

Université Paris cité

ED 393 – Ecole doctorale Pierre Louis de santé publique

Centre de Recherche en Epidémiologie et StatistiqueS

Equipe de recherche en Epidémiologie Obstétricale Périnatale et Pédiatrique

Définition du retard de croissance intra-utérin en Europe, référentiels de croissance et association avec les risques de mortalité et de morbidité

Par Alice HOCQUETTE

THESE DE DOCTORAT - Spécialité Epidémiologie

Dirigée par Jennifer ZEITLIN

Présentée et soutenue publiquement le 21 Novembre 2022

Devant le jury composé de :

M^{me} Anne ROUSSEAU, MCU, Université Versailles S^t Quentin en Yvelines, en qualité de rapportrice

M^r José LABARERE, PU-PH, Université Grenoble Alpes, en qualité de rapporteur

M^{me} Françoise VENDITTELLI, PH, Université Clermont Auvergne, en qualité d'examinatrice

M^r Jonathan BERNARD, CR, Université Paris Cité en qualité d'examineur

M^{me} Jennifer ZEITLIN, DR, Université Paris Cité, en qualité de directrice de thèse

REMERCIEMENTS

Les trois années de doctorat qui sont résumées dans ce manuscrit ont été une expérience extrêmement riche et vivante sur le plan professionnel mais je me dois également de remercier toutes les personnes qui l'ont rendue tout simplement incroyable sur le plan personnel.

À Jennifer Zeitlin. Mes premiers et mes plus chaleureux remerciements vont évidemment à toi. Cette thèse, et plus largement ces six années depuis mon premier stage de recherche en Master 1, n'auraient pas été les mêmes sans ta bienveillance, ta passion et ton écoute. Merci pour tout ce que tu m'as transmis et d'avance pour tout ce que je vais encore apprendre à tes côtés. Merci d'avoir rendu cette expérience si riche scientifiquement et humainement. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir accompagnée et soutenue dans les moments de doutes, et de continuer à me porter vers la suite de l'aventure. J'ai eu une chance immense de croiser ta route et je te suis extrêmement reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi. Merci.

À Anne Rousseau. L'excellence de ton parcours et ta détermination sont une réelle inspiration pour moi et continuent de me guider dans mes projets vers ce but commun de promouvoir la recherche en maïeutique pour améliorer la santé des femmes et de leurs enfants. Un grand merci pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

À José Labarère. Merci d'avoir participé à faire naître en moi ce goût pour la recherche dès mes années d'étude à l'école de sage-femme de Grenoble et de me faire l'honneur aujourd'hui de juger l'aboutissement de ce parcours.

À Françoise Vendittelli et Jonathan Bernard. Je vous remercie tous les deux d'avoir accepté d'examiner ma thèse.

À l'ensemble de l'équipe EPOPé. Je tiens à remercier chacun et chacune d'entre vous pour l'accueil et l'accompagnement bienveillants qui m'ont portée toutes ces années. Merci pour cette volonté

de partager vos connaissances, de transmettre votre savoir et de faire vivre votre passion pour la recherche au sein de cette équipe dynamique.

J'adresse plus particulièrement des remerciements chaleureux à Pierre-Yves Ancel, pour la générosité et sympathie dont vous avez fait preuve à mon égard, et pour m'avoir donné l'opportunité il y a presque 6 ans de faire partie de la superbe équipe que vous dirigez.

Une immense merci à Isabelle Monier, pour ton implication dans un grand nombre de mes travaux, pour le temps que tu m'as consacré et pour tout ce que tu m'as appris. Je te considère un peu comme la co-directrice de cette thèse et je te dois beaucoup. J'admire ton parcours et j'espère que mon chemin continuera d'évoluer proche du tien encore longtemps.

Merci au bureau du fun, à Mélanie et Adrien, et également une pensée pour Aurélien qui a subi avec patience la longueur de nos discussions animées. Vous avez été mon coup de cœur de toutes ces années à EPOPé et cette thèse n'aurait clairement pas été la même sans vous ! Un deuxième merci à Adrien pour ton soutien dans toutes les animations qu'on a pu mettre en place dans l'équipe et également dans mes moments de doutes de toute thésarde qui se respecte.

Je n'oublie évidemment pas le bureau du chocolat. Merci à Mariane et Melissa pour votre patience, pour nos rigolades et pour ces innombrables goûters qui ont rythmé mon quotidien à Port Royal et qui m'ont donné l'énergie pour aller jusqu'au bout.

Merci aux chercheurs de l'unité, pour votre disponibilité, votre bienveillance et vos conseils tout au long des différentes étapes de mon parcours et vers la suite à venir. Je pense notamment à Catherine Deneux-Tharaux, Camille Le Ray, Véronique Pierrat, merci à vous trois, à Béatrice Blondel, merci pour tout le temps que vous m'avez accordé pour porter mes travaux plus loin et pour ces moments d'échanges très enrichissants, mais également à tout ceux qui m'ont accompagnée de près ou de loin.

Je tiens également à remercier Anne Chantry. Merci de croire en moi et de me donner l'opportunité de marcher dans tes pas dans ce grand monde de la recherche en maïeutique. Nous

partageons la même vision et toutes nos discussions me permettent de faire grandir mes projets et mes réflexions. J'espère faire honneur à la confiance que tu me témoignes.

Un grand merci aussi à toute l'équipe administrative pour tout votre travail, Nathalie, Anaïs, Denis, Sophie.

Enfin, merci à tous ceux que je n'ai pas déjà mentionné pour tous les moments partagés, Flora, Marianne, Nathalie, Audrey, Hugo, Maxime, Sabrina, Mathilde, Thomas, et j'en oublie c'est sûr.

À tous ceux que j'ai rencontré grâce à la recherche et qui ne sont pas ou plus dans l'équipe EPOPé. Merci pour vos conseils précieux et pour votre aide chacun à votre façon.

Un merci en anglais pour l'équipe de l'institut finlandais de la santé et du bien-être. A huge thank you to Eero Kajantie and his team, especially Anna, Johanna and Katriina. I am so thankful for the opportunity of working with you in Helsinki and then back in Paris, and for all that I've learned beside you. Thank you for the pleasure of your company at work but also by the sea or on skates.

Un immense merci à Barbara Heude pour ton accompagnement depuis le Master 1 et pour tout ce que tu as apporté à mes travaux et à la jeune chercheuse que je suis devenue.

Merci aussi à Anne Ego. Finalement, c'est un peu avec toi que tout a commencé, lorsque tu as accepté de relire mon mémoire de fin d'études de sage-femme sur les courbes customisées issues de ton papier, il y a plus de 6 ans maintenant. Merci de ton implication dans mes projets et pour toutes nos conversations toujours très agréables.

Merci au groupe Euro-Peristat, pour votre énergie et votre passion de la recherche.

J'adresse également pleins de remerciements amicaux à Jade Merrer, Camille Bonnet, Elsa Lorthé, Rym El Rafei, Anna-Veera Seppanen, Anne-Sylvia Sacri, et Sarah Louis.

À toute l'équipe de l'Hôpital Privé de Marne la Vallée. Merci à tous ces collègues en or avec lesquels je me suis serrée les coudes face à la difficulté de la situation hospitalière actuelle pour continuer d'exercer le plus beau métier du monde. Je ne vous remercierai jamais assez pour vos

encouragements et votre soutien depuis le début de ce projet un peu fou. Mention spéciale à Anaïs, Angèle, Hélène et Horia qui m'ont si bien accueillie à mon arrivée à Paris.

J'en viens maintenant à mes proches. L'aboutissement de cette thèse est l'occasion de vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi ces trois dernières années mais également depuis beaucoup plus longtemps.

En tout premier lieu, merci à mes copines de toujours, Gaëlle, Audrey et Mag. J'ai une chance incroyable de vous avoir à mes côtés depuis plus de 20 ans. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est en partie grâce à vous.

À mes copines sage-femmes, comme je les appelle, qui me soutiennent depuis ma première année à l'école de sage-femmes de Grenoble. Gwen, Lisa, MC, Marine, je suis tellement heureuse d'avoir grandi dans ce métier de sage-femme et de chercheur à vos côtés. Une mention spéciale également à Lionel pour ton suivi bienveillant à l'école et encore aujourd'hui.

Merci également au Vincennes Rock Club pour toutes ces heures acrobatiques qui m'ont permises de poursuivre cette thèse à tête reposée. Merci à toutes les personnes que j'y ai rencontré et qui auront marqué cette période de ma vie : Célia, Chloé, Cyril, Marie, Nico, André, Quentin, Jean Roda, Blandine, Charles, Anouck, Keishin, Camille, Jean Rizo.

Je tiens également à remercier tout ceux qui m'ont soutenue d'un peu plus loin mais que je garde tout près de moi. Je pense notamment à Nico Mantello, Alizée Eugenot, Diane Johnson, Kim Adoniadis, mes oncles et tantes, et mes cousins et cousines, avec une pensée toute particulière pour Marion.

Enfin, je clôturerai ces remerciements par ceux que je ne remercierai jamais assez. Merci à ma sœur Coline, et à mes frères Lucas et Nathan, vous êtes mes petits rayons de soleil. Merci mille fois à mes parents, merci d'avoir toujours tout fait pour me permettre d'arriver là où je suis. Merci à Constantin, merci pour tout, tu es la plus belle chose qui me soit arrivée pendant ce doctorat.

FINANCEMENT

Cette thèse a été financée par un contrat doctoral de trois ans de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP).



Ce travail s'inscrit également au sein du réseau doctoral de l'EHESP, dont il a bénéficié d'une aide à la mobilité pour la formation ainsi que d'une aide à la mobilité pour un séjour de recherche à l'international de deux mois à Helsinki, Finlande.



Table des matières

REMERCIEMENTS.....	3
FINANCEMENT.....	9
RESUME	15
Mots-clés	16
SUMMARY	17
Key words	18
PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES.....	19
ABBREVIATIONS.....	23
INTRODUCTION	25
CHAPITRE I - ETAT DE L'ART.....	29
A. Le retard de croissance intra-utérin, une pathologie sévère	29
B. Etat des lieux et enjeux du dépistage.....	32
C. Les courbes de croissance au centre d'un débat	39
D. Les multiples paradigmes des courbes de croissance	42
E. Le cadre Européen pour l'étude du RCIU	53
OBJECTIFS	57
CHAPITRE II - METHODES	59
A. Sources de données.....	59
B. Stratégies de sélection de l'échantillon d'analyse	73
C. Variables d'intérêt.....	75

D. Sélection et application des courbes de croissance	80
E. Méthodologies statistiques.....	81
F. Résumé des méthodes.....	84
CHAPITRE III - RESULTATS	87
Partie 1 : Choix d'une courbe pour décrire la distribution de la croissance fœtale en population générale française.....	87
Partie 2 : Impact de l'utilisation de différentes courbes de croissance sur l'estimation de la prévalence du PAG parmi les naissances prématurées	97
Partie 3 : Courbes nationales versus internationales pour l'identification des nouveau-nés avec un trouble de la croissance à risque de mortalité périnatale	103
Partie 4 : Evaluation des méthodes statistiques utilisées pour la construction des courbes de croissance modélisées individuelles	115
CHAPITRE IV - SYNTHESE.....	129
A. Synthèse de l'ensemble des résultats.....	129
B. Forces et limites de la thèse	135
C. Implications pour la pratique clinique	138
D. Implications pour la recherche	140
CONCLUSION.....	145
BIBLIOGRAPHIE	147
ANNEXES	173

Liste des tableaux

Tableau 1: Synthèse des courbes de croissance communément utilisées dans la littérature en France, en Finlande et à l'international.....	51
Tableau 2 : Sources de données.....	72
Tableau 3 : Résumé des méthodes pour chaque article composant la thèse.....	85

Liste des figures

Figure 1: Identification des PAG et GAG sur une courbe fictive.....	36
Figure 2: Exemples de courbes customisées.....	48
Figure 3: Exemples de courbes nationales modélisées.....	49
Figure 4: Pays partenaires du réseau Euro-Peristat	71
Figure 5: Pays ayant participé à l'étude ad hoc sur la croissance intra-utérine.....	71
Figure 6: Représentation graphique d'une courbe construite à partir de SA complètes	78

Liste des annexes

Annexe 1 : Tableaux de valeurs, formules et références nécessaires à l'application de chaque courbe de croissance étudiée dans ce travail de thèse	173
Annexe 2 : Contenus supplémentaires issus de la Partie 1 des résultats	197
Annexe 3 : Contenus supplémentaires issus de la Partie 3 des résultats	203
Annexe 4 : Contenus supplémentaires issus de la Partie 4 des résultats	207

RESUME

Titre : Définition du retard de croissance intra-utérin en Europe, référentiels de croissance et association avec les risques de mortalité et de morbidité

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU), défini comme une croissance anténatale insuffisante du fœtus, est associé à un risque augmenté de mortalité fœtale et néonatale, et de complications à court, moyen et long terme. Son dépistage repose sur l'identification des fœtus ou nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel (PAG) caractérisés par un poids inférieur au 10^{ème} percentile d'une courbe de croissance. Il existe de nombreuses courbes, qui diffèrent par leurs approches et leurs méthodologies, et au commencement de cette thèse rares étaient les sociétés savantes qui s'exprimaient sur laquelle d'entre elles utiliser. Cette absence de recommandations était responsable d'une importante variabilité des pratiques et des performances du dépistage, de l'impossibilité de comparer les stratégies d'identification des nouveau-nés à risque entre les pays, et d'une limitation de la synthèse des résultats de la littérature sur le RCIU.

L'objectif de cette thèse était donc d'évaluer les différents types de courbes de croissance et l'impact du choix de l'une d'entre elles sur l'estimation de la prévalence du PAG, à partir de quatre sources de données françaises et européennes.

La première partie de nos travaux a montré une importante variabilité dans la proportion des fœtus identifiés PAG selon les différentes courbes appliquées à une cohorte de naissances françaises. La courbe la plus adaptée à la description de la croissance en France est la courbe de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Dans la deuxième partie, nous avons confirmé les différences importantes entre les courbes lorsqu'elles sont appliquées à un échantillon de naissances prématurées, chez lesquelles les conséquences du RCIU sont encore plus sévères. Cette étude, portant sur les données de 26 891 nouveau-nés avant 37 semaines d'aménorrhée dans le registre de naissances finlandais, montre que l'utilisation de courbes intra-utérines construites à partir de poids fœtaux estimés à l'échographie pendant la grossesse est plus pertinente que l'utilisation de courbes construites à partir de poids de naissance qui sont en moyenne abaissés du fait de l'association entre prématurité et RCIU.

Notre troisième partie, à partir de données sur environ 1,5 millions de naissances dans 15 pays d'Europe participant au réseau européen Euro-Peristat, a permis de montrer que l'utilisation de courbes internationales à visée universelle n'était pas adaptée pour certains pays et pourrait

mener à la sous-identification des nouveau-nés PAG à risque. L'utilisation de courbes nationales, construites à partir d'échantillons locaux semble préférable.

Enfin, la quatrième et dernière partie de nos travaux a mis en évidence certaines limites méthodologiques des courbes de croissance dites customisées. Nous avons utilisé deux sources de données françaises pour tester des hypothèses de ces courbes qui sont ajustées sur des caractéristiques maternelles et fœtales impactant physiologiquement la croissance afin de modéliser la croissance individuelle. L'adaptation de leur méthodologie pourrait permettre d'améliorer leurs performances.

En conclusion, cette thèse a démontré la nécessité d'évaluer les courbes de croissance avant leur implémentation en pratique clinique et en recherche. En effet, le choix de l'une d'entre elles impacte fortement la proportion de fœtus et de nouveau-nés identifiés comme à risque, une première étape essentielle pour la mise en place d'une surveillance et d'interventions appropriées pour prévenir le risque de décès et autres complications. Ce travail a également apporté des pistes vers l'harmonisation et le choix d'une courbe de croissance pour l'identification des fœtus et nouveau-nés à risque du fait d'une insuffisance de leur croissance en France et en Europe.

Mots-clés

Retard de croissance intra utérin, petit pour l'âge gestationnel, courbe de croissance, dépistage, mortalité périnatale

SUMMARY

Title : Definition of fetal growth restriction in Europe, growth charts and association with risks of mortality and morbidity

Fetal growth restriction (FGR), defined as insufficient growth of a fetus during pregnancy, is associated with an increased risk of fetal and neonatal mortality and short and long-term morbidity. Screening for FGR relies on the identification of small for gestational age (SGA) fetuses and newborns with a weight under the 10th percentile of a growth chart. There are many different growth charts which differ in their approaches and methodologies. At the beginning of this doctoral work, only a few professional societies provided guidance about which growth chart should be used in clinical practice. The absence of recommendations was responsible for high variability in practice and screening performance as well as making it difficult to compare screening strategies across countries and limiting synthesis of the literature on FGR.

Using four French and European data sources, this thesis aimed to evaluate the different types of growth charts and the impact that the choice of chart has on the estimation of SGA prevalence.

The first part of our work showed a wide variability in the proportion of fetuses identified as SGA according to the different charts applied in a French birth cohort. The growth chart that best described fetal growth in the French population was the World Health Organization chart.

In the second part, we confirmed this high variability between the charts in a sample of preterm births for which the consequences of FGR are even more severe. This study based on data from 26 891 births before 37 weeks of gestation in the Finnish medical birth register suggested that the use of intrauterine charts, constructed from fetal weights estimated from ultrasounds during the pregnancy, was more appropriate than charts based on birthweight data, which have lower thresholds, on average, because of the association between prematurity and FGR.

Our third part, which used data on approximately 1.5 million births from 15 European countries participating in the Euro-Peristat network, allowed us to show that international charts meant to be used universally are not adapted to some countries and could lead to the underestimation of SGA births at risk of mortality. The use of national charts, built from local samples, seems preferable.

Finally, the fourth and last part of this work identified limitations of the customized growth charts' methodology. We used two French data sources to test the hypotheses underlying the construction of these charts which are adjusted on maternal and fetal characteristics that

physiologically affect growth in order to model individual growth. Our results suggest that adapting this methodology could help improve the performance of these charts.

In conclusion, this thesis demonstrated the critical importance of evaluating growth charts before implementing them in clinical practice and in research. The choice of one chart over another can strongly impact the proportion of fetuses and newborns who are identified as being at risk, an essential first step for surveillance and intervention to prevent death and other complications. This work also provides new evidence for the harmonization and the choice of a growth chart to identify fetuses and newborns at risk because of their insufficient growth in France and in Europe.

Key words

Fetal growth restriction, small for gestational age, growth chart, screening, perinatal mortality

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

Articles issus de cette thèse :

Hocquette A, Pulakka A, Metsälä J, Heikkilä K, Zeitlin J, Kajantie E. Identification of small-for-gestational-age preterm infants using eight growth charts in the Finnish Medical Birth Registry. Acta Paediatr. 2022

Hocquette A, Monier I, Blondel B, Dufourg MN, Heude B, Zeitlin J. Testing the assumptions of customized intrauterine growth charts using national birth studies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022

Hocquette A, Zeitlin J, Heude B, Ego A, Charles MA, Monier I. World Health Organization growth charts applied in a French birth cohort. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022

Hocquette A, Durox M, Wood R, Klungsøyr K, Szamotulska K, Berrut S, Rihs T, Kyprianou T, Sakkeus L, Lecomte A, Zile I, Alexander S, Klimont J, Barros H, Gatt M, Isakova J, Blondel B, Gissler M, Zeitlin J. International versus national growth charts for identifying small and large-for gestational age newborns: a population-based study in 15 European countries. Lancet Reg Health Eur. 2021

Articles en lien avec les courbes de croissance intra-utérines réalisés durant cette thèse :

Yovo E, Accrombessi M, Agbota G, **Hocquette A**, Atade W, Ladikpo O, Mehoba M, Degbe A, Mombo-Ngoma G, Massougbodji A, Jackson N, Fievet N, Heude B, Zeitlin J, Briand V. Assessing fetal growth in Africa: application of the international WHO and INTERGROWTH-21st standards in a Beninese pregnancy cohort. Plos One. 2022

Monier I, Ego A, Benachi A, **Hocquette A**, Blondel B, Goffinet F, Zeitlin J. Unisex versus sex-specific EFW charts for fetal growth monitoring; a population-based study. Am J Obstet Gynecol MFM. 2021

Monier I, Ego A, Benachi A, **Hocquette A**, Blondel B, Goffinet F, Zeitlin J. Comparison of the performance of EFW charts for the detection of SGA and LGA newborns with adverse outcomes: a French population-based study. BJOG. 2021

Communications orales issues de cette thèse :

Hocquette A, Durox M, Wood R, Klungsøyr K, Szamotulska K, Berrut S, Rihs T, Kyprianou T, Sakkeus L, Lecomte A, Zile I, Alexander S, Klimont J, Barros H, Gatt M, Isakova J, Blondel B, Gissler M, Zeitlin J. International versus national growth charts for identifying small and large-for gestational age newborns: a population-based study in 15 European countries. Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research (SPER) congress. 2022. Chicago, Etats-Unis

Hocquette A, Durox M, Wood R, Klungsøyr K, Szamotulska K, Berrut S, Rihs T, Kyprianou T, Sakkeus L, Lecomte A, Zile I, Alexander S, Klimont J, Barros H, Gatt M, Isakova J, Blondel B, Gissler M, Zeitlin J. International versus national growth charts for identifying small and large-for gestational age newborns: a population-based study in 15 European countries. Congrès de la Société Française de Médecine Périnatale . 2021. Le Havre, France

Posters issus de cette thèse :

Hocquette A, Durox M, Wood R, Klungsøyr K, Szamotulska K, Berrut S, Rihs T, Kyprianou T, Sakkeus L, Lecomte A, Zile I, Alexander S, Klimont J, Barros H, Gatt M, Isakova J, Blondel B, Gissler M, Zeitlin J. International versus national growth charts for identifying small and large-for gestational age newborns: a population-based study in 15 European countries. Congrès de la Société Française de Médecine Périnatale. 2020. Webinaire

Hocquette A, Monier I, Blondel B, Dufourg MN, Heude B, Zeitlin J. Testing the assumptions of customized intrauterine growth charts using national birth studies. Congrès de la Société Française de Médecine Périnatale. 2019. La Baule, France

ABBREVIATIONS

AAG : approprié pour l'âge gestationnel

AG : âge gestationnel

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé

CERC : Conseil de l'Emploi, des Revenus et de la Cohésion sociale

CFEF : Collège Français d'Echographie Fœtale

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNIS : Comité National de l'Information Statistique

CPP : Comité de Protection des Personnes

CV : coefficient de variation

DS : déviation standard

ENP : enquête nationale périnatale

EPF : estimation de poids fœtal

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

DGS : Direction Générale de la Santé

DS : déviation standard

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

GAG : gros pour l'âge gestationnel

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

INED : Institut National d'Etudes Démographiques

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS : Institut de Veille Sanitaire

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

LF : longueur fémorale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : périmètre abdominale

PAG : petit pour l'âge gestationnel

PC : périmètre céphalique

RCIU : retard de croissance intra-utérin

RR : risque relatif

SA : semaines d'aménorrhée

INTRODUCTION

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est une pathologie sévère de la grossesse marquée par une croissance insuffisante du fœtus par rapport à son potentiel intrinsèque (Goldenberg & Cliver, 1997; Melamed, Baschat, et al., 2021). Sa cause, souvent non-identifiée, peut être d'origines variées. Le plus souvent liée à des troubles vasculo-placentaires, elle peut aussi faire suite à une anomalie congénitale, une malformation utérine, une malnutrition, entre autres (Maulik, 2006). Cette anomalie de la croissance est un enjeu pour les professionnels de la santé périnatale puisqu'elle est associée à des risques augmentés de mort fœtale durant la grossesse, de mortalité néonatale et de morbidité à type de complications respiratoires, métaboliques et digestives, et à plus long terme à des troubles du développement (Baschat et al., 2009; Flenady et al., 2011; McIntire et al., 1999).

L'identification de ces enfants à risque est primordiale en anténatal afin de permettre la mise en place d'une surveillance appropriée de la grossesse et de prévenir le décès fœtal en décidant d'une naissance anticipée pour les cas les plus graves. Leur identification à la naissance est également essentielle pour établir un suivi rapproché de ces enfants et d'éventuelles mesures correctrices. Ces interventions avant et après l'accouchement ont montré leur efficacité dans la prévention des complications liées au RCIU et ont un rôle central puisqu'il n'existe pas de traitement contre cette pathologie (Alfirevic et al., 2017; Ego et al., 2020). Le dépistage des anomalies de croissance doit également être suffisamment spécifique pour éviter les interventions potentiellement iatrogènes, un surcoût non-nécessaire et une anxiété parentale.

La définition du RCIU étant difficile à transposer en termes cliniques, on utilise principalement un proxy pour dépister les troubles de la croissance : le petit pour l'âge gestationnel (PAG), défini comme un poids inférieur au 10^{ème} percentile d'une population de référence (McCowan et al.,

2018). Ce seuil du 10^{ème} percentile correspond aux 10% les plus petits et est fixé grâce à des courbes de croissance. Le PAG est considéré comme sévère s'il se situe en dessous du 3^{ème} percentile. Il y a un consensus parmi les sociétés savantes sur l'utilisation de ces seuils pour le dépistage des fœtus avec une croissance insuffisante, toutefois la courbe à utiliser pour le définir fait actuellement débat. En effet, il existe une multitude de ces courbes au niveau national et international et au commencement de cette thèse rares étaient les recommandations qui se prononçaient sur celle à privilégier.

Pourtant, ces courbes ont parfois des approches très différentes. Certaines sont construites à partir d'estimations de poids fœtal (EPF), dites courbes intra-utérines, tandis que d'autres utilisent des poids de naissance, dites courbes de poids de naissance. Certaines sont dites prescriptives (ou standards), c'est-à-dire qu'elles ont pour objectif de modéliser la croissance normale, tandis que d'autres sont descriptives (ou références) et représentent simplement la distribution de la croissance dans une population (Ananth et al., 2019). Enfin, on distingue les courbes construites à partir de données internationales de celles qui utilisent des données nationales. Il existe également un groupe à part de courbes ajustées sur des caractéristiques individuelles (courbes modélisées individuelles ou customisées) ou populationnelles (courbes modélisées nationales). Ces différents concepts peuvent entraîner des fluctuations significatives au niveau des seuils du 10^{ème} percentile. L'absence de recommandation, jusqu'à récemment, et l'importante hétérogénéité des pratiques qui en résulte pourraient mener à une variabilité des performances du dépistage.

Depuis quelques années, on a pu assister à une prise de conscience de la part des cliniciens et des chercheurs sur l'importance du choix d'une courbe correctement évaluée sur ses performances pour la surveillance de la croissance. La publication de deux nouvelles courbes prescriptives par les groupes de l'Organisation Mondiale de la Santé (Kiserud et al., 2017) et Intergrowth (Papageorgiou et al., 2014), et le bilan inquiétant du dépistage des PAG montrant que seulement

20 à 30% des nouveau-nés atteints sont identifiés en anténatal (Henrichs et al., 2019; Monier I et al., 2015) ont participé à enclencher le débat. Afin d'harmoniser les pratiques et d'améliorer les performances du dépistage, il convient tout d'abord de répondre aux questions suivantes sur les courbes de croissance. Quel est l'impact de l'utilisation de différentes courbes pour l'identification des PAG ? Quelle courbe est la plus adaptée à la description des risques de mortalité périnatale chez les nouveau-nés présentant un trouble de la croissance ?

Le choix d'une courbe est un enjeu au niveau national. Mais il s'étend également à la communauté internationale des chercheurs qui, en l'absence d'un indicateur commun, est limitée dans la comparaison des stratégies de dépistage entre pays et dans la synthèse des résultats issus d'études multi-pays. Ces études sont de plus en plus fréquentes en Europe et permettent de faire ressortir les bonnes et moins bonnes pratiques à partir d'indicateurs de santé, notamment en périnatalité. Ce benchmarking est toutefois impossible pour le RCIU en l'absence d'une harmonisation des outils utilisés pour l'identification des PAG. L'évaluation des courbes et le choix de l'une d'entre elles, est donc également une problématique Européenne.

Ce manuscrit détaillera tout d'abord l'état des connaissances sur le RCIU au commencement de cette thèse, son dépistage et les courbes de croissance utilisées dans ce contexte avant de présenter les objectifs de ce travail. Nous passerons ensuite en revue les méthodes utilisées en termes de sources de données, stratégies de sélection de la population, variables d'intérêt et outils statistiques. Les chapitres suivants seront consacrés aux quatre publications issues de cette thèse et nous terminerons par une discussion autour d'une synthèse des résultats, de l'exposé des forces et faiblesses de ce travail ainsi que de ses implications pour la pratique clinique et pour la recherche.

CHAPITRE I - ETAT DE L'ART

A. Le retard de croissance intra-utérin, une pathologie sévère

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est une pathologie de la grossesse caractérisée par une croissance fœtale insuffisante par rapport au potentiel intrinsèque du fœtus (Goldenberg & Cliver, 1997; Mayer & Joseph, 2013). Il en existe deux types, catégorisés en fonction du moment d'apparition au cours de la grossesse. Il est dit « précoce » lorsqu'il survient à partir du deuxième trimestre avant 32 semaines d'aménorrhée (SA), ou « tardif » s'il apparaît au troisième trimestre, après 32 SA (Melamed, Baschat, et al., 2021). C'est un trouble sévère puisqu'il peut être responsable de nombreuses complications chez l'enfant à court, moyen et long terme. Il est très associé à la mort fœtale, avec un risque multiplié par 3 à 4 en cas de RCIU (Flenady et al., 2011). Près d'un quart des morts fœtales serait attribuable à des insuffisances de croissance. Il est également associé à un risque augmenté de mort néonatale, multiplié par 2, et de morbidité néonatale (complications respiratoires, hypotension, hypoglycémie, entérocolite ulcéro-nécrosante, entre autres) (McIntire et al., 1999; Villar, Papageorghiou, et al., 2014). Plus tard, le RCIU aurait également un impact sur le neurodéveloppement, le métabolisme, et l'apparition de maladies chroniques (Baschat et al., 2009; Jarvis et al., 2003; Low et al., 1992; Murray et al., 2015; Paz et al., 1995).

On connaît différentes causes du RCIU mais il n'est pas rare qu'elle reste non identifiée. On distingue les causes fœtales (anomalie congénitale ou chromosomique), les causes maternelles (malformation utérine, infection, malnutrition) et les causes placentaires (anomalie de la perfusion placentaire liée à des troubles vasculaires, à des ischémies placentaires, à des pathologies hypertensives, à des anomalies d'insertion du placenta, ou anomalies du cordon) qui sont les plus fréquentes (Maulik, 2006). Le RCIU précoce est d'avantage associé aux troubles hypertensifs

(Steegers et al., 2010). Historiquement, on distinguait également deux autres types de RCIU, le RCIU symétrique et asymétrique, avec un lien étroit entre chaque type et l'origine physiopathologique (Campbell & Thoms, 1977). Le RCIU symétrique, caractérisé par une restriction homogène de la croissance au niveau du tronc et de la tête, semblait associé à des causes telles que l'anomalie chromosomique, la malformation utérine ou l'infection, qui affectent l'ensemble du corps du fœtus. Par opposition, le RCIU asymétrique, caractérisé par une préservation de la croissance céphalique au détriment du reste du corps, semblait relever de causes plutôt placentaires, et plus spécifiquement de la prééclampsie, une pathologie hypertensive grave de la grossesse qui affecte la qualité des échanges materno-foetaux. La réponse fœtale face à cette pathologie serait alors de privilégier la croissance de certains organes par rapport à d'autres, expliquant cette asymétrie. Toutefois, cette catégorisation a petit à petit été abandonnée du fait du chevauchement des étiologies et de la symptomatologie sur les deux types de RCIU (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2013; Hirsch & Melamed, 2018). De plus, cette classification n'apporte pas d'élément sur le pronostic et d'autres outils, tels que le doppler des artères ombilicales et utérines, se sont montrés plus informatifs (Bocca-Tjeertes et al., 2014; Smits et al., 2022).

Certaines femmes sont plus à risque d'avoir une grossesse compliquée par un RCIU. Les facteurs de risques connus sont notamment : l'antécédent d'enfant né avec un RCIU, l'âge maternel de plus de 35 ans, la primiparité et la grande multiparité, les troubles hypertensifs, le diabète préexistant à la grossesse, le tabagisme, la consommation d'alcool ou de drogues, l'insuffisance pondérale, l'obésité et le niveau socio-économique défavorisé (Allen et al., 2004; Jardine et al., 2021; Kleijer et al., 2005). Les grossesses multiples sont également associées à un risque augmenté de RCIU, mais le suivi de ces grossesses étant beaucoup plus complexe et leur risque de complications bien supérieur à celui des singletons, la croissance de ces deux groupes est le plus souvent étudiée séparément. (Cohen et al., 1997; Luke & Keith, 1992)

La prise en charge du RCIU se déroule en deux temps : en anténatal en fonction des mesures échographiques permettant de calculer une estimation de poids fœtal (EPF), et en postnatal à partir du poids de naissance (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2013). En anténatal, la prise en charge repose principalement sur une surveillance rapprochée avec des échographies répétées toutes les deux à trois semaines et un monitoring du rythme cardiaque fœtal régulier (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2013). Dans les cas les plus sévères une naissance anticipée peut être envisagée puisqu'il n'existe aucun traitement et le seul moyen de stopper la maladie est l'accouchement.

Les enjeux de la prise en charge ne sont donc pas les mêmes en fonction du type de RCIU concerné. Le RCIU précoce est souvent plus sévère, du fait de la cause hypertensive souvent sous-jacente, et surtout plus complexe à prendre en charge puisqu'il s'agit de trouver le juste équilibre entre les risques liés au défaut de croissance et ceux liés à la prématurité lorsque l'extraction du fœtus est la seule issue (Ganzevoort et al., 2017; Pels et al., 2020; Zeitlin et al., 2010). De son côté, la problématique du RCIU tardif relève davantage de son dépistage puisqu'il peut survenir tardivement dans la grossesse à des âges gestationnels où la surveillance est moins rapprochée puisqu'il n'y a plus d'échographie de routine prévue, passant ainsi inaperçu jusqu'à la naissance et ne pouvant pas bénéficier des soins nécessaires.

En postnatal, la prise en charge va consister en une surveillance de l'état de santé du nouveau-né, de sa prise de poids et de sa glycémie, et en une adaptation de l'alimentation en cas de besoins. A plus long terme, et dans le cadre de la surveillance du neurodéveloppement des enfants nés prématurés, le RCIU est un facteur de vulnérabilité pris en compte par les professionnels de santé et qui peut influencer le suivi systématique (Sacchi et al., 2020; Seppänen et al., 2019). La mise en place d'un dépistage optimal des fœtus présentant un défaut de croissance est donc primordiale.

B. Etat des lieux et enjeux du dépistage

Le dépistage anténatal du RCIU repose principalement sur l'évaluation des facteurs de risque lors de l'anamnèse ainsi que sur deux examens : la mesure de la hauteur utérine et l'échographie. En France, la hauteur utérine est évaluée à l'aide d'un mètre ruban tendu entre le pubis et le fond utérin à chaque consultation à partir de 22 SA (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2013). Si elle est jugée trop faible alors elle justifie la réalisation d'une échographie à la recherche d'un RCIU. Trois échographies de routine sont recommandées en France chez toutes les femmes enceintes, une par trimestre de grossesse, entre 11 et 14 SA, 20 et 25 SA, et 30 et 35 SA, auxquelles s'ajoutent les échographies sur indication médicale suite à la mesure d'une hauteur utérine insuffisante par exemple (Collège Français d'échographie Fœtale Cfef, 2017). L'un des objectifs majeurs de l'échographie au deuxième et troisième trimestre de grossesse est la surveillance de la croissance fœtale par la mesure de segments appelés biométries, qui désignent principalement le périmètre crânien, le périmètre abdominal et la longueur fémorale. D'autres biométries, telles que le diamètre bipariétal, sont également mesurées lors de ces échographies mais les informations qu'elles fournissent sont peu utilisées dans l'évaluation de la croissance et ne seront donc pas détaillées dans la suite de ce travail. Les biométries fournissent un premier niveau de renseignement sur la trophicité fœtale et permettent également de calculer l'EPF à partir de plusieurs formules mathématiques possibles (Hadlock FP et al., 1984; Hammami et al., 2018). En France, c'est la formule de Hadlock basée sur les biométries du périmètre crânien, du périmètre abdominal et de la longueur fémorale, qui est recommandée (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2013; Hadlock FP et al., 1985). Il a été montré que le calcul de l'EPF est fiable à plus ou moins 10% du poids (Hammami et al., 2018). Ces mesures sont ensuite interprétées en fonction de l'âge gestationnel et dépendent donc également de la précision de la datation de la grossesse qui repose aujourd'hui sur la mesure échographique de la longueur cranio-caudale au premier trimestre et la formule de Robinson (Robinson & Fleming, 1975).

Les résultats du dépistage anténatal sont ensuite confrontés avec l'examen du nouveau-né à la naissance qui permet de mesurer son poids effectif, lui aussi interprété en fonction de l'âge gestationnel, et d'évaluer rétrospectivement sa croissance durant la grossesse. Ce temps en salle d'accouchement est également l'occasion de mesurer le périmètre crânien et la taille à la naissance, mais ces mesures ne sont pas utilisées pour le même objectif et servent surtout de point de départ pour la surveillance de la croissance post-natale. Ces dernières ne seront donc pas étudiées dans la suite de ce travail.

Pour interpréter les différentes mesures de croissance anténatale (biométries et EPF) et à l'accouchement (poids de naissance), des courbes avec la mesure en ordonnée et l'âge gestationnel en abscisse permettent aux praticiens de situer le fœtus ou le nouveau-né par rapport à la population. Elles sont caractérisées par des seuils appelés percentiles, de 0 à 100, et qui correspondent au pourcentage de la population située sous ce seuil. Ces courbes sont un outil majeur du dépistage et permettent d'établir une suspicion de RCIU à partir d'un proxy utilisé quotidiennement en pratique clinique et en recherche : le petit pour l'âge gestationnel (PAG). Ce dernier est généralement défini comme un poids (estimation de poids fœtal ou poids de naissance) ou un périmètre abdominal inférieur au 10^{ème} percentile d'une courbe de croissance ("ACOG Practice Bulletin No. 204," 2019; Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2013; McCowan et al., 2018; Melamed, Baschat, et al., 2021). Il existe un certain consensus autour de cette définition, même si le seuil de -2 déviations standards (DS) par rapport à la moyenne est parfois utilisé dans la littérature (Clayton et al., 2007). Le PAG est considéré comme sévère lorsque le poids est inférieur au 3^{ème} percentile. Dans un second temps le diagnostic de RCIU est confirmé par d'autres éléments, notamment échographiques, pris en compte dans l'évaluation de la croissance fœtale : la dynamique de croissance d'un point de vue longitudinal, la quantité de liquide amniotique, et les doppler des artères ombilicales et utérines, qui mesurent des débits et index de pulsatilité qui renseignent sur la qualité des échanges placentaires (Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee et al., 2012).

