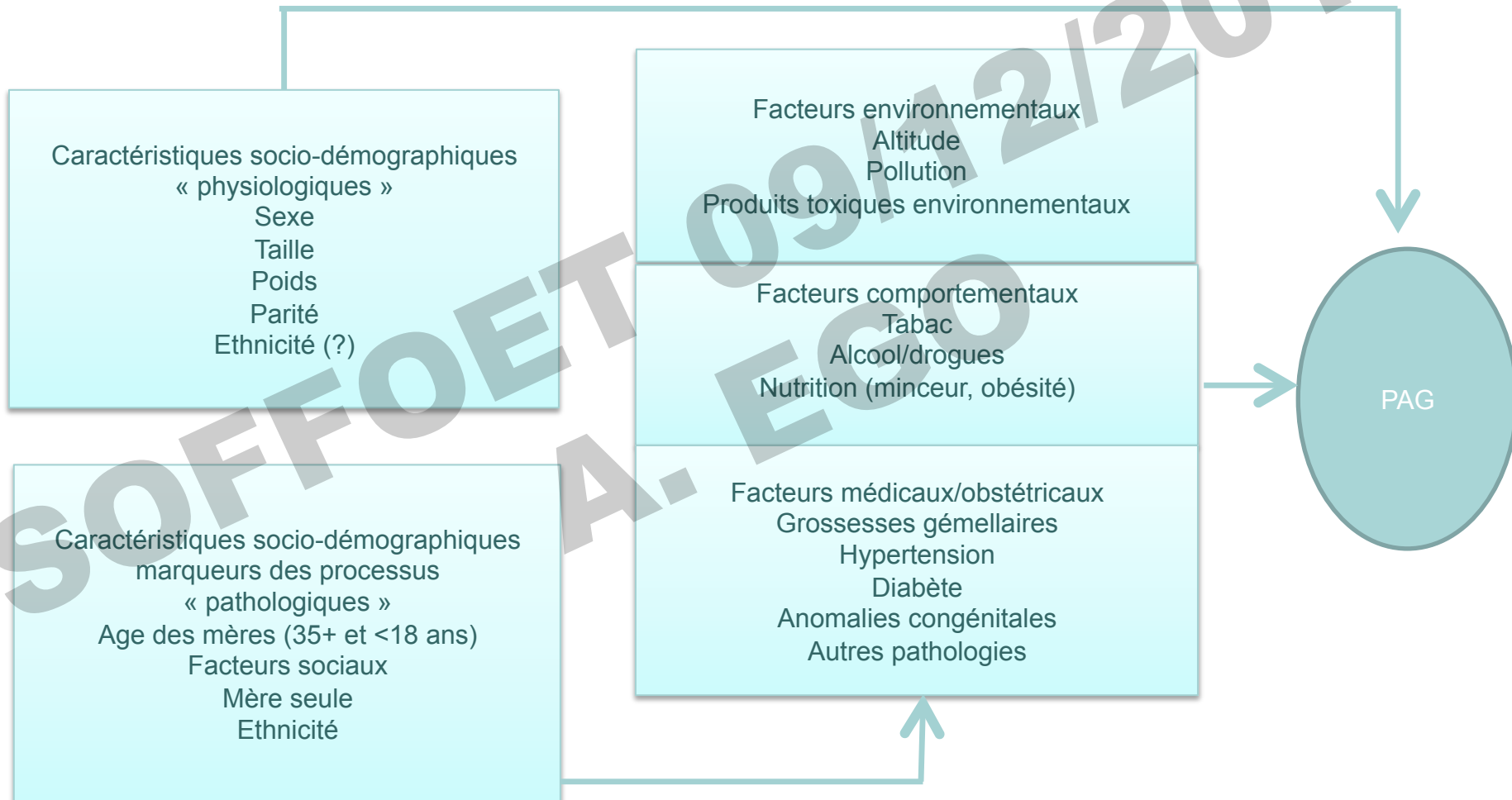
Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. Bull WHO 1987;65:663-737.

