

Université de Montréal

**Prédiction des enfants petits pour l'âge gestationnel par biométrie fœtale et
étude de l'impact du délai échographie-accouchement**

Par

Quentin Reboul

Né le 29/06/1986

Département de Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures

En vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences Biomédicales

option médecine expérimentale (M.Sc.)

Août 2016

©, Quentin Reboul, 2016

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire (ou cette thèse) intitulé(e) :

**Prédiction des enfants petits pour l'âge gestationnel par biométrie fœtale et
étude de l'impact du délai échographie-accouchement**

Présenté(e) par :
Quentin Reboul

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes :

.....
Président-rapporteur

.....
Directeur de recherche
François Audibert

.....
Membre du jury

.....
Examineur externe

.....
Représentant du doyen

Résumé

Objectifs : Comparer différentes méthodes échographiques de surveillance de croissance fœtale au troisième trimestre de la grossesse dans la prédiction des enfants nés petits pour l'âge gestationnel (PAG) et étudier l'impact du délai entre l'échographie et l'accouchement.

Méthodes : Les données sont issues de l'étude multicentrique prospective réalisée au Québec IRNPQEO/3D. Différentes méthodes échographiques sont comparées : le périmètre abdominal à partir d'Hadlock (Hadlock PA), d'Intergrowth study 21st (Intergrowth PA) ou de Salomon (Salomon PA) ; l'estimation du poids fœtal à partir des courbes customisées de Gardosi (Gardosi EPF) et d'Hadlock (Hadlock EPF) ; et la vitesse de croissance (VCPA) entre les 2^{ème} et 3^{ème} trimestres à partir du PA. Les délais entre l'échographie et l'accouchement étudiés étaient : <4 semaines d'aménorrhée (SA), <6SA et <10SA.

Résultats : Sur 1831 patientes, le délai échographie-accouchement a été <4 semaines pour 17%, <6 semaines pour 47,5% et <10 semaines pour 96%. L'aire sous les courbes ROC (AUC) pour la prédiction des PAG étaient 0.772, 0.768, 0.766, 0.765, 0.708 et 0.674 respectivement pour Salomon PA, Hadlock EPF, Hadlock PA, Intergrowth PA, Gardosi EPF et la VCPA. La meilleure AUC était 0.856 pour le Hadlock PA, 0.824 pour Hadlock PA et 0.784 pour Hadlock EPF, pour des délais respectivement <4, <6 et <10 semaines. Pour un taux de 10% de faux positifs, la meilleure sensibilité était de 60.0% pour Intergrowth PA, 44.3% pour Hadlock PA et 42.1% pour Salomon PA pour des délais respectivement <4, <6 et <10 semaines.

Conclusion: La biométrie fœtale au troisième trimestre a une faible performance pour prédire les PAG.

Mots clés : RCIU, échographie, croissance foetale, Hadlock

Abstract

Objectives: To compare third trimester ultrasound screening methods to predict small for gestational age (SGA), and to evaluate the impact of the ultrasound-delivery interval on screening performance

Methods: Data were collected from IRNPQEO/3D study: a multicenter prospective singleton cohort study in Quebec hospitals. We compared SGA prediction by the following methods: Abdominal circumference Z-score based on Hadlock (Hadlock AC), Intergrowth 21st study (Intergrowth AC) or Salomon (Salomon AC); estimated fetal weight (EFW) Z-score from Hadlock (Hadlock EFW); EFW based on customized curves from Gardosi (Gardosi EFW) and fetal growth velocity (FGVAC) based on AC between the second and the third trimester. Ultrasound-delivery intervals studied were: <4 weeks, <6 weeks and <10 weeks.

Results: 1805 patients had a third trimester ultrasound performed (median gestational age 32). Ultrasound-delivery interval was less than 4 weeks in 17% cases, less than 6 weeks in 47.5% and less than 10 weeks in 96% of cases. Areas under ROC curve (AUC) were 0.772, 0.768, 0.766, 0.765, 0.708 and 0.674 respectively for Salomon AC, Hadlock EFW, Hadlock AC, Intergrowth AC, Gardosi EFW and FGVAC. The best AUC were 0.856 for Hadlock AC, 0.824 for Hadlock AC and 0.784 for Hadlock EFW, for intervals <4, 6 and 10 weeks, respectively. At a fixed 10% false positive, best detection rates were 60.0% for Intergrowth AC, 44.3% for Hadlock AC and 42.1% for Salomon AC, for intervals <4, 6 and 10 weeks, respectively.

Conclusion: Third trimester ultrasound measurements provide poor to moderate prediction for SGA. A shorter ultrasound-delivery interval provides a better prediction.

Keywords:

Small for gestational age, ultrasound, fetal growth, Hadlock

Table des matières

INTRODUCTION	9
I. DÉFINITION DES FŒTUS AVEC RETARD DE CROISSANCE INTRA-UTÉRIN OU PETITS POUR L'ÂGE GESTATIONNEL	10
II. ÉTIOLOGIES	12
III. DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC DES RCIU	13
A. Interrogatoire.....	13
B. Certitude de l'âge gestationnel.....	13
C. Diagnostic clinique	14
D. Diagnostic échographique	14
IV. BILAN ÉTIOLOGIQUE DES RCIU	15
V. SURVEILLANCE PENDANT LA GROSSESSE	16
VI. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	17
A. Traitements disponibles.....	17
B. Indications et modalités de naissance	18
C. Prise en charge du nouveau-né, complications à court et long termes du RCIU	18
D. Prévention, grossesse future.....	19
I. OBJECTIFS	22
II. STRATÉGIE ET DEVIS DE RECHERCHE	22
A. Méthodologie	22

1.	Population à l'étude	22
2.	Critères d'exclusions.....	23
3.	Taille de l'échantillon	23
4.	Critères qualités.....	23
5.	Définitions des cas de RCIU	24
6.	Variables maternelles, paternelles et périnatales.....	24
7.	Méthodes échographiques étudiées	25
8.	Délais entre l'échographie et l'accouchement étudiés.....	26
9.	Statistiques.....	26
III.	RÉSULTATS	26
A.	Inclusion.....	26
B.	Caractéristiques maternelles et paternelles	27
C.	Complications périnatales	27
D.	Comparaison des méthodes.....	27
IV.	DISCUSSION	28
V.	CONCLUSION	31
	RÉFÉRENCES	32
	NOMINATIONS, PUBLICATIONS	35
	REMERCIEMENTS	35
	ARTICLE ORIGINAL	44

Liste des abréviations:

ACOG: American Congress of Obstetricians and Gynecologists

BIP : diamètre bipariétal

CMV: Cytomégalovirus

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens

Français

DS : dérivation Standard

EFWG : Estimation du poids fœtal selon les courbes customisées selon Gardosi et al.

EPF : Estimation de Poids Fœtal

EPFH : Estimation du Poids Fœtal selon les courbes de Hadlock

FP: taux de Faux Positifs

HELLP: hemolysis Elevated Liver Low Platelet

HTA: Hypertension artérielle

IGR: "Intrauterin Growth Restriction"

IMC : Index de Masse Corporelle

INR : International Normalized Ratio

LF : Longueur Fémorale

P : Percentile

PA : périmètre abdominal

PAG : fœtus petit pour l'âge gestationnel

Hadlock PA : Périmètre Abdominal (PA) selon les courbes définies par Hadlock

PAI : PA selon les courbes définies par le projet INTERGROWTH-21st

PAL : Phosphatases Alcalines

PAS : PA selon les courbes définies par Salomon et al. et le collège français d'échographie fœtale

PC : Périmètre Crânien

RCF : Rythme Cardio Fœtal

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

ROC: Receiver Operating Characteristics

SA: semaines d'aménorrhée

SOGC : Société d'Obstétrique et de Gynécologie du Canada

TD : Taux de Détection

VCPA : Vitesse de Croissance entre l'échographie des 2e (mesure entre 14 et 18 SA) et 3e trimestres à partir du périmètre abdominal.

Liste des tableaux

- Tableau 1 : Formules utilisées pour calculer la moyenne et la déviation standard pour chaque méthode
- Tableau 2 : Caractéristiques des populations étudiées selon le groupe étudié
- Tableau 3 : Prédiction du RCIU : Performance de chaque méthode
- Tableau 4 : Comparaison des différentes courbes ROC
- Tableau 5 : Prédiction du RCIU : sensibilité et taux de faux positifs en fonction du délai échographie-accouchement

Liste des figures

- Figure 1 Courbes ROC de chaque méthode échographique dans la prédiction du RCIU

Introduction

Le retard de croissance intra utérin (RCIU) et le fait d'être né petit pour l'âge gestationnel (PAG) sont parmi les causes les plus fréquentes de morbi-mortalités fœto-maternelle¹⁻³. L'échographie est le moyen le plus utilisé en pratique pour le dépistage des PAG. La performance de ce dépistage est variable selon les différentes études et reste très limitée⁴⁻⁶. La biométrie fœtale est reportée sur des courbes de croissance fœtale permettant d'étudier son positionnement par rapport à la moyenne. Historiquement la courbe d'Hadlock est la plus utilisée en pratique clinique pour évaluer le percentile des mesures fœtales^{7,8}. Cependant sa sensibilité et sa spécificité restent très basses pour le dépistage des PAG⁶. Dans la littérature nous ne retrouvons pas d'évidence pour utiliser une méthode plus qu'une autre : est-il préférable d'utiliser une seule mesure fœtale comme le périmètre abdominal (PA) ou l'estimation de poids fœtal (EPF) ? Quelles sont les courbes à utiliser pour obtenir la meilleure performance de dépistage ? De nombreux auteurs ont essayé d'augmenter la sensibilité du diagnostic en développant des nouvelles courbes de croissances fœtale⁷⁻¹². Les nouvelles courbes de croissance fœtale proposées par Intergrowth 21st study⁹ ou par Salomon et al¹² pourraient permettre d'améliorer le dépistage. Dans la même perspective, Gardosi *et al*^{10,11} ont proposé d'adapter les courbes de croissance en fonction des caractéristiques maternelles (taille, poids, parité, ethnie) et au sexe du fœtus. Une autre approche pour étudier la croissance fœtale est d'analyser la vitesse de croissance entre deux examens échographiques¹³.

Aujourd'hui il n'y a aucune évidence qu'une méthode fonctionne mieux qu'une autre et aucune évidence n'est établie sur l'âge de gestation idéal au troisième trimestre pour réaliser l'échographie. Une étude était donc requise afin de définir en pratique quelle courbe utilisée pour obtenir la meilleure sensibilité dans le dépistage des RCIU et savoir l'âge gestationnel optimal de réalisation de cet examen. Une fois identifié, nous pourrions définir un consensus à

travers les différents professionnels de santé exerçant de l'échographie anténatale.

Le but de cette étude a été de comparer la performance du dépistage des PAG par les différentes méthodes échographiques et d'étudier l'impact du délai échographie accouchement dans la prédiction des PAG.

État des connaissances

I. Définition des fœtus avec retard de croissance intra-utérin ou petits pour l'âge gestationnel

Par définition les PAG sont des fœtus naissant avec un poids inférieur au 10^e percentile. Les PAG sont dits sévères si l'estimation de poids fœtal est inférieure au 3^{ème} percentile, soit -2 DS. La prévalence admise est autour de 8%¹⁴, mais dépend beaucoup des critères utilisés.

D'un point de vue international toutes les sociétés savantes ne prennent pas toutes les mêmes définitions :

- La SOGC (société d'obstétrique et de gynécologie du Canada) définit le RCIU comme un poids fœtal estimé ou un périmètre abdominal inférieur au 10^{ème} percentile¹⁵.
- Le Collège National de Gynécologie-Obstétrique Français (CNGOF) définit les PAG de la même façon que décrit précédemment et le RCIU comme « un PAG 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). Plus rarement un RCIU peut correspondre à un défaut de croissance, avec un poids proche du 10^{ème} percentile sans être un PAG »¹⁶.
- The American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) définissent eux le RCIU (Intrauterine Growth Restriction – IUGR) comme un fœtus avec une estimation de poids fœtal inférieur au 10^{ème} percentile.

De plus les « small for gestational age » soit les PAG sont définis comme des nouveaux nés avec un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel¹⁷.

Ces différentes définitions entre les sociétés savantes à travers le monde montrent la complexité du sujet.

II. Étiologies

Six grandes catégories d'étiologies peuvent être décrites :

- Insuffisance vasculaire placentaire
- Génétique
- Constitutionnelles
- Infections
- Causes maternelles
- Autres étiologies ou inconnues

L'insuffisance vasculaire placentaire regroupe de nombreuses étiologies correspondant à un défaut de vascularisation fœtale. On retrouve des pathologies comme les syndromes vasculo-rénaux avec la pré-éclampsie, le HELLP syndrome et l'éclampsie. Une anomalie de la placentation aboutissant à une insuffisance vasculaire placentaire peut s'observer plus souvent chez les grossesses gémellaires, chez les patientes primipares et en cas d'hypertension chronique ou de diabète pré-gestationnel.

L'origine génétique s'intègre dans le cadre d'anomalie chromosomique ou de mutations génétiques aboutissant à un retard de croissance pour le fœtus. Les étiologies les plus fréquemment retrouvés sont les trisomies 13, 18 et autres triploïdies. D'autres anomalies d'origine génétique peuvent aboutir à un défaut de croissance comme le syndrome de Turner 45 X0 ainsi que de nombreux syndromes avec mutations ou délétions de gènes.

Les causes infectieuses sont essentiellement dues aux virus CMV, rubéole et herpès virus, parasitaire avec la toxoplasmose et bactérienne avec la syphilis.