Il est important de bien distinguer les notions de RCIU et de PAG puisque la première renvoie à une insuffisance de croissance pathologique, tandis que la seconde ne fait pas la distinction avec une croissance constitutionnellement faible. En effet, il existe des fœtus qui atteignent leur potentiel intrinsèque de croissance mais qui se situent sous le 10^{ème} percentile de façon physiologique, ils sont donc PAG mais ne souffrent pas de RCIU. A l'inverse certains se situent au-dessus du 10^{ème} percentile alors même qu'ils n'ont pas atteint leur poids idéal, et ne sont donc pas PAG alors qu'ils ont un RCIU.

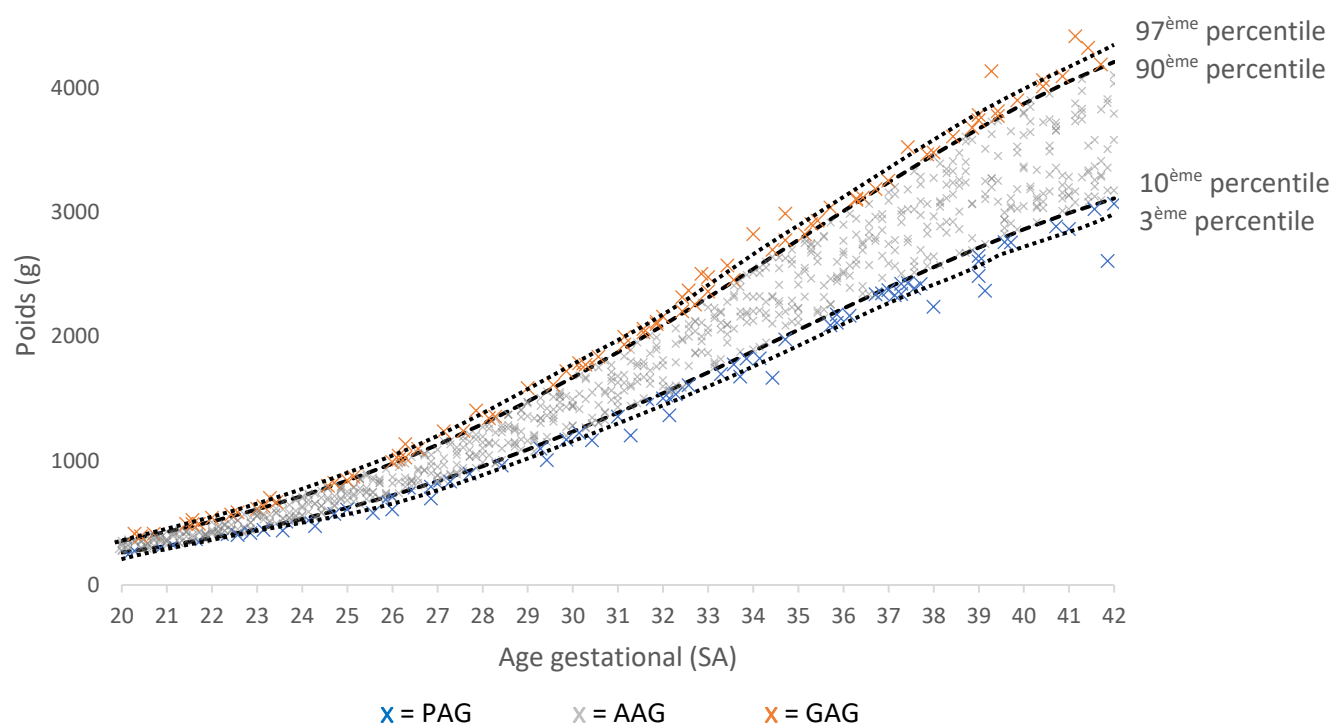
Du fait des limites évidentes de ce proxy, certains chercheurs et cliniciens ont tenté d'améliorer cette approche en créant des indicateurs composites pour définir le RCIU à l'aide d'autres paramètres échographiques et biologiques notamment (Benton et al., 2012; Schwartz et al., 2014). On note par exemple deux études basées sur des protocoles DELPHI rassemblant un panel d'experts qui ont abouti à la proposition de nouvelles définitions du RCIU en anténatal (Gordijn et al., 2016) et à la naissance (Beune et al., 2018). Celles-ci sont construites sur la base de deux types de paramètres : les paramètres solitaires, qui suffisent à diagnostiquer un RCIU même si les autres sont normaux, et les paramètres contributeurs, qui nécessitent d'autres paramètres anormaux pour diagnostiquer un RCIU. Pour la définition du RCIU précoce en anténatal, les experts se sont accordés sur trois paramètres solitaires : un périmètre abdominal inférieur au 3^{ème} percentile, une EPF inférieure au 3^{ème} percentile et un débit de l'artère ombilicale absent en fin de diastole (étape de remplissage des cavités du cœur maternel) ; et quatre paramètres contributeurs : un périmètre abdominal ou une EPF inférieurs au 10^{ème} percentile, un index de pulsatilité de l'artère ombilicale ou utérine supérieur au 95^{ème} percentile. Pour les RCIU tardifs en anténatal, deux paramètres solitaires ont été sélectionnés : un périmètre abdominal ou une EPF inférieurs au 3^{ème} percentile ; et quatre paramètres contributeurs : un périmètre abdominal ou une EPF inférieurs au 10^{ème} percentile, une variation de plus de deux quartiles sur les courbes de périmètre abdominal ou d'estimation de poids fœtal, un ratio du débit cérébro-placentaire inférieur au 5^{ème} percentile et un index de pulsatilité de l'artère ombilicale supérieur au 95^{ème} percentile. Enfin, pour le RCIU à la

naissance, les experts ont sélectionné un paramètre solitaire : un poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile ; et cinq paramètres contributeurs : un poids de naissance, un périmètre céphalique, ou une taille inférieurs au 10^{ème} percentile, la suspicion anténatale de RCIU et la présence d'un contexte hypertensif maternel.

Probablement du fait de sa complexité, ces définitions ont peu été évaluées et restent rarement utilisées en pratique clinique ou en recherche, comme en témoignent les recommandations des sociétés savantes (McCowan et al., 2018; Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2013; Melamed, Baschat, et al., 2021; "ACOG Practice Bulletin No. 204," 2019). Il n'existe donc à l'heure actuelle aucun gold standard pour le diagnostic du RCIU et c'est le proxy du PAG qui est largement utilisé en pratique clinique et en recherche. C'est également cet indicateur que nous avons utilisé pour nos travaux.

Par extension, même si la suite de ce manuscrit ne se concentre pas sur cet aspect, la notion de PAG a également permis de définir l'excès de croissance. Par le passé les chercheurs et cliniciens se sont surtout intéressés à la macrosomie, définie comme un poids absolu supérieur à 4000 ou 4500 grammes (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 1995). Celle-ci est associée à une augmentation des risques de mortalité et de morbidité néonatale, même si moins élevés que pour le RCIU, et à plus de troubles métaboliques, et de complications de l'accouchement (Beta et al., 2019; Wang et al., 2016). L'attention se porte de plus en plus sur les gros pour l'âge gestationnel (GAG), définis par opposition aux PAG comme ceux ayant un poids supérieur au 90^{ème} percentile, et considérés comme sévères au-dessus du 97^{ème} percentile (Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, 2020). La littérature rapporte également une augmentation de ces risques de complications pour ces nouveau-nés (Graafmans et al., 2002; Sparano et al., 2013). Par extension, les fœtus ou nouveau-nés situés entre le 10^{ème} et le 90^{ème} percentile sont considérés appropriés pour l'âge gestationnel (AAG). Ces concepts sont résumés dans la Figure 1.

Figure 1: Identification des PAG et GAG sur une courbe fictive



Le dépistage des PAG et la mise en place d'une surveillance rapprochée et de certaines interventions médicales ont montré leur efficacité face aux complications liées à un RCIU et permettraient un meilleur pronostic. L'identification anténatale d'une altération de la croissance serait associée à une réduction significative du risque de mort fœtale in utero, avec des OR entre 0.3 et 0.5 en fonction des études, quoique moins marquée en cas d'ajustement sur les caractéristiques socio-économiques (Ego et al., 2020; Gardosi et al., 2013; Nohuz et al., 2020; Stacey et al., 2012). Certaines études montrent également un risque de morbidité néonatale multiplié par 4 chez les nouveau-nés PAG non identifiés en anténatal par rapport à ceux identifiés (Lindqvist & Molin, 2005). Ces résultats sont à mettre en lien avec un taux plus élevé de déclenchements du travail et de césariennes avant travail chez les nouveau-nés PAG identifiés pendant la grossesse (Fratelli et al., 2013; Lindqvist & Molin, 2005; Monier I et al., 2015; Nohuz et al., 2020). Ces études s'accordent également sur le fait que les PAG identifiés en anténatal sont ceux présentant les percentiles de poids de naissance les plus faibles.

Malgré un bénéfice démontré de l'identification anténatale des enfants à risque, l'évaluation des performances de ce dépistage a mis en évidence d'importantes lacunes. Selon les études et les pays, seuls 10 à 40% des enfants PAG à la naissance seraient identifiés pendant la grossesse (Chauhan et al., 2014; Fratelli et al., 2013; Henrichs et al., 2019; Jahn et al., 1998; Kean & Liu, 1996; Mattioli et al., 2010). Une étude transversale en population réalisée à partir de données de 2010 a montré que ce chiffre serait de 21,7%, et parmi les fœtus suspectés PAG pendant la grossesse seule la moitié d'entre eux serait confirmée PAG à la naissance (Monier I et al., 2015). A partir des données AUDIPOG sur les naissances singletons à partir de 32 SA entre 1994 et 2011, seulement 20% des nouveau-nés avec un poids de naissance inférieur au 5^{ème} percentile seraient identifiés en anténatal (Nohuz et al., 2020). Enfin, une étude cas-témoins entre 2012 et 2014 a estimé la proportion de nouveau-nés PAG identifiés en anténatal à 44,3% parmi les mort-nés et 36,2% parmi les naissances vivantes (Ego et al., 2020).

Ces résultats révèlent deux écueils des stratégies de dépistage existantes. Ils pointent tout d'abord vers une faible sensibilité, définie comme le nombre de fœtus correctement identifiés en anténatal par rapport au nombre total de PAG à la naissance. Ils mettent également en évidence la mauvaise spécificité, définie comme le nombre de fœtus confirmés PAG à la naissance par rapport au nombre de fœtus suspectés pendant la grossesse, et qui reflète ici le nombre important de faux positifs, c'est-à-dire les fœtus identifiés PAG à tort pendant la grossesse.

Le défaut d'identification des fœtus à risque de complications sévères du fait d'une altération de leur croissance est un axe d'amélioration crucial dans la prévention de la mort in utero et a été pointée comme un facteur majeur de la prévention sous-optimale de ces décès (Ego et al., 2020; Evers et al., 2011; Richardus et al., 2003). Cette observation est applicable au cas français, où la prévalence de la mort fœtale reste élevée par rapport à ses voisins européens et peine à s'améliorer (Blondel et al., 2019). En effet, ces fœtus non identifiés ne peuvent alors pas bénéficier

d'une surveillance appropriée, ni d'une naissance anticipée et voient leur risque de mortalité et de morbidité significativement augmenter.

Moins étudiée dans la littérature, la sur-identification de fœtus ne présentant pas de risque augmenté de complications inquiète de par son potentiel iatrogène en cas d'interventions médicales injustifiées telles que celles habituellement réalisées dans le cadre d'un RCIU (Monier I et al., 2015; Selvaratnam et al., 2021). La surveillance rapprochée qui suit une suspicion de PAG pendant la grossesse peut également être génératrice de stress et d'anxiété pour les parents ainsi que d'un surcoût économique (Henrichs et al., 2016; Westerneng et al., 2022).

Les raisons pouvant expliquer ces mauvais résultats du dépistage du PAG sont multiples : l'apparition tardive de troubles de la croissance après la dernière échographie de routine, l'erreur de mesure que ce soit pour l'estimation de la hauteur utérine en consultation ou des paramètres biométriques à l'échographie, la mauvaise coordination entre les soins de ville où sont réalisées la majorité des échographies et l'hôpital, ou un manque d'homogénéisation des pratiques, ou encore l'utilisation de courbes de croissance avec de mauvaises performances dans la population d'intérêt. Il semblerait qu'une échographie de routine réalisée plus tardivement en cours de grossesse, vers 36 SA, pourrait permettre d'identifier plus de PAG en anténatal, mais l'impact sur les issues néonatales n'a pas été démontré (Bakalis et al., 2015; Fadigas et al., 2015; Henrichs et al., 2019; Roma et al., 2015; Sovio & Smith, 2020). La variabilité inter et intra-opérateur des mesures échographiques a également été mise en évidence malgré l'existence de recommandations claires (Sarris et al., 2012). Les recommandations des nombreuses sociétés savantes sur l'identification et la prise en charge des PAG pendant la grossesse visent quant à elle à améliorer et harmoniser les pratiques de soins ("ACOG Practice Bulletin No. 204," 2019; Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2013; Lees et al., 2020; Melamed, Baschat, et al., 2021). Pour ce qui est de l'impact de la courbe de croissance sur les performances du dépistage, celui-ci a été peu étudié et jusqu'à récemment les courbes existantes étaient utilisées

indifféremment dans les services de maternité et en ville. Ce n'est que depuis quelques années que le débat autour du choix d'une bonne courbe de croissance pour améliorer le dépistage a émergé.

C. Les courbes de croissance au centre d'un débat

Le premier constat lorsque l'on dépeint l'état des lieux des courbes de croissance utilisées pour le dépistage du PAG est celui d'une importante variabilité des pratiques (Chamagne et al., 2021; Stampalija et al., 2020). Il existe en effet de nombreuses courbes qui diffèrent par leurs paradigmes et leurs méthodes. Rien qu'en France, on compte au moins 12 courbes différentes utilisées pour l'évaluation de la croissance pendant la grossesse ou à la naissance, en pratique clinique ou en recherche (A. Ego et al., 2015; Fenton & Kim, 2013; Ferdynus et al., 2009; Hadlock FP et al., 1991; Kiserud et al., 2017; Lubchenco et al., 1963; Mamelle et al., 1996; Massoud et al., 2016; Olsen et al., 2010; Salomon et al., 2007; Stirnemann et al., 2020; Villar, Ismail, et al., 2014). Dans 78% des maternités de niveau 3, c'est la courbe du CFEF (Massoud et al., 2016) qui est la plus utilisée en anténatal (Chamagne et al., 2021). Pour l'évaluation du poids à la naissance et pour la recherche, cela fait longtemps que c'est la courbe Audipog qui est principalement utilisée, puisqu'elle a été construite à partir d'une large cohorte de naissances françaises (Mamelle et al., 1996). Plus récemment, les courbes EPOPé, basées sur une enquête transversale de naissances françaises en 2010, s'est également imposée de plus en plus comme une alternative (A. Ego et al., 2015). Ces deux dernières courbes ne seront toutefois pas étudiées dans la suite de ce manuscrit car l'évaluation du poids à la naissance en France n'est pas abordée dans cette thèse.

Au commencement de cette thèse en 2019, la grande majorité des sociétés savantes se basaient sur les mêmes seuils pour définir le PAG (le 10^{ème} percentile), mais rares étaient celles qui précisaient la courbe de croissance à utiliser (McCowan et al., 2018). L'absence de recommandation sur cet outil utilisé au quotidien pour la surveillance de la croissance fœtale

menait à une confusion pour les cliniciens, les chercheurs et parfois les patientes, avec un impact potentiellement important sur les performances du dépistage du RCIU. En effet, il existe des différences parfois significatives entre les seuils des 10^{èmes} percentiles menant à l'identification de PAG par certaines courbes qui seront considérés AGA par d'autres et inversement. De plus, la littérature autour du RCIU est très riche, mais l'utilisation de différentes courbes dans les études revient à utiliser différents indicateurs et complexifie voire rend impossible la synthèse des résultats. L'harmonisation du langage est donc devenue indispensable pour permettre l'évaluation des prises en charge et l'amélioration des performances du dépistage. Ainsi, la question du choix d'une courbe pour homogénéiser les pratiques préoccupe de plus en plus les professionnels de la périnatalité.

Le débat autour de l'optimisation des courbes de croissance a également été stimulé par la publication de nouvelles courbes pédiatriques internationales par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2006 qui proposent une nouvelle approche pour l'évaluation de la croissance. Ces courbes sont innovantes de par leur visée normative qui a pour objectif de décrire la croissance normale et non la croissance observée comme c'était fait jusque-là. Pour cela, la croissance est étudiée au sein d'une population très sélectionnée pour être à faible risque de troubles de la croissance. Cette approche est également universelle puisqu'elle repose sur l'hypothèse que, en présence d'un environnement, d'un accès aux soins et d'une nutrition adéquats, la croissance normale serait similaire partout dans le monde.

Dans la lignée de ces courbes pédiatriques, des courbes pour la surveillance de la croissance fœtale ont été construites selon cette même approche par le groupe Intergrowth et l'OMS, en 2014 et 2017 respectivement, à partir d'échantillons composés de grossesses à faible risque de RCIU (Papageorgiou et al., 2014; Kiserud et al., 2017). À la même période, en 2015, le NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) utilise cette même méthode d'échantillonnage pour construire quatre courbes américaines en fonction de l'origine blanche, noire, asiatique ou

hispanique du fœtus (Buck Louis et al., 2015). Les études qui ont permis la construction de ces courbes se distinguent non seulement par leur approche normative mais également par la collecte prospective des données, ce qui garantit un meilleur contrôle qualité des mesures. Les courbes NICHD ont contribué au débat sur les courbes, mais elles ont été peu utilisées en dehors des Etats-Unis et ne seront donc pas étudiées dans la suite de ce travail.

Parallèlement, alors que chercheurs et cliniciens se penchaient de plus en plus sur la question de la pertinence et de la qualité méthodologique des courbes de croissance, le concept de courbes individualisées, apparu dans les années 90, revenait sur le devant de la scène (Gardosi J et al., 1995). Cette approche repose sur le postulat que la croissance a une importante composante individuelle intrinsèque qui doit être prise en compte afin de pouvoir évaluer si elle est normale ou non. Elle propose de créer des courbes individuellement ajustées sur des caractéristiques influençant physiologiquement la croissance. La méthodologie la plus utilisée et évaluée est celle de Jason Gardosi avec ses courbes GROW (Gardosi J et al., 1995), reprises à l'international (A. Ego et al., 2015; González González et al., 2014; Mikolajczyk et al., 2011), mais d'autres ont également proposé des alternatives (Mamelle et al., 2001; Schmidt et al., 2007). Ce paradigme s'oppose à celui des courbes prescriptives, relançant le débat de plus en plus vigoureux autour du choix d'une courbe de croissance à utiliser en pratique clinique.

Cette période a ainsi vu naître beaucoup de nouvelles courbes de croissance et l'intensification du débat autour du paradigme à préférer pour identifier les fœtus atteints de troubles de la croissance. De nouvelles questions sont apparues : Comment catégoriser les courbes en fonction de leurs approches (Ananth et al., 2019)? Comment évaluer l'ensemble de ces courbes aux méthodologies diverses ? Comment choisir une courbe afin d'homogénéiser et améliorer les pratiques ?

Au-delà du choix idéologique d'une courbe pour son approche, le débat a également soulevé la question du manque d'évaluation des courbes existantes. Jusque-là, peu d'intérêt était porté à

l'impact du choix d'une courbe plutôt qu'une autre, sans doute parce qu'il était communément admis que cela faisait peu de différence et que d'autres facteurs tels que la qualité de la mesure échographique étaient considérés comme plus importants. Les publications dont sont issues les courbes présentent rarement des analyses permettant d'évaluer la validité interne, c'est-à-dire la fiabilité et la cohérence interne des résultats au sein de la population de construction, ou la validité externe, qui permet de vérifier si les résultats sont transposables et généralisables à une autre population. Lorsqu'elles sont présentes, ces analyses se limitent à l'estimation du pourcentage d'enfants identifiés par les courbes dans l'échantillon de construction, à l'étude de leur niveau de risque en l'absence de groupe comparatif, ou encore à la comparaison graphique des nouvelles courbes avec des anciennes (A. Ego et al., 2015; Fenton & Kim, 2013; Hadlock FP et al., 1991; Kiserud et al., 2017; Marsál et al., 1996; Massoud et al., 2016; Mikolajczyk et al., 2011; Nicolaides et al., 2018). De plus, une méta-analyse de 83 études décrivant les méthodes de construction des courbes à partir de données échographiques a montré les faibles qualités méthodologiques de la majorité d'entre elles, pointant notamment que la plupart ne décrivent pas la méthode de datation employée, qu'elles utilisent principalement des données rétrospectives et provenant d'un faible nombre d'échographistes ou en l'absence de standardisation des méthodes de mesures (Ioannou et al., 2012). L'évaluation des différentes courbes alternatives pour la surveillance de la croissance intra-utérine est donc devenue un réel enjeu en santé périnatale.

D. Les multiples paradigmes des courbes de croissance

Il existe différentes façons de classer les courbes de croissance en fonction des choix méthodologiques de construction. On oppose les courbes de poids de naissance et les courbes intra-utérines en fonction de la mesure de poids utilisée pour les construire, les courbes prescriptives et les courbes descriptives en fonction des critères de sélection de la population, les courbes internationales et les courbes nationales en fonction de leur couverture géographique, et

enfin un groupe à part, celui des courbes modélisées. Ces 7 catégories, détaillées ci-après, ne sont donc pas mutuellement exclusives. Nous allons illustrer par la suite ces différents types de courbes en prenant l'exemple des courbes de poids, mais il existe également ces catégorisations pour les courbes de biométries échographiques, de taille ou de périmètre crânien. Les courbes citées en exemple sont issues d'une revue de la littérature recherchant les courbes les plus communément utilisées en France, en Finlande et à l'international, et sont celles qui ont été étudiées dans le cadre de cette thèse. Leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau 1.

- **Courbes de poids de naissance**

Ces courbes sont construites à partir des poids mesurés à la naissance. Ce sont elles qui sont historiquement utilisées par les obstétriciens, échographistes, sages-femmes et pédiatres pour l'évaluation de la trophicité à la naissance. Elles ont l'avantage d'être la plupart du temps construites sur de larges échantillons et de se poursuivre jusqu'en post-terme. Toutefois, leur utilisation n'est plus recommandée pour la surveillance in-utéro à des âges gestationnels précoces puisqu'elles se basent sur les poids d'enfants nés prématurés avant 37 SA, or la prématurité étant très associée aux troubles de la croissance cela entraîne une sur-représentation de poids anormalement bas (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2013; Zeitlin et al., 2000). De ce fait, leurs seuils sont artificiellement abaissés à ces termes précoces entraînant un risque de sous-identification des enfants présentant une restriction de croissance.

Exemples : Sankilampi (Sankilampi et al., 2013) et Intergrowth poids de naissance (Villar, Ismail, et al., 2014).

- **Courbes intra-utérines**

La construction de ces courbes se base sur des EPF mesurées à l'échographie. Elles sont donc recommandées pour la surveillance de la croissance in-utéro mais sont toutefois moins adaptées à l'évaluation du poids de naissance en population générale puisqu'elles reposent la plupart du

temps sur un nombre plus faible d'observations au-delà de 38 SA (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2013).

Les modalités de collecte des données à partir desquelles sont construites ces courbes sont importantes à prendre en compte. Une collecte rétrospective des EPF revient à utiliser des données de routine qui proviennent d'examens échographiques réalisés préférentiellement à certaines périodes de la gestation et ne sont donc pas uniformément réparties sur le spectre de l'âge gestationnel. Les quelques mesures en dehors des âges gestationnels auxquels les échographies sont recommandées sont plus susceptibles de provenir d'échographies de contrôle dans un contexte pathologique et ainsi être responsable d'un biais. La collecte prospective des EPF limite ces problèmes et permet généralement de garantir un meilleur contrôle qualité des mesures.

Exemples : courbes de Hadlock (Hadlock FP et al., 1991), Salomon (Salomon et al., 2007), CFEF (Massoud et al., 2016), Intergrowth intra-utérine (Stirnemann et al., 2017, 2020), OMS (Kiserud et al., 2017), et Marsál (Marsál et al., 1996).

- **Courbes descriptives ou de référence**

Ces courbes sont construites à partir d'échantillons non ou peu sélectionnés et décrivent simplement la distribution du poids fœtal dans une population. Elles n'ont pas vocation à décrire la croissance normale. Sont généralement exclues de l'échantillon de construction les grossesses multiples, les mort-nés et les nouveau-nés atteints d'anomalie congénitale, car ceux-ci présentent des profils de croissance très différents de la population générale. Ce sont ces courbes que l'on utilise historiquement pour la surveillance de la croissance anténatale mais il est souvent demandé si la croissance normale individuelle peut raisonnablement être caractérisée à partir de normes qui reflètent la moyenne d'une population (Akinbami & Ogden, 2022).

Exemples : courbes de Hadlock (Hadlock FP et al., 1991), Sankilampi (Sankilampi et al., 2013), Marsál (Marsál et al., 1996), Salomon (Salomon et al., 2007), CFEF (Massoud et al., 2016), et Fenton (Fenton & Kim, 2013).

- **Courbes prescriptives ou standards**

Par opposition aux courbes descriptives, ces courbes ont pour objectif de modéliser la croissance optimale. Elles sont récentes pour la plupart. Les échantillons sur lesquels elles sont construites sont sélectionnés sur des caractéristiques de faibles risques de trouble de la croissance. Les critères d'exclusion varient en fonction des courbes, mais comprennent le plus souvent des limites d'âge, d'indice de masse corporelle, de ressources économiques, et portent également sur les antécédents médicaux et les complications de la grossesse actuelle (Kiserud et al., 2017; Villar et al., 2013). La proportion de patientes exclues sur ces critères peut être relativement élevée, elle est de 65% pour les courbes Intergrowth (Stirnermann et al., 2017, 2020; Villar, Ismail, et al., 2014). Toutefois, leur concept est discuté car il semblerait que la sélection pourtant stricte de l'échantillon ne traduirait pas de différence significative avec des courbes issues d'échantillons non sélectionnés (Heude et al., 2019; Hutcheon & Liauw, 2021). En effet, dans les pays à haut revenu l'accès aux soins est plutôt satisfaisant et la malnutrition est peu répandue, ainsi les femmes enceintes sont globalement à faible risque de complications sévères et la sélection de la population ne traduirait pas de différence majeure sur la distribution de la croissance. De plus, ces courbes ne permettent pas de s'affranchir de l'utilisation de seuils, qui sont indispensables dans la pratique clinique quotidienne mais ceux-ci ne peuvent pas répondre aux mêmes objectifs que lorsqu'ils sont utilisés pour des courbes dites « de référence » et doivent donc être validés dans ce contexte (Hendrickson & Pitt, 2022).

Exemples : courbes de l'OMS (Kiserud et al., 2017), Intergrowth intra-utérine (Stirnermann et al., 2017, 2020), et Intergrowth poids de naissance (Villar, Ismail, et al., 2014)

- **Courbes internationales**

La construction de ces courbes repose sur des échantillons multi-pays. Elles font l'hypothèse que la croissance fœtale normale est similaire partout dans le monde, et de ce fait, sont le plus souvent prescriptives avec un objectif d'application universelle. Cette hypothèse est toutefois largement débattue puisque, la littérature sur la croissance fœtale semble montrer des différences significatives liées à l'origine ethnique ou géographique (Buck Louis et al., 2015; Kiserud et al., 2017). A notre connaissance, une seule étude a montré la comparabilité de certaines mesures de croissance à travers plusieurs continents, mais celle-ci porte uniquement sur la longueur cranio-caudale et le périmètre céphalique, or ni l'une ni l'autre ne sont recommandées pour l'évaluation de la croissance intra-utérine (Gardosi, 2014; Villar, Papageorghiou, et al., 2014). Face à ces résultats, certains auteurs recommandent que leur courbe internationale soit évaluée localement de manière à vérifier son applicabilité à la population d'intérêt avant l'implémentation. C'est le cas de la courbe internationale de l'OMS (Kiserud et al., 2017).

Exemples : courbes de l'OMS (Kiserud et al., 2017), Intergrowth intra-utérine (Stirnemann et al., 2017, 2020), Intergrowth poids de naissance (Villar, Ismail, et al., 2014).

- **Courbes nationales**

Au contraire des courbes internationales, ces courbes sont construites à partir d'échantillons nationaux et partent du postulat que les caractéristiques des populations doivent être prises en compte, puisqu'elles peuvent être à l'origine de variations physiologiques de la croissance. Cela permet de garantir leur représentativité par rapport à la population.

Exemples : courbes de Hadlock (Hadlock FP et al., 1991), Sankilampi (Sankilampi et al., 2013), Marsál (Marsál et al., 1996), Salomon (Salomon et al., 2007), CFEF (Massoud et al., 2016)

- **Courbes modélisées**

Ces courbes visent à se rapprocher de la modélisation du potentiel intrinsèque de croissance en prenant en compte certaines caractéristiques avec un effet physiologique sur la croissance. La

méthodologie a été mise au point par Gardosi pour la construction de **courbes modélisées individualisées** ou **courbes customisées** (Gardosi J et al., 1995). Elle repose sur l’ajustement d’une trajectoire de croissance, mise au point par Hadlock (Hadlock FP et al., 1991) et qui correspond au 50^{ème} percentile de la courbe, sur le poids optimal individuel à 40 SA. Ce dernier est calculé à partir des coefficients de régression du poids de naissance en fonction des caractéristiques fœtales et maternelles que sont le sexe, la parité, la taille, le poids avant la grossesse et l’ethnie (Gardosi J et al., 1995). Les percentiles sont ensuite dérivés grâce à un coefficient de variation (calculé comme l’écart type divisé par la moyenne) mesuré à partir du poids de naissance à 40 SA, selon la formule suivante :

$$P_{\alpha}(AG) = P_{50}(AG) \times (1 - Z_{\alpha} \times \frac{s(40)}{m(40)})$$

NOTE : $P_{\alpha}(AG)$ correspond au percentile α à un âge gestationnel AG ; Z_{α} correspond à la loi normale centrée réduite ; $m(40)$ correspond à la moyenne du poids de naissance à 40 SA ; et $s(40)$ correspond à l’écart type du poids de naissance à 40 SA.

On obtient alors une courbe spécifique du fœtus concerné avec des seuils individualisés. Bien que plusieurs études aient montré les meilleures performances des courbes customisées pour l’identification des nouveau-nés à risque de complications (Cha et al., 2012; Ego A et al., 2006; Gardosi et al., 2018), certains suggèrent que l’impact de leur utilisation à grande échelle serait négligeable (Hutcheon et al., 2011). De plus, leur construction repose sur des hypothèses fortes qui n’ont pas été testées : la normalité de la distribution de l’EPF avec un coefficient de variation constant à tout âge gestationnel, la précision de la trajectoire de Hadlock pour décrire la relation entre l’EPF et l’âge gestationnel, et la proportionnalité tout au long de la grossesse de l’association entre l’EPF et les caractéristiques materno-fœtales incluses dans le modèle.

Un autre type de courbe modélisée a ensuite été dérivé de cette méthodologie. Ce sont les **courbes nationales modélisées**. Ces dernières ajustent la trajectoire de croissance sur le poids de

naissance moyen à 40 SA d'un échantillon en population afin d'obtenir des courbes spécifiques d'un pays (Mikolajczyk et al., 2011).

Des exemples issus de cette méthode sont présentés dans la Figure 2: Exemples de courbes customisées

pour les courbes customisées et dans la Figure 3 pour les courbes nationales modélisées.

Figure 2: Exemples de courbes customisées

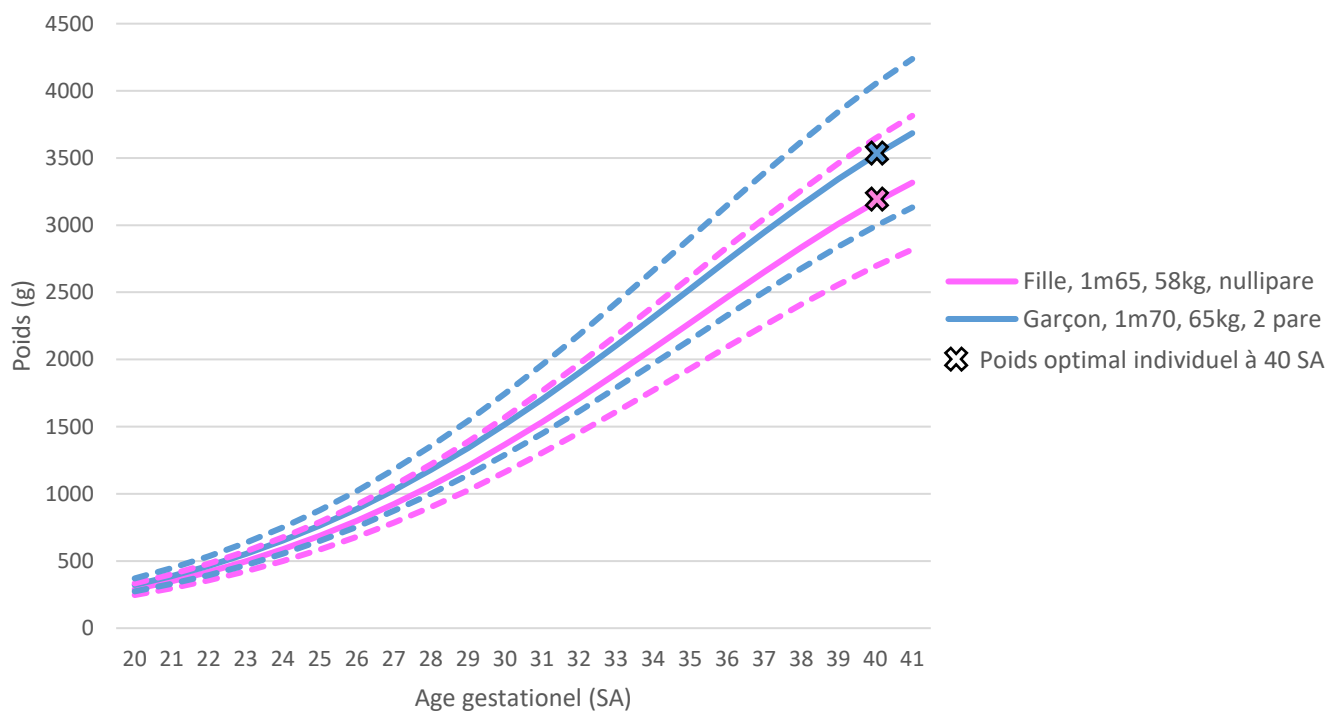
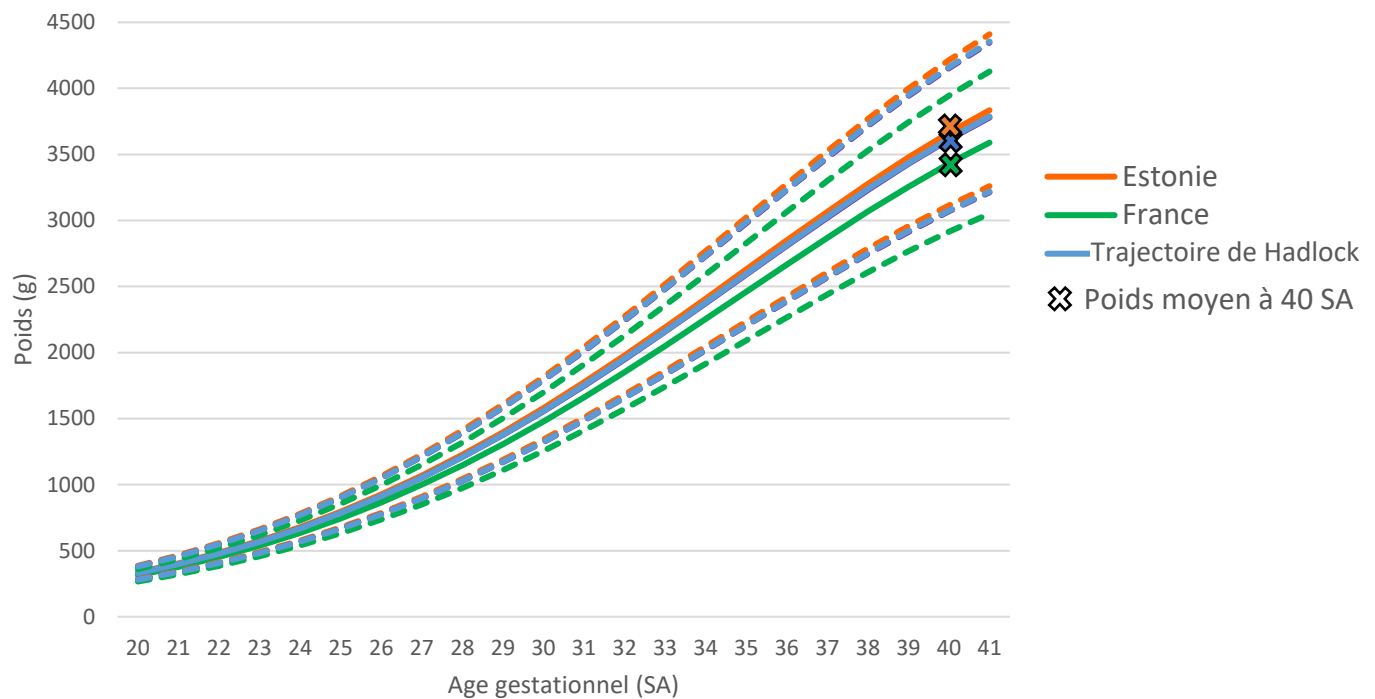


Figure 3: Exemples de courbes nationales modélisées



Au-delà de ces différentes approches, les courbes de croissance diffèrent également par leurs méthodes mathématiques de construction. A part pour les courbes modélisées qui ont une méthodologie très spécifique inhérente à leur concept (décrite ci-dessus), les autres courbes peuvent indifféremment avoir recours à des modèles variés, entre autres :

- La **régression linéaire** ; consiste à modéliser la trajectoire de croissance à partir des mesures de poids (EPF ou poids de naissance) en fonction de l'âge gestationnel, le plus souvent sous la forme d'un polynôme du deuxième ou troisième degré. Cela permet d'obtenir les valeurs du 50^{ème} percentile pour tout âge gestationnel. Le calcul des percentiles et ensuite dérivé à partir de l'écart type à l'aide d'un coefficient de variation qui est soit considéré comme constant à tout âge gestationnel (comme pour les courbes modélisées), soit calculé à chaque semaine d'âge gestationnel. L'avantage de cette méthode est qu'elle est simple d'application et de diffusion dans les services de maternité

ou parmi les chercheurs, permettant de calculer facilement le percentile où se situe chaque enfant à un temps donné, mais elle repose toutefois sur l'hypothèse forte de la normalité de la distribution des mesures de poids tout au long de la grossesse.