- Taille de la mère ≈ sexe
- BMI < 18,5 ≈ (-1) sem d'AG

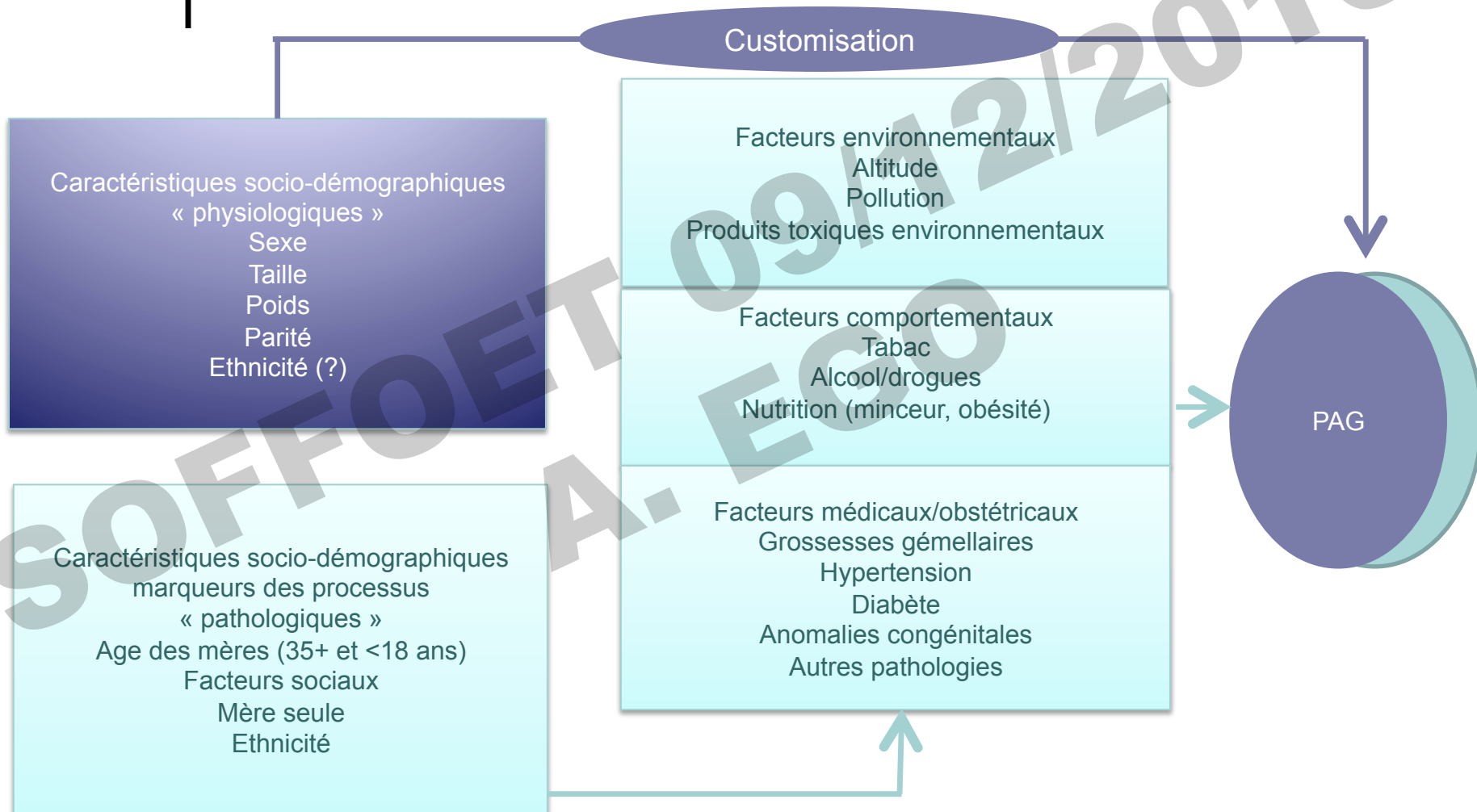
Albouy-LLaty M et al. Influence of fetal and parental factors on intrauterine growth measurements: results of the EDEN mother-child cohort. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38:673-80.