Les causes maternelles regroupent toute une catégorie de facteurs prédisposant à une mauvaise croissance fœtale : prise de toxiques (tabac, alcool, drogues, médicaments...), malnutrition, anémie chronique sévère, l'âge, la parité, les pathologies préexistantes à la grossesse (HTA et diabète), le niveau socio-économique et les troubles pondéraux.

Le retard de croissance constitutionnel est directement en rapport à la taille des parents. Plus le couple aura une taille petite, plus le fœtus aura une probabilité d'hériter d'une petite taille constitutionnelle.

La plupart des étiologies des RCIU ne sont pas retrouvées ou inconnues. Plus d'un tiers des enfants nés PAG et/ou avec RCIU n'auront pas d'étiologie identifiée.

On peut également séparer les étiologies des RCIU en fonction de l'âge gestationnel d'apparition de la maladie. Dans la littérature anglo-saxonne on retrouve habituellement le concept de « early-onset SGA » (RCIU précoce) ou « late-onset SGA » (RCIU tardif). L'âge gestationnel habituel de séparation se situe à 34SA. Crovetto et al.¹⁸ ont étudié ce concept et relève 0.6% de « early onset SGA » contre 7.9% de late-onset SGA. De plus ils ont montré une forte association avec la prééclampsie ou une insuffisance vasculo-placentaire chez les early onset puisque la prééclampsie est associée pour 67% aux early onset SGA contre 8 % aux « late onset SGA ».

Les early onset SGA semblent fortement associés à un contexte d'insuffisance vasculaire placentaire.

III. Dépistage et Diagnostic des RCIU

A. Interrogatoire

L'interrogatoire comprendra l'âge, la recherche de facteurs de risques familiaux, maternels et paternels pour le RCIU. Les antécédents obstétricaux seront recherchés avec les poids de naissance des précédents enfants et des éventuelles pathologies obstétricales.

B. Certitude de l'âge gestationnel

Une erreur de terme pourrait aboutir à un mauvais diagnostic de RCIU. Le terme doit donc être vérifié pour chaque patiente dès la suspicion d'un retard de croissance. Une datation au premier trimestre de la grossesse par une mesure de la longueur craniocaudale doit avoir été réalisée permettant de calculer le terme exact de la grossesse.

C. Diagnostic clinique

L'examen physique maternel peut détecter jusqu'à 50% des RCIU. La méthode clinique de dépistage du retard de croissance est la mesure de la hauteur utérine. Les premières publications de ce dépistage datent de plus de 100 ans, par Mc Donald *et al* JAMA 1906. Cette longueur se mesure de la symphyse pubienne jusqu'au fond de l'utérus. Les valeurs normales se calculent en multipliant le nombre de mois de grossesse révolus par 4. La valeur ainsi obtenue correspond à la valeur de la hauteur utérine moyenne, exemple : 4 mois de grossesse x 4 = 16 cm de hauteur utérine. Cette règle s'applique jusqu'au 8^{ème} mois. A partir du 8^{ème} mois il faut appliquer la même multiplication par 4 et soustraire 2 : à 8 mois, 30 cm et 9 mois 34 cm. La mesure ne peut s'effectuer qu'à partir de 22 semaines d'aménorrhée soit à partir du 4^{ème} mois ce qui constitue une des limites de ce dépistage clinique.

D. Diagnostic échographique

C'est la méthode de référence actuellement pour le dépistage des RCIU malgré une faible performance. Plusieurs moyens sont utilisés pour le dépistage : l'estimation du poids fœtal (EPF), la mesure du périmètre abdominal (PA) ou du périmètre crânien (PC). L'estimation du poids fœtal se réalise de manière courante selon Hadlock *et al*⁷, en mesurant la longueur fémorale (LF), le PA et le PC. La valeur de l'estimation de poids fœtal se calcule de la manière suivante :

$$1.326 + 0.0107 * (PC) + 0.0438 * (PA) + 0.158 * (LF) - 0.00326 * (PA * LF)$$

Cette valeur estimée du poids fœtal est reportée sur les courbes de croissance, ce qui permet de préciser le percentile pour chaque fœtus et dépister les RCIU. Un poids fœtal estimé inférieur au 10^{ème} percentile définit le RCIU.

Différentes formules de calcul du poids fœtal ont été proposées^{9,10,12}. La formule d'Hadlock définit en 1985¹⁹ et 1991⁷ reste celle la plus utilisée internationalement.

Tableau. Résumé des différentes courbes de croissance utilisées		
Nom	Paramètre utilisé	formule
Hadlock PA	Périmètre Abdominal	Hadlock et al. ⁷
Salomon PA	Périmètre Abdominal	Salomon et al. ¹²
Intergrowth PA	Périmètre Abdominal	Groupe Intergrowth 21st ⁹
Hadlock EPF	Estimation de poids Foetal	Hadlock et al. ⁷
Gardosi EPF	Estimation de poids Foetal	Gardosi et al. ^{10,11}
VCPA	Vitesse de croissance entre les troisièmes et seconds trimestres	$(PA3 - PA2) / (AG3 - AG2)$ où PA2: PA au 2e trimestre; PA3: PA au 3e trimestre AG3: Age gestationnel au 3e trimestre; AG2: Age gestationnel au 2e trimestre

IV. Bilan étiologique des RCIU

La réalisation du bilan étiologique dépend du contexte du RCIU. Selon un accord professionnel un bilan étiologique pourra être proposé si l'estimation de poids fœtal est inférieure au 5^{ème} percentile. De nombreuses étiologies sont possibles et donc la multitude d'examen à visée étiologique seront réalisés en fonction du contexte ou de la suspicion clinique :

- L'échographie devra être complétée par une exploration échographique complète: étude du liquide amniotique, des dopplers ombilicaux, utérins, et cérébraux, recherche d'anomalie morphologique et du placenta. Un avis vers un référent en diagnostic anténatal sera habituellement requis pour toute EPF inférieure au 3^{ème} percentile ou sur point d'appel échographique.
- Bilan infectieux : sérologie TORCH (toxoplasmose, rubéole, CMV et herpès virus)
- Selon le contexte et pour confirmer une suspicion de maladie génétique, une amniocentèse pourra être proposée.
- Recherche d'un syndrome vasculo-rénal : Tension artérielle, bandelette urinaire à la recherche de protéinurie, protéinurie des 24h numération formule sanguine avec plaquettes, bilan hépatique (transaminase ASAT, ALAT, gamma GT, PAL, bilirubine) et bilan de coagulation (TP/TCA/INR).

- Bilan de thrombophilie : Bilan de coagulation (TP, TCA, INR), dosage de Protéine C, protéine S, Facteur V Leiden, Anticorps anti phospholipides et anti cardiolipines.
- Recherche de la prise de toxique ou prise médicamenteuse : Alcool, tabac, drogues...
- Enquête socio-économique et alimentaire si suspicion de malnutrition ou de mauvaises conditions de vie.

Dans tous les cas après la naissance de l'enfant, un examen anatomopathologique et bactériologique du placenta sera réalisé.

V. Surveillance pendant la grossesse

L'objectif de la prise en charge des RCIU est d'évaluer tout au long de la grossesse le bien être fœtal et poursuivre l'enquête étiologique. La surveillance au cours de la grossesse sera adaptée en fonction de la sévérité du retard de croissance et du terme de prise en charge.

Différents moyens sont disponibles dans le cadre de la surveillance des RCIU. L'axe de surveillance s'articule autour de la surveillance du rythme cardio fœtal et de l'échographie fœtale.

- La surveillance du rythme cardio-fœtal constitue un examen clé de la surveillance des RCIU et constitue à lui seul un critère indépendant d'extraction fœtale. La fréquence de surveillance sera adaptée à la sévérité du retard de croissance, du terme de prise en charge et la présence ou non d'anomalies échographiques. En cas de présence d'anomalies au Doppler de l'artère ombilicale avec persistance d'une diastole positive, une surveillance du RCF se fera une fois par semaine, si la diastole devenait nulle ou apparition d'un reverse flow la réalisation d'un RCF quotidien (voire plusieurs fois par jour) devra être proposé.
- L'échographie fœtale est l'autre pilier de la surveillance. La surveillance de l'estimation du poids fœtal sera effectuée en routine et la stratégie de prise en

charge va s'organiser en première intention en fonction du Doppler ombilical. La périodicité de la surveillance sera comme pour tous RCIU en fonction de la sévérité du retard de croissance, du terme et des anomalies du RCF et/ou des Doppler :

- En cas de Doppler ombilical normal, une surveillance toutes les 2 à 3 semaines pourra être effectuée en ambulatoire avec un examen échographique complet incluant une estimation de poids fœtal, du liquide amniotique, et des Dopplers ombilicaux et cérébraux.
- En cas de doppler ombilical anormale avec maintien d'une diastole positive, une surveillance hebdomadaire sera proposée au minimum (une augmentation de fréquence pourra être proposée en fonction de la sévérité du RCIU et/ou des anomalies Dopplers) avec un examen échographique complet incluant biométrie fœtale et examens des Dopplers ombilicaux, cérébraux et un enregistrement du rythme cardio-fœtal.
- En cas de Doppler ombilical anormal avec diastole nulle ou présence d'un reverse flow, une hospitalisation pourra être proposée. Une décision d'extraction doit être étudiée en fonction des anomalies et une cure de corticothérapie administrée si le terme est inférieur à 34SA. La surveillance du RCF doit être réalisée plusieurs fois par jour et une surveillance échographique plusieurs fois par semaine. L'échographie comprendra une surveillance standard par biométrie fœtale et un examen des Dopplers avec une étude de l'artère cérébrale moyenne et du ductus venosus. Si l'onde a du ductus venosus est nulle ou inversée une décision d'extraction doit être prise. De même lors d'anomalie sur l'enregistrement du RCF.

VI. Prise en charge thérapeutique

A. Traitements disponibles

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement corrigeant les retards de croissance in utéro. Un traitement par Aspirine 100mg/jour pourra être proposée aux patientes avec

un antécédent de pré-éclampsie ou d'un enfant nés PAG <5^{ème} P avec une origine vasculaire probable.

Des études sont en cours sur l'utilisation du sildénafil comme traitement contre les retards de croissance fœtaux. Il pourrait agir comme un puissant vasodilatateur des vaisseaux maternels favorisant ainsi une meilleure vascularisation fœtale. L'étude STRIDER²⁰ est actuellement en cours et pourra peut-être apporter une réponse sur son utilité.

B. Indications et modalités de naissance

Les conséquences de la prématurité induite sont plus importantes que les complications du RCIU en général et une balance bénéfices/risques à une extraction fœtale doit être étudiée au cas par cas. Les modalités de naissance d'un enfant né avec un retard de croissance seront en fonction du terme et du poids fœtal.

La décision de la voie d'accouchement se fera selon le terme, le poids fœtal et l'urgence de la prise en charge. Une césarienne ne doit pas être proposée de manière systématique mais pourra être indiquée en cas de terme précoce ou de mauvaises conditions cervicales pour un déclenchement.

C. Prise en charge du nouveau-né, complications à court et long termes du RCIU

La prise en charge du nouveau-né dans un contexte de RCIU se fera dans un centre adapté en fonction du terme et du poids de naissance.

L'examen clinique immédiat du nourrisson à la naissance est l'examen clinique habituel avec la recherche de complication immédiate spécifique au RCIU :

- Complications anoxo-ischémiques : Surtout dans un contexte d'anomalies du RCF et/ou d'anomalies Dopplers.
- Hypothermie : prise de température régulière, réchauffer le nouveau-né
- Hypoglycémie : prise de dextroglycémie régulièrement et resucrage en fonction de la glycémie.

- Troubles pulmonaires avec immaturité fonctionnelle pulmonaire : Vérification de la saturation en oxygène et ventilation si nécessaire.
- Surtout chez les prématurés : entéropathies.

Les conséquences à long terme pour le fœtus d'être né PAG ou avec un retard de croissance sont multiples :

- Un développement neurologique retardé par rapport aux autres enfants est observé chez les enfants nés avec RCIU à deux ans de vie.²¹
- Un risque accru de déficits cognitifs, d'hyperactivité, d'inattention à 5 ans et de difficultés scolaires à 8 ans.²²
- Risque cardio-vasculaire augmenté à l'âge adulte : augmentation de la fréquence de l'hypertension artérielle, d'hypercholestérolémie, de maladies coronariennes.
- Risque accru de diabète et intolérance au glucose.

D. Prévention, grossesse future

La prévention du RCIU se fera essentiellement à rechercher les facteurs de risques et y apporter une correction autant que possible :

- Objectif pondéral : Index de masse corporelle cible entre 19 et 30kg/m²
- Supprimer la prise de toxique : sevrage tabagique, objectif zéro alcool pendant la grossesse, sevrage des drogues.
- Programmation des grossesses chez les patientes avec maladies chroniques à risque de RCIU : stabilisation d'une HTA, d'un diabète préexistant.
- Si antécédent de pré-éclampsie ou de RCIU inférieur au 5^{ème} percentile avec origine vasculaire probable : Aspirine 100 à 160mg/J avant 16SA.

Synthèse

Le dépistage du RCIU se fait de manière différente à travers le monde. Les définitions ne sont pas semblables et les courbes de croissances utilisées sont différentes. Certains utilisent le périmètre abdominal comme marqueur de la croissance fœtale, d'autre l'estimation de poids fœtal, certains la vitesse de

croissance et enfin quelques-uns personnaient les courbes avec des données materno-foetales. De plus les courbes de croissance du périmètre abdominal ou de l'EPF sont différentes entre les pays.