- La **régression quantile** ; permet d'exprimer la relation entre les mesures de poids et l'âge gestationnel, ici aussi sous forme polynomiale la plupart du temps, pour chaque percentile. Il y a donc une régression quantile par seuil d'intérêt et les percentiles intermédiaires sont obtenus par extrapolation linéaire. L'avantage de cette méthode est qu'elle s'affranchit de l'hypothèse de normalité de la distribution des mesures de poids, elle nécessite toutefois de larges échantillons pour garantir des effectifs suffisants même aux extrêmes du spectre de poids.
- La **méthode LMS (Lambda Mu Sigma)** ; consiste à modéliser le 50^{ème} percentile (μ), le coefficient de variation (σ) et l'asymétrie (λ) de la distribution des données par rapport à la médiane, en fonction de variables explicatives (dans notre cas, l'âge gestationnel). Les fonctions de ces différents paramètres peuvent être paramétriques ou non-paramétriques. Cette méthode présente l'avantage de s'affranchir de l'hypothèse d'une distribution normale, et permet de calculer chaque percentile d'intérêt grâce à l'ensemble des trois paramètres.

La méthode LMS est un cas particulier de la **méthode GAMLSS (Generalised Additive Models for Location, Scale and Shape)**, aussi utilisée pour la construction de certaines courbes. Cette dernière permet non seulement de modéliser λ , σ et μ , mais également un quatrième paramètre correspondant à l'aplatissement de la distribution.

Les approches méthodologiques sont donc très variées, comme en témoigne la multitude de courbes de croissance existantes, et se traduisent en des niveaux de seuils qui peuvent être très différents d'une courbe à l'autre. L'utilisation d'une courbe ou d'une autre n'est donc pas équivalente, ce qui explique le débat autour du choix de l'une d'entre elles.

Tableau 1: Synthèse des courbes de croissance communément utilisées dans la littérature en France, en Finlande et à l'international et étudiées dans cette thèse

	OMS	Intergrowth intra-utérine	Intergrowth poids de naissance	Fenton	Sankilampi	Salomon	CFEF	Hadlock	Marsál	Mikolajczyk	GROW Gardosi (customisées)
Année de publication	2017	2017	2014	2013	2013	2007	2014	1991	1996	2011	1995
Nombre de femmes incluses	1 387	4 321	20 486	3 986 456	533 666	18 959	33 143	392	86	237 025	38 114
Poids de naissance / Intra-utérine	Intra-utérine	Intra-utérine	Poids de naissance	Poids de naissance*	Poids de naissance	Intra-utérine	Intra-utérine	Intra-utérine	Intra-utérine	-	-
Prescriptive / descriptive	Prescriptive	Prescriptive	Prescriptive	Descriptive	Descriptive	Descriptive	Descriptive	Descriptive	Descriptive	-	-
Internationale / Nationale	Internationale	Internationale	Internationale	Internationale*	Nationale	Nationale	Nationale	Nationale	Nationale	-	-
Modélisées	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Modélisée Nationale	Modélisée Individualisée
Par sexe	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui
Pays inclus pour sa construction	Allemagne, Argentine, Brésil, Danemark, Egypte, France, Inde, Norvège, République Démocratique du Congo, Thaïlande	Brésil, Chine, Inde, Italie, Kenya, Oman, Royaume-Uni et Etats-Unis	Brésil, Chine, Inde, Italie, Kenya, Oman, Royaume-Uni et Etats-Unis	Allemagne, Etats-Unis, Italie, Australie, Ecosse et Canada	Finlande	France	France	Etats-Unis	Suède, Danemark	-	-

	OMS	Intergrowth intra-utérine	Intergrowth poids de naissance	Fenton	Sankilampi	Salomon	CFEF	Hadlock	Marsál	Mikolajczyk	GROW Gardosi (customisées)
Courbes de biométries associées	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
Méthode statistique de construction	Régression quantile	Méthode LMS	Méthode GAMLSS	Méta-analyse de 6 courbes existantes	Méthode GAMLSS	Régression linéaire	Régression linéaire	Régression linéaire	Régression linéaire	Ajustement d'une trajectoire de croissance sur le poids de naissance moyen national à 40 SA	Ajustement d'une trajectoire de croissance sur le poids individuel idéal à 40 SA calculé à partir des coefficients de régression du poids de naissance en fonction des caractéristiques individuelles
Articles inclus dans la thèse ayant étudié la courbe	Partie 1	Partie 1 Partie 2	Partie 2 Partie 3	Partie 2	Partie 2	Partie 1	Partie 1	Partie 1 Partie 2	Partie 2	Partie 3	Partie 2 Partie 4

NOTE : * La courbe de Fenton est une courbe post-natale conçue pour le suivi de la croissance post-natale des enfants nés prématurés mais également couramment utilisées pour l'évaluation des poids de naissance de ces nouveau-nés. Elle est issue d'une méta-analyse rassemblant six courbes de croissance construites à partir d'échantillons de naissances en Allemagne, États-Unis, Italie, Australie, Ecosse et Canada.

E. Le cadre Européen pour l'étude du RCIU

La diversité des courbes utilisées pour surveiller la croissance intra-utérine est également observable au niveau européen, entre les pays et au sein de chacun d'eux. Au-delà des limites déjà évoquées que cela traduit en pratique clinique, cette diversité est également un enjeu pour la recherche qui repose de plus en plus sur des études multi-pays et pour lesquelles l'harmonisation des définitions est essentielle (Smith et al., 2018). Le cadre européen est particulièrement propice à ces études de par ses pratiques parfois contrastées entre pays mais des populations aux caractéristiques très semblables par rapport au reste du monde. Cela permet une comparaison des stratégies de dépistage et des prises en charge sur des indicateurs de santé périnatale afin de les évaluer et de faire ressortir les meilleures et les moins bonnes dans le but d'influencer les politiques publiques et d'améliorer la santé des femmes et de leurs enfants. Ce benchmarking est toutefois impossible pour le RCIU en l'absence de recommandations claires sur la courbe à utiliser pour définir le PAG. De la même façon, la synthèse des résultats des études nationales sur le RCIU est limitée par l'utilisation de courbes de croissance très différentes et freine l'amélioration de notre compréhension de cette pathologie et de son impact.

Depuis plusieurs années maintenant, poussée par le mouvement de la science ouverte, l'Union Européenne encourage le partage de données et notamment des données de la recherche dans le but d'accélérer les avancées scientifiques et d'optimiser les moyens colossaux mis en œuvre pour la collecte des données, que ce soit au niveau humain ou économique. Même s'il reste contraignant, le cadre législatif facilite le partage de données entre équipes européennes permettant ainsi de constituer de gros échantillons. Ces derniers sont un atout indéniable lorsque l'on s'intéresse au PAG qui présente une prévalence élevée dans la population mais dont les complications sévères restent rares et demandent une forte puissance pour les étudier. Dans le cadre de l'évaluation des courbes de croissance, ces larges effectifs permettent de s'intéresser à ce que leur application traduit au niveau des issues de santé périnatale, notamment la mortalité fœtale et néonatale, ce qui avait rarement été étudié avant le début de cette thèse en 2019

(Boghossian et al., 2018; Choi et al., 2020; Duncan et al., 2021; Hirsch et al., 2021; Hua et al., 2018; Liu et al., 2017; Pritchard et al., 2019; Savirón-Cornudella et al., 2020; Vieira et al., 2019). Ils donnent également la possibilité de réaliser des analyses complexes et robustes, nécessaires pour répondre aux enjeux méthodologiques soulevés par cette pathologie. La compilation des nombreuses sources de données européennes permettant d'étudier le RCIU reste toutefois impossible tant que la définition du PAG n'est pas uniformisée.

Les collaborations européennes permettent également de s'ouvrir à d'autres contextes et d'autres approches, et de s'en imprégner pour enrichir la recherche. C'est l'exemple du projet RECAP-Preterm (<https://recap-preterm.eu/>), un réseau européen visant à améliorer la santé et la qualité de vie des enfants nés prématurés à travers le développement d'une plateforme rassemblant les données des cohortes de naissances très prématurées ou de très petits poids en Europe. Grâce à ce réseau, cette thèse a pu profiter d'une collaboration avec l'équipe de recherche en santé publique de l'Institut de la Santé et du Bien-être (THL, The Finnish Institute for Health and Welfare) à Helsinki en Finlande.

La question de quelle courbe de croissance utiliser pour le dépistage des PAG est très intéressante à approfondir au sein de deux pays aussi contrastés que la France et la Finlande. Tout d'abord, les deux nations se distinguent par leurs résultats de santé, et notamment pour les indicateurs de mortalité néonatale et infantile, qui sont parmi les meilleurs d'Europe pour la Finlande (respectivement 1.3‰ et 1.7‰ en 2015) et les moins bons d'Europe pour la France (respectivement 2.4‰ et 3.5‰ en 2015) (Blondel et al., 2019). Les approches de surveillance de la santé des populations en période périnatale sont également très différentes entre les deux pays. Depuis 1987 la Finlande peut compter sur ses registres de naissances qui collectent des informations pour tous les nouveau-nés vivants ou morts de plus de 22 SA ou de plus de 500 grammes nés dans le pays (Gissler & Shelley, 2002). Les données disponibles sont notamment le poids et l'âge gestationnel à la naissance ainsi que le sexe de l'enfant, mais on trouve également

un certain nombre d'informations sur le déroulement de la grossesse, de l'accouchement et sur l'état néonatal. En France, les données en population issues du Système National des Données de Santé (SNDS) sont encore difficilement exploitables pour l'étude de pathologies telles que le RCIU, et on privilégie donc des études transversales ou des études de cohortes avec des données plus riches, notamment sur les échographies anténatales, mais collectées uniquement sur un échantillon de la population (Blondel et al., 2017; Charles et al., 2019). Ces différents designs présentent leurs avantages et leurs inconvénients, et les collaborations européennes permettent de tirer profit de tous afin de répondre aux enjeux méthodologiques posés par l'étude du RCIU. Dans le cas de l'évaluation des courbes de croissance, leur complémentarité est également un atout. Même si leur évaluation sur des données de poids de naissance issues de larges échantillons en population est informative pour étudier les événements de santé néonataux, il est indispensable de les évaluer également à partir de données d'EPF sur lesquelles se basent les échographistes, obstétriciens et sages-femmes pour mettre en place la surveillance anténatale et décider d'une éventuelle naissance anticipée pour les cas les plus graves (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, 2013). Ces données sont plus difficiles à recueillir et proviennent le plus souvent d'études de cohorte, et seuls quelques travaux avaient déjà proposé ce type d'analyses au commencement de cette thèse (Blue et al., 2018; Cheng et al., 2018; Hua et al., 2018; Nwabuobi et al., 2020; Poljak et al., 2017; Savirón-Cornudella et al., 2020; Sovio & Smith, 2020).

Les nombreux atouts du contexte européen en ont fait un cadre de choix pour l'évaluation des courbes de croissance utilisées dans le dépistage du RCIU. C'est pourquoi cette thèse a choisi un ancrage européen fort exploitant ces atouts, afin d'alimenter et de faire progresser le débat international sur le choix d'une courbe de croissance.

OBJECTIFS

Par le biais d'études nationales et d'études multi-pays, cette thèse avait pour objectif d'évaluer les différents types de courbes de croissance et l'impact du choix de l'une d'entre elles sur l'estimation de la prévalence du PAG en Europe et en France, en population générale puis plus spécifiquement parmi les naissances prématurées. Elle visait également à établir la courbe la plus adaptée à la description des risques de mortalité liés au RCIU, et ce dans le but de soutenir les futures recommandations sur le choix d'une courbe de croissance pour la pratique clinique et la recherche.

Notre première étude avait pour objectif spécifique d'identifier une courbe intra-utérine permettant de décrire de façon appropriée la croissance fœtale en population générale française.

Notre seconde étude visait à évaluer l'impact de l'utilisation de chaque type de courbes de croissance sur l'estimation de la prévalence du PAG parmi les naissances prématurées.

Notre troisième étude avait pour but d'évaluer les capacités des courbes de croissance internationales et nationales à identifier les nouveau-nés avec un risque augmenté de mortalité périnatale en Europe en lien avec un trouble de la croissance.

Enfin, l'objectif de notre quatrième et dernière étude était d'évaluer la capacité des courbes de croissance customisées à dépister en anténatal les fœtus avec une anomalie de la croissance.

CHAPITRE II - METHODES

Dans ce chapitre, nous présenterons les matériels et méthodes exploités au cours de cette thèse afin de prendre en compte les enjeux de l'évaluation des courbes de croissance les plus couramment utilisées en France et en Europe et pour identifier la courbe la plus appropriée à la description des risques de mortalité liés au RCIU. Nous décrirons les différentes sources de données utilisées, puis les stratégies de sélection de nos échantillons d'analyse. Nous verrons également les différentes variables étudiées avec un focus particulier sur les courbes de croissance, avant de présenter les différentes méthodes statistiques employées.

A. Sources de données

Quatre sources de données aux caractéristiques et enjeux différents ont été exploitées, avec chacune son contexte de mise en place, ses objectifs, son processus de recrutement et ses critères de sélection de population, ses données de différentes provenances et enfin ses autorisations éthiques. Ces différents éléments sont résumés pour chaque source de données dans le Tableau 2.

1. Enquête Nationale Périnatale de 2016

○ Contexte

Pour permettre la surveillance de la santé périnatale des femmes et de leurs enfants, la première Enquête Nationale Périnatale (ENP) française a été conçue en 1995. Cette source de données est venue compléter celles de l'état civil et du certificat de santé rempli lors de l'examen médical obligatoire au cours de la première semaine de vie, en apportant des informations plus détaillées sur les caractéristiques socio-économiques des femmes, le déroulement de la grossesse ou encore

les pratiques de soin. L'ENP a ensuite été renouvelée à intervalles réguliers en 1998, 2003, 2010, 2016 puis 2021 afin de suivre l'évolution de nombreux indicateurs de santé, de facteurs de risque et de pratiques médicales liées à la grossesse, l'accouchement et la période néonatale précoce. Elles ont toutes été construites selon le même schéma, en incluant toutes les naissances survenues pendant une semaine dans l'ensemble des départements français, dans le but de garantir la représentativité de la population française. Cette enquête est coordonnée par le ministère de la santé, représenté par la direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES), la direction générale de la santé (DGS) et la direction générale de l'offre de soins (DGOS), Santé Publique France et l'équipe de recherche EPOPé.

- Objectifs

A travers les années, l'ENP a pour objectif de décrire l'état de santé des femmes et de leurs enfants, les facteurs de risque périnatal de cette population, le contexte psycho-social, les pratiques de soin pendant la grossesse et l'accouchement. Les données recueillies permettent également de décrire les caractéristiques des services de maternité ainsi que l'organisation des soins. Grâce à la répétition régulière de ces enquêtes, les chercheurs sont capables de suivre l'évolution de ces indicateurs au cours du temps ; ils peuvent également les comparer à d'autres pays ou à d'autres sources de données nationales ou régionales. L'ENP est un outil indispensable pour identifier les besoins de prévention, orienter les politiques publiques, et évaluer les actions de santé publique, dans le but d'améliorer la santé des femmes et de leurs enfants.

Au-delà de ces objectifs généraux, l'ENP 2016 a porté une attention particulière à l'évaluation de la prise en charge des femmes en situation de précarité ainsi que des femmes avec une grossesse considérée à bas risque, à l'application des mesures de prévention telles que la vaccination et l'information des femmes sur les consommations de toxiques, et au respect des demandes spécifiques de femmes pour leur projet d'accouchement. L'ENP 2016 se démarque également par des données riches sur la surveillance de la croissance au cours de la grossesse, notamment l'EPF

au troisième trimestre. Ces données ont pu être recueillies suite aux travaux menés sur la surveillance et la prise en charge du RCIU, ainsi que le dépistage des PAG, à partir des ENP précédentes (A. Ego et al., 2015; Monier I et al., 2015; Monier et al., 2016).

- Population et recrutement

L'ENP 2016, utilisée dans cette thèse, s'est déroulée en métropole et dans les cinq départements et régions d'outre-mer et a inclus la totalité des naissances vivantes, morts fœtales et interruptions médicales de grossesse, après 22 SA et/ou d'au moins 500 grammes, dans l'ensemble des maternités publiques et privées entre le lundi 14 mars et le dimanche 20 mars 2016. Les naissances à domicile ou hors des maternités puis transférées ont également été incluses, mais pas celles survenues dans les maisons de naissances, qui n'étaient pas encore autorisées au moment de la réalisation de l'enquête. Seules étaient exclues les naissances dites « sous X », où les femmes souhaitent accoucher sous le secret sans enregistrement de leur identité. Au total, 14 142 naissances ont été incluses dans l'ENP 2016.

- Collecte des données

Les données étaient recueillies en trois étapes. Un entretien en face-à-face avec les femmes en suites de couches avant leur sortie de la maternité a permis de collecter les données relatives aux caractéristiques socio-démographiques des mères et au déroulement de la surveillance prénatale. La consultation des dossiers médicaux a permis le recueil des complications de la grossesse, de l'accouchement et de données sur l'état de l'enfant à la naissance. Enfin, les informations sur des questions plus sensibles, relatives à l'usage de drogues, le bien-être psychologique et les violences physiques durant la grossesse, ont été collectées à partir de questionnaires auto-administrés.

Pour les naissances chez les femmes mineures ou faisant suite à un décès in utéro ou à une interruption médicale de grossesse, ou lorsqu'il était impossible de solliciter la femme pour participer du fait d'un problème de santé important, 13 indicateurs minimaux étaient recueillis à

partir du dossier médical. Ce recueil minimal ne permettait aucune identification des femmes. Nous n'avons pas utilisé ces données dans nos travaux.

- Autorisations éthiques

L'ENP 2016 a reçu un avis favorable du Comité National de l'Information Statistique (CNIS) (visa n°2016X703SA), du comité d'évaluation éthique de l'INSERM (IRB00003888 avis n°14-191), et du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS). Elle a également reçu une autorisation pour le traitement automatisé d'informations nominatives de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (n°915197).

Les femmes étaient informées du déroulement de l'enquête par une campagne d'affichage massive dans les services de maternités et par les sages-femmes enquêtrices elles-mêmes durant la période de collecte. Seul leur accord oral de participation devait être recueilli au moment de l'entretien, la signature écrite d'un formulaire de consentement n'était pas nécessaire. En cas de refus, l'enquêteur demandait si la femme acceptait le recueil de données à partir de son dossier médical. Dans le cas contraire, seul le recueil minimal des 13 indicateurs était réalisé, tel que le prévoyait l'autorisation délivrée par la CNIL.

2. Etude Longitudinale Française durant l'Enfance

- Contexte

Le projet de l'Etude Longitudinale Française durant l'Enfance (ELFE) s'inspire d'initiatives similaires à l'étranger ou au niveau local visant à améliorer notre compréhension du développement de l'enfant et de l'impact des facteurs qui, depuis la conception jusqu'à l'adolescence, interagissent avec son état de santé (Pirus & Leridon, 2010). Ces études ont permis de mettre en évidence les enjeux méthodologiques à relever afin de répondre à ces questions : la nécessité de grands

échantillons, la mise en place d'un suivi allant de la période in utéro jusqu'à l'enfance, et la pluridisciplinarité des approches pour couvrir les domaines de la médecine, la nutrition, l'environnement, la sociologie, et l'économie, entre autres. La cohorte ELFE est la première étude longitudinale sur le développement de l'enfant de grande ampleur en France qui rassemble des chercheurs en sciences sociales, cliniques et épidémiologiques (Vandentorren S et al., 2009). Elle fait suite à des demandes d'instances gouvernementales et de surveillance telles que le ministère de la Santé, le ministère des Affaires sociales, le CERC (Conseil de l'Emploi, des Revenus et de la Cohésion sociale), ou encore le CNIS (Conseil National de l'Information Statistique), qui pointaient la nécessité de rassembler des données de qualité sur les inégalités de santé liées aux disparités socioéconomiques et sur les expositions environnementales pendant la grossesse et l'enfance.

Elle est soutenue par l'Institut national d'études démographiques (Ined), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), la Direction générale de la santé (DGS), l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), et la Direction de la Recherche, des Etudes, et de l'Evaluation Statistique (DREES) (Pirus et al., 2010).

- Objectifs

Le principal objectif du projet ELFE est de construire une cohorte représentative de l'ensemble des naissances françaises, suivie de la naissance jusqu'à l'âge adulte dans une approche multidisciplinaire afin d'étudier l'impact de l'exposition environnementale et du contexte socioéconomique sur la santé et le comportement.

Dans le domaine des sciences environnementales, les objectifs spécifiques de la cohorte sont d'évaluer les conséquences de l'exposition pendant la grossesse et la petite enfance aux polluants, en termes d'issues de grossesse, de croissance, de maladies respiratoires et de développement neurocognitif et reproductif. Dans le domaine des sciences sociales, la cohorte ELFE a pour objectif d'étudier les conséquences de la situation familiale, la pauvreté, et des politiques sociales, ainsi

que leur interaction avec le système éducatif. Enfin, dans le domaine de la santé, qui nous concerne plus ici, le projet ELFE accorde une place centrale à la croissance post-natale, et son association avec les événements de santé, les conditions socioéconomiques et l'exposition environnementale, mais aussi à la croissance anténatale ce qui a permis la collecte de données échographiques détaillées.

- Population et recrutement

L'inclusion des participants s'est déroulée durant 25 jours répartis sur quatre périodes durant l'année 2011 dans les 320 maternités ayant accepté de participer à l'étude parmi les 349 sélectionnées aléatoirement en France métropolitaine. Etaient incluses les naissances singletons ou gémellaires, d'au moins 33 SA, de femmes majeures, vivant et prévoyant de rester en France pour les trois prochaines années, parlant français, arabe, turc ou anglais, et ayant donné leur consentement écrit pour participer à l'étude.

Parmi les 37 494 femmes éligibles, 51% ont accepté de participer à l'étude et ont donné naissance à 18 329 nouveau-nés. Dans le but de corriger le biais de sélection, des données sur les naissances chez les femmes ayant refusé de participer ont été collectées afin d'appliquer un poids pour corriger la non-représentativité.

- Collecte des données

La première partie de la collecte s'est déroulée lors de l'inclusion à la maternité. Elle s'est déclinée en un entretien en face à face, l'extraction de données à partir des dossiers médicaux de la mère et de l'enfant et l'auto administration d'un questionnaire pour la mère, qui ont permis de recueillir les informations sur le contexte socio-économique du foyer, le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, et la santé de la mère et de l'enfant à l'accouchement. Toutes les données utilisées pour cette thèse sont issues de cette première étape de collecte.

Le reste des données sur les expositions et le développement ont été collectées lors du suivi de l'enfant. Elles étaient d'une part recueillies à partir de bases de données existantes (telles que les données démographiques de l'INSEE) et d'autre part lors des enquêtes régulières à 6 semaines, 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 11 et 14 ans durant lesquelles les enfants pouvaient avoir des interviews en face à face ou par téléphone, des examens cliniques, des examens biologiques, des tests de développement psychomoteur, des questionnaires auto-administrés ou encore le recueil de données environnementales. Nous n'avons pas utilisé ces données pour ce travail.

- Autorisations éthiques

La cohorte ELFE a reçu un avis favorable du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS), de la CNIL, du Comité de Protection des Personnes (CPP) et du Conseil National de l'Information Statistique (CNIS).

Le consentement de chaque participant était collecté par écrit par les assistants de recherche après explication de l'étude en français, arabe, turc ou anglais et avant toute collecte.

3. Registres de naissances Finlandais

A. Contexte

Les registres sont des outils de recherche le plus souvent utilisés pour le suivi d'évènements de santé rares, tels que les malformations congénitales, les morts fœtales in utéro ou les morts périnatales. La Norvège a étendu ce principe à l'ensemble des naissances en 1967 dans le but de collecter des données fiables permettant de surveiller la prévalence de ces issues de santé et également pour des utilisations administratives. Le Danemark et la Suède ont rapidement suivi l'exemple puis la Finlande a ouvert son propre registre de naissances en 1987. L'élément clef qui fait toute la force de ces sources de données est l'identifiant unique attribué à tous les résidents de chacun de ces pays nordiques, qu'ils soient citoyens ou non, à partir du moment où ils sont

installés de façon permanente dans le pays. Ce numéro est ensuite utilisé tout au long de sa vie, que ce soit pour bénéficier de soins à l'hôpital, pour s'inscrire à l'école, pour obtenir un abonnement de transport, ou encore pour payer ses impôts. Pour la recherche en santé publique, il permet de chaîner chaque individu à toutes les autres sources de données nationales, comme par exemple le registre de soins en Finlande qui collecte des données sur les activités des hôpitaux et centres de soins. Avec le temps, les registres de naissances nordiques se sont enrichis de plus en plus d'informations, devenant une source majeure pour la recherche en santé périnatale.

Le fonctionnement du registre de naissances finlandais est régulé par des lois spécifiques. Il est coordonné et financé par l'institut national de la santé et du bien-être (THL), sous l'égide du ministère des affaires sociales et de la santé. La notification de chaque naissance au registre est obligatoire et relève de la responsabilité des hôpitaux qui doivent s'en charger dans les sept jours qui suivent (Teperi, 1993).

B. Objectifs

Le registre de naissances finlandais est un outil de surveillance national permettant de décrire l'état de santé des mères et de leurs enfants en période périnatale, ainsi que le contexte socio-économique. Il est utilisé pour la recherche dans le but de collecter des données qui permettront de développer et organiser les soins de maternité et les soins néonataux.

De manière générale, les registres de naissances sont des outils particulièrement puissants pour étudier l'influence des caractéristiques socio-démographiques sur le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, l'impact des événements périnataux sur la santé de la mère et de l'enfant, et les changements générationnels. Le design en population en fait également une source unique pour l'étude du poids de naissance à travers tout le spectre de l'âge gestationnel.

C. Population et recrutement

Sont inclus, toutes les naissances vivantes et mort-nés des fœtus d’au moins 500 grammes ou d’au moins 22 SA, seuils recommandés par l’Organisation Mondiale de la Santé. C’est donc une cohorte nationale en population qui recrute environ 60 000 naissances par an (Gissler et al., 1997). Pour la période de 2006 à 2016 qui nous intéressait pour cette thèse, 644 073 naissances ont été incluses.

D. Collecte des données

Les données sont envoyées par les services de maternité et peuvent être complétées grâce aux services de néonatalogie et de pédiatrie, aux certificats de décès, aux laboratoires de cytogénétique, et au centre de cardiologie pédiatrique. Les informations sont également croisées avec le registre des avortements, le registre des soins, le registre des malformations congénitales et le registre des causes de décès.

Les données collectées concernent les mères et leurs enfants et portent sur les caractéristiques socio-économiques, l’anamnèse gynéco-obstétricale, le déroulement de la grossesse et de l’accouchement, l’état de l’enfant à la naissance, et les soins prodigués à l’enfant dans les sept premiers jours de vie.

E. Autorisations éthiques

Grâce à la loi, il n’est pas nécessaire de faire une demande auprès d’un comité d’éthique pour collecter les données du registre de naissances. La demande individuelle de consentement pour inclure chaque naissance n’est pas nécessaire non plus.

4. Réseau Euro-Peristat

○ Contexte

Le réseau Euro-Peristat est né en 1999 du programme européen pour la surveillance de la santé (Health Monitoring Programme) qui visait à mettre en place des systèmes de surveillance

cohérents, coordonnés et permanents permettant de mesurer l'état de santé, son évolution et ses déterminants parmi les états membres. L'objectif était également de faciliter la planification et l'évaluation des politiques nationales de santé. Euro-Peristat a été créé dans ce cadre avec un focus particulier sur la grossesse et la santé périnatale des femmes et de leurs enfants, et compte dans ses rangs des représentants de 31 pays européens (Figure 4).

Premier réseau de son type, Euro-Peristat a développé une vraie réflexion sur les outils à mettre en place pour la surveillance de la santé périnatale. Son équipe pluridisciplinaire a permis d'établir une liste d'indicateurs qu'il est recommandé de collecter en routine au niveau national pour permettre le monitoring d'événements clefs de cette période de la vie. En plus de la surveillance, cette méthode permet également d'établir des comparaisons entre les pays, afin d'identifier les bonnes et moins bonnes pratiques et de faire un travail de benchmarking. Il est donc indispensable de s'assurer de la comparabilité des indicateurs entre les pays, et d'harmoniser leur définition. Le réseau Euro-Peristat y porte une attention toute particulière, notamment dans ses rapports sur la santé périnatale en Europe publiés en 2008, 2013 et 2018, ce qui permet un état des lieux harmonisé entre les différents pays, utile aux décideurs, aux chercheurs et aux acteurs de terrain. Cette expertise est très sollicitée dans le milieu de la recherche, par exemple avec le consortium européen ConcePTION qui vise à améliorer notre connaissance sur les effets des médicaments chez les femmes enceintes et allaitantes à partir de bases de données européennes existantes, mais qui dépend fortement de l'homogénéisation des définitions des issues et des expositions d'intérêt.

- Objectifs

Le réseau Euro-Peristat a pour objectif de construire un système de surveillance de la santé périnatale pour produire des données et des analyses servant à la mise en place et à l'évaluation des politiques publiques pour la santé des mères et de leurs enfants au niveau national, européen et international.

Ce système vise à fournir des données de grande qualité, bénéficiant d'un cadre conceptuel pour les définir, à permettre le monitoring des tendances et des inégalités des soins et des issues de santé en Europe, et à s'étendre jusqu'à couvrir l'ensemble du territoire.

Grâce à son réseau d'experts européens, il permet également de mener des études ad hoc sur des thématiques spécifiques et de plus petite ampleur, notamment sur la croissance intra-utérine. En effet, le poids de naissance est un indicateur qui est systématiquement collecté par le réseau mais ce dernier a identifié la nécessité de mettre au point un nouvel indicateur permettant de rendre compte de la croissance en fonction de l'âge gestationnel de façon harmonisée entre les pays.

- Population et recrutement

Le réseau rassemble des données nationales des 31 pays partenaires pour l'ensemble des naissances vivantes et mort-nés d'une année civile déterminée, ou de l'année civile la plus proche si celle demandée n'est pas disponible, nés à partir de 22 SA ou avec un poids de naissance de plus de 500 grammes. Dans certains cas où cela n'est pas possible, les partenaires fournissent alors des données en population d'une période déterminée (France) ou d'une région spécifique (Angleterre et Pays de Galle).

Cette thèse porte plus particulièrement sur une étude ad hoc sur la croissance intra-utérine à laquelle 15 des 31 partenaires étaient volontaires pour participer : Autriche, Belgique, Chypres, Ecosse, Estonie, Finlande, France, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pologne, Portugal et Suisse (Figure 5). Etaient éligibles l'ensemble des naissances uniques, vivantes et mort-nés, à partir de 22 SA ou avec un poids de naissance de plus de 500 grammes, enregistrées en 2010 et 2014, ou l'année civile la plus proche, ce qui représentait un peu moins de 1,5 millions de naissances.

- Collecte des données

Les données sont collectées en routine à partir des systèmes publics nationaux auprès de plus de 100 fournisseurs de données. Les sources sont variées et comprennent les registres de naissances, les registres de décès, les enquêtes de routine, les systèmes statistiques nationaux. Les indicateurs identifiés par les experts du réseau comme centraux pour la surveillance de la santé périnatale sont transmis à la coordination du réseau Euro-Peristat sous forme agrégée. Dans le cadre de certaines études ad hoc, comme celle sur la croissance intra-utérine, des données individuelles sont transmises sans aucun identifiant direct ou indirect. Les données concernées pour cette étude étaient exclusivement : le poids à la naissance, l'âge gestationnel à la naissance, le sexe, le statut vital à la naissance (interruption de grossesse, mort fœtale, naissance vivante), et le décès néonatal avant 28 jours de vie.

- Autorisations éthiques

Le transfert et le stockage des données agrégées sont permis par l'autorisation de la CNIL (DR-2019-089, 26/03/19) et du Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la Santé (CEREES) (N°17-048, 30/03/17). Pour les données individuelles, ceci est géré en accord avec les normes et réglementations spécifiques à chaque fournisseur de données dans chaque pays.

Figure 4: Pays partenaires du réseau Euro-Peristat



Figure 5: Pays ayant participé à l'étude ad hoc sur la croissance intra-utérine

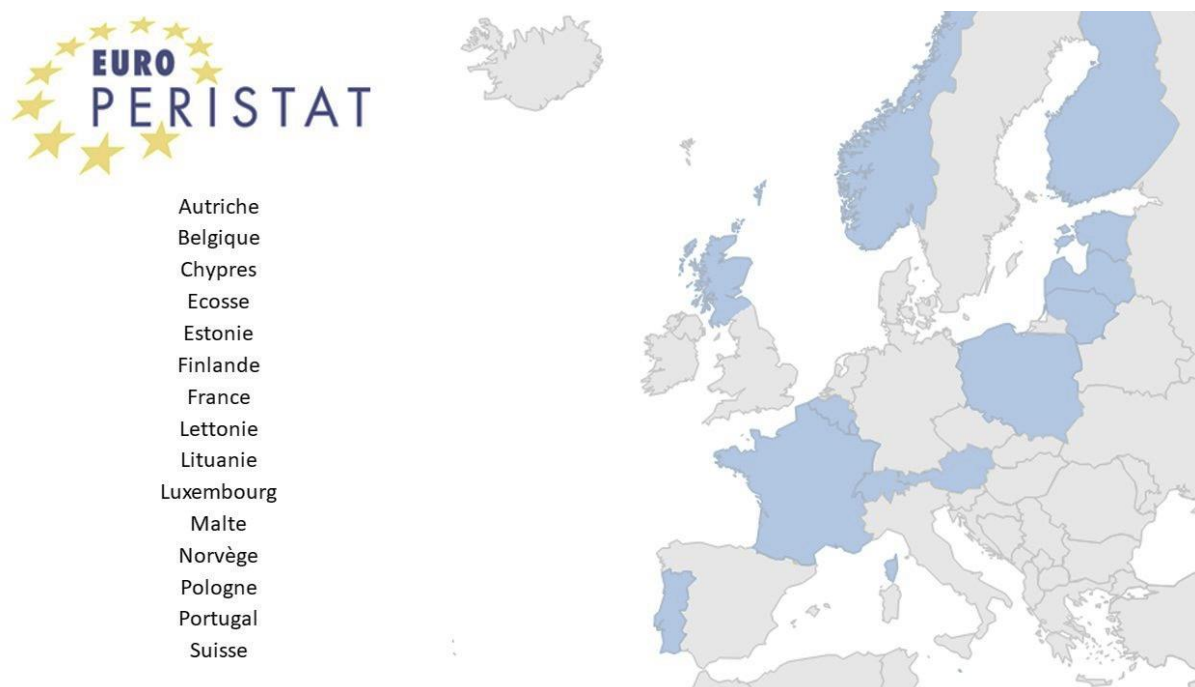


Tableau 2 : Sources de données

	Enquête Nationale Périnatale (ENP) 2016	Enquête Longitudinale Française durant l'Enfance (ELFE)	Registre de Naissances Finlandais	Enquête sur la croissance du réseau Euro-Peristat
Années	2016	2011	2006 - 2016	2010 et 2014 (ou l'année disponible la plus proche)
Pays	France	France	Finlande	15 pays européens : Autriche, Belgique, Chypre, Ecosse, Estonie, Finlande, France, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Norvège, Pologne, Portugal, Suisse
Type d'étude	Transversale	Cohorte	Transversale	Transversale
Nombre de centres	Totalité des maternités en France (517)	349 maternités	Totalité des maternités en Finlande (26 en 2016)	Totalité des maternités dans les pays participants
Période d'étude	1 semaine sur l'année	25 jours sur l'année	Années entières	Années entières (sauf pour la France)
Critères d'inclusion	- Naissances vivantes ou mort-nés - Age gestationnel d'au moins 22 SA ou poids à la naissance d'au moins 500 g	- Naissances vivantes - Age gestationnel d'au moins 33 SA - Singletons ou jumeaux - Mère majeure - Parents comprenant le français, l'anglais, l'arabe ou le turc, vivant et prévoyant de rester pour au moins 3 ans en France, et ayant donné un consentement écrit.	- Naissances vivantes ou mort-nés - Age gestationnel d'au moins 22 SA ou poids à la naissance d'au moins 500 g	- Naissances vivantes ou mort-nés - Age gestationnel d'au moins 22 SA ou poids à la naissance d'au moins 500 g - Singletons
Nombres d'enfants inclus	14 142	18 329	644 073	1 496 321

B. Stratégies de sélection de l'échantillon d'analyse

Au cours de ce travail de thèse nous nous sommes exclusivement intéressés à la surveillance de la croissance fœtale chez les grossesses singletons. Les profils de croissance des grossesses multiples étant très différents et ponctués d'enjeux cliniques très spécifiques, ces dernières sont quasi systématiquement exclues des études sur la croissance fœtale (Cohen et al., 1997; Luke & Keith, 1992). Nous avons également fait ce choix et ce critère d'exclusion est le seul commun aux quatre articles qui composent cette thèse. Les stratégies de sélection des échantillons d'analyse ont ensuite été définies en fonction des objectifs de chaque étude, avec des critères de sélection de plusieurs types.