Courbes ajustées individuelles

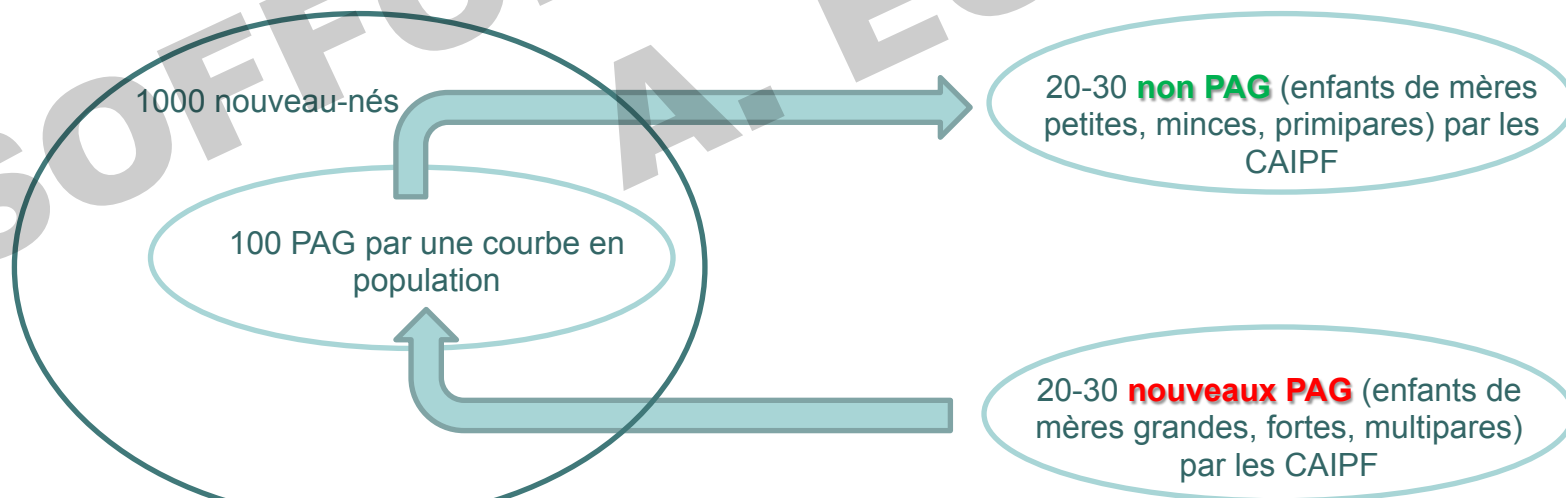


Courbes ajustées individuelles



Courbes ajustées individuelles

- Impact d'utilisation des CAIPF par rapport à une courbe en population
 - 9 Etudes rétrospectives multicentriques ou en population (Suède, Royaume-Uni, Espagne, pays Bas, France, Nouvelle-Zélande, Pays Bas):
 - Utilisation courbe en population + CAIPF sur naissances
 - Reclassements: fréquence et caractéristiques
 - **5% de l'ensemble des nouveau-nés / 20-30% des PAG reclassés par les CAIPF**