A ce jour il semblerait qu'aucune technique ne soit mieux qu'une autre. Il nous est donc apparu important de comparer à travers une large cohorte les différentes techniques de dépistage pour pouvoir mettre en avant celle avec la meilleure sensibilité et étudier l'impact du délai échographie-accouchement dans la prédiction du SGA.

Protocole de recherche

Titre: Prediction of small for gestational age neonates by third trimester fetal biometry and impact of ultrasound-delivery interval

Titre court: Prediction of small for gestational age by third trimester fetal biometry

AUTEURS/AFFILIATIONS:

Quentin Reboul^{1, 2}, Amélie Delabaere¹, Luo Zhong Cheng¹, Anne-Monique Nuyt¹, Yuquan Wu¹, Céline Chauleur², William Fraser¹, François Audibert¹.

1. Obstetrics and Gynaecology, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

2. Obstetrics and Gynaecology, CHU Saint-Etienne, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France

Nominations:

Abstract présenté lors de l'ISUOG ultrasound world congress 2015 comme communication orale

Correspondance:

François Audibert

Obstetrics and Gynecology

CHU Sainte Justine

3175 Chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montreal, Quebec H3T 1C5

Canada

francois.audibert@umontreal.ca

I. Objectifs

L'objectif de notre projet de recherche était de comparer les différentes courbes de croissance qui existent dans le dépistage des RCIU et d'étudier dans un deuxième temps l'impact du délai échographie accouchement.

Les objectifs spécifiques sont :

- Évaluer la prédiction des RCIU par différentes méthodes échographiques de monitoring de la croissance foetale :
 - À partir du Périmètre abdominal (PA) d'après les courbes d'Hadlock⁸
 - À partir du PA d'après les courbes d'Intergrowth study 21st⁹
 - A partir du PA d'après les courbes du collège français d'échographie¹²
 - A partir de l'estimation de poids foetal (EPF) d'après les courbes d'Hadlock⁷
 - À partir de l'EPF d'après les courbes customisées de Gardosi^{10,11}
 - A partir de la vitesse de croissance calculée à partir d'une mesure unique, le PA, entre les deuxièmes et troisièmes trimestres.
- Étudier l'impact du délai échographie-accouchement dans la prédiction des SGA

II. Stratégie et devis de recherche

Notre étude s'inscrit dans une étude de cohorte prospective multicentrique réalisée dans 10 hôpitaux québécois de mai 2010 à août 2012, appelée IRNPQ/3D.

A. *Méthodologie*

1. Population à l'étude

Toutes les patientes volontaires pour participer à l'étude étaient recrutées au premier trimestre de grossesse. Leur concubin et le fœtus faisaient partie intégrale d'un trio suivi tout le long de la grossesse et jusqu'à deux ans de vie. De nombreuses

données ont été récoltées pendant la période de suivi : données démographiques, sociales, alimentaires, habitudes de vie, cliniques, biologiques et échographiques.

L'objectif global de cette cohorte était d'étudier les effets de différentes expositions du trio mère-père-fœtus dans leur vie courante et leurs conséquences pendant la grossesse, en postpartum et dans le développement du nouveau-né jusqu'à deux ans de vie.

Pour comparer les différentes méthodes échographiques de dépistage du RCIU, nous avons inclus toutes les patientes qui ont bénéficié d'une échographie du troisième trimestre. Cette échographie était réalisée entre 28 et 41 semaines d'aménorrhée. Une exploration échographique complète était réalisée pour chaque patiente incluant un examen de la biométrie fœtal avec mesures du diamètre bipariétal (BIP), du périmètre crânien (PC), du périmètre abdominal (PA) et la longueur fémorale (LF). Toutes les échographies étaient réalisées par des échographistes certifiés et toutes les mesures devaient être réalisées selon les recommandations usuelles pour la biométrie fœtale. Cependant aucune consigne spécifique n'a été donnée par le protocole de l'étude pour la réalisation de ces mesures.

2. Critères d'exclusions

Nous avons exclu de l'étude les patientes répondant à un des critères suivants :

- Malformations fœtales
- Anomalies chromosomiques
- Grossesse gémellaires.

3. Taille de l'échantillon

L'objectif de l'étude fut d'inclure 2500 trios mère-père-fœtus sur la période d'inclusion soit de mai 2010 à août 2012.

4. Critères qualités

Afin d'assurer une qualité optimale des données, toutes les variables ont été revues par des médecins seniors avant de pouvoir être entrées dans la base de

données. En cas de doute diagnostic ou doute sur une donnée, tous les recruteurs avaient à disposition un expert local pour pouvoir inclure correctement cette variable en suivant les recommandations internationales.

Toutes les patientes ont signé un consentement écrit et le comité d'éthique de l'hôpital Sainte-Justine, Montréal, Québec, a approuvé notre étude.

5. Définitions des cas de RCIU

Le retard de croissance intra-utérin a été défini comme un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile selon les courbes de poids de naissances définies selon Kramer.¹ Ces courbes de poids de naissance ont été décrites spécifiquement pour la population canadienne.

6. Variables maternelles, paternelles et périnatales

Les caractéristiques maternelles ont été incluses à la visite d'inclusion au premier trimestre. De nombreuses variables maternelles ont été collectées: âge, poids, taille, index de masse corporel (IMC), ethnicité (blanche, non blanche), parité, grossesse obtenue par procréation médicale assistée (oui – non), tabagisme (oui – non), antécédents d'hypertension artérielle, d'hypertension gravidique, de pré éclampsie, d'éclampsie et de diabète gestationnel.

Dans le même temps les caractéristiques paternels ont également été collectées: poids, taille, IMC, tabagisme (oui-non) et l'âge.

Enfin des données sur les complications périnatales ont été enregistrées: césarienne pour détresse fœtale (oui-non), score d'Apgar à 5 Minutes de vie, admission en soins intensifs néonataux, décès périnataux ou néonataux (définis comme le décès néonatal pendant les 28 premiers jours de vie).

7. Méthodes échographiques étudiées

L'objectif de notre étude était de comparer plusieurs méthodes échographiques de dépistage du RCIU par la mesure :

- Du Périmètre Abdominal (PA) selon les courbes définies par Hadlock (Hadlock PA)⁸
- Du PA selon les courbes définies par le projet INTERGROWTH-21st (Intergrowth PA)⁹
- Du PA selon les courbes définies par Salomon *et al.* et le collège français d'échographie fœtale (Salomon PA)
- De l'estimation du poids fœtal selon les courbes décrites par Hadlock (Hadlock EPF)¹⁹
- De l'estimation du poids fœtal selon les courbes customisées selon Gardosi *et al.* (Gardosi EPF)^{10,23}
- De la vitesse de croissance entre l'échographie des deuxièmes (mesure entre 14 et 18 SA) et troisièmes trimestres à partir du périmètre abdominal. (VCPA)

Les formules pour calculer les valeurs moyennes correspondant au 50^{ème} percentile et les déviations standards (DS) sont montrées dans le tableau 1.

Nous avons ensuite standardisé les mesures échographiques fœtales avec la création du Z-score. Le Z-score se calcul par la formule suivante :

$$Zscore = \frac{(Valeurs\ Observées - Valeurs\ moyennes)}{déviation\ standard\ (DS)}$$

Le modèle décrit par Gardosi *et al.*¹⁰ donne une valeur estimée du poids fœtal dit "optimal pour un âge gestationnel de 280 jours". Pour obtenir le poids idéal pour l'âge réel de gestation une autre formule donne un pourcentage du poids idéal à 280 jours. Ces courbes sont dites « customisées ». Elles sont adaptées en fonction des caractéristiques maternelles et fœtales : taille et poids maternel, parité, ethnie et le sexe du bébé. En fonction de la valeur de ces variables un coefficient est appliqué pour customiser les courbes de croissance en fonction de la mère et de l'enfant. Ces coefficients sont issus de la série de Gardosi *et al.*¹¹ décrite aux États-Unis en 2009. Ce choix a été effectué car il n'existe pas de coefficient spécifique à la population québécoise. Pour standardiser notre estimation de poids fœtal issu du modèle de

Gardosi *et al.*¹⁰ nous avons utilisé notre formule du Z-score avec l'estimation du poids fœtal selon Hadlock⁷.

8. Délais entre l'échographie et l'accouchement étudiés

Pour étudier l'impact du délai entre la date de réalisation de l'échographie et l'accouchement, nous avons étudié plusieurs délais : moins de 4 semaines, moins de 6 semaines et moins de 10 semaines.

9. Statistiques

Nous avons effectué pour l'analyse des données continues un test de student et un test du Chi2 pour les variables catégorielles. Des régressions logistiques ont été réalisées pour étudier chaque méthode diagnostique, ainsi que des courbes ROC (Receiver Operator Characteristics). Pour comparer les performances diagnostiques des méthodes échographiques nous avons comparés les courbes ROC de chacune par la méthode de DeLong *et al.*²⁴

Une valeur de P <0,05 a été considérée comme significative. Toutes les analyses statistiques ont été réalisés par les logiciels SPSS 22.0 (SPSS inc., Chicago, IL) et Medcalc (Medcalc Software, Mariakerke, Belgium).

III. Résultats

A. Inclusion

Un total de 2366 patientes a pu être recruté pendant la période d'inclusion (Mai 2010 à Août 2012). 1805 de ces 2366 patientes ont pu bénéficier d'une échographie du troisième trimestre (âge gestationnel médian à la réalisation de l'échographie : 32SA, intervalle interquartile 31-33SA).

158 patientes ont accouché d'un enfant avec RCIU (8,8%). Le délai entre l'échographie et l'accouchement était de 4 semaines ou moins pour 17% des patientes (n=311) incluant 24 RCIU (7,7%), 6 semaines ou moins pour 47,5% des patientes (n=869)

incluant 66 RCIU (7,6%) et 10 semaines ou moins pour 96% des patientes (n=1757) incluant 148 RCIU (8.4%).

B. Caractéristiques maternelles et paternelles

Les caractéristiques maternelles sont représentées dans le tableau 2. Des différences significatives entre les groupes RCIU et non RCIU ont été observées dans les caractéristiques maternelles pour : la taille maternelle, le poids maternel, l'IMC, la parité, la pré-éclampsie et le tabagisme actif.

Il y avait aussi des différences significatives dans les caractéristiques paternelles pour le poids et l'IMC.

C. Complications périnatales

Nous avons comparé les complications périnatales entre les groupes RCIU et non RCIU. Les résultats sont représentés dans le tableau 3. La réalisation de césariennes pour détresse fœtale et l'admission en unité de soins intensifs néonataux étaient significativement plus fréquentes chez les enfants RCIU.

D. Comparaison des méthodes

Les résultats des régressions logistiques sont présentés dans le tableau 4. Les courbes ROC pour chaque méthode échographique en fonction de l'intervalle échographie-accouchement sont présentées dans la figure 1. Les surfaces sous les courbes ROC étaient de 0,772; 0,768; 0,766; 0,765; 0,708 et 0,674 respectivement pour Salomon PA, Hadlock EPF, Hadlock PA, Intergrowth PA, Gardosi EPF et VCPA. Toutes les surfaces sous les courbes ROC avaient une p-value <0,0001. Les taux de détections (TD) et de faux positifs (FP) sont présentés dans le tableau 4. Les TD pour un taux de FP à 10% étaient de 42,3% pour Salomon PA; 40,3% pour Intergrowth PA; 39,6% pour Hadlock PA; 37,6% pour Hadlock EPF; 33,3% pour Gardosi EPF et 27,1% pour VCPA. Toutes les courbes ROC ont été comparées entre elles avec la méthode décrite par DeLong *et al.* Les comparaisons de ces courbes sont présentées dans le tableau 5. Pour

un taux de FP de 10% les méthodes Salomon PA, Intergrowth PA et Hadlock PA étaient les meilleurs prédicteurs. Il existait des différences significatives entre les méthodes Salomon PA et Intergrowth PA ($p=0,0044$); Salomon PA versus Hadlock PA ($p=0,0017$). Aucune différence n'a été retrouvée entre Intergrowth PA et Hadlock PA ($p=0,2213$). Les résultats et les courbes ROC comparant chaque méthode de dépistage en fonction du délai échographie-accouchement sont présentés dans le tableau 6. Toutes les aires sous les courbes ROC avaient des p value $<0,0001$.

IV. Discussion

Nos résultats montrent que l'échographie du troisième trimestre de grossesse reste un prédicteur de faible puissance pour le RCIU. Des sensibilités inférieures à 60% avec un délai échographie-accouchement de moins de 4 semaines et moins de 42% pour un délai inférieur à 10 semaines ont été trouvées. Nous avons également démontré que plus le délai entre l'échographie et l'accouchement était faible plus la performance du diagnostic de RCIU augmentait.

Le périmètre abdominal semblait être le meilleur prédicteur de RCIU comparé aux autres méthodes étudiées. Les sensibilités étaient similaires entre les formules du PA d'Intergrowth, d'Hadlock ou de Salomon peu importe le délai échographie-accouchement étudié. Le périmètre abdominal selon une des trois formules étudiées était donc un meilleur prédicteur de RCIU que l'estimation de poids fœtal. Plusieurs raisons pouvaient expliquer la faible sensibilité de l'estimation de poids fœtal : une variabilité inter opérateur et inter examens dus par la multiplicité des mesures à effectuer ou le fait que la croissance de l'abdomen est plus affectée que le pôle céphalique ou le fémur chez les RCIU.