- Statut vital à la naissance

Pour les deux sources nous ayant permis d'étudier différentes courbes de croissance appliquées aux données échographiques (ELFE et ENP 2016), seules les données pour les naissances vivantes étaient disponibles.

Dans nos travaux descriptifs visant à évaluer les capacités de différentes courbes de croissance à décrire la distribution des poids de naissance, nous avons fait le choix de n'inclure que les naissances vivantes. En effet, l'identification des PAG à la naissance, notamment dans le but de mettre en place une surveillance et d'éventuelles interventions médicales en termes de nutrition, n'a de sens que chez cette population.

Dans nos travaux analytiques évaluant les performances des différentes courbes à identifier les enfants à risque de complications sévères, nous avons inclus l'ensemble des naissances vivantes et mort-nés. La mortalité in utéro est en effet une complication majeure du retard de croissance et un critère de jugement indispensable à évaluer.

- Âge gestationnel à la naissance

Nous nous sommes intéressés à deux grands types de population d'étude : la population générale, sans limite d'âge gestationnel, qui permet d'étudier le dépistage des anomalies de croissance dans une logique de santé publique, et la population des enfants nés prématurés, avant 37 SA, qui permet de se concentrer plus précisément sur le RCIU précoce avec ses stratégies de prise en charge complexes du fait du cumul de pathologies sévères.

Pour certains travaux nous avons également limité l'âge gestationnel d'inclusion en fonction des courbes de croissance étudiées et qui n'ont été validées que pour certaines bornes d'âge gestationnel. C'est le cas de la courbe de poids de naissance Intergrowth qui est applicable entre 33 et 42 SA uniquement.

Enfin, dans nos travaux s'intéressant à la validité des hypothèses sous-jacentes à la construction des courbes customisées, ce modèle étant construit à partir d'un échantillon d'enfants nés à terme, nous nous sommes positionnés dans ces mêmes conditions.

- Diagnostic de malformation congénitale

Les nouveau-nés atteints de malformations congénitales sont souvent exclus des échantillons de construction des courbes du fait de leur profil de croissance parfois très différent de la population générale. En effet, un certain nombre d'anomalies congénitales est associé à des syndromes plus larges qui englobent un retard de croissance constitutionnel, et d'autres vont être responsables d'une augmentation du poids de naissance qui n'a pourtant aucun lien avec la qualité de la croissance. Dans nos travaux visant à valider les hypothèses sous-jacentes à la construction des courbes de croissance customisées, nous avons fait le choix de nous positionner dans les conditions de l'article princeps et avons exclu les nouveau-nés présentant toute malformation congénitale.

Pour le reste de nos travaux visant à évaluer l'applicabilité de différentes courbes à différentes populations et leur capacité à dépister les enfants à risque, nous n'avons pas exclu les nouveau-

nés atteints de malformation congénitale. En effet, l'anomalie de croissance peut être un signe d'appel à la recherche d'une malformation qu'il sera important de diagnostiquer en anténatal afin de mettre en place une prise en charge appropriée à la naissance et une éventuelle opération, voire de proposer une interruption médicale de grossesse dans les cas les plus graves. Ainsi, le repérage de ces enfants à haut risque de complications est également un enjeu et il convient d'évaluer les courbes de croissance sur cette population également.

- Âge gestationnel à l'échographie

Pour nos deux études utilisant des données échographiques, nous nous sommes limités aux mesures effectuées aux âges gestationnels recommandés pour les échographies du deuxième et troisième trimestre, soit 20 à 25 SA et 30 à 35 SA respectivement. En effet, les mesures réalisées en dehors de ces périodes recommandées relèvent sans doute pour la plupart de situations particulières associées à des risques augmentés de troubles de la croissance : contrôle échographique de la dynamique de croissance, échographie morphologique de référence, suivi de grossesse irrégulier dans le cadre d'une précarité et d'un isolement. La sur-représentation de ces situations en dehors des âges gestationnels recommandés pourrait entraîner un biais de sélection, c'est pourquoi nous avons fait le choix de les exclure. Ceci permet par ailleurs de nous informer sur l'utilisation des courbes dans les conditions réelles du dépistage.

C. Variables d'intérêt

Les paragraphes suivants ont pour objectif de décrire les variables utilisées au cours de cette thèse issues des différentes sources de données, et d'expliquer le choix des définitions employées.

- Mesures de croissance

Comme évoqué plus tôt, les biométries de croissance mesurées aux échographies du deuxième et troisième trimestre sont principalement le périmètre céphalique, le périmètre abdominal et la

longueur fémorale. Le périmètre céphalique n'était malheureusement pas disponible dans nos sources de données et ne sera donc pas plus détaillé ici. Selon les recommandations de bonnes pratiques du Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF), le périmètre abdominal doit être mesuré sur un plan transverse circulaire de l'abdomen fœtal juste au-dessus de l'insertion cordonale, et la longueur fémorale doit être mesurée sur un plan montrant l'ensemble de la diaphyse fémorale (Créquat et al., 2000). Les deux mesures sont reportées en millimètres.

Les biométries apportent un premier niveau de renseignement sur la trophicité fœtale, mais elles permettent également de calculer une EPF exprimée en grammes. Plusieurs formules existent et peuvent inclure deux ou trois des paramètres biométriques. Le CFEF recommande d'utiliser la formule de Hadlock basée sur les trois paramètres (périmètre céphalique, périmètre abdominal et longueur fémorale) (Hadlock FP et al., 1985), mais il existe également une formule de Hadlock basée uniquement sur le périmètre abdominal et la longueur fémorale qui a montré des performances équivalentes (Hadlock FP et al., 1984; Hammami et al., 2018). Dans la cohorte ELFE, la valeur de l'estimation de poids fœtal obtenue à l'échographie n'ayant pas été recueillie, nous avons utilisé cette deuxième formule qui ne dépend pas du périmètre céphalique pour la calculer. A l'inverse, dans l'ENP 2016, nous n'avions que l'estimation de poids fœtal calculée par l'échographiste sans information sur la formule utilisée.

La dernière mesure de croissance utilisée pour cette thèse était le poids de naissance, mesuré dans les heures qui suivent l'accouchement à l'aide d'une balance et exprimé en grammes.

Toutes ces mesures de croissance ont été interprétées en fonction de l'âge gestationnel grâce à des courbes de croissance décrites plus bas dans le texte.

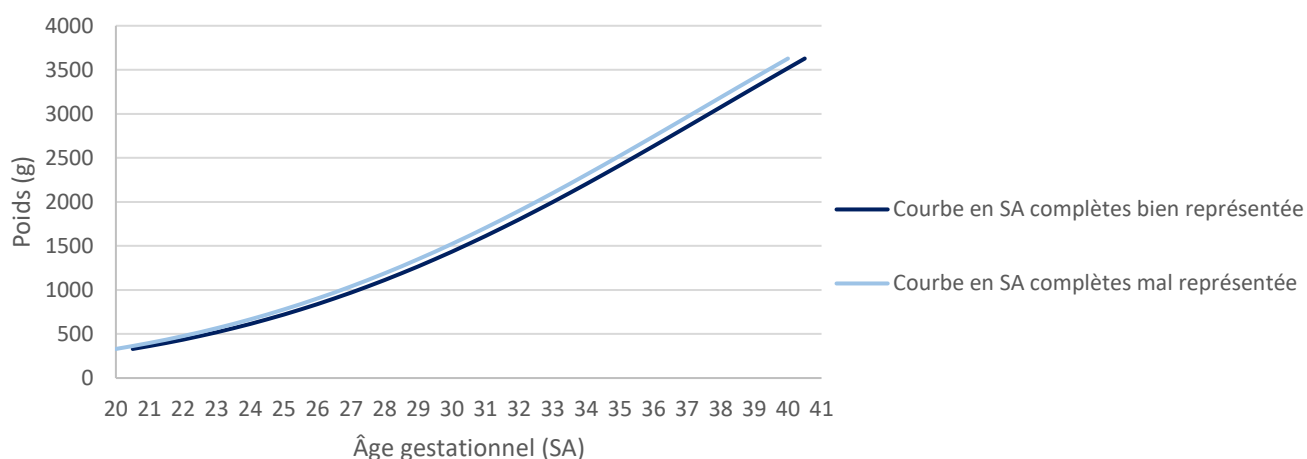
- Âge gestationnel

L'âge gestationnel, que ce soit à l'échographie ou à la naissance, est calculé à partir de la date de début de grossesse. En France, cette dernière est déterminée à l'échographie de datation à partir

de la mesure de la longueur crânio-caudale et de la formule de Robinson (Robinson & Fleming, 1975). C'est également la méthode employée par la majorité des pays européens, même si certains se basent d'abord sur le calcul à partir de la date des dernières règles avant de le confirmer par échographie, c'est le cas de la Finlande.

L'âge gestationnel peut être exprimé en semaines d'âge gestationnel complètes (ou révolues), c'est-à-dire que le nombre de jours est tronqué. Ainsi, un âge gestationnel de 32 SA inclus tous les enfants nés entre 32 SA et 0 jours et 32 SA et 6 jours. Il peut aussi être exprimé en semaines d'âge gestationnel exactes, c'est-à-dire que le nombre de jours est exprimé en décimal. Ainsi, un âge gestationnel de 32 SA inclus uniquement les enfants nés à 32 SA et 0 jours. De même, on écrira un âge gestationnel de 32 SA et 6 jours de la manière suivante : 32,86. Cette distinction entre semaines complètes et semaines exactes est fondamentale, notamment pour la représentation graphique et la comparaison de plusieurs courbes. Pour une courbe de croissance construite à partir de semaines complètes sa valeur à 32 SA représente la moyenne des valeurs entre 32 SA et 0 jours et 32 SA et 6 jours et correspond donc à 32,5 SA exactes. Il est important de garder cette distinction à l'esprit sous peine d'induire un décalage graphique artificiel de la courbe et de générer des erreurs d'interprétation (Figure 6). Dans l'ensemble de nos sources de données l'âge gestationnel était disponible sous les deux formes et nous avons donc jonglé entre semaines exactes et semaines complètes en fonction des courbes utilisées.

Figure 6: Représentation graphique d'une courbe construite à partir de SA complètes



- Caractéristiques individuelles autres

Pour décrire nos échantillons et ajuster nos analyses nous avons utilisé différentes caractéristiques individuelles de l'enfant, de la mère et de la grossesse.

Les caractéristiques relatives à l'enfant utilisées dans nos analyses incluaient principalement le sexe (fille, garçon), et le diagnostic de malformation congénitale (variable dichotomique).

Pour décrire les mères, les principales caractéristiques que nous avons utilisées étaient l'âge (en années), la taille (en centimètres), le poids avant la grossesse (en kilogrammes), l'indice de masse corporelle (en kilogrammes par mètre carré), le niveau d'étude (en deux catégories : études supérieures ou non ; ou en quatre catégories : primaire, collège, lycée, études supérieures), la parité (en deux catégories : primipare ou non ; ou en cinq catégories : 0, 1, 2, 3, 4 et plus), et le statut tabagique au troisième trimestre de grossesse (variable dichotomique).

Enfin, les caractéristiques de grossesse nous intéressant étaient l'utilisation de traitements pour la fertilité (variable dichotomique), l'existence de troubles hypertensifs chroniques ou gestationnels (variable dichotomique), et l'existence d'un diabète préexistant ou gestationnel (variable dichotomique).

- Mortalité

La mortalité fœtale, ou mortalité in utéro, est définie comme le décès du fœtus au cours de la grossesse, avant la naissance. Elle se distingue de la fausse couche précoce qui survient plus tôt, en début de grossesse, et qui n'est donc pas enregistrée à l'état civil. L'enregistrement de la mort fœtale ne se fait qu'au-delà d'une certaine limite d'âge gestationnel mais celle-ci fluctue en fonction des pays, de 22 à 24 voire 28 SA, ce qui est potentiellement responsable d'importantes variations des taux d'un pays à l'autre (Smith et al., 2018). Elle se différencie également de l'Interruption Médicale de Grossesse (IMG) qui est pratiquée pour des raisons médicales lorsque la santé de la mère ou de l'enfant à naître est critique. Toutefois, la distinction entre mort fœtale et IMG n'est pas systématique dans toutes les sources de données internationales, c'est le cas notamment en Belgique, à Chypres ou au Luxembourg avant 2014. Les critères de sélection utilisés dans notre étude permettent toutefois de nous affranchir de ces deux problématiques qui concernent des âges gestationnels précoces non étudiés dans cette partie de nos travaux.

La mortalité néonatale est définie comme un décès avant 28 jours de vie suite à une naissance vivante. Cette définition est parfaitement harmonisée en Europe.

La mortalité périnatale étendue est un critère composite que nous avons créé et qui est défini comme la survenue d'un décès fœtal ou néonatal.

Les calculs des taux de mortalité dépendent également de ces définitions. Ainsi, les nombres de morts fœtales et de morts périnatales étendues doivent être rapportés au nombre de naissances total, tandis que le nombre de morts néonatales doit être rapporté au nombre de naissances vivantes.

D. Sélection et application des courbes de croissance

Les courbes que nous avons utilisées pour interpréter les mesures de croissances de nos analyses ont été sélectionnées après une revue de la littérature des courbes recommandées par les sociétés savantes, des courbes utilisées dans la littérature scientifique pour étudier les troubles de la croissance, et des courbes récemment publiées en France, en Finlande et à l'international. Au total, 11 courbes ont été retenues à travers les différents volets de cette thèse : les courbes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)(Kiserud et al., 2017), Intergrowth intra-utérine (Stirnemann et al., 2020) et poids de naissance (Villar, Ismail, et al., 2014), Fenton (Fenton & Kim, 2013), Sankilampi (Sankilampi et al., 2013), Salomon (Salomon et al., 2007), CFEF (Massoud et al., 2016), Hadlock (Hadlock FP et al., 1991), Marsál (Marsál et al., 1996), Mikolajczyk (Mikolajczyk et al., 2011), et GROW (Gardosi J et al., 1995). Les caractéristiques des courbes ont précédemment été résumées dans le Tableau 1.

Il existe deux versions de la courbe Intergrowth intra-utérine dans la littérature, la première (IG1) a été construite à partir d'EPF calculées grâce à une formule mise au point par Intergrowth à partir du périmètre crânien et du périmètre abdominal (Papageorgiou et al., 2014; Stirnemann et al., 2017). Par la suite, il a été montré que les performances de la formule de Hadlock à trois paramètres étaient meilleures pour estimer le poids fœtal (Monier et al., 2018), c'est pourquoi une nouvelle courbe intra-utérine Intergrowth (IG2) a vu le jour, construite à partir d'EPF calculées grâce à cette formule (Stirnemann et al., 2020).

Pour la courbe Intergrowth poids de naissance, celle-ci a initialement été conçue pour couvrir les âges gestationnels de 33 à 42 SA (Villar, Ismail, et al., 2014). Dans une lettre à l'éditeur, les auteurs ont ensuite complété ces courbes avec un second modèle applicable aux naissances très prématurées avant 32 SA (Villar et al., 2016). Il est toutefois difficile de créer des courbes prescriptives à ces âges gestationnels car la grande majorité de ces naissances sont issues de grossesses présentant des facteurs de risque de troubles de la croissance. Les auteurs ont donc

fait le choix de réaliser des courbes de référence en réincluant des enfants nés de grossesses à risque (sauf en cas de tabagisme et d'obésité). Le reste de la méthode est la même que pour les courbes Intergrowth de poids de naissance de plus de 33 SA.

Pour appliquer les différentes courbes aux mesures de croissance de nos analyses nous nous sommes basés sur les informations issues des articles princeps de construction des courbes. Ces informations pouvaient prendre la forme de formules mathématiques permettant de transformer le poids de naissance, l'EPF ou les biométries, en percentiles, ou la forme de tableaux de valeurs seuils pour chaque percentile d'intérêt nous permettant de classer directement chaque fœtus ou nouveau-né en catégories (PAG, AAG ou GAG par exemple). Pour les courbes modélisées (nationales ou individuelles) étudiées au cours de cette thèse nous avons généré nos propres courbes à partir de nos données et en suivant les méthodes décrites dans les articles princeps et détaillées dans le Chapitre I (Gardosi J et al., 1995; Mikolajczyk et al., 2011). L'ensemble des informations nécessaires à l'application de ces courbes sont résumées en Annexe 1.

E. Méthodologies statistiques

Une grande partie de ce travail de thèse est descriptif et a principalement consisté à calculer la proportion de fœtus ou de nouveau-nés avec des mesures de croissance situées au-dessous ou au-dessus des seuils de courbes utilisées pour le dépistage des anomalies de croissance au sein de différentes populations.

Un des grands challenges de ce travail descriptif était la représentativité de nos échantillons par rapport à notre population d'intérêt. Dans nos travaux basés sur des données échographiques, nous avons été confrontés au risque de biais de sélection lié au nombre important de données échographiques manquantes. En effet, une grande partie des échographies de grossesse sont actuellement réalisées en ville et leurs résultats ne sont pas retranscrits dans les dossiers médicaux hospitaliers de façon systématique. Pour évaluer le risque de biais et le sens que celui-

ci pourrait prendre, nous avons tout d'abord comparé les caractéristiques des enfants inclus dans notre étude et celles des enfants exclus pour cause de données échographiques manquantes par un test du Chi2 pour les variables catégorielles et un test de Student pour les variables continues. Dans un deuxième temps nous avons réalisé une imputation multiple des données manquantes par équations chaînées. Cette méthode est utilisée pour gérer les données manquantes lorsqu'elles sont nombreuses et qu'on peut faire l'hypothèse qu'elles sont manquantes au hasard, c'est-à-dire qu'après prise en compte des caractéristiques observées il n'y a pas d'association entre leur valeur réelle et la probabilité d'être manquante. A partir de la distribution observée, l'imputation multiple permet d'estimer pour chaque individu les valeurs manquantes en fonction des caractéristiques disponibles (White et al., 2011). Cette étape est répétée un certain nombre de fois, chaque nouveau jeu de données est analysé séparément, et les résultats sont combinés en une estimation finale qui peut être comparée à celle obtenue par l'analyse en cas complets. Nous avons fixé le nombre d'imputations à 100 puisqu'il a été montré dans la littérature que ce serait un nombre suffisant pour garantir l'efficacité de cette méthode quelle que soit la proportion de données manquantes au départ (Graham et al., 2007). Les analyses principales étaient donc réalisées en cas complets, puis une analyse de sensibilité après imputation des données manquantes venait compléter les résultats.

Pour la partie analytique de ce travail, nous avons utilisé différents types de modèles linéaires généralisés ou GLM (generalized linear models). Ces modèles permettent d'étudier l'association entre une variable dépendante qui suit une loi donnée et une combinaison linéaire de variables explicatives. Pour modéliser la relation entre les mesures de poids (EPF aux deuxième et troisième trimestres et poids de naissance) et les caractéristiques physiologiques impactant la croissance et utilisées pour la customisation des courbes (sexe fœtal, taille maternelle, poids maternel avant la grossesse et parité), nous avons utilisé la régression linéaire multiple. La régression linéaire multiple est un modèle GLM caractérisé par une variable dépendante (mesures de poids) qui suit une loi Normale de moyenne μ et de variance σ , où μ est une combinaison linéaire des variables

explicatives (caractéristiques foeto-maternelles). Pour étudier la relation entre le risque de mortalité (foetale, néonatale et périnatale étendue) et le statut PAG/AAG/GAG en fonction de différentes courbes, nous avons utilisé la régression logistique. Ce modèle GLM est caractérisé par une variable réponse (mortalité oui/non) qui suit une loi Binomiale de paramètres (n, p) où n est l'effectif de l'échantillon et p est la probabilité que l'évènement survienne et est exprimée comme une fonction d'une combinaison linéaire des variables explicatives (statut PAG/AAG/GAG). Cette méthode nous a permis de calculer des odds ratios (OR) ainsi que leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

L'utilisation de données multi-pays requiert également des méthodologies spécifiques. En effet, l'estimation de mesures d'association par des méthodes telles que la régression logistique repose sur l'hypothèse de l'indépendance des observations de l'échantillon. Cette hypothèse n'est pas vérifiée lorsque des clusters peuvent être identifiés au sein desquels les individus se ressemblent d'avantage du fait d'un environnement commun. C'est le cas des pays du réseau Euro-Peristat qui se différencient par leurs politiques de santé, leurs recommandations des sociétés savantes locales, et les caractéristiques de population. On peut donc s'attendre à des différences plus marquées entre les pays, mais également une ressemblance plus forte entre les individus d'un même pays. Afin d'estimer correctement la variance, il était indispensable de prendre en compte cette corrélation intra-pays grâce à l'utilisation de modèles multiniveaux ou GLMM (generalized linear mixed models). Ces modèles sont une extension des GLM précédemment décrits, et prévoient des effets et des intercepts aléatoires en fonction des clusters (ici, nos différents pays) en plus de l'effet fixe des variables explicatives sur la variable dépendante. Ils permettent ainsi de mesurer la variabilité inter-cluster et également intra-cluster, propriété que nous n'avons pas utilisée dans nos analyses qui visaient principalement à mesurer l'association entre mortalité et statut PAG/AAG/GAG en prenant en compte cette hiérarchisation particulière de nos données.

F. Résumé des méthodes

L'ensemble des éléments de méthode des quatre articles qui composent cette thèse est résumé dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Résumé des méthodes pour chaque article composant la thèse

	Partie 1	Partie 2	Partie 3	Partie 4
	World Health Organization growth charts applied in a French birth cohort. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022	Identification of small-for-gestational-age preterm infants using eight growth charts in the Finnish Medical Birth Registry. Acta Paediatr. 2022	International versus national growth charts for identifying small and large for gestational age newborns: a population-based study in 15 European countries. Lancet Reg Health Eur. 2021	Testing the assumptions of customized intrauterine growth charts using national birth studies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022
Source de données	Etude Longitudinale Française durant l'Enfance (ELFE)	Registres de naissances finlandais	Enquête sur la croissance du réseau Euro-Peristat	Etude Longitudinale Française durant l'Enfance (ELFE) Enquête Nationale Périnatale 2016 (ENP)
Population d'étude	- Singletons - Naissances vivantes - Age gestationnel à la naissance d'au moins 33 SA - Echographies réalisées aux âges gestationnels recommandés - Informations disponibles pour l'âge gestationnel à l'échographie et l'estimation de poids fœtal à chaque échographie renseignée dans chaque étude	- Singletons - Naissances vivantes - Age gestationnel à la naissance d'au moins 24 SA et de moins de 37 SA - Informations disponibles pour le poids de naissance et l'âge gestationnel à la naissance - Informations sur le poids de naissance et l'âge gestationnel à la naissance non discordantes	- Singletons - Naissances vivantes ou mort-nés (non issues d'une interruption de grossesse) - Age gestationnel à la naissance d'au moins 33 SA et de moins de 42 SA - Informations disponibles pour le sexe, le poids de naissance et l'âge gestationnel à la naissance	- Singletons - Naissances vivantes - Age gestationnel à la naissance d'au moins 37 SA - Sans anomalie congénitale - Informations disponibles pour les variables de customisation - Echographies réalisées aux âges gestationnels recommandés - Informations disponibles pour l'âge gestationnel à la naissance et le poids de naissance - Informations disponibles pour l'âge gestationnel à l'échographie et l'estimation de poids fœtal à chaque échographie renseignée dans chaque étude
Effectifs	7 747	26 891	1 475 457	ELFE = 6 920 ENP = 8 969

	Partie 1	Partie 2	Partie 3	Partie 4
Critères de jugement	- Périmètre abdominal - Longueur fémorale - Estimation de poids fœtal En fonction de l'âge gestationnel aux échographies du 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestres	- Poids de naissance En fonction de l'âge gestationnel à la naissance	- Mort fœtale - Mort néonatale - Mort périnatale (mort fœtale ou néonatale)	- Estimation de poids fœtal aux échographies du 2^{ème} et 3^{ème} trimestres - Poids de naissance En fonction de l'âge gestationnel à l'échographie et à la naissance respectivement
Autres variables d'analyse	Variables d'imputation : - âge maternel - indice de masse corporelle avant la grossesse - niveau d'études maternel - antécédent de traitement pour la fertilité - contexte hypertensif maternel - contexte de diabète maternel - statut tabagique - parité - âge gestationnel à l'accouchement - poids de naissance - sexe - anomalie congénitale	Variables utilisées pour la customisation : - sexe - taille maternelle - poids maternel avant la grossesse - parité - statut tabagique	Variables d'exposition : - poids de naissance - âge gestationnel à la naissance Variable d'ajustement : - sexe	Variables de calcul de l'estimation de poids fœtal : - périmètre abdominal - longueur fémorale Variables utilisées pour la customisation : - sexe - taille maternelle - poids maternel avant la grossesse - parité - statut tabagique Autres variables utilisées pour l'imputation et pour décrire l'échantillon : - âge maternel - niveau d'éducation maternel
Courbes de croissance d'intérêt	- OMS - Intergrowth intra-utérine - Hadlock - Salomon - CFEF	- Fenton - Intergrowth intra-utérine - Sankilampi - Intergrowth poids de naissance - OMS - Hadlock - Marsál - Gardosi (customisées)	- Intergrowth poids de naissance - Mikolajczyk	- Gardosi (customisées)

CHAPITRE III - RESULTATS

Nous présenterons dans ce chapitre les résultats issus des quatre études réalisées dans le cadre de cette thèse. Les quatre parties, correspondant chacune à une publication, seront introduites par un bref résumé précédant l'article. Les contenus supplémentaires associés aux parties 1, 3 et 4 ne figurant pas dans le texte principal de la publication sont respectivement accessibles en annexes 2, 3 et 4.

Partie 1 : Choix d'une courbe pour décrire la distribution de la croissance fœtale en population générale française.

Alice Hocquette, Jennifer Zeitlin, Barbara Heude, Anne Ego, Marie-Aline Charles, Isabelle Monier. World Health Organization growth charts applied in a French birth cohort. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2022

Il existe de nombreuses courbes intra-utérines pour évaluer la croissance fœtale en se basant sur les biométries mesurées à l'échographie et l'EPF. En France, ce sont les courbes descriptives de Salomon et du CFEF qui sont le plus souvent utilisées mais ces courbes présentent des limites. La courbe prescriptive de l'OMS, plus récente, a été élaborée à partir de données provenant de 10 pays, dont la France, et n'a pourtant jamais été évaluée sur des données françaises.

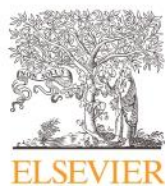
L'objectif de cette étude est d'évaluer l'applicabilité des courbes intra-utérines de l'OMS pour le périmètre abdominal, la longueur fémorale et l'EPF aux échographies du deuxième et troisième trimestre dans une cohorte de naissances françaises, et de les comparer aux autres courbes communément utilisées en France.

A partir de la cohorte ELFE de naissances vivantes après 33 SA en France en 2011, nous avons sélectionné 7747 grossesses uniques avec des données échographiques aux âges gestationnels recommandés du deuxième et troisième trimestres (20-25 SA et 30-35 SA). Pour chaque trimestre, nous avons calculé la proportion de fœtus avec un périmètre abdominal, une longueur fémorale et une EPF inférieurs au 3^{ème} et au 10^{ème} percentile et supérieurs au 90^{ème} et au 97^{ème} percentile selon les courbes OMS, Intergrowth, Hadlock, Salomon et CFEF. Ces analyses ont été répétées dans un sous-échantillon de 4427 naissances à bas risque.

Dans l'échantillon total, les courbes OMS identifiaient 2,0% et 8,2% de fœtus avec un périmètre abdominal inférieur au 3^{ème} et au 10^{ème} percentile au deuxième trimestre et 2,1% et 8,2% au troisième trimestre. Pour la longueur fémorale, ces valeurs étaient de 2,9% et 9,9% pour le second trimestre et 1,8% et 8,2% au troisième trimestre. Pour l'EPF, ces proportions étaient de 1,4% et 4,7% pour le second trimestre et 2,1% et 9,4% pour le troisième trimestre. Les autres courbes montraient globalement des proportions plus éloignées de celles attendues par rapport aux courbes OMS. Les courbes du CFEF présentaient toutefois des distributions pour l'EPF proches des 3 et 10% attendus au deuxième et troisième trimestre. Il en est de même pour la courbe de l'EPF d'Hadlock au troisième trimestre uniquement. Pour toutes les mesures, la courbe Intergrowth présentait des proportions faibles de fœtus avec des biométries et une EPF inférieurs au 3^{ème} et au 10^{ème} percentile et des proportions élevées supérieures au 90^{ème} et au 97^{ème} percentile. L'analyse restreinte aux grossesses à bas risque montrait des proportions légèrement plus faibles pour toutes les courbes et tous les paramètres par rapport à l'analyse sur l'échantillon total. La différence ne dépassait pas 0.8% sauf pour la courbe de la longueur fémorale de Hadlock au troisième trimestre.

Comparées aux autres courbes, celles de l'OMS présentaient les distributions les plus concordantes pour l'ensemble des paramètres, et semblent appropriées pour la description des biométries fœtales françaises et de l'EPF. Le choix de la courbe intra-utérine a un impact sur la

proportion de fœtus identifiés avec des biométries et une EPF aux extrêmes et définis comme petits ou gros pour l'âge gestationnel. Ces résultats soulignent l'importance du choix prudent de la courbe à utiliser pour évaluer la croissance intra-utérine et l'impact que ce choix peut avoir sur notre appréciation des troubles de la croissance intra-utérine en population générale.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Gynecology Obstetrics
and Human Reproductionjournal homepage: www.elsevier.com

Original Article

World Health Organization fetal growth charts applied in a French birth cohort

Alice Hocquette^{a,*}, Jennifer Zeitlin^a, Barbara Heude^b, Anne Ego^{c,d}, Marie-Aline Charles^e,
Isabelle Monier^{a,f}^a CRESS, Obstetrical Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team, EPOpé, INSERM, INRAE, Université de Paris, 75004, Paris, France^b Research Team on the Early Life Origins of Health (EAROH), Centre for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), INSERM, Université de Paris, Villejuif F-94807, France^c CNRS, Public Health Department CHU Grenoble Alpes, Grenoble INP*, TIMC-IMAG, Univ. Grenoble Alpes, 38000, Grenoble, France^d INSERM CIC U1406, Grenoble, France^e Ined, Inserm, Joint Unit Elfe, Paris F-75020, France^f Departments of Obstetrics and Gynaecology, Antoine Bécélère Hospital, AP-HP, Paris Saclay University, Clamart, France

ARTICLE INFO

Article History:

Received 7 September 2021

Revised 17 December 2021

Accepted 30 December 2021

Available online 5 January 2022

Keywords:

Fetal growth

Ultrasound biometric measurements

Charts

Small-for-gestational-age

Large-for-gestational-age

ABSTRACT

Objective: To evaluate the applicability of World Health Organization (WHO) fetal growth charts for abdominal circumference (AC), femur length (FL) and estimated fetal weight (EFW) at the second and third trimester ultrasounds in a French birth cohort.**Materials and methods:** Using the ELFE cohort of live births after 33 weeks' gestation in France in 2011, we selected 7747 singletons with fetal biometric measurements at the second (20–25 weeks) and third (30–35 weeks) trimester routine ultrasounds. We calculated proportions of fetuses <3rd and <10th percentiles and >90th and >97th percentiles for AC, FL and EFW using WHO charts and two international (Intergrowth and Hadlock) and two national (Salomon and CFEF) charts. Analyses were also carried out in a subsample of 4427 low-risk births.**Results:** WHO charts classified 2.3% and 8–10% of fetuses <3rd and <10th percentiles respectively, for AC and FL in the second and third trimesters and EFW in the third trimester. Similarly, about 3 and 10% of fetuses had AC, FL and EFW >97th and >90th percentile in both trimesters. Hadlock and CFEF charts also provided a good fit for third-trimester EFW <10th percentile. For most measures, Intergrowth yielded low proportions <3rd and <10th percentile, and high proportions >90th and >97th percentiles. Proportions were slightly lower for low-risk pregnancies.**Conclusion:** WHO charts provided a good description of the distribution of French fetal biometric measures. Further research is needed to assess the impact of using WHO charts on obstetrical management and perinatal outcomes.

© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Screening for fetal growth anomalies mainly relies on ultrasound measurements, including abdominal circumference (AC), femur length (FL) and head circumference (HC) which are used to calculate an estimated fetal weight (EFW) [1–3]. These parameters are evaluated using fetal growth charts to identify small and large for

gestational age (SGA or LGA) fetuses commonly defined as having an EFW or an AC below the 10th and over the 90th percentile, respectively [3–5]. There is a broad consensus on these thresholds for routine screening [2–4,6], as well as on the importance of using other clinical parameters, such as growth velocity and Doppler results to differentiate between fetuses with restricted growth and those who are physiologically small [3,5,7]. However, there are divergent opinions about the choice of an appropriate intrauterine growth chart [3,4,6]. Many biometric and EFW charts exist, based on different populations and methodological approaches [8]. One main difference between charts is whether they are descriptive (also called references), meaning that they are constructed using unselected populations to describe growth in the whole population or prescriptive (also called standards) which are developed on low-risk populations to reflect normal growth [8–10].

Funding: The Elfe cohort study was supported by the; National Research Agency Investment for the Future programmes (ANR-11-EQPX-0038 and ANR-19-COHO-0001); French National Institute for Research in Public Health (IRESP TGIR 2009–01 program); Ministry of Higher Education and Research; Ministry of Environment; Ministry of Health; French Agency for Public Health; Ministry of Culture; and National Family Allowance Fund. Alice HOCQUETTE was supported by a PhD grant from EHESP.

* Corresponding author.

E-mail address: alice.hocquette@inserm.fr (A. Hocquette).<https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102308>

2468-7847/© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

In France, descriptive charts proposed by Salomon et al. have been recommended for assessment of biometric measurements [3] and the French College of Fetal Sonography (CFEF) also produced EFW charts which are widely used [7]. However, these charts have several limitations [11,12]. Both were constructed from data collected as part of clinical care, and few measures are available outside of the gestational windows recommended for routine ultrasounds (20 to 25 weeks in the second trimester and 30 to 35 weeks in the third trimester) [13]. Measures outside these ranges are unrepresentative of the overall population because they are often follow-up ultrasounds to check on poor growth or other complications.

International prescriptive charts have recently been proposed by the Intergrowth project and the World Health Organization (WHO) [14–16]. Several studies, including in France, have found that the Intergrowth charts yield low proportions of fetuses with measures under the 10th percentile and high proportions with measures over the 90th percentile [9,17–19]. In contrast, fewer studies have evaluated the WHO charts. A recent French study has shown that WHO EFW charts at third trimester ultrasound had good performance for the detection of SGA and LGA births [19]. However, data are lacking on the performance of WHO biometric charts and EFW charts at different time periods during the pregnancy. Therefore, the aim of this study was to assess the applicability of the WHO growth charts to routine ultrasound measures at the second and third trimester in a population of French births.

Materials and methods

Study design and population

Data came from the ELFE birth cohort, an observational population-based study in 349 maternity units randomly selected from the 544 in metropolitan France [20]. The population was constituted of singleton or twin live births after 33 weeks' gestation occurring during 25 days in 2011. Other inclusion criteria were: mothers aged 18 years and over, parents who understood French, English, Arabic or Turkish and parents who lived and planned to stay in France for at least three years and gave written informed consent ($N = 18,329$).

Data were collected by trained midwives from medical records on prenatal care, including ultrasound measures, pregnancy complications and delivery outcomes, while maternal sociodemographic characteristics were obtained from interviews with mothers after delivery. Ultrasound data collected in the ELFE study were from the routine second and third trimester ultrasounds, which are recommended for all pregnancies between 20 and 25 weeks and 30 and 35 weeks of gestation, respectively [13]. Data included gestational age at ultrasound in weeks and days, FL, biparietal diameter, transverse abdominal diameter and, only if the later was not available, the AC. HC and EFW calculated by the sonographers were not collected in the study. French recommendations state that AC should be measured on a transverse circular plane of the fetal abdomen, just above the level of the cord insertion and FL is measured on a plane showing the entire femoral diaphysis [21]. In France, pregnancy dating is determined using crown-rump length at early ultrasound and Robinson's formula [22].

Outcomes and covariates

Our main outcomes were FL, AC and EFW calculated using Hadlock's two parameter formula based on AC and FL [1]. We did not use data on biparietal diameter since it is rarely used for growth monitoring and because French recommendations on caliper positioning for its measurement differs from the methodology used in the WHO and Intergrowth charts [9,14,15]. We retained information on the AC only, since transverse abdominal diameter is no longer recommended for

use in clinical practice [13] and there is no validated conversion formula between the two.

Maternal, pregnancy and newborn characteristics included in this analysis were those known to be associated with intrauterine growth: maternal age, parity, pre-pregnancy body mass index (BMI), smoking status, educational level, fertility treatment, pre-existing hypertensive disorders, pre-existing diabetes, occurrence of hypertensive disorders or diabetes during the pregnancy, fetal sex, gestational age and weight at birth and the presence of a congenital anomaly.

Study population

The study population was defined as liveborn singleton fetuses with information available on ultrasound measures at both the second and third trimester routine ultrasounds performed in the gestational age ranges recommended in France (Fig. 1). We excluded multiple births ($n = 574$) because of their specific growth patterns. We also excluded births with an ultrasound outside the gestational age ranges recommended in France for at least one ultrasound ($n = 1118$) because we aimed to include screening ultrasounds only and not follow-up visits to monitor growth.

We also sought to select fetuses with all data at both time points as the aim was to compare between measures and trimesters. Fetuses were excluded when all ultrasound information was missing for one or both of the routine ultrasounds ($n = 4637$) which can occur when the results from ultrasounds are not retranscribed in records at the maternity hospital or if women did not have one of the two ultrasounds. This latter occurrence is uncommon, however, as 99% of women have at least three ultrasounds during pregnancy [23]. Finally, fetuses were excluded when transverse abdominal diameter had been collected without AC ($n = 3819$), and when gestational age at the ultrasound or one ultrasound measure (FL or AC but transverse abdominal diameter not collected either) was missing ($n = 434$).