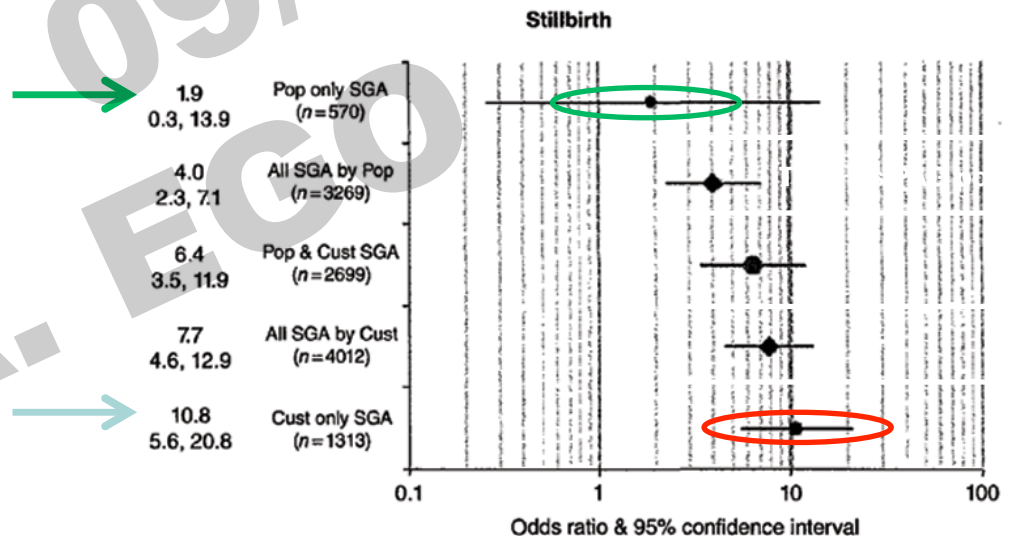
Courbes ajustées individuelles

Analyse des reclassements

- Mères dont les caractéristiques anthropométriques s'éloignent des valeurs moyennes
- Nnés:

- Reclassés **non PAG** : pas d'excès de morbidité ou mortalité périnatale.

- Reclassés **nouveaux PAG** : risque de mortinatalité de 2,4 à 10,8, et de mortalité périnatale de 2,6 à 3,2



Exemple : risque de mortinatalité selon les groupes.
(The customised growth potential: an international research tool to study the epidemiology of fetal growth.
Gardosi J et al. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2011)

Courbes ajustées individuelles

Intérêt pour le pronostic à long terme :

- Devenir cognitif des 32 SA et moins Epipage 1: bénéfice d'utilisation de courbes in utero

Charkaluk, M.L., et al., *The influence of fetal growth reference standards on assessment of cognitive and academic outcomes of very preterm children*. J Pediatr, 2012. 161(6): p. 1053-8.

	Weight below 10 th percentile by:			
	Neither reference	Ultrasound-based reference only	Individualized reference only	Both references
n (%)	885 (67.2)	75 (5.7)	58 (4.4)	299 (22.7)
Incidence of poor cognitive development outcomes (%)	10.0	9.5	20.7	17.1
Relative risk (95% CI)	1.0	0.95 (0.45, 2.01)	2.20 (1.20, 4.00)	1.72 (1.25, 2.37)

- QI à 5 ans

Neta, G., et al., *Does the individualized reference outperform a simple ultrasound-based reference applied to birth weight in predicting child neurodevelopment?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2011. 38(1): p. 62-6.

Courbes EPOPE

Modèle de
croissance in
utero

+

Seuils adaptés aux
poids et distribution
d'une population

+

Prise en compte
paramètres
maternels et fœtaux

Croissance in
utero selon
Hadlock

+

Modèle de régression linéaire multiple.
Rôle des taille, poids, parité de la mère, et sexe
fœtal, sur poids des Nss viv à terme singletons
hors malfo de l'ENP 2010

3 versions:

M0=Non ajustée

M1=Ajustée sur sexe fœtal

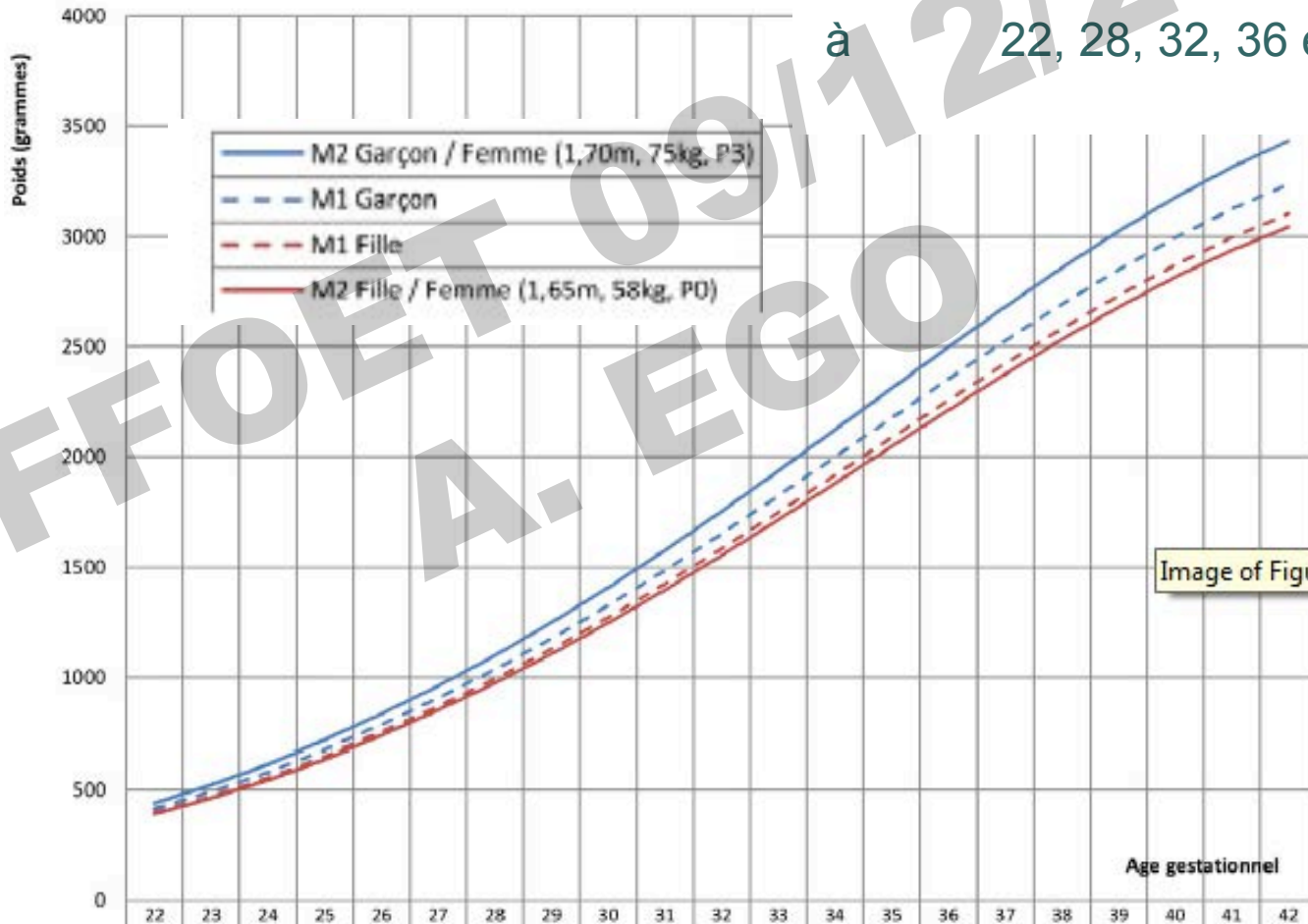
M2=Ajustée sur sexe fœtal et paramètres maternels

Ego A et al. Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. I — Méthodes de construction. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2015 Sep 29.

Courbes EPOPE

- Exemples de courbes 10ème percentile selon ajustement

Δ de 50, 120, 200, 380, 420g
à 22, 28, 32, 36 et 40SA





Dernier concept

- **Projet Intergrowth-21st**

- Enregistrement échographique longitudinal de la croissance fœtale dans 8 zones géographiques, femmes en bonne sante, besoins nutritionnels couverts, non fumeuses, exclusion BMI<18,5 ou >30, taille <153cm.
- 4321 enfants. Brésil, Chine, Inde, Italie, USA, RU, Kenya, Oman
- **1 STANDARD INTERNATIONAL**
- « Conceptual and practical link to WHI Child Growth Standards »
- « Monitor child growth seamlessly from early pregnancy to age 5 years »



Conclusion

- De nombreux points de discussion / voies d'amélioration autour de la surveillance de la croissance
 - Amélioration des mesures
 - Clinique + échographie
 - Choix de courbes
- Courbes ajustées individuelles : Allure de croissance in utero + Ajustement sur le sexe au minimum
 - Ne pas ajuster = se priver d'une partie de l'explication du faible poids
 - Opportunité à harmoniser la définition du RCIU en France
 - Rationnel pertinent avec bénéfice sur la santé périnatale probable
- Évaluation prospective nécessaire