Comme attendu, plus le délai entre la réalisation de l'échographie et l'accouchement est court, plus la performance de la prédiction du RCIU est forte. En fonction de l'objectif du dépistage, le meilleur âge gestationnel de l'échographie du troisième trimestre peut varier. Si le but est de dépister des RCIU sévère précoce une échographie réalisée entre 28 et 32 SA est logique. D'un autre côté, si l'objectif est de prédire un poids de naissance ou de dépister des RCIU tardifs, l'âge gestationnel optimal pourrait être autour de 35-

37SA, comme le suggérait Fadigas *et al.*²⁵ Dans un essai randomisé contrôlé récent, Roma *et al.*²⁶ comparait l'utilité d'une échographie au troisième trimestre réalisée à 36 contre les 32SA habituels pour la détection du RCIU. Malgré des taux de faux positifs similaires, les taux de détections étaient supérieurs à 36SA. Dans une autre grande étude de dépistage prénatal chez plus de 30 000 grossesses singletons à 30-34SA, Bakalis *et al.*²⁷ ont trouvé que le dépistage combiné des caractéristiques maternelles et des antécédents obstétricaux prédisait à 79% le RCIU nés dans les 5 semaines après l'examen pour un taux de 10% de faux positifs. Le taux de détection du RCIU accouchant à plus de 5 semaines de l'examen tombait à 53%.

D'autres études sont nécessaires pour étudier spécifiquement l'âge gestationnel idéal pour dépister les RCIU précoces ou tardifs à partir des résultats de l'échographie du deuxième trimestre.

Nous avons retrouvé des valeurs prédictives assez pauvres pour les courbes customisées de Gardosi *et al.*¹⁰ en contradiction avec certaines études récentes. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces résultats. Le premier facteur peut être les coefficients utilisés dans notre étude. En effet, nous avons utilisé les coefficients issus de l'étude américaine¹¹ car il n'en n'existait pas de spécifique à la population canadienne. Il peut exister des différences de caractéristiques lorsqu'on compare les populations canadiennes ou américaines notamment pour la variable poids et IMC. La distribution ethnique n'est pas non plus la même aux Etats-Unis et au Canada. La proportion des populations non-blanches est différente entre les deux pays. Dans une récente étude, Sovio *et al.*²⁸ ont trouvé que les courbes customisées de l'estimation de poids fœtal n'augmenteront pas la force de l'association entre RCIU et la morbidité néonatale. De la même façon le groupe Intergrowth-21st⁹ suggère que la variabilité ethnique n'influence pas la croissance fœtale, au moins sur les grossesses non compliquées.

La formule d'Hadlock utilisée dans notre étude⁷ est la formule historique utilisée internationalement pour l'EPF. Elle a été décrite à partir d'un faible échantillon de fœtus : 109 en 1985¹⁹ et 392 en 1991⁷. La validité de ces formules pourrait ainsi être critiquée. Toutefois nos résultats montrent une bonne performance de cette méthode dans la prédiction du RCIU.

Nous avons trouvé une relative pauvre performance pour la vitesse de croissance pour la prédiction du SGA. Récemment de nombreuses études ont rapporté l'éventuel potentiel de l'examen de la vitesse de croissance. Deter *et al.*²⁹ ont analysé plusieurs modèles complexes de croissance fœtale pour des croissances normales sans RCIU. Ils ont conclu que la combinaison de la biométrie fœtale et la vitesse de croissance pourrait déterminer une taille idéale standard au troisième trimestre.

Un biais possible est l'influence de l'âge gestationnel sur la performance du diagnostic. En effet le concept de « early or late onset SGA » (RCIU d'apparition précoce ou tardif) peut influencer la sensibilité du dépistage. Plus tôt apparaîtra le RCIU plus facile sera le diagnostic de RCIU par un dépistage de routine. En effet certains pays comme la France préconisent trois échographies de dépistage au cours de la grossesse à 12, 22 et 32 SA. Ces trois échographies ne dépisteront probablement que les RCIU précoces. Les apparitions plus tardives de RCIU (après 34SA) seraient donc sous diagnostiquées par la politique de dépistage actuelle. Une échographie effectuée plus tardivement pendant la grossesse pourrait donc augmenter la sensibilité du dépistage. Comme le suggèrent différents auteurs, une nouvelle échographie autour de 35-36SA permettrait de rattraper les faux négatifs d'une échographie réalisée autour de 32SA²⁵.

Plusieurs facteurs ont pu limiter la performance de notre étude. Nous avons effectué ce travail à partir d'un recueil exhaustif de données nommé IRNPQEO/3D. Ce projet avait pour but de suivre les trios mère père enfant pendant la grossesse et jusqu'à deux ans après la naissance. Le projet avait une partie réservée à l'échographie en proposant à toutes les patientes incluses dans l'étude trois échographies à 12, 22 et 32 semaines d'aménorrhée. Plusieurs limites incubaient de ce type de recueil. Les échographies étaient réalisées par un grand nombre d'opérateurs ce qui peut poser un problème de reproductibilité et de comparaison des données. Les échographistes devaient suivre les recommandations actuelles en matière d'échographie mais aucune vérification n'était réalisée sur la qualité des mesures. Un expert en échographie était disponible en cas de doute diagnostic. Bien que le recueil se voulait exhaustif en termes de données, plusieurs données étaient manquantes. Notamment plusieurs patientes ne se voyaient pas proposer une échographie du troisième trimestre. Ceci a été un facteur limitant car non proposé en pratique clinique en accord avec les recommandations canadiennes.

Une variabilité dans le terme de réalisation de l'échographie peut également intervenir. Bien qu'un terme optimal de réalisation était proposé, les termes des échographies varient d'une patiente à l'autre sûrement dû à la disponibilité ou à des contraintes liées aux praticiens et aux patientes.

V. Conclusion

L'échographie de dépistage réalisée en routine au troisième trimestre a une sensibilité pauvre à modérée dans la prédiction des RCIU. Une mesure unique du périmètre abdominal a une sensibilité légèrement plus élevée que l'estimation de poids fœtal. Plus l'intervalle entre l'échographie et l'accouchement est court, plus la prédiction des RCIU est bonne. De nouvelles études sont requises pour évaluer l'addition de caractéristiques maternelles ou de paramètres biologiques au dépistage échographique dans la prédiction du RCIU.

Références

1. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of Intrauterine Growth Retardation and Body Proportionality on Fetal and Neonatal Outcome. *Pediatrics*. 1990;86(5):707-713.
2. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth Weight in Relation to Morbidity and Mortality among Newborn Infants. *N Engl J Med*. 1999;340(16):1234-1238. doi:10.1056/NEJM199904223401603.
3. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1):198-206. doi:10.1016/S0002-9378(00)70513-8.
4. Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2008. <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/14651858.CD001451.pub3/abstract>. Accessed June 17, 2015.
5. Sylvan K, Ryding EL, Rydhstroem H. Routine ultrasound screening in the third trimester: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(12):1154-1158. doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00649.x.
6. Callec R, Lamy C, Perdriolle-Galet E, Patte C, Heude B, Morel O, the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Impact on obstetric outcome of third-trimester screening for small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(2):216-220. doi:10.1002/uog.14755.
7. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181(1):129-133. doi:10.1148/radiology.181.1.1887021.
8. Hadlock F, Deter R, Harrist R, Park S. Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *Am J Roentgenol*. 1982;139(2):367-370. doi:10.2214/ajr.139.2.367.
9. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Ismail LC, Lambert A, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Victora CG, Barros FC, Carvalho M, Salomon LJ, Bhutta ZA, Kennedy SH, Villar J. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*. 6;384(9946):869-879. doi:10.1016/S0140-6736(14)61490-2.
10. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6(3):168-174. doi:10.1046/j.1469-0705.1995.06030168.x.
11. Gardosi J, Francis A. A customized standard to assess fetal growth in a US population. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):25.e1-e25.e7. doi:10.1016/j.ajog.2009.04.035.
12. Salomon LJ, Duyme M, Crequat J, Brodaty G, Talmant C, Fries N, Althuser M. French fetal biometry: reference equations and comparison with other charts. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(2):193-198. doi:10.1002/uog.2733.
13. Pedersen NG, Wøjdemann KR, Scheike T, Tabor A. Fetal growth between the first and second trimesters and the risk of adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):147-154. doi:10.1002/uog.6109.
14. Reboul Q, Delabaere A, Cheng LZ, Nuyt A-M, Wu Y, Chauleur C, Fraser W, Audibert F. Prediction of small for gestational age neonates by third trimester fetal biometry and impact of ultrasound-delivery interval. *Ultrasound Obstet Gynecol*. August 2016:n/a - n/a. doi:10.1002/uog.15959.

15. August2013-CPG295-FRE-Revised1.pdf. <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/08/August2013-CPG295-FRE-Revised1.pdf>. Accessed August 9, 2016.
16. CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf. http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf. Accessed August 9, 2016.
17. Practice Bulletin No. 134: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1122-1133. doi:10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9.
18. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, Gratacos E. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(1):34-40. doi:10.1002/uog.12537.
19. 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;151(3):333-337. doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4.
20. Ganzevoort W, Alfirovic Z, Dadelszen P von, Kenny L, Papageorghiou A, Wassenaer-Leemhuis A van, Gluud C, Mol BW, Baker PN. STRIDER: Sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction – a protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data meta-analysis and trial sequential analysis. *Syst Rev.* 2014;3(1):23. doi:10.1186/2046-4053-3-23.
21. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KTM, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonico A, Visser GHA, Wolf H. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *The Lancet.* 2015;385(9983):2162-2172. doi:10.1016/S0140-6736(14)62049-3.
22. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet.* 2012;379(9814):445-452. doi:10.1016/S0140-6736(11)61577-8.
23. Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(6):741-749. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.09.001.
24. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-845.
25. Fadigas C, Saiid Y, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaidis KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 35–37 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):559-565. doi:10.1002/uog.14816.
26. Roma E, Arnau A, Berdala R, Bergos C, Montesinos J, Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(4):391-397. doi:10.1002/uog.14915.
27. Bakalis S, Gallo DM, Mendez O, Poon LC, Nicolaidis KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal biochemical markers at 30-34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(2):208-215. doi:10.1002/uog.14861.
28. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *The Lancet.* 2015;386(10008):2089-2097. doi:10.1016/S0140-6736(15)00131-2.

29. Deter RL, Lee W, Sangi-Haghpeykar H, Tarca AL, Li J, Yeo L, Romero R. Personalized third-trimester fetal growth evaluation: comparisons of individualized growth assessment, percentile line and conditional probability methods. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(2):177-185. doi:10.3109/14767058.2014.995083.
30. Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001451.pub3>. Accessed April 21, 2016.
31. Hedriana HL, Moore TR. A comparison of single versus multiple growth ultrasonographic examinations in predicting birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5, Part 2):1600-1606. doi:10.1016/S0002-9378(12)91823-2.
32. McKenna DM, Tharmaratnam SM, Mahsud SM, Bailie CM, Harper AM, Dornan JM. A Randomized Trial Using Ultrasound to Identify the High-Risk Fetus in a Low-Risk Population. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):626-632.
33. Souka AP, Papastefanou I, Pilalis A, Michalitsi V, Panagopoulos P, Kassanos D. Performance of the ultrasound examination in the early and late third trimester for the prediction of birth weight deviations. *Prenat Diagn*. 2013;33(10):915-920. doi:10.1002/pd.4161.
34. Bakalis S, Silva M, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30–34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(5):551-558. doi:10.1002/uog.14771.
35. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G. A New and Improved Population-Based Canadian Reference for Birth Weight for Gestational Age. *Pediatrics*. 2001;108(2):e35-e35. doi:10.1542/peds.108.2.e35.
36. Robinson HP. Sonar Measurement of Fetal Crown-Rump Length as Means of Assessing Maturity in First Trimester of Pregnancy. *Br Med J*. 1973;4(5883):28-31. doi:10.1136/bmj.4.5883.28.
37. AIUM Practice Guideline for the Performance of Obstetric Ultrasound Examinations. *J Ultrasound Med*. 2010;29(1):157-166.
38. Triunfo S, Crovetto F, Scazzocchio E, Parra-Saavedra M, Gratacos E, Figueras F. Contingent versus routine third-trimester screening for late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):81-88. doi:10.1002/uog.15740.
39. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat M-V, Vayssiere C, Zeitlin J. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: A French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):1042-1049. doi:10.1016/j.ajog.2005.10.816.

Nominations, publications

Ce projet de recherche a été présenté en communication orale au congrès international d'échographie en Gynécologie Obstétrique (ISUOG, international society of ultrasound in obstetrics and gynecology), le 14/10/2015, Montréal, Québec, Canada.

OC22.01. « Prediction of small for gestational age neonates by third trimester fetal biometry: impact of ultrasound-delivery interval ».

Ce projet de recherche a été publié dans *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* (Impact Factor 4.254) en mai 2016:

Reboul Q, Delabaere A, Cheng LZ, Nuyt A-M, Wu Y, Chauleur C, Fraser W, Audibert F. Prediction of small for gestational age neonates by third trimester fetal biometry and impact of ultrasound-delivery interval. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Mai 2016. doi:10.1002/uog.15959.

Remerciements

Ce projet de recherche a été financé par le "Quebec Training Network in Perinatal Research" financé par le "Canadian Institutes of Health Research" (CIHR) et le Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français (CNGOF).

L'étude 3D a été conduite par le "Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario" (IRNPQEO) financé par les "Canadian Institutes of Health Research" [CRI88413].