Fetal growth charts

Biometric measurements and EFW were translated into percentiles according to the WHO chart [15] and the following intrauterine growth charts: Intergrowth [14,16], Hadlock et al. [24,25], Salomon et al. [12,26] and CFEF (EFW only) [11]. These charts were selected to allow comparison of the WHO charts with recently constructed or commonly used international (Intergrowth and Hadlock) and French national (Salomon, CFEF) charts. The WHO and Intergrowth charts are international prescriptive standards built from samples of low-risk singleton pregnancies both published in 2017 [14–16]. Fetal biometric (1984) and EFW (1991) charts for Hadlock are reference charts based on two samples of 392 and 361 singletons from mothers with no history of diabetes and hypertension in one single center in the US [24,25]. Salomon's charts are fetal biometric and EFW references from 19,647 and 18,959 routine ultrasounds respectively in two samples of unselected pregnancies published in 2006 and 2007 [12,26]. Finally, the CFEF's EFW chart was based on 33,143 routine ultrasounds in a sample of unselected pregnancies in seven French towns and was published in 2014 [11].

Published equations were used for calculating percentiles using weeks and days. The WHO equations have not been published and were obtained from the investigators. For the Intergrowth EFW chart, we used the second version of their chart (labelled IG2 in our analysis) which uses Hadlock's formula as it has been shown to be more accurate [27,28]. The 10th and 90th percentiles of the charts used in the study are provided in [Supplementary Fig. 1a–c](#).

Our analysis did not include customized charts [29] as our aim was to assess the calibration of growth charts applied to the whole population and not to test the benefits of customization, which would require different methodological approaches.

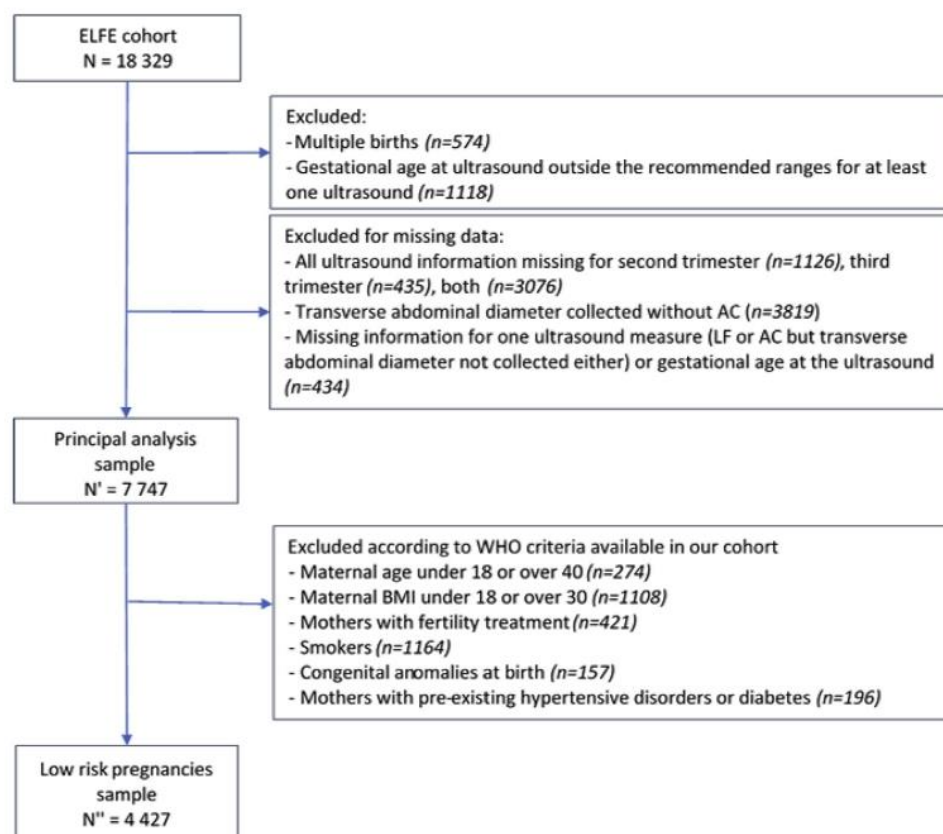


Fig. 1. Study flow chart.

Analysis strategy

We first described the maternal, pregnancy and newborn characteristics of the study population and compared characteristics of newborns included in our study with those excluded because of missing ultrasound information using Chi-square or Student's *t*-test accordingly. We then calculated the proportions of second and third trimester AC, FL and EFW under the 3rd and the 10th, and over the 90th and the 97th percentiles according to each chart in the whole sample and in the sub-sample of low-risk pregnancies. Because international prescriptive charts are constructed to describe normal growth in low-risk populations, we performed all analyses in the full sample and a sub-sample of low-risk pregnancies. Low-risk pregnancies were defined using the following WHO criteria that were available: age more than 18 and less than 40 years, pre-pregnancy BMI over 18 and under 30 kg/m², without fertility treatment, non-smoker, without chronic disease and newborns without congenital anomalies.

Finally, we carried out a sensitivity analysis to assess the impact of missing cases on our results by imputing EFW, which couldn't be calculated because of missing biometric parameters, using chained equations with 100 imputed data sets [30]. Imputation models included social and clinical characteristics that could be associated with the probability of having missing data. We used EFW for the sensitivity analysis because all charts could be compared and it synthesizes the other measures. All analyses were carried out using Stata 14.0 software.

Results

The study population included 7747 singleton live births, including 4427 (57.1%) pregnancies who fulfilled criteria for the definition of low risk (Fig. 1). In the sample, 96.5% of the mothers were between 18 and 40 years old, 85.1% had a BMI between 18 and 30 kg/m²,

46.0% were primiparas, and 20.0% were smokers (Table 1). Seven percent of pregnancies occurred after use of a fertility treatment, 3.2% of pregnancies were complicated with gestational hypertension, 2.5% with pre-existing hypertension, 7.5% with gestational diabetes, and 3.3% with pre-existing diabetes. Mean gestational age at the ultrasound was 22.4 and 32.5 weeks, and mean EFW was 539 and 2008 g in the second and third trimesters, respectively. Mean gestational age at birth was 39.7 weeks and mean birthweight was 3337 g. Comparisons between the study sample and births excluded because of missing data on ultrasounds showed more pre-existing hypertensive disorders (2.5 vs 2.0, *P* = 0.035), more congenital anomalies (3.0 vs 2.4, *P* = 0.028) and a higher gestational age at birth (39.7 vs. 39.6 weeks of gestation, *P* < 0.001) in our analysis sample (Supplementary Table 1).

Proportions of births with biometric measurements and EFW under the 3rd and the 10th percentile are presented in Fig. 2a for the whole sample and for low-risk pregnancies only. In the overall sample, proportions of births with AC under the 3rd and the 10th percentile were 2.0 and 8.2% at the second trimester ultrasound and 2.1 and 8.2% at the third trimester ultrasound according to WHO charts. For FL, these values were 2.9 and 9.9% for the second trimester and 1.8 and 8.2% for the third trimester. For EFW at the second trimester ultrasound, all charts including WHO charts gave percentages under 1.6% and 6.2% for the 3rd and the 10th percentile respectively, except for CFEF charts (2.5 and 7.9%). At the third trimester ultrasound, proportions of EFW under the 3rd and 10th percentile were 2.1 and 9.4%, and 2.2 and 9.2%, according to WHO and Hadlock charts, respectively. Proportions according to the Intergrowth and IG2 charts were under 1.7 and 5.3% for each threshold, for all parameters and trimesters. Analyses for the low-risk sample produced slightly lower proportions below the 10th percentile for all charts. The largest difference of 1.6% was for FL under the 10th percentile in the third trimester according to Hadlock.

Table 1
Sample characteristics.

		Whole sample (n = 7 747) % or m (SD)	Low risk pregnancies (n = 4 427) % or m (SD)
Maternal characteristics			
Maternal age (years)	18 – 40	96.5	100.0
	> 40	3.6	–
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)	< 18	4.7	–
	18 – 30	85.1	100.0
	> 30	10.2	–
Parity	Primipara	46.0	48.1
Education level	After high school	60.6	67.4
Smoking status	smoker	20.0	–
Pregnancy and ultrasound characteristics			
Fertility treatment		6.8	–
Gestational hypertensive disorders		3.2	1.9
Pre-existing hypertensive disorders		2.5	–
Gestational diabetes		7.5	4.3
Pre-existing diabetes		3.3	–
Second trimester	Gestational age (weeks)	22.4 (0.9)	22.4 (0.9)
	AC (mm)	179.0 (13.2)	178.7 (12.9)
	FL (mm)	39.0 (3.1)	38.9 (3.1)
	EFW (g)	538.9 (100.3)	536.3 (96.0)
Third trimester	Gestational age (weeks)	32.5 (1.0)	32.4 (0.9)
	AC (mm)	282.7 (17.2)	282.4 (16.9)
	FL (mm)	62.2 (3.4)	62.2 (3.4)
	EFW (g)	2008.1 (301.2)	2004.9 (291.9)
Neonatal characteristics			
Sex	Male	51.7	51.3
		39.7 (1.4)	39.8 (1.3)
Birthweight (g)		3336.9 (479.4)	3373.4 (455.3)
Congenital anomaly		3.0	–

NOTE: Missing data for these variables was under 1.5%, except for gestational diabetes (3.6%).

Fig. 2b describes the proportions of births with biometric measurements and EFW over the 90th and the 97th percentile. In the whole sample, these proportions for AC were 10.2 and 3.4% according to WHO charts at the second trimester ultrasound and 8.9, 2.4, 9.6 and 3.3% according to WHO and Hadlock charts at the third trimester ultrasound, respectively. For FL, these values were 9.5 and 3.5% of fetuses according to WHO in the second trimester and 12.7 and 4.7% in the third trimester. In the second trimester of pregnancy, the proportions of fetuses with an EFW over the 90th and the 97th percentile according to WHO were higher than expected (16.3 and 5.9%), but closest to expected values in the third trimester (11.1 and 3.8%). The Intergrowth and IG2 charts consistently yielded proportions over the 90th and 97th percentiles that were more than twice as high as expected. Analyses with low-risk pregnancies yielded slightly lower proportions (less than 0.8% difference).

In sensitivity analyses, results were very similar after imputation of missing EFW (Supplementary Fig. 2a and b).

Discussion

Main results

In our sample of French births, the WHO charts provided a good fit with the distribution of intrauterine growth measures, as shown by proportions of fetuses with AC, FL or EFW below and above commonly used screening thresholds at the second and third trimester ultrasounds. Hadlock and CFEF charts also provided an adequate fit with the French population for EFW less than the 10th percentile in the third trimester. For all growth parameters, the Intergrowth charts identified low proportions of fetuses with measures under the 10th percentile and high proportions with measures over the 90th percentile. Results were similar when the charts were applied to a sub-sample of low risk pregnancies, with only slightly lower proportions of births at these extremes.

Interpretation

Compared to the other charts, WHO charts provided the best distributional fit for most parameters. One exception to the overall good fit of the WHO charts was the low proportion of fetuses with an EFW under the 10th percentile in the second trimester of pregnancy, which was also observed for the other charts. However, studies have questioned the performance of EFW at the second trimester ultrasound to evaluate fetal growth and short or long term outcomes, showing better results when using AC [31,32]. Only a few studies have evaluated the WHO charts in local populations. In France, a recent population-based study showed good fit of the WHO charts applied to EFW at third trimester ultrasound using 2016 data from the French Perinatal Survey [19]. Two other studies were conducted in the US [33] and Italy [34] and also found that WHO charts provided a good description of the distribution of biometric parameters and EFW in their population, while a Chinese study reported poorer fit, with 15.9% of EFW under the 10th percentile [35]. These studies had several limitations, including the use of samples that were not representative of the population. Our study, showing good concordance with EFW and biometric measurements at second and third trimester ultrasound in a sample of French births, adds to this limited evidence-base.

For the other charts, there was wider variation in proportions of fetuses classified under the 3rd and 10th and over the 90th and 97th percentiles for the biometric and EFW measures. Hadlock and the CFEF EFW charts were closest to recommended thresholds for SGA screening, but the CFEF yielded high proportions over the 90th percentile. Results from the Intergrowth charts of low proportions of AC, FL and EFW under the 3rd and the 10th percentile and high proportion of measures above the 90th and the 97th percentile corroborate those from other studies, including a previous study using the ELFE cohort and other French birth samples [9,19,35,36]. The Intergrowth birthweight charts, which were built following the same methodology and criteria as the Intergrowth intrauterine charts, have also

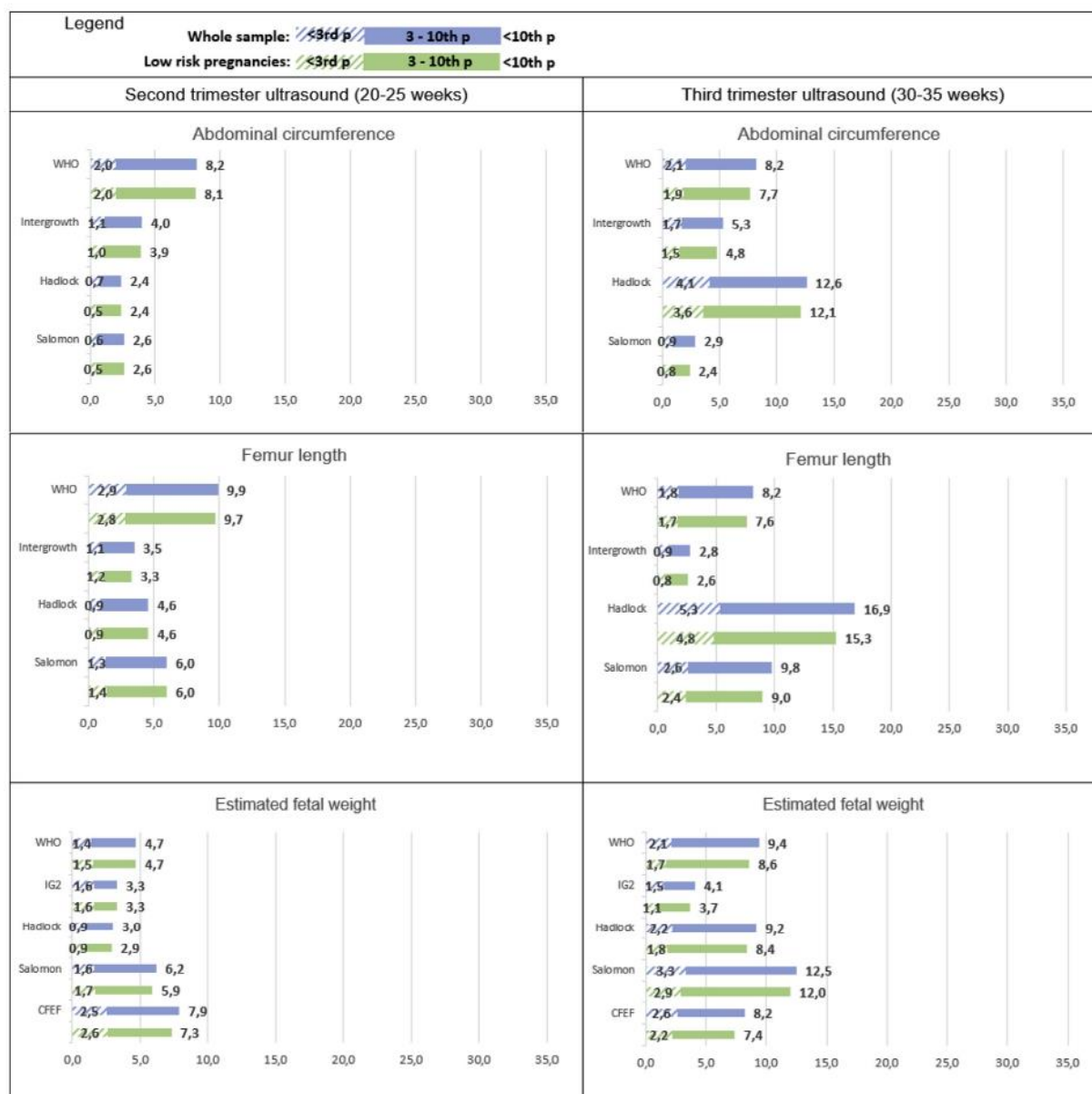


Fig. 2a. Proportions of fetuses under the 3rd and 10th percentile for AC, FL and EFW at 2nd and 3rd trimester.

been found to underestimate SGA and overestimate LGA newborns when applied to local samples in some countries [37–39].

These results showing that proportions of fetuses considered SGA or LGA varied greatly depending on the charts illustrate the potential impact that the choice of a chart can have on population intrauterine growth monitoring. Low proportions of fetuses under screening thresholds for FGR are a cause for concern if this leads to reduce ante-natal detection of FGR, which protects from risks of stillbirth and neonatal mortality and morbidity [40,41]. In contrast, over-diagnosis of LGA may lead to iatrogenic and unnecessary interventions for misclassified fetuses [42,43]. Research using prospective designs and large ultrasound databases are needed to understand the consequences of using these charts on clinical decision-making and the impact on perinatal mortality and morbidity outcomes.

Our analyses restricted to low risk pregnancies produced results that were similar to those in the whole sample, with a slight tendency towards lower proportions under the 10 and 90th percentiles. Other recent studies have also concluded that this distinction may not be

relevant in a high-income context with good perinatal outcomes [9,10]. Prescriptive standards are based on the underlying premise that growth in a very low-risk population will differ in important ways from growth in the general population, but our results do not support this hypothesis. Moreover, our results reveal marked differences between the two prescriptive standards built from strictly selected populations worldwide, which goes against the idea that normal growth would be universal. The reasons for this heterogeneity are not clear, but it may result from methodological choices. Selection criteria for low risk pregnancies were not exactly the same between Intergrowth and WHO (for instance, the former excluded pregnancy-related pathology, whereas the latter did not) [15,44]. There were also differences in the countries included in the construction samples, the Intergrowth protocol included more quality checks for the ultrasound measures and, finally, WHO used quantile regressions to model their charts while Intergrowth used the LMS method. Understanding the methodological features which led to these differences would be instructive for the construction of future charts.

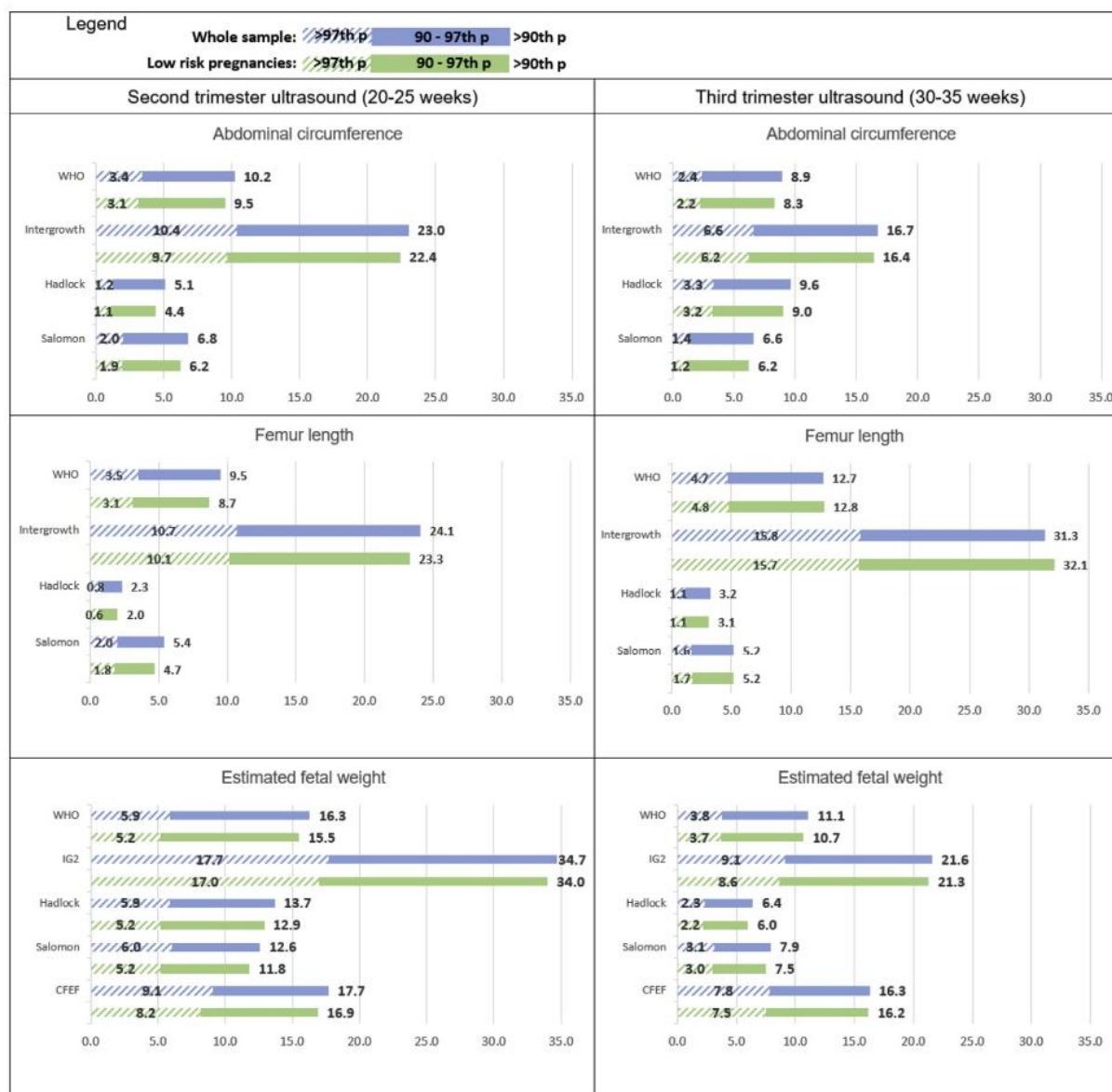


Fig. 2b. Proportions of fetuses over the 90th and 97th percentile for AC, FL and EFW at 2nd and 3rd trimester.

Strengths and limitations

The strengths of this study are the use of a large birth cohort with available biometric measurements at the second and third trimester ultrasounds, making it possible to evaluate the WHO charts at two time points during pregnancy which had not been done previously in France. Limitations of this study include restriction to gestational age ranges covered by the two routine ultrasounds, although this informs us on the real-life context in which the charts would be used. A significant proportion of births were excluded due to missing data on the ultrasounds, in part because the study protocol required AC only if transverse abdominal diameter was missing and also because ultrasound reports are not systematically transcribed in medical records at the maternity unit. However, births with missing data had broadly similar characteristics to those included in the analysis sample and results remained unchanged after multiple imputation of EFW. Data were from 2011, but the birthweight distribution has stayed fairly stable over time in France [23] and results were concordant with ultrasound studies carried out at later dates [17,19]. A final limitation is the absence of HC data and we therefore had to calculate EFW

using Hadlock's two parameter formula rather than Hadlock's three parameter formula. However, it has been shown that the formula we used is not less accurate than the one recommended [45,46]. Further, our results for EFW at third trimester closely resemble those from a French population-based study where EFW calculated by the sonographer at the ultrasound was used [19].

Conclusion

This study shows that among five charts studied, the WHO charts provided the closest and most consistent description of the percentile distribution of intrauterine growth parameters in the second and third trimester routine ultrasounds in the French population, overall and among low-risk pregnancies.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at [doi:10.1016/j.jogoh.2021.102308](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102308).

References

- [1] 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;151:333–7. doi: [10.1016/0002-9378\(85\)90298-4](#).
- [2] McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:S855–68. doi: [10.1016/j.ajog.2017.12.004](#).
- [3] Vayssi re C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French college of gynaecologists and obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;193:10–8. doi: [10.1016/j.ejogrb.2015.06.021](#).
- [4] Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) Series#52: diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:B2–17. doi: [10.1016/j.ajog.2020.05.010](#).
- [5] Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Costa F da S, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG practice guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56:298–312. doi: [10.1002/uog.22134](#).
- [6] Visser GHA, Nicholson WK, Barnea ER, Ramasauskaite D, Nassar AH, FIGO Safe Motherhood, Newborn Health Committee. FIGO position paper on reference charts for fetal growth and size at birth: which one to use? *Int J Gynaecol Obstet* 2021;152:148–51 Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. doi: [10.1002/ijgo.13500](#).
- [7] Chamagne M, Belfara F, Patte C, Vigouroux C, Renevier B. Management of fetal growth restriction in France: survey of teaching hospitals and tertiary referral centers. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2021;49(10):756–62 S2468–7189(21)00106-9. doi: [10.1016/j.gofs.2021.04.004](#).
- [8] Ananth CV, Brandt JS, Vintzileos AM. Standard vs population reference curves in obstetrics: which one should we use? *Am J Obstet Gynecol* 2019;220:293–6. doi: [10.1016/j.ajog.2019.02.060](#).
- [9] Heude B, Le Guern M, Forhan A, Scherdel P, Kadawathagedara M, Dufourg MN, et al. Are selection criteria for healthy pregnancies responsible for the gap between fetal growth in the French national Elfe birth cohort and the Inter-growth-21st fetal growth standards? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2019;33:47–56. doi: [10.1111/ppe.12526](#).
- [10] Hutcheon JA, Liauw J. Should fetal growth charts be references or standards? *Epidemiology* 2021;32:14–7 Camb Mass. doi: [10.1097/EDE.0000000000001275](#).
- [11] Massoud M, Duyme M, Fontanges M, Combourieu D, French College of Fetal Sonography (CFEF). Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French college of fetal sonography (CFEF). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016;45:80–5 (Paris). doi: [10.1016/j.jgyn.2015.01.006](#).
- [12] Salomon LJ, Duyme M, Crequat J, Brodaty G, Talmant C, Fries N, et al. French fetal biometry: reference equations and comparison with other charts. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:193–8. doi: [10.1002/uog.2733](#).
- [13] Sureau C, Henrion R. Rapport du Comité National Technique de l'Echographie de Dépistage Pr natal. 2005. [www.cfef.org/archives/lettres/DocusCTE/rapportCTE.pdf](#). Accessed December 7, 2022.
- [14] Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the Intergrowth-21st project. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:478–86. doi: [10.1002/uog.17347](#).
- [15] Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Jensen LN, et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLOS Med* 2017;14:e1002220. doi: [10.1371/journal.pmed.1002220](#).
- [16] Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the fetal growth longitudinal study of the Intergrowth-21st project. *Lancet* 2014;384:869–79 Lond Engl. doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)61490-2](#).
- [17] Stirnemann JJ, Fries N, Bessis R, Fontanges M, Mangione R, Salomon LJ. Implementing the Intergrowth-21st fetal growth standards in France: a "flash study" of the college Français d'echographie foetale (CFEF). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:487–92 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. doi: [10.1002/uog.17223](#).
- [18] Zeitlin J, Vayssi re C, Ego A, Goffinet F. More validation is needed before widespread adoption of Intergrowth-21st fetal growth reference standards in France. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:547–8 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. doi: [10.1002/uog.17423](#).
- [19] Monier I, Ego A, Benachi A, Hocquette A, Blondel B, Goffinet F, et al. Comparison of the performance of estimated fetal weight charts for the detection of small- and large-for-gestational age newborns with adverse outcomes: a French population-based study. *BJOG* 2021. doi: [10.1111/1471-0528.17021](#).
- [20] Charles MA, Thierry X, Lanoe JL, Bois C, Dufourg MN, Popa R, et al. Cohort profile: the French national cohort of children ELFE: birth to 5 years. *Int J Epidemiol* 2019;49:368–9. doi: [10.1093/ije/dyz227](#).
- [21] Créquat J, Duyme M, Brodaty G. Biometry 2000. Fetal growth charts by the French college of fetal ultrasonography and the Inserm U 155. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:435–45.
- [22] Salomon LJ. How to date pregnancy? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011;40:726–33 (Paris). doi: [10.1016/j.jgyn.2011.09.016](#).
- [23] Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: results from the French national perinatal surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46:701–13. doi: [10.1016/j.jogh.2017.09.002](#).
- [24] Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129–33. doi: [10.1148/radiology.181.1.1887021](#).
- [25] Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984;152:497–501. doi: [10.1148/radiology.152.2.6739822](#).
- [26] Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Estimation of fetal weight: reference range at 20–36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:550–5 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. doi: [10.1002/uog.4019](#).
- [27] Stirnemann J, Salomon LJ, Papageorgiou AT. Intergrowth-21st standards for Hadlock's estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56:946–8 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. doi: [10.1002/uog.22000](#).
- [28] Monier I, Ego A, Benachi A, Ancel PY, Goffinet F, Zeitlin J. Comparison of the Hadlock and Intergrowth formulas for calculating estimated fetal weight in a preterm population in France. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:476.e1–476.e12. doi: [10.1016/j.ajog.2018.08.012](#).
- [29] Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, et al. Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. 1-Méthodes de construction. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015;45:165–76. doi: [10.1016/j.jgyn.2015.08.009](#).
- [30] White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011;30:377–99. doi: [10.1002/sim.4067](#).
- [31] Doulavaris G, Gallagher P, Romney E, Richley M, Gebb J, Rosner M, et al. Fetal abdominal circumference in the second trimester and prediction of small for gestational age at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33:2415–21 Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. doi: [10.1080/14767058.2018.1554039](#).
- [32] Erkanp JS, Voerman E, Steegers EAP, Mulders AGMJ, Reiss IKM, Duijts L, et al. Second and third trimester fetal ultrasound population screening for risks of preterm birth and small-size and large-size for gestational age at birth: a population-based prospective cohort study. *BMC Med* 2020;18:63. doi: [10.1186/s12916-020-01540-x](#).
- [33] Hua X, Shen M, Reddy UM, Louis GB, Souza JP, Gülmezoglu AM, et al. Comparison of the Intergrowth-21st, National Institute of Child Health and Human Development, and WHO fetal growth standards. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143:156–63. doi: [10.1002/ijgo.12637](#).
- [34] Stampalija T, Ghi T, Rosolen V, Rizzo G, Ferrazzi EM, Prefumo F, et al. Current use and performance of the different fetal growth charts in the Italian population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;252:323–9. doi: [10.1016/j.ejogrb.2020.06.059](#).
- [35] Cheng YKY, Lu J, Leung TY, Chan YM, Sahota DS. Prospective assessment of Intergrowth-21st and World Health Organization estimated fetal weight reference curves. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:792–8. doi: [10.1002/uog.17514](#).
- [36] Nwabuobi C, Odibo L, Camisasca-Lopina H, Leavitt K, Tuuli M, Odibo AO. Comparing Intergrowth-21st century and Hadlock growth standards to predict small for gestational age and short-term neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33:1906–12. doi: [10.1080/14767058.2018.1533945](#).
- [37] Vieira MC, R lph S, Persson M, Seed PT, Pasupathy D. Determination of birth-weight centile thresholds associated with adverse perinatal outcomes using population, customised, and Intergrowth charts: a Swedish population-based cohort study. *PLoS Med* 2019;16:e1002902. doi: [10.1371/journal.pmed.1002902](#).
- [38] Liu S, Metcalfe A, León JA, Sauve R, Kramer MS, Joseph KS, et al. Evaluation of the Intergrowth-21st project newborn standard for use in Canada. *PLoS One* 2017;12:e0172910. doi: [10.1371/journal.pone.0172910](#).
- [39] Hocquette A, Durox M, Wood R, Klungsoyr K, Szamotulka K, Berrut S, et al. International versus national growth charts for identifying small and large-for-gestational age newborns: a population-based study in 15 European countries. *Lancet Reg Health Eur* 2021;8:100167. doi: [10.1016/j.lanepe.2021.100167](#).
- [40] Ego A, Monier I, Skaare K, Zeitlin J. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55:613–20 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. doi: [10.1002/uog.20414](#).
- [41] Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:258–64 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. doi: [10.1002/uog.1806](#).
- [42] Scifres CM, Feghali M, Dumont T, Althouse AD, Speer P, Caritis SN, et al. Large-for-gestational-age ultrasound diagnosis and risk for cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2015;126:978–86. doi: [10.1097/AOG.0000000000001097](#).
- [43] Melamed N, Yegorov Y, Meizner I, Mashlach R, Ben-Haroush A. Sonographic prediction of fetal macrosomia: the consequences of false diagnosis. *J Ultrasound Med* 2010;29:225–30 Off J Am Inst Ultrasound Med. doi: [10.7863/jum.2010.29.2.225](#).
- [44] Villar J, Altman DG, Purwar M, Noble JA, Knight HE, Ruyan P, et al. The objectives, design and implementation of the Intergrowth-21st project. *BJOG* 2013;120 (Suppl 2):9–26 v. doi: [10.1111/1471-0528.12047](#).
- [45] Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* 1984;150:535–40. doi: [10.1148/radiology.150.2.6691115](#).
- [46] Hammami A, Zumaeta AM, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:35–43. doi: [10.1002/uog.19066](#).

Partie 2 : Impact de l'utilisation de différentes courbes de croissance sur l'estimation de la prévalence du PAG parmi les naissances prématurées

Alice Hocquette, Anna Pulakka, Johanna Metsälä, Katriina Heikkilä, Jennifer Zeitlin, Eero Kajantie. Identification of small-for-gestational-age preterm infants using eight growth charts in the Finnish Medical Birth Registry. Acta Paediatr. 2022

L'identification des nouveau-nés à risque de complications liées à une anomalie de la croissance est un enjeu en population générale mais également plus spécifiquement chez les naissances avant 37 SA. En effet, la prématurité et le RCIU sont deux pathologies à haut risque de morbidité respiratoire, d'anomalies du neurodéveloppement et de troubles métaboliques. Le cumul de ces deux troubles est associé à un mauvais pronostic. Le RCIU doit donc également être étudié dans la population des naissances prématurées de manière séparée. L'évaluation des courbes de croissance et de l'impact du choix de l'une d'entre elles doit également s'adapter à cette contrainte. De plus, la distinction entre courbe de poids de naissance et courbe intra-utérine est particulièrement importante à ces âges gestationnels. L'association entre prématurité et RCIU suggère que les mesures de poids de naissance utilisées pour construire les courbes avant 37 SA ne reflètent pas la croissance normale et pourrait abaisser artificiellement les courbes de poids de naissance par rapport aux courbes intra-utérines construites à partir d'EPF. On peut donc se demander quel type de courbe est le plus approprié pour l'identification des troubles de la croissance à la naissance dans la population des enfants nés prématurés.

L'objectif de cette étude est de décrire les différences dans la classification des PAG selon que l'on utilise une courbe nationale, internationale, intra-utérine ou de poids de naissance, appliquée à une population de naissances prématurées.

Pour bénéficier d'un échantillon suffisant nous avons utilisé les données du registre de naissances finlandais entre 2006 et 2016. Nous avons inclus 26 891 naissances singletons vivantes entre 24 et 36⁺⁶ SA, sans donnée manquante ou discordante pour le poids de naissance ou l'âge gestationnel. Nous avons calculé la proportion de PAG stratifiée pour six catégories d'âge gestationnel (24 à 25⁺⁶ SA, 26 à 27⁺⁶ SA, 28 à 29⁺⁶ SA, 30 à 31⁺⁶ SA, 32 à 33⁺⁶ SA et 34 à 36⁺⁶ SA) selon deux courbes intra-utérines prescriptives (OMS et Intergrowth intra-utérine), deux courbes intra-utérines descriptives (Marsál et Hadlock), une courbe de poids de naissance prescriptive (Intergrowth poids de naissance), deux courbes de poids de naissance descriptives (Sankilampi et Fenton), et une courbe modélisée individuelle construite à partir de la méthodologie de Gardosi.

Dans l'ensemble de l'échantillon, les proportions de PAG étaient de 7.6% selon Fenton, 9.3% selon Intergrowth poids de naissance, 11.8% selon Intergrowth intra-utérine, 17.2% selon la courbe individualisée, 20.3% selon Hadlock, 21.8% selon Sankilampi, 22.3% selon l'OMS, et 22.6% selon Marsál. Cette variabilité entre les courbes était observable pour toutes les catégories d'âge gestationnel et particulièrement entre 28 et 29⁺⁶ SA puis moindre après 34 SA. Les courbes de Fenton et Intergrowth poids de naissance produisaient systématiquement des proportions de PAG plus faibles que les autres courbes.

Comme le montrent ces résultats, il existe une importante variabilité entre les courbes ce qui impacte directement notre estimation de la prévalence du PAG et potentiellement notre capacité à identifier les enfants nés prématurés ayant souffert d'un RCIU. De plus, il semblerait que l'utilisation du seuil du 10^{ème} percentile pour les courbes de poids de naissance ou les courbes internationales pourrait mener à une sous-identification des nouveau-nés à risque de troubles de la croissance. Enfin, la variabilité de la prévalence du PAG s'observe également à travers les catégories d'âge gestationnel, ce qui soulève la question de l'évolution de son association avec les risques de morbi-mortalité au cours de la grossesse et de l'impact de nos pratiques sur la distribution de la croissance chez les naissances prématurées.

BRIEF REPORT

Identifying small for gestational age preterm infants from the Finnish Medical Birth Register using eight growth charts

Foetal growth restriction (FGR) is a major risk factor for infant mortality and morbidity and adverse lifelong developmental, mental and physical health outcomes.¹ It is usually studied using small for gestational age (SGA), which is most commonly defined as a weight under the 10th percentile based on growth charts. Identifying infants with SGA is necessary for research on the long-term consequences of perinatal pathologies and particularly important for children born preterm. Early-onset FGR, which has been associated with preterm birth, incurs higher risks than later-onset FGR and is a prognostic factor for poor cognitive development, respiratory morbidity and metabolic disorders.²

Growth charts to identify SGA infants use different conceptual approaches and methods, reflecting on-going debate on three key questions. First, should charts be constructed from birthweights or foetal weights estimated from ultrasound measurements (abdominal and head circumference and femur length)? Preterm infants are more likely to have growth anomalies and charts established from birthweights will have lower percentiles than intrauterine charts established from estimated foetal weights in on-going pregnancies. Therefore, the 10th percentile will be lower and some infants at risk for complications due to poor growth may be missed.³ Second, is it possible to develop universal standards for healthy growth or should charts be based on national references? Third, do customised charts, which adjust growth trajectories for individual maternal and foetal factors that physiologically affect growth, including sex and maternal height, provide added value?

Our aim was to describe the differences in SGA classifications when using national and international intrauterine and birthweight charts in Finland.