Tableau 1 Formules utilisées pour calculer la moyenne et la déviation standard pour chaque méthode

Hadlock PA⁸	
Moyenne	$(-10.4997 + 1.4256 * (AG) - 0.00697 * (AG^2))$
Déviati on standard	1.23
Salomon PA¹²	
Moyenne	$42.7794 - 2.7882 * AG + 0.5715 * AG^2 - 0.008 * AG^3$
Déviati on standard	$-2.3658 + 0.6459 * AG$
Intergrowth PA⁹	
Moyenne	$-81.3243 + 11.6772 * AG - 0.000561865 * AG^3$ $-4.36302 + 0.121445 * AG^2 - 0.0130256 * AG^3 + 0.00282143 * AG^3 *$
Déviati on standard	log (AG)
EPF Hadlock^{7,19}	
EPF	$1.326 + 0.0107 * (PC) + 0.0438 * (PA) + 0.158 * (LF) - 0.00326 * (PA * LF).$
Moyenne	$EXP (0.578 + 0.332 * (AG) - 0.00354 * (AG^2)).$
Déviati on standard	0.127
Modèle de Gardosi¹⁰	
Formule pour "term optimal weight" (TOW)	TOW = constant + htao + wtao + ethao + parao + sexao
Coefficient du modèle de Gardosi selon American population study¹¹:	
Constant:	3453.4
Parité	
Para 1	96.2
Para 2	121.9
Para 3	125.9
Para 4 et plus	122.7
Sexe foetal	
Masculin	66.0
Féminin	-66,00
Ethnie	
Caucasienne	0
Non caucasienne	-161,0
Taille maternelle (from 163cm)	6.4
Poids Maternel (from 64kg)	7.58
Pourcentage du TOW pour l'AG:	$299.1 - 31.85 * (AG) + 1.094 * (AG^2) - 0.01055 * (AG^3).$
Vitesse de croissance entre V3 et V2 à partir du PA (VCPA)	
	$(PA3 - PA2) / (AG3 - AG2)$ où PA2: PA au 2e trimestre; PA3: PA au 3e trimestre AG3: Age gestationnel au 3e trimestre; AG2: Age gestationnel au 2e

	trimestre
Z-Score	(Mesure échographique – Valeur moyenne pour l'age gestationnel) / DS pour l'AG

"ao" :add-ons, respectivement pour: ht: maternal height (Taille maternelle), wt: maternal weight (Poids maternel), eth: origine ethnique, par: parité et sex: sexe du fœtus/nouveau-né
SD: Standard Deviation; AG: Age Gestational; PA: Périmètre Abdominal; TOW: Term Optimal Weight (poids optimal à terme); EPF: estimation poids fœtal

Tableau 2. Caractéristiques des populations étudiées selon le groupe étudié

	RCIU	Non - RCIU	P value
	n=158 (8.8%)	n=1647 (91.2%)	38
Age Maternel	31.2 [28-35]	31.6 [28-34]	0.40
Poids Maternel (kg)	62.1 [54.0-66.8]	67.9 [58.0-75.0]	<0.0001
Taille maternelle (m)	1.62 [1.57-1.66]	1.64 [1.60-1.69]	<0.0001
IMC Maternel (Kg/m ²)	23.8 [21.45-27.57]	25.1 [20.64-26.30]	0.001
IMC < 19kg/m ² (%)	12 (7.6)	89 (5.4)	0.252
IMC >30 kg/m ² (%)	10 (6.3)	258 (15.7)	0.002
Age paternel	33.6 [29-38]	33.8 [30-37]	0.833
Poids paternel (Kg)	80.3 [70.5-87.7]	84.5 [74.1-92.7]	0.003
Taille paternel (m)	1.77 [1.73-1.81]	1.78 [1.73-1.83]	0.145
IMC paternel (Kg/m ²)	25.6 [23.3-27.5]	26.6 [23.6-28.7]	0.016
Tabagisme paternel n (%)*	25 (20.2)	188 (15.5)	0.177
Nullipares n (%)	105 (66.5)	878 (53.3)	0.023
Ethnie			0.888
Blanche n (%)	116 (73.4)	1197 (72.7)	
Non Blanche n (%)	42 (26.6)	445 (27.1)	
Pré-éclampsie	24 (15.2)	143 (8.7)	0.007
Diabète Gestationnel*	13 (9.2)	191 (12.6)	0.240
Procréation médical assistée	19 (12.0)	150 (9.1)	0.229
Tabagisme actif	38 (24.1)	217 (13.2)	<0.0001
Antécédent Obstétricaux*			
Pré-éclampsie or éclampsie	6 (3.8)	38 (2.3)	0.007
Hypertension gravidique	3 (1.9)	16 (1.0)	0.276
AG à l'échographie	32.3 [31.0-33.0]	32.6 [32.0-33.0]	0.20
Sexe enfant			0.343
Féminin	73 (46.2)	826 (50.2)	
Masculin	85 (53.8)	821 (49.8)	
AG à l'accouchement (Jours)	274.7 [269.0-283.0]	275.44 [271.0-283.0]	0.402
AG à l'accouchement (semaines)	38.87 [38.0-40.0]	38.91 [38.0-40.0]	0.721
Poids de naissance (g)	2647.9 [2501.3-2897.8]	3418.9 [3140.0-3713.5]	<0.0001
Mortalité néonatale n (%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0.756
Césarienne pour détresse foetal n (%)	84 (5.1%)	17 (1.0%)	0.003
Apgar score à 5 minutes	9.1	9.0	0.683
Admission en Unité de soins intensifs	13 (8.2%)	57 (3.5%)	0.003

néonataux

Les données sont présentées sous forme de moyenne, [IQR – interquartile range] ou n (%); IMC: Index de masse corporel; AG: Age Gestationnel.

*Variables avec donnée manquantes.

Table 3. Prédiction du RCIU : Performance de chaque méthode

	Sensibilité				Taux de Faux Positifs	
	AUC	IC95%	FP 5%	FP 10%	Sensibilité 90%	Sensibilité 80%
Hadlock PA	0.766	0.742-0.788	27.5	39.6	59.1	46.4
Salomon PA	0.772	0.750-0.796	28.2	42.3	58.4	46.2
Intergrowth PA	0.765	0.740-0.786	27.5	40.3	70.6	46.6
Hadlock EPF	0.768	0.738-0.784	26.9	37.6	56.3	41.3
Gardosi EPF	0.708	0.684-0.730	21.1	33.3	65.9	51.5
VCPA	0.674	0.648-0.699	17.3	27.1	68.1	57.3

AUC: Aire sous les courbes ROC; toutes les AUC avaient une p value <0.0001.

FP : Taux de faux positif, PA: Périmètre abdominal; EPF: estimation de poids foetal;

VCPA : Vitesse de croissance entre V3 et V2 à partir du PA

Table 4. Comparaison des différentes courbes ROC selon DeLong et al.²⁴

	Hadlock PA	Salomon PA	Intergrowth PA	Hadlock EPF	Gardosi EPF	VCPA
Hadlock PA*		0.008	0.002	0.004	0.0691	0.092
CI95%		[0.003;0.013]	[-0.001;0.005]	[-0.025;0.034]	[0.034;0.105]	[0.061;0.122]
P		0.002	0.221	0.778	<0.0001	<0.0001
Salomon PA*			0.010	0.012	0.0771	0.100
CI95%			[0.003;0.017]	[-0.018;0.042]	[0.041;0.113]	[0.067;0.132]
P			0.004	0.428	0.0001	<0.0001
Intergrowth PA*				0.002	0.0672	0.090
CI95%				[-0.027;0.032]	[0.032;0.103]	[0.059;0.120]
P				0.880	0.0002	<0.0001
Hadlock EPF*					0.0649	0.087
CI95%					[0.041;0.089]	[0.048;0.127]
P					<0.0001	<0.0001
Gardosi EPF*						0.0224
CI95%						[-0.021;0.065]
P						0.306

* Différence absolue entre les AUC; PA : Périmètre abdominal; EPF : Estimation Poids Foetal

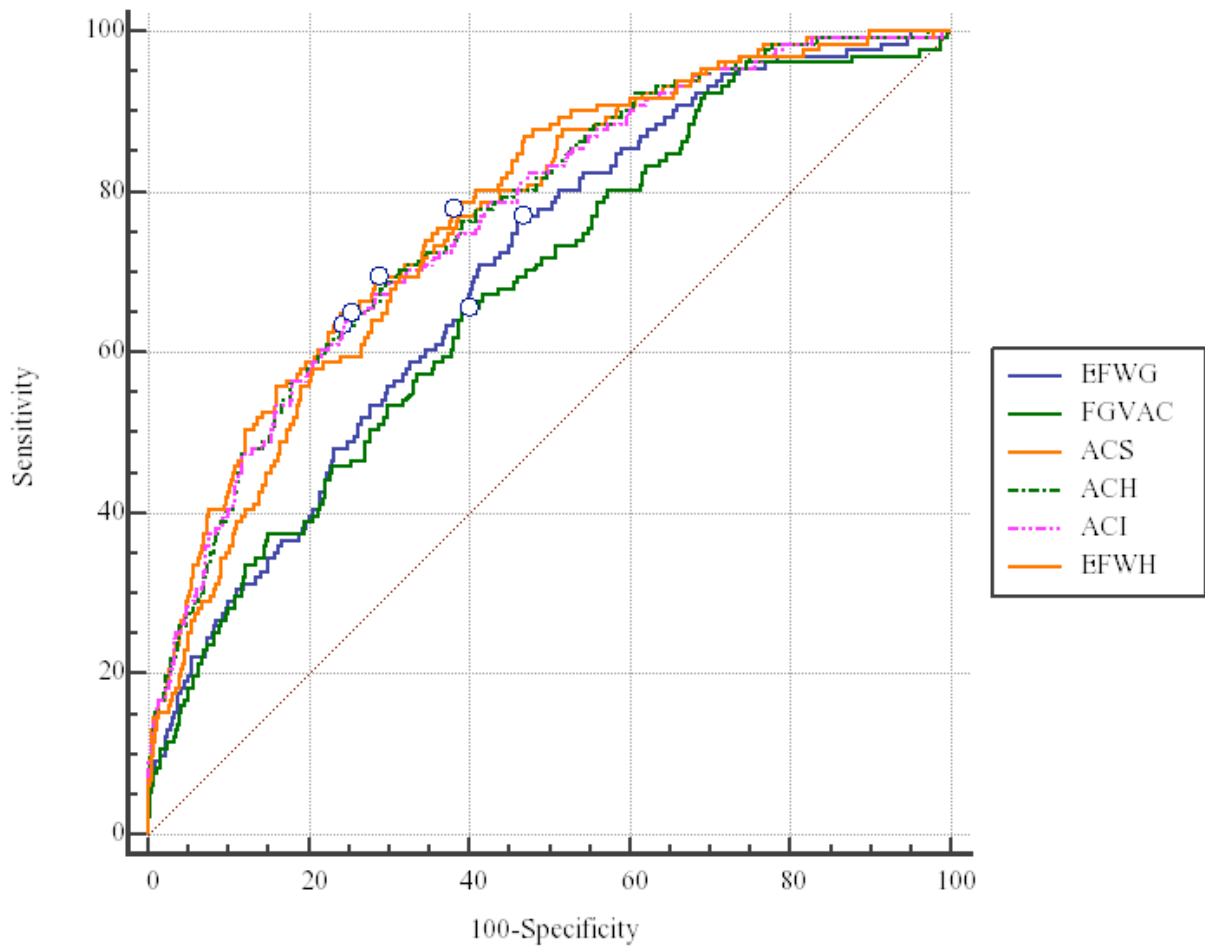
FGVAC: Fetal Growth Velocity from Abdominal Circumference between second and third trimester; CI95%:Interval de confiance à 95%; ROC: Receiver Operating Characteristics

Table 5. Prédiction du RCIU : sensibilité et taux de faux positifs en fonction du délai échographie-accouchement

Mesures échographiques	AUC	CI95%	Sensibilité		Taux de faux positif	
			FP 5%	FP 10%	Sensibilité 90%	Sensibilité 80%
Avec un délai < 4 semaines						
Hadlock PA	0.851	0.753-0.949	55.0	60.0	39.7	28.6
Salomon PA	0.856	0.760-0.952	55.0	60.0	38.9	32.4
Intergrowth PA	0.853	0.753-0.954	60.0	60.0	39.3	27.1
Hadlock EPF	0.813	0.706-0.920	40.0	60.0	41.3	30.5
Gardosi EPF	0.748	0.691-0.799	35.0	50.0	63.1	54.1
VCPA	0.837	0.739-0.935	50.0	55.6	60.1	26.8
Avec un délai < 6 semaines						
Hadlock PA	0.824	0.795-0.850	44.3	49.2	57.8	27.9
Salomon PA	0.822	0.793-0.848	41.0	50.8	55.7	37.8
Intergrowth PA	0.811	0.748-0.874	42.8	50.8	50.7	31.6
Hadlock EPF	0.817	0.757-0.878	32.8	54.1	46.0	28.7
Gardosi EPF	0.770	0.739-0.800	34.4	44.3	57.2	41.4
VCPA	0.732	0.661-0.802	24.5	35.9	69.2	54.4
Avec un délai < 10 semaines						
Hadlock PA	0.772	0.731-0.814	27.9	39.3	55.9	44.8
Salomon PA	0.780	0.739-0.821	27.9	42.1	53.5	44.6
Intergrowth PA	0.771	0.729-0.813	27.9	40.0	57.5	43.3
Hadlock EPF	0.767	0.725-0.808	26.4	38.6	50.5	40.0
Gardosi EPF	0.714	0.691-0.737	21.0	33.3	65.8	50.6
VCPA	0.682	0.635-0.730	16.9	27.4	68.6	57.5

AUC = Area under the Receiver operating characteristics curve; CI95% : Interval de confiance à 95%; FP = taux de faux positifs AC: périmètre abdominal; EPF: estimation de poids foetal; VCPA : Vitesse de croissance entre V3 et V2 à partir du PA.

Figure 1 Courbes ROC de chaque méthode échographique dans la prédiction du RCIU



ROC; receiver operating characteristics; EFWG: Gardosi EPF; FGVAC: fetal growth velocity of abdominal circumference ou VCPA; ACS: Salomon PA; ACH: Hadlock PA; ACI: Intergrowth PA; EFWH: Hadlock EPF

Mon travail de recherche

Monsieur le Professeur Audibert fait partie de l'équipe ayant travaillé à la mise en place de l'étude 3d/IRNPQEO. Il s'est placé en tant que référent et expert sur le versant échographique de cette étude. Il a participé activement à la réalisation des questionnaires et dans le recueil des données échographiques. Après mon arrivée au centre de recherche du CHU Sainte Justine, il est apparu intéressant d'exploiter ces données et de les appliquer dans le cadre d'un projet de recherche sur le RCIU.

La stratégie de dépistage échographique actuelle du RCIU n'étant pas très performant nous avons donc discuter d'un sujet autour de la croissance fœtale et l'échographie.

Après discussion nous avons abouti à un projet de recherche comparant les différentes méthodes échographiques de dépistage du RCIU.

De cette idée, Professeur Audibert m'a permis d'avoir accès à la base de donnée de l'étude IRNPQ/EO. Cette base de données m'a permis de chercher les données disponibles afin de les appliquer à notre idée de recherche.

J'ai pu trouver toutes les formules nécessaires à l'élaboration des comparaisons entre chaque méthode échographique et ainsi créer les modèles informatiques.

En parallèle, les cours de maitrise m'ont offert la capacité d'apprendre des notions approfondies en statistiques et notamment dans l'utilisation du logiciel SPSS.

Avec notre idée de projet et les outils acquis pour traiter les données j'ai pu me lancer dans l'exploitation des données.

Un important travail sur la base de données a été nécessaire afin de récolter de manière exhaustive les données. Les notions apprises lors des cours de maitrise m'ont permis de faire les premières statistiques.

Tout au long de ce parcours Monsieur le Professeur Audibert a été toujours très disponible pour me guider dans ma recherche et m'apporter l'aide nécessaire à sa réalisation.

Une fois les statistiques effectuées un important travail a été réalisé afin de fournir des abstracts à présenter au congrès mondial d'échographie en octobre 2015. Trois abstracts ont pu être ainsi présentés en public autour de ce travail.

Ensuite le travail a été essentiellement axé sur la rédaction de l'article ce qui a permis d'aboutir à une publication dans *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* avec un impact factor de 4.2.

D'autres articles sont en cours de rédaction et seront soumis à publication prochainement.

La maitrise en Sciences Biomédicales m'a réellement permis d'acquérir tous les outils pour pouvoir mener à bien ce projet de recherche tant que ce soit au niveau théorique que pratique.

Article original

FULL TITLE:

Prediction of small for gestational age neonates by third trimester fetal biometry and impact of ultrasound-delivery interval

SHORT TITLE:

Prediction of small for gestational age by third trimester fetal biometry

AUTHORS/AFFILIATIONS:

Reboul Quentin^{1, 2}, Delabaere Amélie¹, Zhong Cheng Luo¹, Nuyt Anne-Monique¹, Wu Yuquan¹, Chaleur Céline², Fraser William¹, Audibert Francois¹.

1. Obstetrics and Gynaecology, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada
2. Obstetrics and Gynaecology, CHU Saint-Etienne, Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France

Keywords:

Small for gestational age, ultrasound, fetal growth, Hadlock

Nominations:

Abstract presented at ISUOG ultrasound world congress 2015 as oral communication

Correspondence:

Francois Audibert

Obstetrics and Gynecology

CHU Sainte Justine

3175 Chemin de la Côte Sainte-Catherine

Montreal, Quebec H3T 1C5

Canada

francois.audibert@umontreal.ca

ABSTRACT

Objectives: To compare third trimester ultrasound screening methods to predict small for gestational age (SGA), and to evaluate the impact of the ultrasound-delivery interval on screening performance

Methods: Data were collected from IRNPQEO/3D study: a multicenter prospective singleton cohort study in Quebec hospitals. We compared SGA prediction by the following methods: Abdominal circumference Z-score based on Hadlock curves (Hadlock AC), Intergrowth 21st study curves (Intergrowth AC) or Salomon curves (Salomon AC); estimated fetal weight (EFW) Z-score from Hadlock curves (Hadlock EFW); EFW based on customized curves from Gardosi (Gardosi EFW) and fetal growth velocity (FGVAC) based on AC between the second and the third trimester. Ultrasound-delivery intervals studied were: <4 weeks, <6 weeks and <10 weeks.

Results: 1805 patients had a third trimester ultrasound performed (median gestational age 32 [IQR:31-33] weeks). Ultrasound-delivery interval was less than 4 weeks in 17% cases, less than 6 weeks in 47.5% and less than 10 weeks in 96% of cases. Areas under ROC curve (AUC) were 0.772, 0.768, 0.766, 0.765, 0.708 and 0.674 respectively for Salomon AC, Hadlock EFW, Hadlock AC, Intergrowth AC, Gardosi EFW and FGVAC. The best AUC were 0.856 for Hadlock AC, 0.824 for Hadlock AC and 0.784 for Hadlock EFW, for intervals <4, 6 and 10 weeks, respectively. At a fixed 10% false positive, best detection rates were 60.0% for Intergrowth AC, 44.3% for Hadlock AC and 42.1% for Salomon AC, for intervals <4, 6 and 10 weeks, respectively.

Conclusion: Third trimester ultrasound measurements provide poor to moderate prediction for SGA. A shorter ultrasound-delivery interval provides a better prediction. Further studies are needed to test the addition of maternal or biological characteristics for SGA screening.

INTRODUCTION

Fetal growth restriction and small for gestational age (SGA) is a major cause of adverse perinatal outcomes¹⁻³. Ultrasound is the method commonly used in practice for SGA screening, however the screening accuracy is variable between studies and relatively poor.^{5-12,30} Biometric measurements are reported on the basis of fetal growth curves. Historically, Hadlock's curve^{7,8} is the most common standard used to evaluate percentiles of fetal measurements. However its sensitivity and specificity remain low⁶. Also it is unclear which method is the best SGA predictor: a single parameter such as abdominal circumference (AC) or the estimated fetal weight (EFW) based on various formulas. Many authors have tried to improve sensitivity by developing new fetal growth curves⁷⁻¹². The charts proposed by the INTERGROWTH-21st PROJECT⁹ or by Salomon¹² could fit more precisely fetal ultrasound measurements. Moreover, Gardosi *et al*^{10,11} proposed to customize growth charts according to maternal characteristics (height, weight, parity, ethnicity) and fetal gender. Another approach is to study fetal growth velocity between two ultrasounds measurements¹³. The recent study by Sovio *et al.* suggested that screening nulliparous women with universal third trimester fetal biometry and fetal growth velocity could identify a subset of SGA fetuses at increased risk of neonatal morbidity²⁸. To date there is no evidence that one method performs better. The impact of gestational age at screening also needs to be addressed. Several studies have examined the impact of gestational age at screening, and most came to the conclusion that a late third trimester ultrasound performs better than early ultrasound at predicting SGA^{25,26,31-34}.

The aim of this study was to compare different ultrasound screening models and to evaluate the impact of the ultrasound-delivery interval on SGA prediction.

METHODS

This prospective study is based on the multicenter IRNPQEO cohort study conducted in 10 hospitals in the province of Quebec, Canada. Women were recruited from May 2010 to August 2012 in the first trimester of pregnancy and children were followed up to two years after birth. A large number of demographic, clinical and biological variables were collected on mother-father-child trios. The overall goal of this cohort was to study the effects of different exposures on the course of pregnancy, maternal, fetal and neonatal health and child development. In this prospective multicenter study, senior data managers reviewed all data for consistency and completeness prior to data entry. In case of diagnostic or clinical data doubt, all recruiters had access to a local expert to discuss the information following international recommendations. A birth weight less than the 10th percentile according to Kramer birth weight curves³⁵ defined SGA. Gestational age was determined by first trimester crown-rump length measurement³⁶. All patients signed a written consent and the ethics committee of Sainte-Justine Hospital, Montreal, Quebec, approved the study.

Baseline characteristics were collected at the first trimester visit including: maternal age, weight, height, BMI, ethnicity (white, non-white), parity, the use of assisted reproductive technique (ART: yes or no), smoking status (current smoker, non-smoker), history of chronic hypertension, previous gestational hypertension, previous preeclampsia, eclampsia, or diabetes mellitus. At the same time, paternal characteristics collected were: weight, height, BMI, smoking status and paternal age. We excluded women with fetal malformations, chromosomal anomalies and twin pregnancies. We also collected data on perinatal outcomes such as: cesarean for fetal distress (yes or no), APGAR score at 5 minutes, admission to Neonatal

Intensive Care Unit (NICU, yes or no), stillbirth (yes or no) and neonatal death (defined like a neonatal death during the 28 days after birth, yes or no).

To compare ultrasound-screening methods, we included all patients who had a third trimester ultrasound performed between 28 and 41 weeks of gestation. There is no policy of systematic third trimester ultrasound screening in Canada, but the practice of third trimester ultrasound was strongly encouraged for the purpose of this study. A report was completed for each patient including fetal measurements of bi-parietal diameter (BPD), abdominal circumference (AC) and femoral length (FL). Experienced sonographers and physicians performed standardized measurements following usual guidelines³⁷ for biometry, but no specific recommendation was given to sonographers in the study protocol. We compared the following ultrasound screening methods: single measurement of AC reported on Hadlock's curves (Hadlock AC)⁸, INTERGROWTH-21st project curves⁹ (Intergrowth AC) or Salomon's curves¹² (Salomon AC); estimated fetal weight from Hadlock's formula⁷ (Hadlock EFW) or from Gardosi's customized model^{10,11} (Gardosi EFW) and fetal growth velocity of AC between second trimester (including ultrasound measurements from 14 to 28 weeks) and third trimester scans. Formulae to calculate mean values and standard deviations for each method are shown in table 1. We standardized the fetal ultrasound measurements using the Z-score (Observed measure – Mean value) / Standard deviation. The Gardosi model^{10,11} estimates an optimal weight (OW) for 280 days of gestation and gives an OW percentage for each gestational age. To calculate it, coefficients were needed for maternal height, maternal weight, parity, ethnicity and fetal gender. These coefficients were issued from the United States population¹¹ because no coefficient was available for Canada population. In order to obtain a standardized estimated fetal weight from the Gardosi model, we used our Z score formulae with Hadlock EFW⁷ as fetal weight reference. OW and Standard

deviation were calculated for each third trimester ultrasound screening. To study the impact of ultrasound-delivery interval we defined three groups: less than 4 weeks, less than 6 weeks and less than 10 weeks.

First we aimed to compare different ultrasound screening methods as predictors of SGA and to study the impact of the ultrasound-delivery interval on SGA diagnostic sensitivity and false positive rate.

We performed Student's t-tests for continuous variables and chi-square tests for categorical variables. Logistic regressions were performed to evaluate each diagnostic method and ROC (receiving operator characteristics) curves were performed. To compare ROC Curves, we used the Delong method²⁴. *P*-values <0.05 were considered as significant. All statistical analyses were performed by SPSS 22.0 (SPSS inc., Chicago, IL) and Medcalc (Medcalc Software, Mariakerke, Belgium).

RESULTS

A total of 2366 women were recruited between May 2010 and August 2012. Of these, 1805 women had complete outcome data and a third trimester ultrasound performed (median gestational age 32 weeks, interquartile range 31-33 weeks), including 158 with SGA (8.8%). The ultrasound-delivery interval was 4 weeks or less in 17.0% (n=311) including 24 SGA (7.7%), 6 weeks or less in 47.5% (n=869) including 66 SGA (7.6%), 10 weeks or less in 96.0% (n=1757) of cases including 148 SGA (8.4%).

Maternal and paternal characteristics are shown in table 2. Significant differences were found in maternal characteristics between SGA and non-SGA pregnancies for: maternal height,

maternal weight, body mass index (BMI), parity, preeclampsia, current smoking and birth weight. When considered as a categorical variable, BMI <19 kg/m² was not statistically different between groups ($p=0.252$) but BMI >30kg/m² was ($p=0.002$; OR = 0.36 CI95% [0.19-0.70]). Paternal weight and BMI were statistically different between groups.

We compared perinatal outcomes between SGA and non-SGA neonates (table 2). Cesarean deliveries for fetal distress and admission to neonatal intensive care were significantly more frequent among SGA neonates.

Comparison of methods

Results from logistic regression analyses are presented in table 3. ROC curves for each ultrasound-delivery interval are presented in figure 1. Areas under the ROC curves were 0.772, 0.768, 0.766, 0.765, 0.708 and 0.674 respectively for Salomon AC, Hadlock EFW, Hadlock AC, Intergrowth AC, Gardosi EFW and FGVAC. All areas under the ROC curves p values were <0.0001. Detection rate (DR) and false positive rate (FPR) are presented in table 4. DR for a 10% FPR were 42.3% for Salomon AC; 40.3% for Intergrowth AC; 39.6% for Hadlock AC; 37.6% for Hadlock EFW; 33.3% for Gardosi EFW and 27.1% for FGVAC. Each ROC curve was compared to others by DeLong *et al.* method²⁴. Comparisons are presented in table 4. For a FPR of 10%, the Salomon AC, Intergrowth AC and Hadlock AC were the best predictors. Between these prediction models ROC curves comparisons showed statistical differences: Salomon AC versus Intergrowth AC ($p=0.0044$); Salomon AC versus Hadlock AC ($p=0.0017$). No statistical difference was found between Intergrowth AC and Hadlock AC ($p=0.2213$).