We included live infants born with a birthweight ≥ 500 g, or a gestational age (GA) ≥ 22 weeks, recorded in the Finnish Medical Birth Register in 2006–2016. The data collected included birthweight, GA in weeks and days, calculated from last menstrual period and confirmed by ultrasound, sex and variables for deriving customised charts (maternal height, prepregnancy weight, parity and smoking). We used two SGA definitions: birthweight < 10 th percentile and < 2 standard deviations.⁴ We identified 37 257 preterm births before 37 weeks of GA. There were 26 891 once we had excluded births < 24 weeks, multiple births, missing birthweights or GA and discordant birthweights for GA (< 300 g or Z-score < -6 or > 4 standard deviations).

Our literature review identified the eight growth charts most commonly used to examine intrauterine growth and health: two intrauterine standards (World Health Organization and Intergrowth intrauterine), two intrauterine references (Maršál and Hadlock), one birthweight standard (Intergrowth birthweight), two birthweight references (Sankilampi and Fenton) and the customised GROW chart (Table S1). Most are sex-specific, except Intergrowth intrauterine and Hadlock; Sankilampi has separate charts for primiparous and multiparous births. We used each chart to calculate the percentage of preterm SGA infants by GA, grouped in 2-week categories.

The proportions of preterm SGA births were Fenton (7.6%), Intergrowth birthweight (9.3%), Intergrowth intrauterine (11.8%), customised (17.2%), Hadlock (20.3%), Sankilampi (21.8%), World Health Organization (22.3%) and Maršál (22.6%). SGA births varied between charts and across gestations (Figure 1) with most variation at 28–29 weeks: 9.1%–29.8% for the birthweight charts, 31.3%–47.7% for the intrauterine charts and 33.9% for the customised chart. The absolute differences between the foetal and birthweight charts were highest at these GA, then declined. The proportions after 34 weeks ranged from 13.8% to 20.9%, except for the Fenton (7.3%), Intergrowth intrauterine (8.5%) and Intergrowth birthweight (8.6%) charts. The Fenton and Intergrowth birthweight charts systematically provided lower SGA proportions across GA than the other charts. Patterns were similar using the threshold of $-2SD$, with a range of 1.9%–11.2% (Figure S1).

There were large differences in how the eight charts classified SGA, particularly for the intrauterine and birthweight charts at 28–32 weeks of GA. This may reflect more indicated deliveries for early-onset FGR at these gestations. We also observed differences between national and international charts, as Fenton and the Intergrowth charts provided lower SGA proportions than the Nordic charts. This suggests that the international charts may not accurately describe Finnish birthweight distributions. Other studies have also shown that Intergrowth charts underestimated SGA in Nordic countries.⁵

These results highlight the importance of choosing the right chart when quantifying FGR in preterm births and suggest that using the 10th percentile threshold with international or birthweight charts may underestimate how many children risk adverse outcomes due to growth impairment, in particular, those born at 28–32 weeks of

Abbreviations: FGR, foetal growth restriction; GA, gestational age; SGA, small for gestational age.

© 2022 Foundation Acta Pædiatrica. Published by John Wiley & Sons Ltd

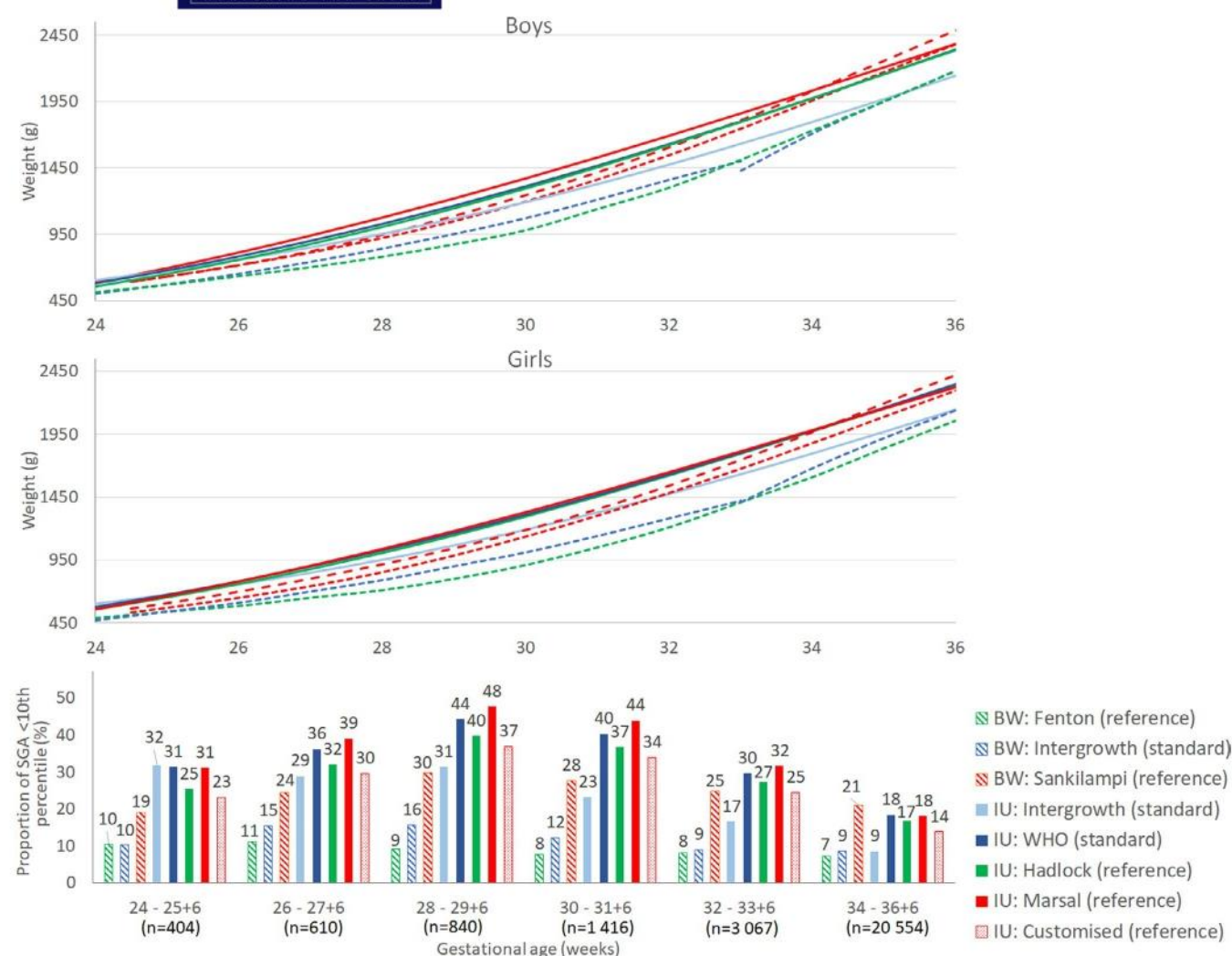


FIGURE 1 10th percentile values and proportions of infants with a birthweight under the 10th percentile by gestational age according to the 8 growth charts. Patterns denote the type of curve (solid = intrauterine, dashed = birthweight, and dotted = customised). Colour denotes construction sample (green = international references, blue = international standards, and red = Nordic references). Customised chart only represented in histogram. Graph lines: Sankilampi primiparae (small dashed) and multiparae (large dashed). Charts applied using published formulae or built based on published methodology by Gardosi et al., WHO and Sankilampi; Intergrrowth birthweight and Fenton charts used published values. Percentile values between weeks of gestation were linearly extrapolated but do not provide exact values per day (WHO and Sankilampi)

GA. Using different charts also makes it difficult to compare research findings. The charts used in FGR research should be detailed in papers, so that meta-analyses can assess any impact on their findings. More prospective studies on neonatal and long-term outcomes are needed to provide evidence on the best charts to use. These should include the threshold for monitoring FGR in children born preterm.

CONFLICT OF INTEREST

No conflict of interest to declare.

FUNDING INFORMATION

This research was supported by the RECAP Preterm Project, EU Horizon 2020 (no. 7733280), Academy of Finland, Sigrid Juselius

Foundation, Signe and Ane Gyllenberg Foundation, Foundation for Pediatric Research and Novo Nordisk Foundation. A Hocquette was supported by an EHESP grant (no. 2019/353/DRH/EHESP).

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Individual participant data are not available. Growth chart data are available in referenced publications.

Alice Hocquette¹
 Anna Pulakka^{2,3}
 Johanna Metsälä^{2,3}
 Katriina Heikkilä^{2,3}
 Jennifer Zeitlin¹
 Eero Kajantie^{2,3,4,5,6}

¹CRESS, INSERM, Obstetrical Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team EPOPé, INRA, Université de Paris, Paris, France

²Population Health Unit, Finnish Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland

³Population Health Unit, Finnish Institute for Health and Welfare, Oulu, Finland

⁴PEDEGO Research Unit, MRC Oulu, Oulu University Hospital and University of Oulu, Oulu, Finland

⁵Department of Clinical and Molecular Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway

⁶Children's Hospital, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland

Correspondence

Alice Hocquette, INSERM EPOPé, Maternité Port Royal, 53 avenue de l'Observatoire, Paris 75014, France.

Email: alice.hocquette@inserm.fr

ORCID

Alice Hocquette  <https://orcid.org/0000-0002-7905-7098>

Jennifer Zeitlin  <https://orcid.org/0000-0002-9568-2969>

REFERENCES

1. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007;28(2):219-251.
2. Pels A, Beune IM, van Wassenae-Leemhuis AG, Limpens J, Ganzevoort W. Early-onset fetal growth restriction: a systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(2):153-166.
3. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD. Neonatal and fetal growth charts to identify preterm infants <30 weeks gestation at risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(2):195.e1-e14.
4. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, et al. ISUOG practice guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(2):298-312.
5. Hocquette A, Durox M, Wood R, et al. International versus national growth charts for identifying small and large-for-gestational age newborns: a population-based study in 15 European countries. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;8:100167.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

Partie 3 : Courbes nationales versus internationales pour l'identification des nouveau-nés avec un trouble de la croissance à risque de mortalité périnatale

Alice Hocquette, Mélanie Durox, Rachel Wood, Kari Klungsøyr, Katarzyna Szamotulska, Sylvan Berrut, Tonia Rihs, Theopisti Kyprianou, Luule Sakkeus, Aline Lecomte, Irisa Zile, Sophie Alexander, Jeannette Klimont, Henrique Barros, Miriam Gatt, Jelena Isakova, Béatrice Blondel, Mika Gissler, Jennifer Zeitlin. International versus national growth charts for identifying small and large-for gestational age newborns: a population-based study in 15 European countries. Lancet Reg Health Eur. 2021

La surveillance de la croissance fœtale en Europe peut se faire grâce à deux courbes conceptuellement opposées : les courbes internationales qui font l'hypothèse que tout enfant en bonne santé a une croissance similaire partout dans le monde, versus les courbes nationales qui prennent en compte les caractéristiques des populations. Le débat international autour du choix de l'une d'entre elles est vif, comme en témoignent les publications sur le sujet de plus en plus nombreuses. La question se pose également pour la recherche afin d'harmoniser la mesure du PAG dans les études multi-pays et pour la synthèse des résultats issus de la littérature. L'évaluation des capacités de ces deux paradigmes pour la description des risques de mortalité périnatale est donc nécessaire.

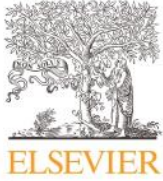
L'objectif de cette étude est de comparer la prévalence des nouveau-nés PAG et GAG selon les courbes internationales et nationales et d'étudier l'association entre la trophicité selon chaque courbe et le risque de mortalité périnatale dans 15 pays européens.

Nos données portent sur 1 475 457 naissances uniques survenues en 2010 et 2014 dans 15 partenaires européens du réseau Euro-Peristat. Nous avons décrit la prévalence des PAG et GAG selon la courbe internationale Intergrowth-21st et une courbe modélisée nationale ajustée sur le

poids de naissance moyen à 40 semaines d'aménorrhée de chaque pays grâce à la méthodologie de Mikolajczyk et Gardosi. Nous avons étudié l'association entre la trophicité selon les deux courbes et le risque de mort fœtal et néonatale grâce à un modèle linéaire multiniveaux ajusté sur le sexe.

Selon la courbe nationale, la prévalence de PAG approchait les 10% dans tous les pays mais variait selon la courbe internationale (3.0% à 10.1%). Le même phénomène était observable pour les GAG. Les risques relatifs ajustés montraient un risque augmenté de mortalité périnatale pour les enfants considérés PAG par les deux courbes (RR=6.1, IC95% [5.6 ; 6.7]) et ceux considérés PAG par les courbes nationales uniquement (RR=2.7, IC95% [2.3 ; 3.1]). Les nouveau-nés LGA selon la courbe internationale uniquement n'étaient pas à plus haut risque (RR=0.6 IC95% [0.4 ; 0.7]).

Nos résultats ne vont pas dans le sens de l'hypothèse des courbes internationales. Leur utilisation dans certains pays européens conduirait à la non-identification de PAG à risque et à l'identification de GAG non à risque.



Contents lists available at ScienceDirect

The Lancet Regional Health - Europe

journal homepage: www.elsevier.com/lanepe

Research paper

International versus national growth charts for identifying small and large-for-gestational age newborns: A population-based study in 15 European countries

Alice Hocquette, MSc^{a,*}, Mélanie Durox, MSc^a, Rachael Wood, PhD^b, Kari Klungsøyr, MD^c, Katarzyna Szamotulska, PhD^d, Sylvan Berrut, MSc^e, Tonia Rihs, PhD^e, Theopisti Kyprianou^f, Luule Sakkeus, PhD^g, Aline Lecomte, MSc^h, Irisa Zile, PhDⁱ, Sophie Alexander, PhD^j, Jeannette Klimont, Mag^k, Henrique Barros, PhD^l, Miriam Gatt^m, Jelena Isakovaⁿ, Béatrice Blondel, PhD^a, Mika Gissler, PhD^o, Jennifer Zeitlin, DSc^a

^a Université de Paris, CRESS, Obstetrical Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team, EPOPe, INSERM, INRA, F-75004 Paris, France^b Public Health Scotland, Edinburgh and University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland^c Division of Mental and Physical Health, Norwegian Institute of Public Health, Bergen, Norway and Department of Global Public Health and Primary Care, University of Bergen, Norway^d Institute of Mother and Child, Department of Epidemiology and Biostatistics, Warsaw, Poland^e Federal Statistical Office FSO, Neuchâtel, Switzerland^f Health Monitoring Unit, Ministry of Health, Nicosia, Cyprus^g Estonian Institute for Population Studies, Tallinn University, Tallinn, Estonia^h Department of Population Health, Luxembourg Institute of Health, Luxembourgⁱ The Centre for Disease Prevention and Control of Latvia, Riga, Latvia^j Université Libre de Bruxelles, School of Public Health, Perinatal Epidemiology and Reproductive health Unit, Brussels, Belgium^k Statistics Austria, Vienna, Austria^l University of Porto Medical School, Department of Public Health, Forensic Sciences and Medical Education, Porto, Portugal^m Directorate for Health Information and Research, National Obstetric Information Systems (NOIS) Register, Tal-Pietà, Maltaⁿ Institute of Hygiene, Health Information Centre, Health Statistics Department, Vilnius, Lithuania^o THL Finnish Institute for Health and Welfare, Information Services Department, Helsinki and Karolinska Institute, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Stockholm, Sweden

ARTICLE INFO

Article History:

Received 6 May 2021

Accepted 9 June 2021

Available online 15 July 2021

Keywords:

fetal growth

small for gestational age

large for gestational age

fetal growth charts

ABSTRACT

Background: To inform the on-going debate about the use of universal prescriptive versus national intrauterine growth charts, we compared perinatal mortality for small and large-for-gestational-age (SGA/LGA) infants according to international and national charts in Europe.

Methods: We classified singleton births from 33 to 42 weeks of gestation in 2010 and 2014 from 15 countries ($N = 1,475,457$) as SGA (birthweight <10th percentile) and LGA (>90th percentile) using the international Intergrowth-21st newborn standards and national charts based on the customised charts methodology. We computed sex-adjusted odds ratios (aOR) for stillbirth, neonatal and extended perinatal mortality by this classification using multilevel models.

Findings: SGA and LGA prevalence using national charts were near 10% in all countries, but varied according to international charts with a north to south gradient (3.0% to 10.1% and 24.9% to 8.0%, respectively). Compared with appropriate for gestational age (AGA) infants by both charts, risk of perinatal mortality was increased for SGA by both charts (aOR[95% confidence interval (CI)]=6.1 [5.6–6.7]) and infants reclassified by international charts from SGA to AGA (2.7 [2.3–3.1]), but decreased for those reclassified from AGA to LGA (0.6 [0.4–0.7]). Results were similar for stillbirth and neonatal death.

Interpretation: Using international instead of national charts in Europe could lead to growth restricted infants being reclassified as having normal growth, while infants with low risks of mortality could be reclassified as having excessive growth.

* Corresponding author: Alice Hocquette, INSERM Equipe EPOPe, Maternité Port Royal, 53 avenue de l'Observatoire, 75014 Paris, France.

E-mail address: alice.hocquette@inserm.fr (A. Hocquette).

<https://doi.org/10.1016/j.lanep.2021.100167>

2666-7762/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Funding: InfAct Joint Action, CHAFEA Grant n°801,553 and EU/EFPIA Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking ConCePTION grant n°821,520. AH received a PhD grant from EHESP.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Research in context

Evidence before this study

The Intergrowth-21st project published prescriptive international intrauterine and newborn growth charts in 2014, launching a vigorous debate about whether these charts should be used in clinical practice and research for the identification of small and large for gestational age infants (SGA and LGA) or whether local charts should be preferred. To review the papers evaluating these charts we searched PubMed for comparisons of the Intergrowth-21st charts with other local charts published from September 2014 to February 2020, combining the search terms “intergrowth” AND “fetal/intrauterine growth OR fetal/intrauterine growth restriction OR fetal/intrauterine growth retardation OR small for gestational age OR birthweight OR low birthweight OR large for gestational age OR macrosomia OR references OR standards OR growth charts OR growth curves OR biometric measures OR anthropometry”. Results from this literature review show that local or customised charts more accurately described the birthweight distribution and the mortality risks associated with low and high birthweight than the Intergrowth-21st charts in many settings. These studies have been single-country studies and international comparisons of the Intergrowth-21st charts are lacking.

Added value of this study

This study adds to the scientific literature by comparing the Intergrowth-21st newborn charts with national charts customised to each country's population in 15 European countries, making it possible to assess the consequences of using one universal chart versus country specific charts in an international context. The study uses routine population data on birthweight from 1.5 million births in European countries participating in the Euro-Peristat network. We find large differences in the prevalence of both SGA and LGA infants between international and national charts, with a strong north to south gradient when using international charts, demonstrating the major impact of the choice of chart on the comparative assessment of the burden of fetal growth anomalies by country and their relative rankings. Further, we show that births reclassified by the international chart from SGA to appropriate for gestational age (AGA) had over two-fold higher risks of perinatal mortality, whereas births reclassified from AGA to LGA had lower risk.

Implications of all the available evidence

Our results corroborate previous comparative single-country studies evaluating the Intergrowth-21st intrauterine growth charts. They provide further evidence in favor of using national or local growth charts for monitoring growth during pregnancy and at birth and suggest that physiological differences in population anthropometric characteristics should be taken into consideration when constructing growth charts. Moreover, our study sheds new light on the capacity of the Intergrowth-21st charts to identify SGA and LGA infants at risk of fetal and neonatal mortality in a European context; it illustrates limitations at both extremes of the birthweight spectrum in some settings which may create risks of underestimating SGA births and overestimating LGA births. All these elements do not provide support for the use of the Intergrowth-21st international chart for defining SGA and LGA at birth in Europe.

1. Introduction

Restricted and excessive growth are severe pregnancy complications associated with short and long-term adverse health outcomes. Fetal growth restriction, defined by insufficient growth in relation to the fetus' genetic potential [1,2], is associated with risks of stillbirth and neonatal death, major neonatal morbidity, neuro-developmental and metabolic disorders [3–5]. Excessive growth, a complication of gestational diabetes, is also associated with fetal and neonatal death as well as hypoxic ischaemic encephalopathy, shoulder dystocia and childhood obesity [6–10]. While restricted and excessive growth are defined in relation to the fetus' genetic potential, proxies based on weight are used in clinical practice and research. Small-for-gestational-age (SGA) is commonly defined as a birthweight under the 10th percentile and large-for-gestational-age (LGA) as a birthweight over the 90th percentile. While there is a broad consensus on these thresholds [1,10,11], there is an on-going debate about which growth charts should be used and, in particular, whether charts should be universal or specific to national populations.

In line with the World Health Organization charts for children project [12], the Intergrowth-21st project developed intrauterine growth charts based on the assumption that fetal growth is similar across diverse geographical settings as long as nutrition and access to health care are guaranteed and environmental constraints on growth are low [13–15]. Others claim that the physiological characteristics of each population are essential for defining risk and that national charts are more appropriate [16–19]. Proponents of national charts point to studies showing the impact of geographic and ethnic origin on birthweight [17–19], while proponents of using a universal chart argue that population differences are minimal and that international norms are needed to assess deviation from normal growth [20]. This debate is of particular relevance in an international context for studies investigating differences between countries in the prevalence of SGA or LGA births or developing protocols and synthesising evidence across multiple settings.

The objective of this study is to compare the capacity of international neonatal charts, as proposed by the Intergrowth-21st project [13], and national charts customised to each country [21,22] to identify newborns at risk of perinatal mortality in 15 European countries. The European context is of interest given geographically proximate countries with similar standards of living, universal health insurance for pregnant women, but population differences in adult height and weight which may affect fetal size and corresponding thresholds for defining sub-optimal growth [23,24].

2. Methods

This study was undertaken by the Euro-Peristat network to underpin recommendations for selecting growth charts in the ConCePTION project, a European consortium on medications during pregnancy and breastfeeding. The Euro-Peristat network, constituted in 1999, aims to monitor and evaluate the health and care of pregnant women and babies in Europe based on national population data on perinatal health indicators [25,26].

2.1. Data source

The data source is a network study on intrauterine growth conducted in 2016–2017 which included 15 countries (Austria,

Belgium, Cyprus, Estonia, Finland, France, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Norway, Poland, Portugal, Scotland and Switzerland). Individual-level information was collected on five variables (birthweight, gestational age at birth, infant sex, vital status at birth (termination of pregnancy, stillbirth, livebirth), and neonatal death before 28 days of life) for all singleton births in the years 2010 and 2014. Data came from birth registers, civil registration systems and routine surveys (see [Appendix A](#)). Inclusion criteria, based on Euro-Peristat definitions, were a gestational age of at least 22 weeks of gestation or, if gestational age was missing, birthweight of at least 500 g. Gestational age was requested in complete weeks of gestation (e.g. a birth at 37 weeks and 6 days of gestation was recorded with a gestational age of 37 weeks). The definition of gestational age was the final estimate in the obstetrical records at birth.

Most countries provided data for their whole population for the given years, except for France where data come from a national survey including all births during a one-week period in all maternity hospitals in France. France and Poland provided information on stillbirths, but not on neonatal deaths since they weren't collected in the French Perinatal Survey and they couldn't be linked for the Polish data. France and Poland provided data for the year 2010 only, Portugal and Switzerland provided data for the years 2010 and 2013, and Cyprus provided data from 2007 to 2013 to allow for larger sample sizes in this small country.

2.2. Ethical approvals

This study uses a sub-set of Euro-Peristat's core variables, which include no indirect or direct personal identifiers. Data are provided to Euro-Peristat in accordance with each data provider's regulations for data use. The procedures for obtaining and maintaining the Euro-Peristat core indicator database were authorised by the French Advisory Committee on Use of Health Data in Medical Research (N°17-048, 30/03/17) and the French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL, DR.-2019-089, 26/03/19).

2.3. Study population

Among the 1496,321 singleton births in the 15 countries during the study period, we included live births and stillbirths from 33 to 42 weeks of gestation because the Intergrowth-21st newborn charts use these gestational age limits ($N = 1477,840$). We excluded terminations of pregnancy when it was possible to distinguish them from stillbirths in the dataset ($N = 5$); this was not possible in Belgium, Cyprus and Luxembourg (in 2010 only). Newborns with undetermined or unknown sex and with missing data on birthweight or gestational age were excluded ($N = 2378$). Missing data constituted less than 1% of all data, except for Luxembourg (1.8%). The final sample included 1475,457 births from 15 countries with data on stillbirths and 1062,154 births from 13 countries with data on neonatal deaths and stillbirths.

2.4. Outcomes

The study's principal outcomes were stillbirth, neonatal mortality and extended perinatal mortality (stillbirth or neonatal death). Countries have different lower gestational age limits for recording stillbirth [27], but this does not affect births at 33 weeks of GA and over which are registered in all countries. Neonatal death was defined as death before 28 days after a live birth. Rates were calculated per 1000 total births for stillbirth and extended perinatal mortality, and per 1000 live births for neonatal mortality.

2.5. Defining SGA and LGA births

2.5.1. International prescriptive charts

To define SGA and LGA by international charts, we used the Intergrowth-21st standards for newborn weight [13]. These charts are part of a suite of charts developed by the Intergrowth 21st project for monitoring intrauterine growth from a sample of rigorously selected low-risk pregnancies from 8 countries (Brazil, Italy, Oman, UK, USA, China, India, and Kenya) [13,14]. Selection criteria included medical and obstetrical history, socio-demographic and behavioural (nutrition, smoking) characteristics, health service accessibility and current pregnancy complications. The newborn weight chart distinguishes boys and girls and covers births from 33 weeks of gestation up to 42 weeks. Centiles were fitted using fractional polynomials assuming a skew t distribution with four parameters (mean, standard deviation, skewness and kurtosis). Its published values are expressed in exact weeks (specifying the number of weeks and days; for example, 28 exact weeks corresponds to 28+0 days as opposed to 28 completed weeks which covers 28+0 to 28+6 days) [28]. To adapt to our data in completed weeks, we used the midpoint weight for each week.

2.5.2. National descriptive charts based on the customised chart methodology

The national charts were modelled based on the customised chart methodology developed by Gardosi et al. [16]. Customised charts are widely used in the international literature on growth restriction and were adapted by Mikolajczyk et al. [21], and others [22,29] for use at the country-level. The customised chart's principle is based on the calculation of an individual ideal birthweight at 40 weeks of gestation taking into consideration factors which physiologically affect growth (fetal sex, maternal height, pre-pregnancy weight, parity and ethnicity). To transpose this ideal birthweight to each week of gestation, Hadlock's growth trajectory (expressing estimated fetal weight by gestational age) is used to model individual intrauterine growth trajectories [30]. Assuming a normal distribution, the 10th and 90th percentiles are calculated as a proportion of this individual trajectory using a constant coefficient of variation (calculated as standard deviation over mean of birthweight at 40 weeks of gestation). For our study, in line with previous applications of this model on the country level [21,22], we used each country's mean birthweight and coefficient of variation at 40 weeks of gestation to create national charts for girls and boys separately.

Equations for the national charts 50th percentile (Eqn 1), 10th percentile (Eqn 2) and 90th percentile (Eqn 3) are:

$$P_{50} = \frac{\exp(0.578 + 0.332w - 0.00354w^2) \times m_C}{m_H} \quad (1)$$

$$P_{10} = P_{50} \times \left(1 - 1.28 \times \frac{s_C}{m_C}\right) \quad (2)$$

$$P_{90} = P_{50} \times \left(1 + 1.28 \times \frac{s_C}{m_C}\right) \quad (3)$$

Where: m_C is the mean birthweight at 40 weeks of gestation of the country (for boys and girls separately), m_H is the mean birthweight at 40 completed weeks of gestation as derived from Hadlock's study sample by Mikolajczyk et al. [21] (3705 g), s_C is the standard deviation of birthweight at 40 weeks of gestation of the country (for boys and girls separately) and w is gestational age expressed in exact weeks. The country-specific coefficients for the models are provided in [Supplementary Table 1](#).

2.6. Analysis strategy

First, we compared the prevalence of SGA and LGA infants in each country according to the international and national charts [13,21] and

assessed geographic patterns with maps as there are known gradients of birthweight in Europe from north to south [31]. Second, we classified our sample by both charts as: (1) SGA according to both charts; (2) SGA according to the international chart only; (3) SGA according to the national chart only; (4) AGA according to both charts; (5) LGA according to the international chart only; (6) LGA according to the national chart only; and (7) LGA according to both charts. We compared stillbirth, neonatal mortality and extended perinatal mortality rates by this classification and then derived adjusted odds ratios (aOR) using a multi-level logistic regression to take into consideration the clustering of births within countries. We adjusted our model on sex, but not on gestational age since it is an intermediate factor on the pathway between growth restriction and perinatal death (see directed acyclic graph in [supplemental Figure 1](#)). However, we carried out sub-group analysis for term births (37 weeks of gestation and over). As our outcomes are rare, odds ratios approximate relative risks.

All analyses were performed using Stata 14.0 [32].

2.7. Role of the funding source

The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and AH and JZ had final responsibility for the decision to submit for publication.

3. Results

There was a wide range in the number of total births from 7984 in Malta to 398,764 in Poland ([Table 1](#)). The overall stillbirth rate was 1.8 per 1000 total births (95% confidence interval (CI): 1.8 to 1.9, 15 countries) with variation from 1.3 stillbirths per 1000 (CI: 1.1 to 1.4) in Portugal to 2.9 per 1000 (CI: 2.4 to 3.4) in Latvia. There were 0.8 neonatal deaths per 1000 live births (CI: 0.7 to 0.8, 13 countries) ranging from 0.2 per 1000 (CI: 0.1 to 0.7) in Luxembourg to 1.5 per 1000 (CI: 1.1 to 1.9) in Latvia. Extended perinatal deaths were 2.5 per 1000 total births (CI: 2.4 to 2.6, 13 countries), with a range from 1.6 (CI: 1.1 to 2.5) in Luxembourg to 4.8 (CI: 3.5 to 6.5) in Malta.

The proportions of SGA and LGA based on national charts were close to the 10% expected values, with a minimum of 8.5% in Cyprus to a maximum of 10.6% in France for SGA, and from 10.3% in Latvia to 14.8% in Malta for LGA ([Table 2](#)). However, these proportions varied markedly when using the international charts: from 3.0% in Estonia to 10.1% in Portugal for SGA and from 8.0% in Portugal to 24.9% in Estonia for LGA. Differences in prevalence between the international and national charts were up to -6.7% for SGA prevalence and to 14.3% for LGA prevalence in Estonia. These discrepancies were geographically patterned, with a lower prevalence of SGA in the north and a higher prevalence of SGA in the south, and higher prevalence of LGA in the north and lower prevalence of LGA in the south when using the international chart ([Figure 1a](#) and [Figure 1b](#)).

As shown in [Table 3](#), 6.3% of infants in the overall sample were SGA according to both charts, 3.4% were SGA by national charts but AGA by the international charts, 73.2% were AGA by both charts, 5.4% were considered LGA by international charts but AGA by national charts and 10.7% were LGA according to both charts. Very few births were SGA

Table 1
Total births in the study sample and stillbirth and neonatal mortality rates between 33 and 42 weeks of gestation by country.

Country	Total births	Stillbirth rate		Neonatal mortality rate		Extended perinatal mortality rate	
		N	% total birth [CI 95%]	n	% live births [CI 95%]	n	% total births [CI 95%]
Austria	153,410	258	1.7 [1.5; 1.9]	92	0.6 [0.5; 0.7]	350	2.3 [2.1; 2.5]
Belgium	71,988	156	2.2 [1.9; 2.5]	70	1.0 [0.8; 1.2]	226	3.1 [2.8; 3.6]
Cyprus	20,290	39	1.9 [1.4; 2.6]	18	0.9 [0.6; 1.4]	57	2.8 [2.2; 3.6]
Estonia	28,284	57	2.0 [1.6; 2.6]	24	0.9 [0.6; 1.3]	81	2.9 [2.3; 3.6]
Finland	114,610	161	1.4 [1.2; 1.6]	82	0.7 [0.6; 0.9]	243	2.1 [1.9; 2.4]
France	14,539	25	1.7 [1.2; 2.5]	—	—	—	—
Latvia	39,166	112	2.9 [2.4; 3.4]	57	1.5 [1.1; 1.9]	169	4.3 [3.7; 5.0]
Lithuania	57,024	138	2.4 [2.0; 2.9]	84	1.5 [1.2; 1.8]	222	3.9 [3.4; 4.4]
Luxembourg	12,854	18	1.4 [0.9; 2.2]	3	0.2 [0.1; 0.7]	21	1.6 [1.1; 2.5]
Malta	7984	19	2.4 [1.5; 3.7]	19	2.4 [1.5; 3.7]	38	4.8 [3.5; 6.5]
Norway	116,603	239	2.1 [1.8; 2.3]	81	0.7 [0.6; 0.9]	320	2.7 [2.5; 3.1]
Poland	398,764	826	2.1 [1.9; 2.2]	—	—	—	—
Portugal	177,013	225	1.3 [1.1; 1.4]	84	0.5 [0.4; 0.6]	309	1.7 [1.6; 2.0]
Scotland	107,791	230	2.2 [1.9; 2.4]	75	0.7 [0.6; 0.9]	305	2.8 [2.5; 3.2]
Switzerland	155,137	217	1.4 [1.2; 1.6]	122	0.8 [0.7; 0.9]	339	2.2 [2.0; 2.4]
Total	1,475,457	2720	1.8 [1.8; 1.9]	811	0.8 [0.7; 0.8]	2680	2.5 [2.4; 2.6]

NOTE: Combined data from the years 2010 and 2014, except Cyprus (2007–2013), Poland and France (2010 only) and Portugal and Switzerland (2010, 2013).

Table 2

Prevalence of small and large for gestational age births in European countries according to international and national charts.

Country	Total births (N)	International			National		
		SGA (%)	AGA (%)	LGA (%)	SGA (%)	AGA (%)	LGA (%)
Austria	153,410	5.9	80.0	14.1	10.0	78.4	11.6
Belgium	71,988	8.2	80.1	11.7	10.1	77.8	12.1
Cyprus	20,290	7.7	81.5	10.8	8.5	77.4	14.1
Estonia	28,284	3.0	72.1	24.9	9.7	79.7	10.6
Finland	114,610	3.9	73.0	23.0	10.1	78	11.9
France	14,539	8.8	80.5	10.7	10.6	78.3	11.2
Latvia	39,166	4.0	72.8	23.2	10.1	79.6	10.3
Lithuania	57,024	4.4	75.2	20.5	9.7	79.3	11.1
Luxembourg	12,854	6.5	81.0	12.5	9.4	77.8	12.8
Malta	7984	8.6	80.8	10.6	9.6	75.6	14.8
Norway	116,603	3.9	72.8	23.3	10.4	78.5	11.1
Poland	398,764	6.7	77.0	16.3	9.3	79.3	11.4
Portugal	177,013	10.1	81.9	8.0	9.0	78.5	12.4
Scotland	107,791	6.5	75.1	18.4	10.1	78.6	11.3
Switzerland	155,137	6.4	80.4	13.2	9.6	78.5	11.9
Total	1475 457	6.4	77.5	16.1	9.7	78.7	10.7

according to international charts but AGA by national charts (0.2%) and AGA by international charts but LGA by national charts (0.9%); most of these births occurred in Portugal (99.4% and 56.2% respectively). [Supplementary Table 2](#) provides these distributions by country. Infants considered AGA by both charts had mortality rates of 1.3, 0.6 and 1.9 per 1000 for stillbirth, neonatal death and perinatal death, respectively. These rates were highest for infants who were SGA according to both charts (8.5, 3.0 and 10.9 per 1000), followed by those SGA by national charts only (4.3, 1.4 and 5.6 per 1000). They were lowest for infants considered LGA by international charts only (0.7, 0.4 and 1.2 per 1000). These patterns were similar among term births.

In mixed effects models adjusted for sex, infants classified as SGA by both charts faced highest mortality risks (aOR for perinatal death: 6.1 [5.6; 6.7]) compared to infants who were AGA according to both charts. Infants considered SGA by the national chart but AGA by the international chart also had increased risks of mortality (aOR for

perinatal death: 2.7 [2.3; 3.1]). Being classified as LGA by the international chart only was associated with lower risks (aOR for perinatal death: 0.6 [0.4; 0.7]). Finally, being LGA according to both charts was not associated with an increased risk of mortality. Models for stillbirths and neonatal mortality yielded similar results, as did analyses restricted to term births.

4. Discussion

4.1. Main findings

Our results showed marked discordance between international and national charts for identifying SGA and LGA infants in European countries. Using national charts led to about 10% of infants being classified as SGA and LGA in all the countries, as expected. In contrast, applying international charts led to wide between-country variation

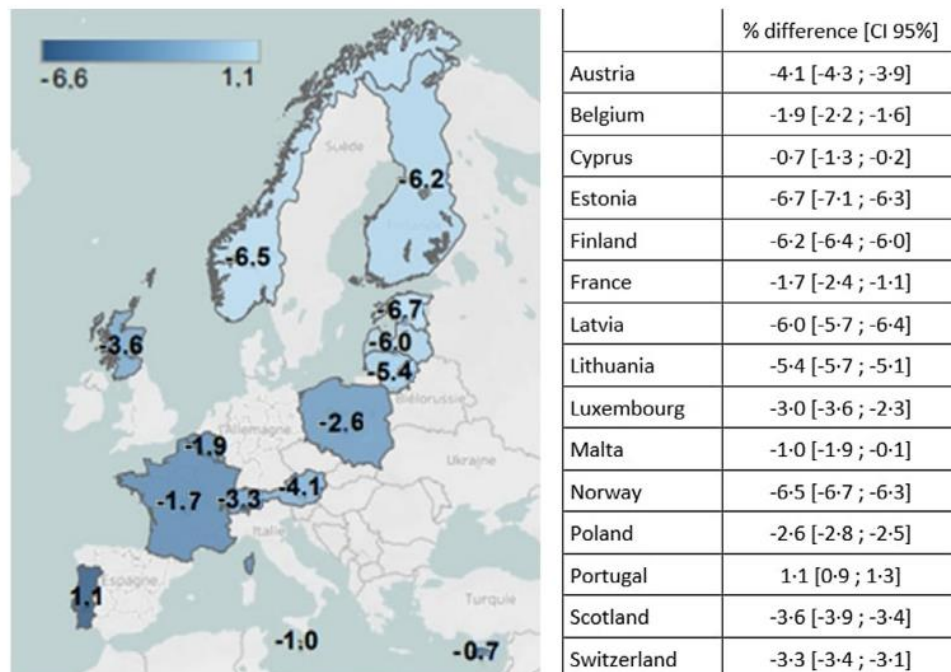


Fig. 1a. Difference in prevalence of SGA between international and national birthweight charts. This map shows the geographic pattern of differences in SGA prevalence depending on the use of international compared to national birthweight charts, with the lightest blue color denoting countries where differences between the charts are most pronounced. Differences are largest in the north of Europe where international charts give lower SGA prevalence than the national charts.

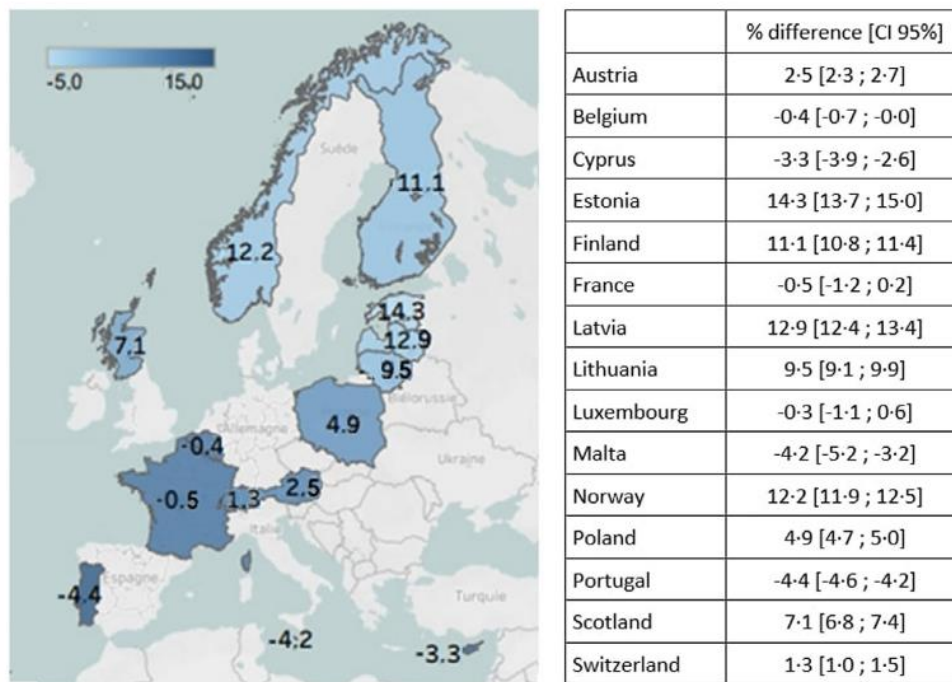


Fig. 1b. Difference in prevalence of LGA between international and national birthweight charts. This map shows the geographic pattern of differences in LGA prevalence depending on use of international compared to national birthweight charts, with the lightest blue color denoting countries where the differences between the charts are most pronounced. Differences are largest in the north of Europe, where international charts give higher LGA prevalence than the national charts.

from 3.0% to 10.1% for SGA and from 8.0% to 24.9% for LGA, following a geographic pattern of higher SGA prevalence in the south and higher LGA prevalence in the north. Compared to infants considered AGA by both charts, those reclassified from SGA to AGA using the international charts were at 2.7 (2.3 to 3.1) increased risk of perinatal death, whereas those reclassified from AGA to LGA using the international chart were at reduced risk 0.6 (0.4 to 0.7). Very few infants were reclassified from AGA to SGA using the international charts. Taken together, these results do not provide support for the use of international birthweight charts in Europe.

4.2. Interpretation

Intergrowth-21st international charts for intrauterine growth monitoring were published in 2014, but their application in daily practice is an on-going debate. Multiple single-country studies have compared Intergrowth-21st's newborn charts with national charts. Similar to our results, local birthweight charts [33–35] as well as Gardosi's customised model [36,37] have found that using Intergrowth-21st yielded a lower prevalence of SGA and a higher prevalence of LGA than national or customised charts. We add to this literature by showing that the differences in the prevalence of SGA and LGA when using international charts varied greatly between European countries and followed a geographic gradient from north to south. Our results support the position that population anthropometric characteristics should be considered in growth monitoring [8,37–39].

Our results also corroborate studies comparing mortality risks using international versus local or customised charts. Francis et al. found that being SGA by customised charts alone led to higher risks of stillbirth and adverse neonatal outcomes [36], and a Canadian study showed that detection rates for their composite mortality and morbidity outcome were higher among newborns considered SGA according to their local chart than among SGA according to Intergrowth-21st [33]. A Swedish study revealed that the risk of perinatal mortality was significantly increased up to the 35th percentile of the Intergrowth-21st chart but only up to the 15th percentile of their local chart [37]. We found that infants classified as SGA according to

national charts, but considered AGA by the international chart, had an over two-fold increased risk of perinatal death when compared to those AGA by both charts. Since the national charts' tenth percentile was higher than the international chart for all countries except Portugal, and mortality decreases linearly with weight percentile to an optimum which has been shown to be higher than the mean [8], an elevated risk in this group could be expected. However, the magnitude of the increased risk is of concern given the proportion and unequal geographic distribution of reclassified infants: 3.4% of the overall sample and over 6% in Estonia and Norway. Ideally, we would compare the performance of the charts in terms of sensitivity and specificity, however there is no consensual gold-standard as all current definitions of fetal growth restriction include at least one criterion based on a weight percentile defined in relation to a growth chart [2,40–42].

Infants reclassified as LGA according to the international chart had significantly lower risks of mortality than those AGA by both charts and represented about 10% or more of the births in the Nordic and Baltic countries. Infants considered LGA by both charts were not at higher risk for any of the outcomes compared to AGA infants according to both charts. This result differed from what was expected but may be explained by the fact that the association between excessive growth and mortality or morbidity has previously been investigated using absolute weights, over 4000 or 4500 gs, rather than percentiles [7,43]. Using a higher percentile cutoff, such as the 97th, may be more appropriate for capturing the mortality risks associated with LGA and should be explored in further studies. Our models also confirmed the well-documented increased risk of neonatal mortality among boys; risk of stillbirth did not differ which is in line with some recent studies showing no sex differences in overall stillbirth rates [44].

We derived national charts based on the customised model, which uses Hadlock's fetal growth model. This approach has been previously used to derive country-specific charts [16,21,22] and allowed for consistency across countries and provided proportions of SGA and LGA births in line with expectations. However, it differed from the methodology used in the Intergrowth project and from

Table 3Risk of stillbirth, neonatal and perinatal death by birthweight (BW) classification for all births ≥ 33 weeks and term births.

Stillbirth	All births ¹ N (%)	Stillbirths n (rate per 1000)	Adjusted model ² aOR [95% CI]	All term births ¹ N (%)	Term stillbirths n (rate per 1000))	Adjusted model ² aOR [95% CI]
SGA both	92 559 (6.3)	791 (8.5)	6.7 [6.1; 7.3]	85 035 (6.0)	434 (5.1)	5.9 [5.3; 6.6]
SGA international only	2 188 (0.2)	2 (0.9)	1.1 [0.3; 4.3]	2 163 (0.2)	2 (0.9)	1.8 [0.4; 7.3]
SGA national only	50 245 (3.4)	218 (4.3)	3.1 [2.7; 3.6]	45 744 (3.3)	101 (2.2)	2.2 [1.8; 2.8]
AGA both	1 079 324 (73.2)	1424 (1.3)	Reference	1 033 397 (73.4)	927 (0.9)	Reference
LGA national only	13 885 (0.9)	31 (2.2)	2.2 [1.5; 3.1]	10 745 (0.8)	5 (0.5)	0.8 [0.3; 1.8]
LGA international only	79 251 (5.4)	58 (0.7)	0.5 [0.4; 0.6]	79 216 (5.6)	58 (0.7)	0.7 [0.5; 0.9]
LGA both	158 005 (10.7)	196 (1.2)	0.9 [0.8; 1.1]	151 267 (10.8)	148 (1.0)	1.1 [0.9; 1.3]
Female	716 647 (48.6)	1 321 (1.8)	Reference	685 846 (48.7)	819 (1.2)	Reference
Male	758 810 (51.4)	1 399 (1.8)	1.0 [0.9; 1.1]	721 721 (51.3)	856 (1.1)	1.0 [0.9; 1.1]
Variance at country level			0.06 [0.03; 0.14]			0.08 [0.03; 0.20]

Neonatal death	Live births ^{1,3} N (%)	Neonatal deaths n (rate per 1000)	Adjusted model ² aOR [95% CI]	Term live births ¹ N (%)	Term neonatal deaths n (rate per 1000)	Adjusted model ² aOR [95% CI]
SGA both	64 082 (6.0)	194 (3.0)	5.4 [4.6; 6.4]	58 881 (5.8)	131 (2.2)	5.0 [4.1; 6.1]
SGA international only	2 186 (0.2)	1 (0.5)	1.3 [0.2; 9.6]	2 161 (0.2)	1 (0.5)	1.5 [0.2; 11.2]
SGA national only	39 271 (3.7)	56 (1.4)	2.2 [1.7; 2.9]	35 850 (3.6)	32 (0.9)	1.7 [1.2; 2.5]
AGA both	771 619 (72.8)	452 (0.6)	Reference	738 348 (73.0)	343 (0.5)	Reference
LGA national only	12 596 (1.2)	9 (0.7)	1.6 [0.8; 3.0]	10 211 (1.0)	1 (0.1)	0.3 [0.0; 1.9]
LGA international only	58 485 (5.5)	22 (0.4)	0.5 [0.4; 0.8]	58 450 (5.8)	22 (0.4)	0.7 [0.5; 1.1]
LGA both	112 046 (10.6)	77 (0.7)	1.1 [0.9; 1.5]	107 365 (10.6)	52 (0.5)	1.0 [0.8; 1.4]
Female	516 953 (48.8)	372 (0.7)	Reference	494 524 (48.9)	272 (0.6)	Reference
Male	543 332 (51.2)	439 (0.8)	1.1 [1.0; 1.3]	516 742 (51.1)	310 (0.6)	1.1 [0.9; 1.3]
Variance at country level			0.19 [0.07; 0.49]			0.16 [0.06; 0.42]

Perinatal death	All births ^{1,3} N (%)	Perinatal deaths n (rate per 1000))	Adjusted model ² aOR[95% CI]	All term births ¹ N (%)	Term perinatal deaths n (rate per 1000)	Adjusted model ² aOR [95% CI]
SGA both	64 590 (6.1)	702 (10.9)	6.1 [5.6; 6.7]	59 161 (5.8)	411 (6.9)	5.5 [4.9; 6.2]
SGA international only	2 188 (0.2)	3 (1.4)	1.1 [0.4; 3.6]	2 163 (0.2)	3 (1.4)	1.7 [0.6; 5.4]
SGA national only	39 436 (3.7)	221 (5.6)	2.7 [2.3; 3.1]	35 932 (3.6)	114 (3.2)	2.1 [1.7; 2.6]
AGA both	772 613 (72.7)	1446 (1.9)	Reference	738 987 (73.0)	982 (1.3)	Reference
LGA national only	12 618 (1.2)	31 (2.5)	1.7 [1.2; 2.4]	10 215 (1.0)	5 (0.5)	0.5 [0.2; 1.2]
LGA international only	12 618 (5.5)	72 (1.2)	0.6 [0.4; 0.7]	58 500 (5.8)	72 (1.2)	0.8 [0.6; 1.0]
LGA both	112 174 (10.6)	205 (1.8)	1.0 [0.8; 1.1]	107 461 (10.6)	148 (1.4)	1.0 [0.8; 1.2]
Female	517 853 (48.8)	1 272 (2.5)	Reference	495 080 (48.9)	828 (1.7)	Reference
Male	544 301 (51.2)	1 408 (2.6)	1.1 [1.0; 1.2]	517 339 (51.1)	907 (1.8)	1.1 [1.0; 1.2]
Variance at country level			0.09 [0.04; 0.22]			0.09 [0.04; 0.21]

NOTE: (1) ≥ 33 to ≤ 42 completed weeks of gestation (2) Model adjusted on fetal sex and with a supplementary level for the country (3) Births with data on perinatal death.

other birthweight charts. Differences in these charts occur primarily at preterm gestations because birthweight charts include preterm infants with abnormal growth and therefore preterm percentiles are generally lower [45,46]. Differences in the classification of preterm births do not explain our findings, however, as our results were similar when the sample was restricted to term births only. Results from other studies comparing Intergrowth with national curves have been similar for both types of national charts [33,47].

In our observational study of birthweight, we can only measure the differences between international and national newborn charts for identifying births facing higher risks of perinatal mortality. However, our study is in line with research on charts of ultrasound measures (in particular, abdominal circumference) or estimated fetal weight, showing a lower proportion of fetuses with growth parameters under the tenth percentile as well as lower sensitivity of the Intergrowth 21st charts for identifying growth restricted fetuses during pregnancy compared to local or customised charts [47–49]. The population used to build the Intergrowth 21st charts are the same for the fetal and the newborn charts, and therefore concerns about this reference population apply more broadly. Antenatal screening using charts that are not adapted to the population could lead to failure to identify SGA fetuses and insufficient monitoring of high risk pregnancies, while over-identification of LGA fetuses could increase iatrogenic interventions, parental stress and healthcare costs [50]. Accurate identification of fetuses and newborns at risk is vital to enable appropriate antenatal monitoring and interventions that

prevent stillbirth and neonatal morbidity [51–53] and to guide management after birth.

4.3. Strengths and limitations

This study's strengths are its use of population data from a diverse sample of countries, enabling assessment of the consequences of using international charts on comparisons of sub-optimal growth in Europe. By cumulating data from many countries and over several years, we were able to attain a sample sufficient for investigating fetal and neonatal mortality which are rare events. Limitations are the absence of data on other environmental and maternal characteristics which influence growth. More research is warranted on the factors that influence birthweight in Europe, including the cultural and environmental context (diet or pollutants, for example), physiological characteristics (maternal and paternal height, genetic factors) and risk factors for sub-optimal growth (maternal smoking, maternal obesity and underweight, older maternal age, social disadvantage) to assess their relevance for antenatal and neonatal growth monitoring. Data were from 2010 to 2014, but birthweight as an indicator is stable over time [26,54], the current rate of change in perinatal mortality in Europe is low [26] and the question of whether universal charts should be applied is not time-bound. Because data come from diverse routine sources, we were not able to clearly assess methods for determining gestational age, although countries in Europe all provide early prenatal care, with widespread use of dating ultrasounds [55]. Finally,

although we had large samples from a geographically diverse sample, we were not able to study mortality risks stratified at the country-level because the number of deaths was too small in some countries.

5. Conclusion

Our results do not provide support for the use of the Intergrowth 21st international charts for defining SGA and LGA at birth in Europe as this could lead to the underestimation of infants with SGA and overestimation of LGA in some countries. Their use for comparative surveillance and research is also problematic as differences in SGA and LGA prevalence between countries were influenced strongly by population anthropometric characteristics and cannot be interpreted as reflecting variations in perinatal health risks.

Funding statement

The Euro-Peristat network receives funding from the European Commission as part of the InfAct (Information for Action) Joint Action (Consumers, Health, Agriculture and Food Executive Agency (CHA-FA) Grant n° 801,553). This work was conducted as part of the ConCePTION project which has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking under grant agreement No 821,520. This Joint Undertaking receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program and EFPIA. Alice HOCQUETTE was supported by a PhD grant from EHESP. While the research leading to these Results was conducted as part of the ConCePTION consortium, this paper only reflects the personal views of the stated authors.

Authors' contribution

AH and JZ had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analyses.

Study concept and design: JZ, AH

Data acquisition and interpretation AH, MD, KS, RW, KK, SB, TR, TK, LS, AL, IZ, SA, JK, HB, MG, JI, BB, MG, JZ

Drafting of the manuscript: AH, JZ, KS, RW, KK, SB, TR

Critical revision of the manuscript for important intellectual content and approval of final version of the manuscript: AH, MD, KS, RW, KK, SB, TR, TK, LS, AL, IZ, SA, JK, HB, MG, JI, BB, MG, JZ

Data management and statistical analysis AH, JZ, MD

Data sharing statement

Individual participant data will not be available to others. Data on birthweight percentiles modeled for each participating country are available upon request from the authors.

Declaration of interest

No conflict of interest to disclose.

Acknowledgements

We would like to thank C. Barbez for assistance with the maps.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100167>.

References

- [1] Vayssi re C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015 Oct;193:10–8.
- [2] ACOG Practice Bulletin No. 204: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2019;133(2):e97–109.
- [3] Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Fr en JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011 Apr 16;377(9774):1331–40.
- [4] Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013 Jan 24;346:f108.
- [5] Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Jan;33(1):44–50.
- [6] Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2019 Sep;54(3):308–18.
- [7] Wang D, Zhu L, Zhang S, Wu X, Wang X, Lv Q, et al. Predictive macrosomia birth-weight thresholds for adverse maternal and neonatal outcomes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2016 Dec;29(23):3745–50.
- [8] Graafmans WC, Richardus JH, Borsboom GJJM, Bakketeig L, Langhoff-Roos J, Bergsj  P, et al. Birth weight and perinatal mortality: a comparison of "optimal" birth weight in seven Western European countries. *Epidemiol Camb Mass* 2002 Sep;13(5):569–74.
- [9] Sparano S, Ahrens W, De Henauf S, Marild S, Molnar D, Moreno LA, et al. Being macrosomic at birth is an independent predictor of overweight in children: results from the IDEFICS study. *Matern Child Health J* 2013 Oct;17(8):1373–81.
- [10] Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol* 2020;135(1):e18–35.
- [11] McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018 Feb;218(2S):S855–68.
- [12] de Onis M, Garza C, Onyango AW, Rolland-Cachera M-F. le Comité de nutrition de la Société française de p diatrie. [WHO growth standards for infants and young children]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise P diatr* 2009 Jan;16(1):47–53.
- [13] Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet* 2014 Sep 6;384(9946):857–68.
- [14] Stirmemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 Apr;49(4):478–86.
- [15] Papageorgiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet Lond Engl* 2014 Sep 6;384(9946):869–79.
- [16] Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995 Sep;6(3):168–74.
- [17] Gardosi J. Fetal growth and ethnic variation. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Oct;2(10):773–4.
- [18] Albert PS, Grantz KL. Fetal growth and ethnic variation. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Oct;2(10):773.
- [19] Alexander GR, Kogan MD, Himes JH, Mor JM, Goldenberg R. Racial differences in birthweight for gestational age and infant mortality in extremely-low-risk US populations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999 Apr;13(2):205–17.
- [20] Villar J, Papageorgiou AT, Pang R, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Barros FC, et al. The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014 Oct;2(10):781–92.
- [21] Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, Souza JP, Mori R, Gülmezoglu AM, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet Lond Engl* 2011 May 28;377(9780):1855–61.
- [22] Zeitlin J, Bonamy A-KE, Piedvache A, Cuttini M, Barros H, Van Reempts P, et al. Variation in term birthweight across European countries affects the prevalence of small for gestational age among very preterm infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2017 Sep;106(9):1447–55.
- [23] Robinson MR, Hemani G, Medina-Gomez C, Mezzavilla M, Esko T, Shakhbazov K, et al. Population genetic differentiation of height and body mass index across Europe. *Nat Genet* 2015 Nov;47(11):1357–62.
- [24] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). A century of trends in adult human height. *Elife* 2016;26:5.
- [25] Zeitlin J, Mortensen L, Cuttini M, Lack N, Nijhuis J, Haidinger G, et al. Declines in stillbirth and neonatal mortality rates in Europe between 2004 and 2010: results from the Euro-Peristat project. *J Epidemiol Community Health* 2016 Jun;70(6):609–15.
- [26] Zeitlin J, Alexander S, Barros H, Blondel B, Delnord M, Durox M, et al. Perinatal health monitoring through a European lens: eight lessons from the Euro-Peristat report on 2015 births. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2019;126(13):1518–22.
- [27] Smith LK, Hindori-Mohangoo AD, Delnord M, Durox M, Szamotulska K, Macfarlane A, et al. Quantifying the burden of stillbirths before 28 weeks of completed

- gestational age in high-income countries: a population-based study of 19 European countries. *Lancet Lond Engl* 2018;392(10158):1639–46 03.
- [28] Zeitlin J, Monier I. Clarification of INTERGROWTH-21st newborn birthweight standards. *Lancet Lond Engl* 2018;391(10134):1995–6 19.
- [29] Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, et al. Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. I – Méthodes de construction. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2015 Aug 25;45(2):165–76.
- [30] Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth a sonographic weight standard. *Radiology* 1991 Oct;181(1):129–33.
- [31] Lack N, Blondel B, Mohangoo AD, Sakkeus L, Cans C, Bouvier-Colle MH, et al. Reporting of perinatal health indicators for international comparisons—enhancing the appearance of geographical plots. *Eur J Public Health* 2013 Dec;23(6):957–63.
- [32] StataCorp. Stata Statistical Software: Release 14. College Station, TX: StataCorp LP; 2015.
- [33] Liu S, Metcalfe A, León JA, Sauve R, Kramer MS, Joseph KS, et al. Evaluation of the INTERGROWTH-21st project newborn standard for use in Canada. *PLoS ONE* 2017;12(3):e0172910.
- [34] Poon LCY, Tan MY, Yerlikaya G, Syngelaki A, Nicolaides KH. Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 Nov;48(5):602–6.
- [35] Choi SKY, Gordon A, Hilder L, Henry A, Hyett JA, Brew BK, et al. Performance of six birthweight and estimated fetal weight standards for predicting adverse perinatal outcomes: a 10-year nationwide population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2020 Jul 16.
- [36] Francis A, Hugh O, Gardosi J. Customized vs INTERGROWTH-21st standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218(2S):S692–9.
- [37] Vieira MC, Relph S, Persson M, Seed PT, Pasupathy D. Determination of birthweight centile thresholds associated with adverse perinatal outcomes using population, customised, and Intergrowth charts: a Swedish population-based cohort study. *PLoS Med* 2019;16(9):e1002902.
- [38] Buck louis GM, Grewal J, Albert PS, Sciscione A, Wing DA, Grobman WA, et al. Racial/Ethnic Standards for Fetal Growth, the NICHD Fetal Growth Studies. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Oct;213(4):449.e1–449.e41.
- [39] Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS Med* [Internet] 2017 Jan 24;14(1) [cited 2019 Dec 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5261648/>.
- [40] Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2016 Sep;48(3):333–9.
- [41] Beune IM, Bloomfield FH, Ganzevoort W, Embleton ND, Rozance PJ, van Wasse-naer-Leemhuis AG, et al. Consensus BASED DEFINITION OF GROWTH RESTRICTION IN THE NEWBORN. *J Pediatr* 2018 May;196:71–6 e1.
- [42] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Recommandations pour la pratique clinique - Le retard de croissance intra-utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42:1018–25.
- [43] Beta J, Khan N, Fiolna M, Khalil A, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2019 Sep;54(3):319–25.
- [44] Voskamp BJ, Peelen MJCS, Ravelli ACJ, van der Lee R, Mol BWJ, Pajkrt E, et al. Association between fetal sex, birthweight percentile and adverse pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020;99(1):48–58.
- [45] Ego A, Prunet C, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. [Customized and non-customized French intrauterine growth curves. II - Comparison with existing curves and benefits of customization]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016 Feb;45(2):165–76.
- [46] Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among pre-term small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics* 2003 Jun;111(6 Pt 1):1273–7.
- [47] Nwabuobi C, Odibo L, Camisasca-Lopina H, Leavitt K, Tuuli M, Odibo AO. Comparing INTERGROWTH-21st Century and Hadlock growth standards to predict small for gestational age and short-term neonatal outcomes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2020 Jun;33(11):1906–12.
- [48] Sovio U, Smith GCS. Comparison of estimated fetal weight percentiles near term for predicting extremes of birthweight percentile. *Am J Obstet Gynecol* 2020 Aug 21.
- [49] Hua X, Shen M, Reddy UM, Louis GB, Souza JP, Gülmezoglu AM, et al. Comparison of the INTERGROWTH-21st, National Institute of Child Health and Human Development, and WHO fetal growth standards. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143(2):156–63.
- [50] Melamed N, Yogev Y, Meizner I, Mashiach R, Ben-Haroush A. Sonographic prediction of fetal macrosomia: the consequences of false diagnosis. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 2010 Feb;29(2):225–30.
- [51] Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post J aM, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010 Dec 21;341:c7087.
- [52] Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin B, Bilardo CM, et al. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017 Jun;49(6):769–77.
- [53] Ego A, Monier I, Skaare K, Zeitlin J. Antenatal detection of fetal growth restriction and stillbirth risk: a population-based case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019 Jul 31.
- [54] Schneider EB. Fetal health stagnation: have health conditions in utero improved in the United States and Western and Northern Europe over the past 150 years? *Soc Sci Med* 1982 2017 Apr;179:18–26.
- [55] Zeitlin J, Mohangoo AD, Delnord M, Cuttini M, EURO-PERISTAT Scientific Committee. The second European Perinatal Health Report: documenting changes over 6 years in the health of mothers and babies in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2013 Dec 1;67(12):983–5.

Partie 4 : Evaluation des méthodes statistiques utilisées pour la construction des courbes de croissance modélisées individuelles

Alice Hocquette, Isabelle Monier, Béatrice Blondel, Marie-Noëlle Dufourg, Barbara Heude, Jennifer Zeitlin. Testing the assumptions of customized intrauterine growth charts using national birth studies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2022

Les courbes modélisées individuelles, ou courbes customisées, sont communément utilisées pour la surveillance de la croissance pendant la grossesse et pour la recherche et sont recommandées pour le dépistage du RCIU par de nombreuses sociétés savantes. Plusieurs études ont montré leur supériorité dans le dépistage des nouveau-nés à risque mais rares sont celles les ayant évaluées à partir de données d'EPF et ces dernières ne montrent pas de différence significative avec des courbes locales ou internationales. De plus, certaines études semblent questionner les hypothèses sous-jacentes à la méthodologie de construction : (1) normalité de la distribution du poids fœtal et coefficient de variation constant, (2) trajectoire de croissance correctement décrite par la formule de Hadlock, (3) effet proportionnel des caractéristiques maternelles et fœtales sur le poids tout au long de la grossesse.

L'objectif de cette étude est de tester les trois hypothèses sous-jacentes à la construction des courbes customisées à partir de données d'EPF au deuxième et troisième trimestre de la grossesse.

Nous avons utilisé les données de deux études sur des naissances françaises en population afin de vérifier la constance et la généralisabilité de nos résultats. A partir de la cohorte ELFE et de l'ENP 2016, nous avons inclus 6 920 et 8 969 singletons nés vivants sans malformation et avec des données disponibles sur l'EPF et sur les caractéristiques maternelles et fœtales nécessaires à la customisation. Pour adresser la première hypothèse, nous avons calculé le coefficient de variation

de l'EPF et du poids de naissance pour chaque semaine d'âge gestationnel. Pour la seconde, nous avons modélisé par régression linéaire l'association de l'âge gestationnel et des caractéristiques maternelles et fœtales avec l'EPF au deuxième et troisième trimestre et avec le poids de naissance, puis nous avons estimé pour chaque semaine d'âge gestationnel le poids moyen prédit et comparé ce dernier à la trajectoire de Hadlock. Enfin, quant à la troisième hypothèse, nous avons estimé le pourcentage du poids associé à l'âge gestationnel et aux caractéristiques maternelles et fœtales au deuxième et troisième trimestre et à la naissance.

Nos résultats ont montré un coefficient de variation stable à 12%, mais la distribution de l'EPF déviait légèrement de la loi normale. Pour le 50^{ème} et le 10^{ème} percentile, les poids prédits par nos modèles ainsi que les poids observés étaient plus élevés que ceux obtenus avec la formule de la trajectoire de croissance de Hadlock. Enfin, l'impact de la plupart des caractéristiques était plus important sur le poids de naissance que sur l'EPF durant la grossesse.

Les hypothèses sous-jacentes à la méthodologie de construction des courbes customisées sont remises en question par nos résultats. De plus, cela suggère un risque de sous-estimation faible mais systématique du nombre d'enfants PAG. Ainsi, la révision de certains aspects de la méthodologie pourrait peut-être permettre d'améliorer les performances de ces courbes.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Testing the assumptions of customized intrauterine growth charts using national birth studies

Alice Hocquette¹  | Isabelle Monier^{1,2}  | Béatrice Blondel¹  |
Marie-Noëlle Dufourg³ | Barbara Heude⁴ | Jennifer Zeitlin¹ 

¹CRESS, Obstetrical Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team, EPOPE, INSERM, INRA, Université de Paris, Paris, France

²Department of Obstetrics and Gynecology, Antoine Bécclère Hospital, AP-HP, University Paris Saclay, Clamart, France

³Ined, Inserm, Joint Unit Elfe, Paris, France

⁴Research Team on the Early Life Origins of Health (EAROH), Centre for Research in Epidemiology and Statistics (CRESS), INSERM, Université de Paris, Villejuif, France

Correspondence

Alice Hocquette, INSERM Equipe EPOPE, Maternité Port Royal, 53 avenue de l'Observatoire, 75014 Paris, France.
Email: alice.hocquette@inserm.fr

Funding information

EHESP; Santé Publique France; French Ministry of Health (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques, Direction Générale de la Santé and Direction Générale de l'Organisation des Soins); National Family Allowance Fund; Ministère de la Culture; French Agency for Public Health; Ministry of Health; Ministry of Environment; Ministry of Higher Education and Research; French National Institute for Research in Public Health, Grant/Award Number: IRESP-TGIR-2009-01; Agence Nationale de la Recherche, Grant/Award Number: ANR-19-COHO-0001 and ANR-11-EQPX-0038

Abstract

Introduction: Customized intrauterine growth charts are widely used for growth monitoring and research. They are based on three assumptions: (1) estimated fetal weight (EFW) has a normal distribution with a constant coefficient of variation at all gestational ages; (2) Hadlock's growth curve accurately describes the relationship between EFW and gestational ages; (3) associations between EFW and the fetal and maternal characteristics included in the customization model (fetal sex, pre-pregnancy weight, height, parity) are proportional throughout pregnancy. The aim of this study was to test whether these underlying assumptions are verified.

Material and methods: Data came from (1) the French Longitudinal Study of Children (ELFE) cohort, which recruited births after 32 weeks' gestation in 349 maternity hospitals in France in 2011, and (2) the National Perinatal Survey, which included births from all French maternity hospitals in 2016. The study population included, respectively, 6 920 and 8 969 singleton non-malformed term live births with data on customization characteristics and EFW. We computed the coefficient of variation by gestational age and then modeled the association of gestational age, maternal and fetal characteristics with EFW at the second and third trimester ultrasound and with birthweight using linear regression. To assess the proportionality of the impact of maternal and fetal characteristics, we computed the percent change in weight associated with these characteristics at these three time points.

Results: The coefficient of variation was close to 12% at each gestational age, but EFW was not normally distributed, leading to small but systematic underestimation of fetuses under the 10th percentile. Weights representing the 50th and 10th percentiles based on Hadlock's growth trajectory were lower than observed or predicted weights. Most characteristics more strongly impacted weight at birth than during pregnancy. In the French Longitudinal study of Children (ELFE) cohort, boys were 1.8% (95% confidence interval [CI] 1.3–2.4) heavier than girls in the third trimester,

Abbreviations: CV, coefficient of variation; EFW, estimated fetal weight; ELFE, French Longitudinal Study of Children; FGR, fetal growth restriction; GA, gestational age; NPS, National Perinatal Survey.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2022 The Authors. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of Nordic Federation of Societies of Obstetrics and Gynecology (NFOG).

whereas this percentage was 4.6% (95% CI 4.0–5.2) at birth. In the National Perinatal Survey, these percentages were 2.3% (95% CI 1.8–2.8) and 4.3% (95% CI 3.8–4.8).

Conclusions: These results from two independent sources revealed discrepancies between routine clinical EFW data used for growth monitoring and the customized growth model's assumptions.

KEYWORDS

customization, fetal growth, fetal growth restriction, growth charts, small for gestational age

1 | INTRODUCTION

Fetal growth restriction denotes the fetus' failure to reach its full growth potential. It is associated with risks of stillbirth, neonatal death and neurodevelopmental impairment.^{1–3} When fetal growth restriction is detected during pregnancy, these risks can be reduced by close monitoring and early delivery.^{4–6} Therefore, intrauterine growth screening aims to identify fetuses at risk of fetal growth restriction, frequently defined as those with an estimated fetal weight (EFW) under the 10th percentile of a reference population.^{7–10}

Customized growth charts, proposed by Gardosi in the 1990s, aim to improve growth screening by differentiating between constitutionally small fetuses and those with suboptimal growth.¹¹ They adjust for factors that physiologically affect birthweight, including maternal (pre-pregnancy weight, height, parity, ethnicity) and fetal (sex) factors.^{12–14} Customized charts are recommended in the UK, New Zealand and Ireland⁸ and were developed in France in 2015.¹⁵ Many studies have shown that taking into consideration these physiological factors identifies births with higher risks of adverse outcomes, such as stillbirth and neonatal death,^{16–18} although the model's impact on population-level outcomes has been questioned.¹⁹

Customized charts are based on modeling the impact of maternal and fetal characteristics on birthweight in a sample of normal pregnancies (singleton, live, non-malformed, term births).¹¹ This model is used to calculate each fetus' optimal birthweight at 40 weeks' gestation; individualized norms are then derived for each gestational age (GA) by applying Hadlock's growth trajectory formula,²⁰ and percentiles are calculated using the coefficient of variation (CV) measured at 40 weeks' GA. The model makes three key assumptions: (1) fetal weight is normally distributed with a constant CV, (2) Hadlock's growth trajectory accurately describes fetal growth patterns, and (3) the effect of fetal and maternal characteristics is proportional throughout pregnancy, meaning that they increase fetal weight by the same percentage at all GA.¹¹

Despite the widespread use of customized models in research and clinical care, few studies have investigated these assumptions.²¹ Most evaluations of the model have been carried out using birthweight,^{16,17,22,23} but results may differ when the model is applied to EFW, used for screening. Indeed, recent comparisons with local or international charts based on EFW have shown no significant differences for the detection of adverse perinatal outcomes.^{24–26} The aim

Key message

Slight violations of two of the three assumptions underlying the customized growth model raise questions about its fit when applied to estimated fetal weight. Modifications to the model may improve its performance for identifying fetuses at risk of growth restriction.

of this study was to test the three assumptions of the customized model using routine clinical data on EFW in the second and third trimesters of pregnancy.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Data sources

Data were sourced from two French population birth studies. By using two sources, we sought to assess the consistency and generalizability of study findings. The first source was the French Longitudinal Study of Children (ELFE) birth cohort, which recruited births from 349 maternity hospitals, randomly selected from 544 maternity hospitals in metropolitan France, over 25 days in 2011.^{27,28} Inclusion criteria were singleton or twin live births after 33 weeks' gestation with mothers aged ≥ 18 years and parents understanding French, English, Arabic or Turkish who lived and planned to stay in France for at least 3 years and gave written informed consent ($N = 18\,329$). The second source was the 2016 French National Perinatal Survey (NPS), which included all births with a GA of at least 22 weeks or a birthweight of at least 500 g during a 1-week period in 2016 in 517 maternity hospitals in France ($N = 14\,142$).²⁹ Stillbirths, births to minors and mothers refusing to participate in the full study only contributed partial data. For both studies, data were collected from medical records and an interview with mothers after delivery.

2.2 | Variable selection and definition

Outcome variables were EFW at the second and third trimester routine ultrasound and birthweight. We also used GA at the ultrasounds

and at birth in weeks and days. Second and third trimester ultrasounds are recommended in France for all pregnant women at 20–25 and 30–35 weeks' gestation, respectively,³⁰ and it is also recommended that GA be calculated using crown–rump length measured before 14 weeks' gestation.³¹

For the ELFE study, femur length and transverse abdominal diameter or – if the latter was not available – abdominal circumference ultrasound measures were collected from the second and third routine ultrasound reports in obstetrical records. We used Hadlock's formula based on abdominal circumference and femur length to calculate EFW since the value calculated at the ultrasound was not collected for this study.³² Information on transverse abdominal diameter was not used as this measure is no longer recommended for use in clinical practice,³³ and there is no validated conversion formula for estimating abdominal circumference. The NPS collected data on EFW at the third

trimester scan, as noted in medical records; biometric measurements and data on the second trimester scan were not collected in this study. We did not have information on the formula used to calculate EFW, but Hadlock's formula based on head circumference, femur length and abdominal circumference is recommended in France.^{32,33}

Our independent variables were those used in Gardosi's customized model: fetal sex, maternal height and pre-pregnancy weight, parity, GA and smoking in third trimester, with the exception of ethnicity, as these data are not collected routinely in France.¹⁵ As in Gardosi's methodology, the model is adjusted on smoking to include all pregnant women in the calculation of customization coefficients, without shifting weight distributions towards lower values due to maternal smoking. However, this characteristic is not used to predict optimal weight. Maternal age and educational level were used to describe and compare the samples but are not included in the customized model.

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of the two samples

	ELFE cohort (N = 6 920)	NPS (N = 8 969)	p-value (χ^2 test or Student's test as appropriate)
Maternal age (years)	30.6 (5.0)	30.2 (5.1)	<0.001
Education level			
Primary school	0.5	0.9	<0.001
Middle school	3.5	5.9	
High school	34.7	36.8	
College	61.0	56.0	
Maternal weight before pregnancy (kg)	63.9 (13.7)	64.9 (14.1)	<0.001
Maternal height (cm)	165.0 (6.2)	164.6 (6.3)	<0.001
Parity			
0	45.8	42.4	<0.001
1	35.0	36.1	
2	13.3	14.3	
3	4.2	4.5	
4 and more	1.8	2.8	
Smoking status			
Smoker	20.0	15.2	<0.001
Fetal sex			
Male	51.6	51.0	0.545
Gestational age at 2nd trimester ultrasound (weeks)	22.4 (0.9)	—	—
Estimated fetal weight at second trimester (g)	538 (100)	—	—
Gestational age at third trimester ultrasound (weeks)	32.5 (0.9)	32.5 (0.9)	0.062
Estimated fetal weight at third trimester (g)	2 010 (298)	1 993 (282)	<0.001
Gestational age at birth (weeks)	39.8 (1.1)	39.7 (1.1)	<0.001
Birthweight (g)	3 371 (446)	3 334 (447)	<0.001

Abbreviations: ELFE, étude longitudinale française depuis l'enfance (French Longitudinal Study of Children); NPS, National Perinatal Survey; SD, standard deviation.