Results and ROC curves comparing each method according to ultrasound to delivery interval are presented in table 5. All AUC p values were <0.0001.

DISCUSSION

Our results show that third trimester ultrasound remains a poor predictor of SGA. Sensitivities were less than 60% with an ultrasound-delivery interval less than 4 weeks and less than 42% for an interval less than 10 weeks. We also demonstrated that a shorter ultrasound-to-delivery interval provided a better prediction.

Abdominal circumference alone appeared to be the best predictor of SGA. Sensitivities were very similar using Intergrowth 21st study⁹, Hadlock⁸ or Salomon formulae¹², whatever the ultrasound-delivery interval. But statistical differences were noted between prediction models. The single measure of AC was a better screening method for SGA prediction than estimated fetal weight. Several reasons could explain the lower sensitivity of EFW, including increased variability due to multiple measurements, or the fact that AC growth is more affected than cephalic or bone growth in SGA fetuses.

As expected, a shorter ultrasound-delivery interval was associated with a better prediction of SGA. Depending on the objective of screening, the best timing of third trimester ultrasound may vary. If the goal were to screen for severe early-onset SGA, then the 28-32 weeks range would be logical. On the other hand, if the objective is to predict birth weight or to screen for late-onset SGA, the optimal window for screening might be around 35-37 weeks, as suggested by Fadigas et al²⁵. In a recent randomised controlled trial, Roma et al. compared the utility of routine third-trimester ultrasound examination at 36 vs. 32 weeks for detecting fetal growth restriction²⁶. Despite similar false-positive rates, detection rates were superior at 36 weeks. In another large screening study in more than 30000 singleton pregnancies at 30-34 weeks, Bakalis et al. found that combined screening by maternal characteristics and obstetric history predicted 79% of the SGA neonates that delivered <5 weeks following assessment, at a 10%

false-positive rate³⁴. The detection rate for the prediction of SGA neonates delivering ≥ 5 weeks from the time of assessment was 53%.

In another recent study, Triunfo et al. have compared routine third trimester ultrasound to a contingent approach according to risk accrued in the second trimester in an unselected population³⁸. The authors concluded that a policy of third-trimester ultrasound in 50% of the population based on combined first- and second-trimester risks achieves a diagnostic performance for late fetal growth restriction that is equivalent to that resulting from third-trimester US performed routinely in all pregnant women. Further studies should examine the timing of third trimester ultrasound (early vs. late) based on risk assessment in the second trimester.

We found a relatively poor predictive value of the Gardosi customized curves, in contrast with most previous reports^{10,11,39}. Several factors could explain this finding. First, the coefficients used in this study were taken from the United States population, in absence of specific Canadian data^{10,11}. Differences between Canadian and American population, particularly in weight and BMI, could partly explain the poor prediction. The ethnic distribution between the two countries is also different, and the proportion of “non-white” women is higher in the USA. In a recent large study, Sovio *et al.*²⁸ found that customisation of the EFW did not increase the strength of association between SGA and neonatal morbidity. Likewise, the INTERGROWTH-21st project results suggest that the ethnic variability does not influence fetal growth, at least in healthy uncomplicated pregnancies⁹.

The Hadlock formula was derived from a relatively small number of fetuses: 109 in 1985¹⁹ 392 in 1991⁷. The validity of these formulas could therefore be criticized. However, we found a relatively good performance of SGA prediction with the Hadlock formula.

We found a relatively poor performance of fetal growth velocity for predicting SGA. Recently,

several studies reported on the potential of fetal growth velocity assessment. Deter *et al.*²⁹ analysed various complex models of growth trajectories in pregnancies without SGA, and concluded that combining fetal biometry and growth velocity could better determine individualized third-trimester size standards. However this study was not designed for testing SGA prediction. Sovio *et al.*²⁸ analysed growth velocity as the difference in abdominal circumference *Z* score, comparing the last scan before birth and the scan at 20 weeks, in almost 4000 women. They found that an estimated fetal weight below the 10th percentile was only associated with the risk of neonatal morbidity if the AC growth velocity was in the lowest decile. However this study did not compare directly the performance of SGA prediction by AC alone vs. AC growth velocity.

Our study has strengths and weaknesses. To our knowledge this is the first study comparing all currently available fetal growth curves, including Gardosi^{10,11}, Intergrowth 21st study⁹, Salomon¹² and fetal growth velocity in the third trimester to historical curves such as Hadlock^{7,19}. Our objective was to be as representative as possible of routine screening in clinical practice. Therefore we didn't exclude women with pregnancy complications such as preeclampsia, gestational diabetes or preterm labor. Although women were all recruited in a prospective cohort in the first trimester with numerous additional tests and surveys, the ultrasound measurements were performed in a routine clinical setting. The inclusion of multiple operators actually reflects real-life and captures the variability that is present in multicenter data. Gestational age at ultrasound ranged from 28 to 41 weeks of gestation. However the vast majority of scans were performed around 32 weeks. Another limitation of this prospective cohort is that only 77% of women had a third trimester ultrasound performed, although this was encouraged but not funded as part of the study. This could have introduced a selection bias in

the study. However, the proportion of SGA between pregnancies with or without ultrasound screening was the same in our cohort (8.1% vs. 8.8% $p=0.7$).

CONCLUSION

Routine third trimester ultrasound screening provides poor to moderate prediction for SGA. A single measurement of abdominal circumference performs slightly better than estimated fetal weight. A shorter interval between the last ultrasound and the delivery improves the prediction. Further studies are needed to test the addition of maternal or biological characteristics for SGA screening.

DECLARATION OF INTEREST

No conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

Q Reboul was supported by a fellowship from the Quebec Training Network in Perinatal Research funded by the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français (CNGOF).

The 3D cohort study was conducted by the Integrated Research Network in Perinatology of Quebec and Eastern Ontario (IRNPQEO) supported by the Canadian Institutes of Health Research [CRI 88413].

REFERENCES

1. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of Intrauterine Growth Retardation and Body Proportionality on Fetal and Neonatal Outcome. *Pediatrics*. 1990;86(5):707-713.
2. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth Weight in Relation to Morbidity and Mortality among Newborn Infants. *N Engl J Med*. 1999;340(16):1234-1238. doi:10.1056/NEJM199904223401603.
3. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1):198-206. doi:10.1016/S0002-9378(00)70513-8.
4. Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2008. <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/14651858.CD001451.pub3/abstract>. Accessed June 17, 2015.
5. Sylvan K, Ryding EL, Rydhstroem H. Routine ultrasound screening in the third trimester: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(12):1154-1158. doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00649.x.
6. Callec R, Lamy C, Perdriolle-Galet E, Patte C, Heude B, Morel O, the EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Impact on obstetric outcome of third-trimester screening for small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(2):216-220. doi:10.1002/uog.14755.
7. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181(1):129-133. doi:10.1148/radiology.181.1.1887021.
8. Hadlock F, Deter R, Harrist R, Park S. Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *Am J Roentgenol*. 1982;139(2):367-370. doi:10.2214/ajr.139.2.367.
9. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Ismail LC, Lambert A, Jaffer YA, Bertino E, Gravett MG, Purwar M, Noble JA, Pang R, Victora CG, Barros FC, Carvalho M, Salomon LJ, Bhutta ZA, Kennedy SH, Villar J. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*. 6;384(9946):869-879. doi:10.1016/S0140-6736(14)61490-2.
10. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6(3):168-174. doi:10.1046/j.1469-0705.1995.06030168.x.
11. Gardosi J, Francis A. A customized standard to assess fetal growth in a US population. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):25.e1-e25.e7. doi:10.1016/j.ajog.2009.04.035.
12. Salomon LJ, Duyme M, Crequat J, Brodaty G, Talmant C, Fries N, Althuser M. French fetal biometry: reference equations and comparison with other charts. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(2):193-198. doi:10.1002/uog.2733.
13. Pedersen NG, Wøjdemann KR, Scheike T, Tabor A. Fetal growth between the first and second trimesters and the risk of adverse pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):147-154. doi:10.1002/uog.6109.
14. Reboul Q, Delabaere A, Cheng LZ, Nuyt A-M, Wu Y, Chauleur C, Fraser W, Audibert F. Prediction of small for gestational age neonates by third trimester fetal biometry and impact of ultrasound-delivery interval. *Ultrasound Obstet Gynecol*. August 2016:n/a - n/a. doi:10.1002/uog.15959.
15. August2013-CPG295-FRE-Revised1.pdf. <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/08/August2013-CPG295-FRE-Revised1.pdf>. Accessed August 9, 2016.
16. CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf.

http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf. Accessed August 9, 2016.

17. Practice Bulletin No. 134: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol*. 2013;121(5):1122-1133. doi:10.1097/01.AOG.0000429658.85846.f9.
18. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, Gratacos E. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(1):34-40. doi:10.1002/uog.12537.
19. 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;151(3):333-337. doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4.
20. Ganzevoort W, Alfirovic Z, Dadelszen P von, Kenny L, Papageorghiou A, Wassenaer-Leemhuis A van, Gluud C, Mol BW, Baker PN. STRIDER: Sildenafil therapy in dismal prognosis early-onset intrauterine growth restriction – a protocol for a systematic review with individual participant data and aggregate data meta-analysis and trial sequential analysis. *Syst Rev*. 2014;3(1):23. doi:10.1186/2046-4053-3-23.
21. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KTM, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonico A, Visser GHA, Wolf H. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *The Lancet*. 2015;385(9983):2162-2172. doi:10.1016/S0140-6736(14)62049-3.
22. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *The Lancet*. 2012;379(9814):445-452. doi:10.1016/S0140-6736(11)61577-8.
23. Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new standards for assessing adverse outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(6):741-749. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.09.001.
24. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-845.
25. Fadigas C, Saiid Y, Gonzalez R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 35–37 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(5):559-565. doi:10.1002/uog.14816.
26. Roma E, Arnau A, Berdala R, Bergos C, Montesinos J, Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(4):391-397. doi:10.1002/uog.14915.
27. Bakalis S, Gallo DM, Mendez O, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by maternal biochemical markers at 30-34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(2):208-215. doi:10.1002/uog.14861.
28. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2015;386(10008):2089-2097. doi:10.1016/S0140-6736(15)00131-2.
29. Deter RL, Lee W, Sangi-Haghepykar H, Tarca AL, Li J, Yeo L, Romero R. Personalized third-trimester fetal growth evaluation: comparisons of individualized growth assessment, percentile line and conditional probability methods. *J Matern Fetal Neonatal Med*.

2016;29(2):177-185. doi:10.3109/14767058.2014.995083.

30. Bricker L, Neilson JP, Dowswell T. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.

<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001451.pub3>. Accessed April 21, 2016.

31. Hedriana HL, Moore TR. A comparison of single versus multiple growth ultrasonographic examinations in predicting birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(5, Part 2):1600-1606. doi:10.1016/S0002-9378(12)91823-2.

32. McKenna DM, Tharmaratnam SM, Mahsud SM, Bailie CM, Harper AM, Dornan JM. A Randomized Trial Using Ultrasound to Identify the High-Risk Fetus in a Low-Risk Population. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):626-632.

33. Souka AP, Papastefanou I, Pilalis A, Michalitsi V, Panagopoulos P, Kassanos D. Performance of the ultrasound examination in the early and late third trimester for the prediction of birth weight deviations. *Prenat Diagn*. 2013;33(10):915-920. doi:10.1002/pd.4161.

34. Bakalis S, Silva M, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by fetal biometry at 30–34 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(5):551-558. doi:10.1002/uog.14771.

35. Kramer MS, Platt RW, Wen SW, Joseph KS, Allen A, Abrahamowicz M, Blondel B, Bréart G. A New and Improved Population-Based Canadian Reference for Birth Weight for Gestational Age. *Pediatrics*. 2001;108(2):e35-e35. doi:10.1542/peds.108.2.e35.

36. Robinson HP. Sonar Measurement of Fetal Crown-Rump Length as Means of Assessing Maturity in First Trimester of Pregnancy. *Br Med J*. 1973;4(5883):28-31. doi:10.1136/bmj.4.5883.28.

37. AIUM Practice Guideline for the Performance of Obstetric Ultrasound Examinations. *J Ultrasound Med*. 2010;29(1):157-166.

38. Triunfo S, Crovetto F, Scazzocchio E, Parra-Saavedra M, Gratacos E, Figueras F. Contingent versus routine third-trimester screening for late fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):81-88. doi:10.1002/uog.15740.

39. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat M-V, Vayssiere C, Zeitlin J. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: A French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):1042-1049. doi:10.1016/j.ajog.2005.10.816.

Table 1 Formulae used to calculate mean and standard deviation for each method

Hadlock AC⁸	
Mean value	$(-10.4997 + 1.4256 * (GA) - 0.00697 * (GA^2))$
Standard deviation	1.23
Salomon AC¹²	
Mean value	$42.7794 - 2.7882 * GA + 0.5715 * GA^2 - 0.008 * GA^3$
Standard deviation	$-2.3658 + 0.6459 * GA$
Intergrowth AC⁹	
Mean value	$-81.3243 + 11.6772 * GA - 0.000561865 * GA^3$
Standard deviation	$-4.36302 + 0.121445 * GA^2 - 0.0130256 * GA^3 + 0.000111111 * GA^4$
Hadlock EFW^{7,19}	
EFW	$1.326 + 0.0107 * (HC) + 0.0438 * (AC) + 0.158 * (FL)$
Mean value	$EXP(0.578 + 0.332 * (GA) - 0.00354 * (GA^2))$
Standard deviation	0.127
Gardosi Model¹⁰	
Formula for term optimal weight (TOW)	$TOW = constant + htao + wtao + ethao + parao + sexo$
Gardosi Coefficient from American population study¹¹:	
Constant:	3453.4
Parity	
Para 1	96.2
Para 2	121.9
Para 3	125.9
Para 4 and more	122.7
Baby Sex	

Male	66.0
Female	-66,00
Ethnicity	
White	0
Non White (african American)	-161,0
maternal height (from 163cm)	6.4
maternal weight (from 64kg)	7.58
Percentage of TOW for GA:	$299.1 - 31.85 * (GA) + 1.094 * (GA^2) - 0.01055 * (GA^3)$
Fetal Growth velocity between V3 and V2 from AC (FGVAC)	
Fetal growth velocity:	$(AC3 - AC2) / (AG3 - AG2)$ Where AC2: 2 nd trimester AC; AC3: third trimester AC AG3: Third trimester ultrasound gestational age; AG2: Second trimester ultrasound gestational age
Z-Score	$(\text{ultrasound measurement} - \text{Mean value for gestational age}) / \text{SD}$

"ao" are add-ons, respectively for: ht: maternal height, wt: maternal weight at booking, eth: ethnic origin, par: parity and s: sex of the fetus; SD: Standard Deviation; GA: Gestational Age; AC: Abdominal Circumference; TOW: Term Optimal Weight; EFW: estimated fetal weight

Table 2. Baseline characteristics and perinatal outcomes by study groups

	SGA n=158 (8.8%)	Non - SGA n=1647 (91.2%)	P value
Maternal Age	31.2 [28-35]	31.6 [28-34]	0.40
Maternal Weight (kg)	62.1 [54.0-66.8]	67.9 [58.0-75.0]	<0.0001
Maternal Height (m)	1.62 [1.57-1.66]	1.64 [1.60-1.69]	<0.0001
Maternal BMI (Kg/m ²)	23.8 [21.45-27.57]	25.1 [20.64-26.30]	0.001
BMI < 19kg/m ² (%)	12 (7.6)	89 (5.4)	0.252
BMI >30 kg/m ² (%)	10 (6.3)	258 (15.7)	0.002
Paternal Age	33.6 [29-38]	33.8 [30-37]	0.833
Paternal Weight (Kg)	80.3 [70.5-87.7]	84.5 [74.1-92.7]	0.003
Paternal Height (m)	1.77 [1.73-1.81]	1.78 [1.73-1.83]	0.145
Paternal BMI (Kg/m ²)	25.6 [23.3-27.5]	26.6 [23.6-28.7]	0.016
Paternal smoking status n (%)*	25 (20.2)	188 (15.5)	0.177
Nulliparous n (%)	105 (66.5)	878 (53.3)	0.023
Ethnicity			0.888
White n (%)	116 (73.4)	1197 (72.7)	
Non White n (%)	42 (26.6)	445 (27.1)	
Preeclampsia	24 (15.2)	143 (8.7)	0.007
Gestational diabetes*	13 (9.2)	191 (12.6)	0.240
Assistive reproductive technique	19 (12.0)	150 (9.1)	0.229
Current smoking	38 (24.1)	217 (13.2)	<0.0001

Previous pregnancy history*			
Preeclampsia or eclampsia	6 (3.8)	38 (2.3)	0.007
Gestational hypertension	3 (1.9)	16 (1.0)	0.276
GA at ultrasound	32.3 [31.0-33.0]	32.6 [32.0-33.0]	0.20
Neonate gender			0.343
Female	73 (46.2)	826 (50.2)	
Male	85 (53.8)	821 (49.8)	
GA at delivery (days)	274.7 [269.0-283.0]	275.44 [271.0-283.0]	0.402
GA at delivery (weeks)	38.87 [38.0-40.0]	38.91 [38.0-40.0]	0.721
Birth weight (g)	2647.9 [2501.3-2897.8]	3418.9 [3140.0-3713.5]	<0.0001
Neonatal Death n (%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0.756
Cesarean for fetal distress n (%)	84 (5.1%)	17 (1.0%)	0.003
Apgar score at 5 minutes	9.1	9.0	0.683
Admission to NICU	13 (8.2%)	57 (3.5%)	0.003

Data are shown as median and [IQR] or n and (%): interquartile range; SGA : small for gestational age; BMI : Body Mass Index; GA: Gestational Age; NICU: neonatal intensive care unit; SGA: small for gestational age.

*Variables with missing data; the denominator may differ from the total number in group.

Table 3. SGA prediction: performance of each screening method

	Sensitivity				False Positive Rate	
	AUC	CI95%	FPR 5%	FPR 10%	Sensitivity 90%	Sensitivity 80%
Hadlock AC	0.766	0.742-0.788	27.5	39.6	59.1	46.4
Salomon AC	0.772	0.750-0.796	28.2	42.3	58.4	46.2
Intergrowth AC	0.765	0.740-0.786	27.5	40.3	70.6	46.6
Hadlock EFW	0.768	0.738-0.784	26.9	37.6	56.3	41.3
Gardosi EFW	0.708	0.684-0.730	21.1	33.3	65.9	51.5
FGVAC	0.674	0.648-0.699	17.3	27.1	68.1	57.3

AUC: Area under the Receiver operating characteristics curve; all AUC were with a *p* value <0.0001.

FPR : False Positive Rate, AC: abdominal circumference; EFW: estimated fetal weight;

FGVAC: Fetal growth velocity of abdominal circumference between second and third trimester.

Table 4. Comparison of ROC curves by *DeLong et al.*²⁴

	Hadlock AC	Salomon AC	Intergrowth AC	Hadlock EFW	Gardosi EFW	FGVAC
Hadlock AC*		0.008	0.002	0.004	0.0691	0.092
CI95%		[0.003;0.013]	[-0.001;0.005]	[-0.025;0.034]	[0.034;0.105]	[0.061;0.122]
P Value		0.002	0.221	0.778	<0.0001	<0.0001
Salomon AC*			0.010	0.012	0.0771	0.100
CI95%			[0.003;0.017]	[-0.018;0.042]	[0.041;0.113]	[0.067;0.132]
P Value			0.004	0.428	0.0001	<0.0001
Intergrowth AC*				0.002	0.0672	0.090
CI95%				[-0.027;0.032]	[0.032;0.103]	[0.059;0.120]
P Value				0.880	0.0002	<0.0001
Hadlock EFW*					0.0649	0.087
CI95%					[0.041;0.089]	[0.048;0.127]
P Value					<0.0001	<0.0001
Gardosi EFW*						0.0224
CI95%						[-0.021;0.065]
P Value						0.306

* Absolute difference between areas under the curves; AC: Abdominal Circumference; EFW: Estimated Fetal Weight; FGVAC: Fetal Growth Velocity from Abdominal Circumference between second and third trimester; CI95%: Confidence Interval at 95%; ROC: Receiver Operating Characteristics

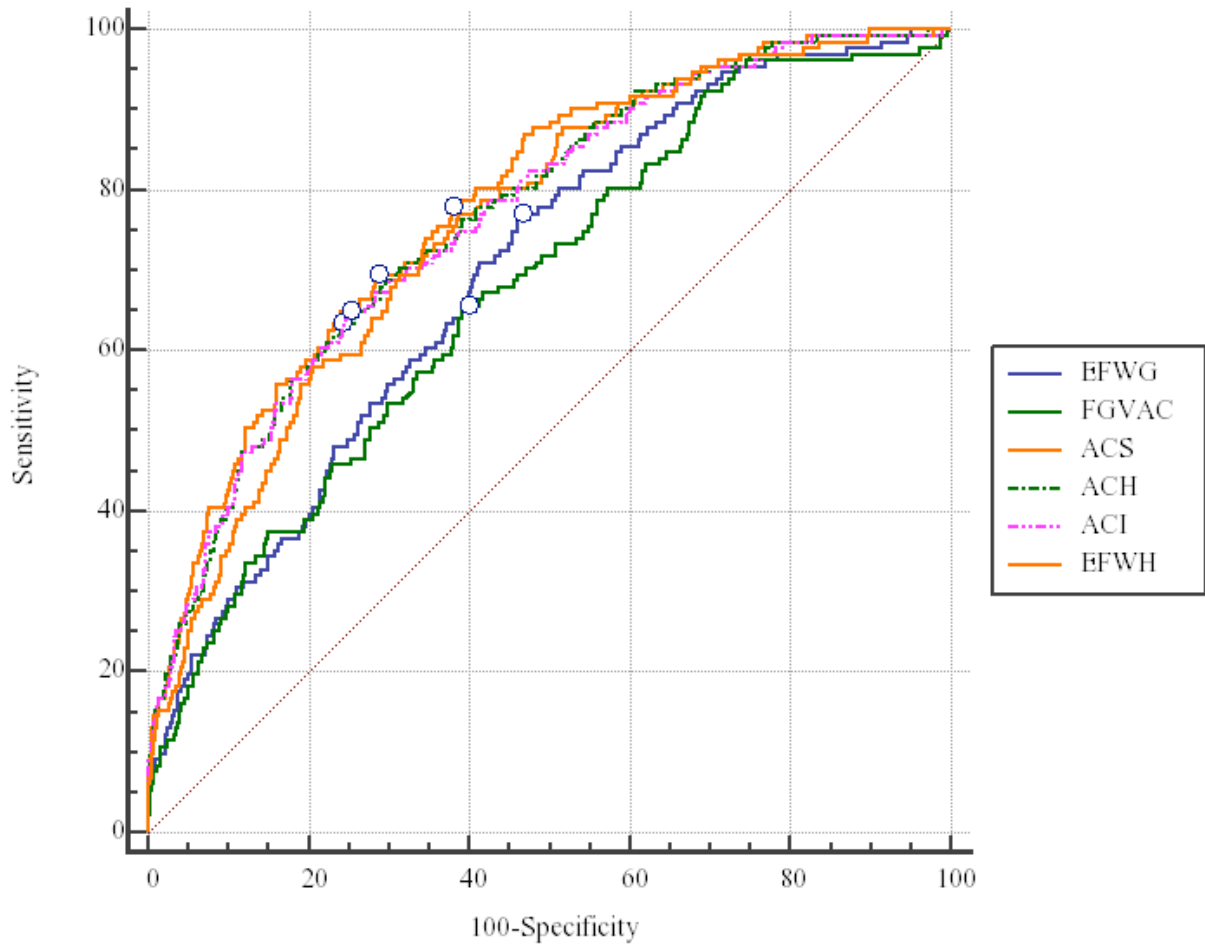
Table 5. SGA prediction: Ultrasound-delivery interval impact on sensitivity and false positive rate

Ultrasound measurements	AUC	CI95%	Sensitivity		False Positive Rate	
			FPR 5%	FPR 10%	Sensitivity 90%	Sensitivity 80%
Less than 4 weeks interval						
Hadlock AC	0.851	0.753-0.949	55.0	60.0	39.7	28.6
Salomon AC	0.856	0.760-0.952	55.0	60.0	38.9	32.4
Intergrowth AC	0.853	0.753-0.954	60.0	60.0	39.3	27.1
Hadlock EFW	0.813	0.706-0.920	40.0	60.0	41.3	30.5
Gardosi EFW	0.748	0.691-0.799	35.0	50.0	63.1	54.1
FGVAC	0.837	0.739-0.935	50.0	55.6	60.1	26.8
Less than 6 weeks interval						
Hadlock AC	0.824	0.795-0.850	44.3	49.2	57.8	27.9
Salomon AC	0.822	0.793-0.848	41.0	50.8	55.7	37.8
Intergrowth AC	0.811	0.748-0.874	42.8	50.8	50.7	31.6
Hadlock EFW	0.817	0.757-0.878	32.8	54.1	46.0	28.7
Gardosi EFW	0.770	0.739-0.800	34.4	44.3	57.2	41.4
FGVAC	0.732	0.661-0.802	24.5	35.9	69.2	54.4
Less than 10 weeks interval						

Hadlock AC	0.772	0.731-0.814	27.9	39.3	55.9	44.8
Salomon AC	0.780	0.739-0.821	27.9	42.1	53.5	44.6
Intergrowth AC	0.771	0.729-0.813	27.9	40.0	57.5	43.3
Hadlock EFW	0.767	0.725-0.808	26.4	38.6	50.5	40.0
Gardosi EFW	0.714	0.691-0.737	21.0	33.3	65.8	50.6
FGVAC	0.682	0.635-0.730	16.9	27.4	68.6	57.5

AUC = Area under the Receiver operating characteristics curve; CI95% : confidence interval at 95%; FPR = False Positive Rate AC: abdominal circumference; EFW: estimated fetal weight; FGVAC : Fetal growth velocity from abdominal circumference between second and third trimester.

Figure 1 ROC curves for ultrasound fetal growth measurements to predict SGA.



ROC; receiver operating characteristics; SGA: small for gestational age; EFWG: estimated fetal weight from Gardosi; FGVAC: fetal growth velocity of abdominal circumference (AC) between second and third trimester; ACS: Salomon AC; ACH: Hadlock AC; ACI: INTERGROWTH AC; EFWH: estimated fetal weight from Hadlock.