2.3 | Study population

We selected a sample of singleton non-malformed term live births, as used by Gardosi.¹¹ After exclusion of births with minimal data (stillbirths and minors) and refusals in the NPS ($n = 1\,522$), exclusions for multiples, congenital anomalies and preterm birth were 1 884 (ELFE) and 1 336 (NPS) (Supporting Information Figure S1). We excluded 942 and 274 women, respectively, for whom data on the variables for the customized model were missing. We then excluded women with ultrasounds done outside the recommended GA ranges (20–25 weeks in the second trimester and 30–35 weeks in the third trimester) in order to focus on routine ultrasounds only ($n = 971$ [ELFE]; 365 [NPS]).

We included women with data at all time points in order to evaluate the customized model during pregnancy and at birth using the same sample. All ultrasound data could be missing when ultrasound reports were not transcribed in medical records or because women did not have one or both of the ultrasounds ($n = 3\,470$ [ELFE]; 968 [NPS]). This latter occurrence is infrequent as almost all women have these routine ultrasounds.²⁹ Data could also be missing for one ultrasound parameter or for GA at ultrasound ($n = 380$ [ELFE]; 649 [NPS]). In the ELFE cohort, data were also missing when transverse abdominal diameter was collected without abdominal circumference ($n = 3\,762$).

2.4 | Analysis strategy

First, we compared maternal and infant characteristics between the samples and between included and missing cases in each data source. To check the accuracy of our ultrasound data, we visually assessed concordance of EFW medians and 10th percentiles by GA with French College of Fetal Sonography references.³⁴

To verify the three assumptions underlying the customized model, we first compared the CV (standard deviation/mean) of EFW in the second and third trimesters and birthweight using the asymptotic test for the equality of CV by Feltz et al.³⁵ The normality of the distribution of EFW and birthweight was tested using the Shapiro–Wilk test; we also calculated the percentages of fetuses and newborns with a weight under the 10th percentile when assuming a normal distribution.

Next, we estimated linear regression models for EFW at the second and third trimester ultrasound and birthweight, following the specifications used by Gardosi.¹¹ In these models, continuous covariables were centered at their means. Maternal pre-pregnancy weight and GA were included in the model using a third-degree polynomial.

To compare growth trajectories,¹⁸ we plotted proportionality curves of Hadlock's model expressed as a percentage of EFW

TABLE 2 Mean weight and coefficient of variation by gestational age at routine ultrasounds and at birth

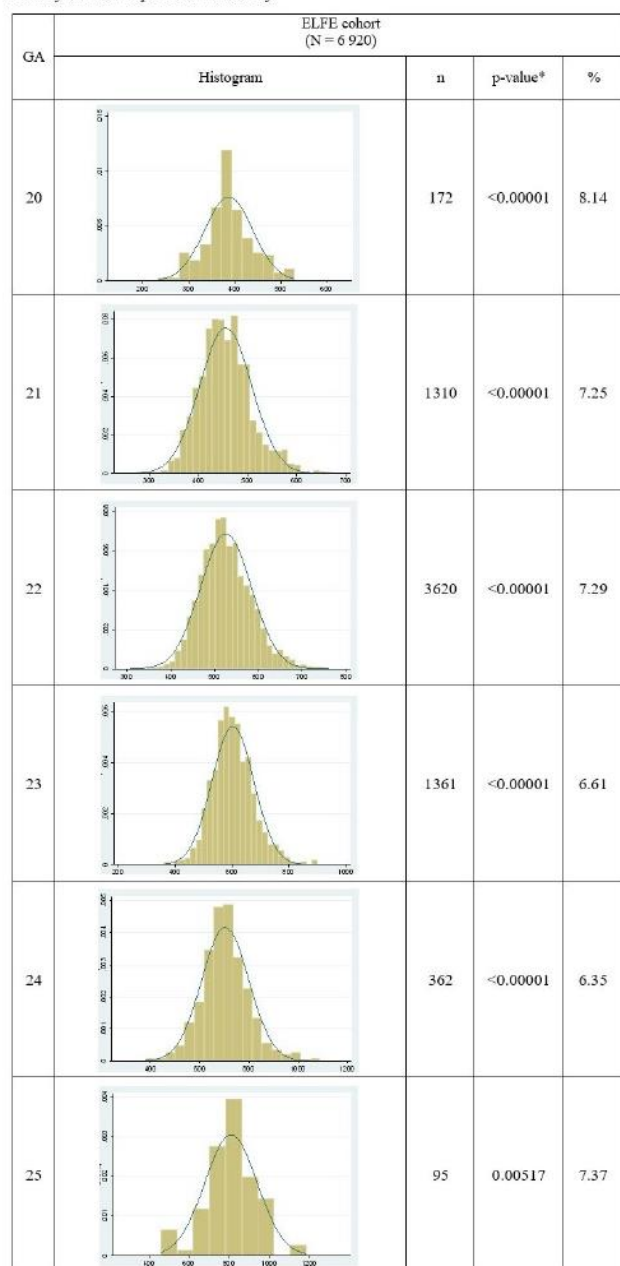
ELFE cohort (N = 6920)						National Perinatal Survey (N = 8 969)				
	N	Mean weight	SD	CV (%)	95% CI	N	Mean weight	SD	CV (%)	95% CI
Second trimester ultrasound										
20	172	391	64	16.5	14.8–18.2					
21	1 310	456	56	12.2	11.7–12.7					
22	3 620	527	62	11.7	11.4–12.0				N/A	
23	1 361	603	78	12.9	12.4–13.4					
24	362	708	112	15.9	14.7–17.0					
25	95	815	143	17.6	15.1–20.1					
Third trimester ultrasound										
30	246	1 635	209	12.8	11.6–13.9	302	1 635	202	12.4	11.4–13.3
31	1 242	1 820	221	12.1	11.7–12.6	1614	1 815	214	11.8	11.4–12.2
32	3 383	1 987	247	12.4	12.1–12.7	4772	1 977	234	11.8	11.6–12.1
33	1 550	2 152	262	12.2	11.7–12.6	1772	2 139	243	11.4	11.0–11.7
34	370	2 340	306	13.1	12.1–14.0	352	2 360	277	11.7	10.9–12.6
35	129	2 508	326	13.0	11.4–14.6	157	2 544	301	11.8	10.5–13.1
At birth										
37	375	2 957	389	13.2	12.2–14.1	650	2 923	418	14.3	13.6–15.1
38	969	3 159	424	13.4	12.8–14.0	1534	3 156	420	13.3	12.8–13.7
39	2 121	3 316	408	12.3	11.9–12.7	2627	3 301	403	12.2	11.9–12.5
40	2 111	3 455	415	12.0	11.6–12.4	2552	3 431	408	11.9	11.6–12.2
41	1 344	3 593	418	11.6	11.2–12.1	1623	3 568	417	11.7	11.3–12.1

Note: P-values of the test for the equality of the coefficients of variation equal 0.820 and 0.610 for ELFE and NPS, respectively.

Abbreviations: CI, confidence interval; CV, coefficient of variation; ELFE, étude longitudinale française depuis l'enfance (French Longitudinal Study of Children); N/A, not applicable; NPS, National Perinatal Survey; SD, standard deviation.

(A)

The x-axis corresponds to estimated fetal weight at the second trimester ultrasound in grams and the y-axis corresponds to the density.



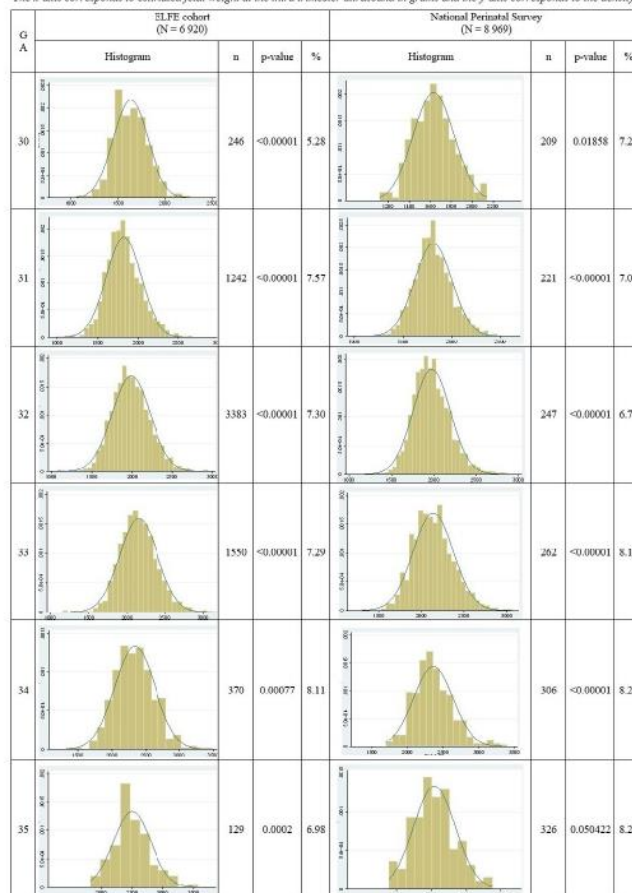
* P-values were computed using the Shapiro-Wilk test for normality.

FIGURE 1 Histogram of fetal weight distribution at (A) second and (B) third trimester in the ELFE and NPS samples and percentage of fetuses with a weight under the 10th percentile when assuming a normal distribution. (C) Histogram of birth weight distribution in the ELFE and NPS samples and percentage of newborns with a weight under the 10th percentile when assuming a normal distribution. ELFE, étude longitudinale française depuis l'enfance (French Longitudinal Study of Children); NPS, National Perinatal Survey

calculated at 40 weeks' gestation (3 619 g) along with the 50th percentile of the predicted weights from our three models calibrated with all characteristics at their mean and the observed sample

(B)

The x-axis corresponds to estimated fetal weight at the third trimester ultrasound in grams and the y-axis corresponds to the density.



* P-values were computed using the Shapiro-Wilk test for normality.

FIGURE 1 (Continued)

weights, both expressed as a percentage of mean birthweight at 40 complete weeks' gestation as done in the customized model. We also plotted the 10th percentile computed by applying the observed CV at 40 weeks' gestation to Hadlock's model and to our models' predicted weights, as specified by the customized model, as well as the 10th percentile observed from the data.

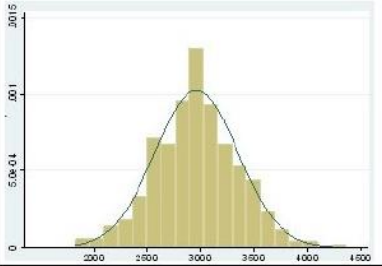
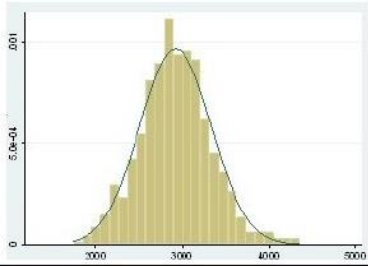
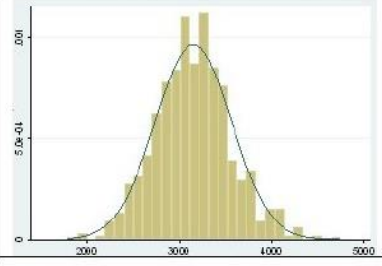
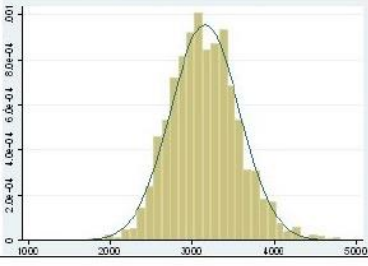
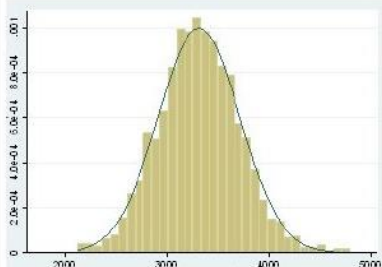
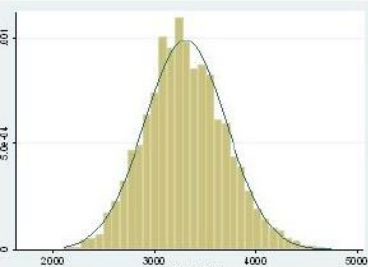
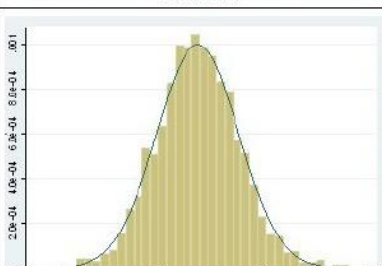
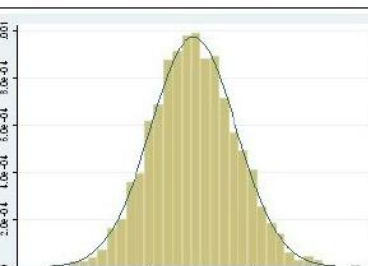
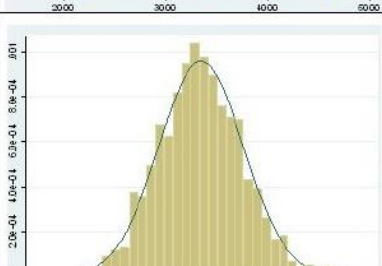
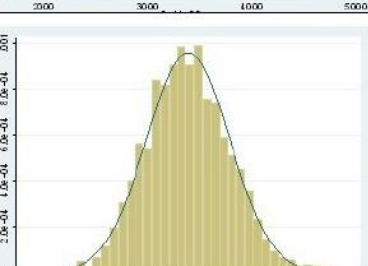
To test the final assumption that the associations of maternal and fetal characteristics with weight were similar throughout pregnancy, we computed the magnitude of the association as a percentage of the mean weight explained by each variable and its 95% confidence interval. This was calculated for each variable using the coefficients from the regression models, keeping other variables at their mean values. For example, the percentage impact of fetal sex was calculated as the ratio of the expected average weight of a boy over the expected average weight of a girl, from which we subtracted 1.

$$\text{Percentage impact}_{\text{gender}} = \frac{c + 1 \times k_{\text{gender}} + \sum_{j=a}^{n-1} [m_j \times k_j]}{c + 0 \times k_{\text{gender}} + \sum_{j=a}^{n-1} [m_j \times k_j]} - 1$$

With c: model's constant, k: model's coefficient, m: mean, a to l: other predictors.

(C)

The x-axis corresponds to birthweight in grams and the y-axis corresponds to the density.

G A	ELFE cohort (N = 6 920)				National Perinatal Survey (N = 8 969)			
	Histogram	n	p-value	%	Histogram	n	p-value	%
37		375	0.74362	8.53		650	0.00022	9.41
38		969	<0.00001	9.18		1534	<0.00001	8.81
39		2121	<0.00001	9.24		2627	0.00007	9.95
40		2111	<0.00001	8.62		2552	0.04600	9.27
41		1344	0.00237	9.82		1623	0.00929	9.88

* *P*-values were computed using the Shapiro-Wilk test for normality.

FIGURE 1 (Continued)

For maternal weight and height, we calculated the percentage impact for a difference of 10 and 20 units from the mean (i.e. 65 kg and 165 cm, respectively). This value was calculated as a nonlinear combination of the estimated coefficients

(formula nlcom in Stata 14.0).³⁶ Analyses were conducted using complete cases; multiple imputation using chained equations with 100 imputed datasets was carried out as a sensitivity analyses.^{37,38}

TABLE 3 Modeling of estimated fetal weight at second and third trimester routine ultrasounds and birthweight with maternal and fetal characteristics

		ELFE cohort (N = 6 920)		NPS (N = 8 969)	
	Reference	Coefficient	SE	Coefficient	SE
Model 1 : EFW at second trimester					
GA	22 GA	11.0	0.2	—	—
GA ²		0.1	0.02	—	—
GA ³		-0.001	0.001	—	—
Fetal sex	Female	14.5	1.6	—	—
Centered height	165 cm	0.8	0.1	—	—
Centered weight	65 kg	0.2	0.01	—	—
Centered weight ²		-0.02	0.005	—	—
Centered weight ³		0.0004	0.0001	—	—
Parity 1	Parity 0	6.1	1.8	—	—
Parity 2		3.2	2.5	—	—
Parity 3		10.5	4.1	—	—
Parity 4		14.9	6.1	—	—
Smoking	No	-0.9	2.0	—	—
Constant		492.5	1.8	—	—
Model 2 : EFW at third trimester					
GA	32 GA	25.0	0.7	25.8	0.6
GA ²		0.04	0.07	0.08	0.06
GA ³		0.001	0.004	-0.002	0.003
Fetal sex	Female	36.8	5.8	45.7	4.7
Centered height	165 cm	1.8	0.5	2.2	0.4
Centered weight	65 kg	3.9	0.3	2.9	0.2
Centered weight ²		-0.07	0.02	-0.07	0.01
Centered weight ³		0.0009	0.0003	0.0007	0.0003
Parity 1	Parity 0	35.5	6.5	10.9	5.3
Parity 2		41.4	9.0	14.7	7.2
Parity 3		51.8	14.8	36.2	11.8
Parity 4		-12.7	22.2	8.7	14.7
Smoking	No	-39.7	7.3	-50.6	6.6
Constant		1 909.9	6.4	1 890.6	5.4
Model 3 : Birthweight					
GA	40 GA	19.7	1.1	18.1	0.9
GA ²		-0.16	0.1	-0.11	0.08
GA ³		0.005	0.007	0.016	0.006
Fetal sex	Female	151.1	9.3	140.6	8.0
Centered height	165 cm	7.1	0.8	7.5	0.7
Centered weight	65 kg	6.2	0.5	5.6	0.4
Centered weight ²		-0.19	0.03	-0.13	0.02
Centered weight ³		0.0020	0.0005	0.0013	0.0004
Parity 1	Parity 0	111.5	10.4	118.5	9.1
Parity 2		129.7	14.5	138.4	12.3
Parity 3		145.6	23.7	135.1	20.1
Parity 4		42.3	35.6	127.4	25.2
Smoking	No	-123.8	11.6	-171.5	11.2
Constant		3 324.1	10.6	3 289.8	9.4

Abbreviations: EFW, estimated fetal weight; ELFE, étude longitudinale française depuis l'enfance (French longitudinal study of children); GA, gestational age; NPS, National Perinatal Survey; SE, standard error.

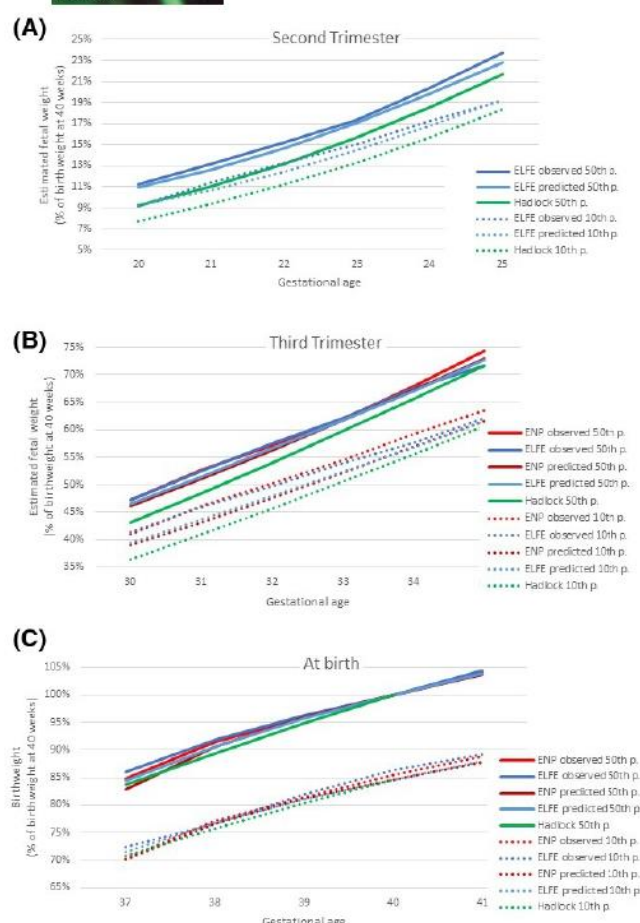


FIGURE 2 Proportionality curves of predicted and observed mean and 10th percentile weight for ELFE and NPS models compared with Hadlock's growth chart at (A) second trimester ultrasound, (B) third trimester ultrasound and (C) birth. ELFE, étude longitudinale française depuis l'enfance (French Longitudinal Study of Children); NPS, National Perinatal Survey

2.5 | Ethical approval

The ELFE and NPS studies received ethical approval from relevant committees, including the French National Data Protection Authority (CNIL): N° 910504, March 17, 2011 (ELFE), and N° 915197, January 14, 2016 (NPS).

3 | RESULTS

The study samples included 6 920 births from the ELFE cohort and 8 969 births from the NPS (Figure S1). Women in the ELFE cohort were slightly older, had lower average weight and higher average height than those in the NPS and were more often nulliparous, smokers and more educated (Table 1). Mean EFW and birthweight were slightly higher in the ELFE sample. In both studies, women with missing data had a lower educational level and higher EFW (Tables S1 and S2). In ELFE, women with missing data also delivered slightly

earlier and had later third trimester ultrasound scans; those in the NPS were more often multiparous and smoked more. The median and 10th percentiles of EFW by GA were similar in both samples and concordant with French references (Figure S2).

Table 2 displays the mean weights and CV by GA. The CV were close to 12%, with higher variation for GA with fewer data points. The test for the equality of the CV with a null hypothesis that they were all equal and an alternative hypothesis that at least one was not equal to the others was not significant ($p = 0.820$ [ELFE] and 0.610 [NPS]). The EFW distribution was skewed towards lower values, and Shapiro–Wilk tests rejected the hypothesis of normality at almost all weeks of GA, which led to 5–8% of fetuses with an EFW under the 10th percentile when assuming a normal distribution for all GA (Figures 1A–C).

Models of EFW at the second and third trimesters and of birthweight that included GA and maternal and fetal characteristics were computed (Table 3). Most coefficients did not differ by more than 25 (corresponding to 25 g) between the two samples, except for parity 2 at second trimester (26.7) and for parity 4 and smoking at third trimester (85.1 and 47.7). They were first used to derive proportionality curves for the predicted 50th and 10th percentile weights for ELFE and NPS in comparison with Hadlock's growth trajectories and observed percentiles, all expressed as a percentage of mean birthweight at 40 weeks' gestation (Figure 2A–C). Results for ELFE and NPS were similar, with slightly higher observed than predicted values. These were both substantially higher than the expected values based on Hadlock's trajectory from 20 weeks of gestation until 33 weeks of gestation.

As shown in Table 4, percentages of change in weight associated with characteristics were similar between the two samples, except for parity 1 in the second model and smoking status in the third model. Fetal sex and maternal height were associated with an increase in weight in all three periods, but the percentage of mean weight associated with these variables was higher at birth than at the third trimester ultrasound scan. Maternal weight before pregnancy and smoking status were associated with weight only in the third trimester and at birth. The percentage of mean weight associated with smoking status increased as the pregnancy progressed, whereas it was constant at the third trimester and at birth for maternal pre-pregnancy weight. The association of parity was significant starting in the second trimester in the ELFE cohort but only at birth in the National Perinatal Survey.

The percentage changes in weight were similar after multiple imputation (Table 5).

4 | DISCUSSION

When applied to routine clinical EFW data, the customized model based on Hadlock's growth trajectory²⁰ differed from predicted and observed values at earlier GA, and the magnitude of the associations between EFW and fetal sex, maternal height and parity were less marked during pregnancy than at birth. CVs were similar across gestation, but EFW did not follow a normal distribution, leading to slight underestimation of the percentage of fetuses under the 10th percentile. These small but systematic errors raise questions about how

TABLE 4 Percent change in fetal weight and birthweight explained by maternal and fetal characteristics in the two samples

		ELFE cohort (N = 6 920)		NPS0 (N = 8 969)	
Reference		%	95% CI	%	95% CI
Model 1 : EFW at second trimester					
1 week gestation	22 GA	16.5	16.0–17.1	—	—
Male	Female	2.7	2.1–3.3	—	—
Mean height + 10 cm	165 cm	1.5	1.0–2.0	—	—
Mean height + 20 cm		3.0	2.0–4.0	—	—
Mean weight + 10 kg	65 kg	0.01	–0.3–0.3	—	—
Mean weight + 20 kg		–0.3	–0.9–0.4	—	—
Parity 1	Parity 0	1.1	0.5–1.8	—	—
Parity 2		0.6	–0.3–1.5	—	—
Parity 3		2.0	0.5–3.4	—	—
Parity 4		2.9	0.5–5.0	—	—
Smoker	Nonsmoker	–0.2	–0.9–0.6	—	—
Model 2 : EFW at third trimester					
1 week gestation	32 GA	9.2	8.7–9.7	9.7	9.2–10.1
Male	Female	1.8	1.3–2.4	2.3	1.8–2.8
Mean height + 10 cm	165 cm	0.9	0.4–1.4	1.1	0.7–1.5
Mean height + 20 cm		1.8	0.9–2.8	2.2	1.4–3.0
Mean weight + 10 kg	65 kg	1.2	0.9–1.4	1.2	0.9–1.4
Mean weight + 20 kg		1.9	1.2–2.5	1.8	1.3–2.4
Parity 1	Parity 0	1.8	1.1–2.4	0.5	0.02–1.1
Parity 2		2.1	1.2–3.0	0.7	0.02–1.5
Parity 3		2.6	1.1–4.1	1.8	0.7–3.0
Parity 4		–0.6	–2.8–1.5	0.4	–1.0 to 1.9
Smoker	Nonsmoker	–2.0	–2.7 to –1.3	–2.5	–3.2 to –1.9
Model 3 : Birthweight					
1 week gestation	40 GA	3.9	3.5–4.3	3.8	3.4–4.1
Male	Female	4.6	4.0–5.2	4.3	3.8–4.8
Mean height + 10 cm	165 cm	2.1	1.7–2.6	2.2	1.8–2.6
Mean height + 20 cm		4.2	3.3–5.2	4.5	3.7–5.3
Mean weight + 10 kg	65 kg	1.3	1.0–1.6	1.3	1.1–1.5
Mean weight + 20 kg		1.9	1.3–2.5	2.1	1.5–2.6
Parity 1	Parity 0	3.4	2.7–4.0	3.6	3.1–4.2
Parity 2		3.9	3.1–4.8	4.2	3.5–5.0
Parity 3		4.4	3.0–5.8	4.1	2.9–5.4
Parity 4		1.3	–0.8–3.4	3.9	2.4–5.4
Smoker	Nonsmoker	–3.6	–4.3 to –3.0	–5.1	–5.8 to –4.5

Abbreviations: CI, confidence interval; EFW, estimated fetal weight; ELFE, étude longitudinale française depuis l'enfance (French Longitudinal Study of Children); GA, gestational age; NPS, National Perinatal Survey.

this model performs when applied to EFW during antenatal growth screening as opposed to birthweight, which has been used for the majority of the evaluations of the model.^{16,17,22}

The strengths of this study are the use of two large birth samples, confirming the consistency of the results. We assessed results

at two time points during pregnancy with the ELFE sample, whereas the nationally representative design of the NPS provided estimates applicable to the French population. Limitations included missing EFW data when ultrasound reports were not available in obstetrical records; however, sensitivity analyses after imputation of missing data

TABLE 5 Effect size on fetal weight and birthweight ratios in samples 1 and 2 after imputation of maternal and fetal characteristics, birth weight, estimated fetal weight and gestational age at ultrasounds and at birth

		ELFE cohort (N = 12 408)		NPS (N = 11 464)	
Reference		%	95% CI	%	95% CI
Model 1 : EFW at second trimester					
1 week gestation	22 GA	16.7	16.1-17.2		
Male	Female	2.3	1.7-2.9	—	—
Mean height + 10 cm	165 cm	1.5	1.0-2.0	—	—
Mean height + 20 cm		3.0	2.0-4.0	—	—
Mean weight + 10 kg	65 kg	0.3	0.0-0.6	—	—
Mean weight + 20 kg		0.3	-0.3-1.0	—	—
Parity 1	Parity 0	0.9	0.3-1.5	—	—
Parity 2		0.6	-0.2-1.5	—	—
Parity 3		2.1	0.6-3.5	—	—
Parity 4		2.3	0.1-4.5	—	—
Smoker	Nonsmoker	-0.4	-1.1-0.4	—	—
Model 2 : EFW at third trimester					
1 week gestation	32 GA	9.4	8.9-9.9	9.5	9.0-9.9
Male	Female	1.5	0.9-2.0	2.4	2.0-2.9
Mean height + 10 cm	165 cm	0.8	0.3-1.3	1.3	0.9-1.7
Mean height + 20 cm		1.6	0.6-2.5	2.5	1.7-3.3
Mean weight + 10 kg	65 kg	1.2	1.0-1.5	1.1	0.9-1.3
Mean weight + 20 kg		2.1	1.5-2.7	1.9	1.4-2.4
Parity 1	Parity 0	1.6	1.0-2.2	0.7	0.2-1.2
Parity 2		1.6	0.8-2.5	1.0	0.3-1.6
Parity 3		2.6	1.3-4.0	1.4	0.3-2.5
Parity 4		0.3	-1.8-2.5	0.4	-0.9 to 1.7
Smoker	Nonsmoker	-2.0	-2.7 to -1.3	-2.6	-3.3 to -2.0
Model 3 : Birth weight					
1 week gestation	40 GA	3.9	3.6-4.2	4.0	3.7-4.4
Male	Female	4.5	4.1-4.9	4.4	3.9-4.8
Mean height + 10 cm	165 cm	2.1	1.8-2.5	2.3	1.9-2.7
Mean height + 20 cm		4.3	3.6-5.0	4.6	3.8-5.4
Mean weight + 10 kg	65 kg	1.4	1.2-1.6	1.3	1.0-1.5
Mean weight + 20 kg		2.3	1.8-2.7	2.1	1.6-2.6
Parity 1	Parity 0	3.3	2.8-3.8	3.5	3.0-4.0
Parity 2		3.8	3.1-4.4	4.1	3.4-4.7
Parity 3		4.3	3.2-5.4	3.6	2.5-4.6
Parity 4		1.9	0.3-3.5	3.4	2.1-4.7
Smoker	Nonsmoker	-3.9	-4.4 to -3.4	-5.0	-5.6 to -4.4

Abbreviations: CI, confidence interval; EFW, estimated fetal weight; ELFE, étude longitudinale française depuis l'enfance (French Longitudinal Study of Children); GA, gestational age; NPS, National Perinatal Survey.

yielded similar results. In the ELFE sample, EFW was calculated using two biometric parameters;³² in the NPS sample, EFW was abstracted from the medical files without information on the formula, although Hadlock's three parameter formula is recommended in France.^{34,39} Ultrasound measurements were collected retrospectively from clinical

data and not a strict protocol, likely resulting in wider variability; nevertheless, this reflects the real-life conditions in which the model is applied. Measurement errors may bias results towards the null; however, reassuringly, the 50th and 10th percentiles were concordant with French ultrasound references. A final limitation is the absence of data

on ethnicity, which are included in the customized model but were not collected in France.

The model's predicted fetal weights by GA were concordant between the two samples and close to observed values. However, they were not in line with Hadlock's trajectory used in the customized model, which predicted slightly lower mean and 10th percentile values for EFW. These results raise questions about whether Hadlock's growth trajectory, constructed from a sample of 392 women in the 1980s, describes fetal growth in France today.²⁰ Differences were more pronounced for the 10th than for the 50th percentile. The CV in our sample was 12%, which is within the range reported in the literature and used in some models^{15,40} but larger than the 11% used in Gardosi's model.¹¹ The calculation of the 10th percentile also relies on the assumption of normality, which was not verified; statistical techniques to account for skewness could improve the model's fit.

The coefficients on maternal and fetal characteristics obtained in the birthweight models were similar for both samples and consistent with Gardosi's model,¹¹ French customized charts¹⁵ and studies from other countries.^{15,41} One exception was the low coefficient for high parity (≥ 4) in ELFE, but few women were in this category. In contrast, we found an inconsistent association of fetal and maternal characteristics with EFW, with magnitudes generally less pronounced than at birth, as has been reported elsewhere for maternal height and body mass index.²¹

Maternal pre-pregnancy weight and smoking had a larger impact at birth and the third trimester, and no association was observed in the second trimester. This could be explained by the extrinsic influence of these factors, which impact the environmental conditions of the fetus rather than growth potential itself.⁴² Considering the high prevalence of maternal smoking, the absence of an impact on EFW in the second trimester may lead to a slight overestimation of the model's predicted optimal weight. In contrast, fetal sex and maternal height had varying proportional impacts but were related to EFW starting in the second trimester. This may reflect the intrinsic genetic and biologic influence of these factors on fetal growth, supported by previous studies showing an impact starting in the first trimester.⁴³

Our results raise questions about how the customized model performs using ultrasound data. Most evaluations of the model have compared customized and uncustomized charts using birthweight,^{17,22,23} but results may differ for EFW. In particular, our analyses raise questions about whether the model accurately describes the fetal growth trajectory and percentiles at all GA. This could impact on screening and lead to under-detection of fetuses at risk of fetal growth restriction if percentile values are too low.^{22,44} How the differences in the impact of maternal and fetal characteristics on EFW versus birthweight affect the model are less clear but highlight the need for research to assess and refine the customized model based on its performance when applied to EFW.

5 | CONCLUSION

This study raises questions about the validity of the assumptions underlying the customized growth model. Most importantly, our findings suggest that the modeled growth trajectory and, in particular,

the modeled 10th percentile threshold may slightly, but systematically, underestimate true values, which would lead to under-detection of fetuses with growth restriction. Further evaluations of the performance of the customized growth model when applied to EFW are needed given the intended use of the customized charts for growth monitoring during pregnancy.

CONFLICT OF INTEREST

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AH and JZ had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Study concept and design: JZ, AH, IM, BH, BB, MND. Acquisition, analysis, or interpretation of data: JZ, AH, IM, BH, BB, MND. Drafting of the manuscript: AH, JZ. Critical revision of the manuscript for important intellectual content and approval of final version of the manuscript: JZ, AH, IM, BH, BB, MND. Statistical analysis: JZ, AH, IM, BH.

ORCID

Alice Hocquette  <https://orcid.org/0000-0002-7905-7098>

Isabelle Monier  <https://orcid.org/0000-0002-2755-7322>

Béatrice Blondel  <https://orcid.org/0000-0002-9367-8317>

Jennifer Zeitlin  <https://orcid.org/0000-0002-9568-2969>

REFERENCES

1. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: Population based study. *BMJ*. 2013 Jan;24(346):f108.
2. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: Relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33:44-50.
3. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377:1331-1340.
4. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: Randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ*. 2010;341:c7087.
5. Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, et al. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:769-777.
6. Ego A, Monier I, Skaare K, Zeitlin J. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: Population-based case-control study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55:613-620.
7. Ego A. Définitions: Petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin. [Definitions: Small for gestational age and intrauterine growth retardation]. In French. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2013;42:872-894.
8. McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: Comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:S855-S868.
9. Fetal Growth Restriction. ACOG practice bulletin, number 227. *Obstet Gynecol*. 2021;137:e16-e28.

10. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152(Suppl 1):3-57.
11. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6:168-174.
12. Ay L, Kruithof CJ, Bakker R, et al. Maternal anthropometrics are associated with fetal size in different periods of pregnancy and at birth. The Generation R Study. *BJOG*. 2009;116(7):953-963.
13. Drooger JC, Troe JW, Borsboom GJ, et al. Ethnic differences in prenatal growth and the association with maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:115-122.
14. Bromley B, Frigoletto FD Jr, Harlow BL, Evans JK, Benacerraf BR. Biometric measurements of fetuses of different race and gender. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1993;3:395-402.
15. Ego A, Prunet C, Lebreton E, et al. Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. I — Méthodes de construction. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2015;45:165-176.
16. Ego A, Subtil D, Grange G, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1042-1049.
17. Cha H-H, Lee S-H, Park J-S, et al. Comparison of perinatal outcomes in small-for-gestational-age infants classified by population-based versus customised birth weight standards. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52:348-355.
18. Gardosi J, Francis A, Turner S, Williams M. Customized growth charts: Rationale, validation and clinical benefits. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:S609-S618.
19. Hutcheon JA, Walker M, Platt RW. Assessing the value of customized birth weight percentiles. *Am J Epidemiol*. 2011;173:459-467.
20. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181:129-133.
21. Albouy-Llaty M, Thiebaugeorges O, Goua V, et al. Influence of fetal and parental factors on intrauterine growth measurements: Results of the EDEN mother-child cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38:673-680.
22. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG*. 2001;108:830-834.
23. Costantine MM, Mele L, Landon MB, et al. Customized versus population approach for evaluation of fetal overgrowth. *Am J Perinatol*. 2013;30:565-572.
24. Odibo AO, Nwabuobi C, Odibo L, Leavitt K, Obican S, Tuuli MG. Customized fetal growth standard compared with the INTERGROWTH-21st century standard at predicting small-for-gestational-age neonates. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97:1381-1387.
25. Morales-Roselló J, Cañada Martínez AJ, Scarinci E, Perales Marín A. Comparison of cerebroplacental ratio, Intergrowth-21st standards, customized growth, and local population references for the prediction of fetal compromise: Which is the best approach? *Fetal Diagn Ther*. 2019;46:341-352.
26. Savirón-Cornudella R, Esteban LM, Tajada-Duaso M, et al. Detection of adverse perinatal outcomes at term delivery using ultrasound estimated percentile weight at 35 weeks of gestation: Comparison of five fetal growth standards. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47:104-114.
27. Vandentorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, Leridon H. Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr*. 2009;9:58.
28. Charles MA, Thierry X, Lanoe J-L, et al. Cohort profile: The French national cohort of children ELFE: Birth to 5 years. *Int J Epidemiol*. 2019;49:368-369.
29. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46:701-713.
30. Comité National Technique De L'échographie De Dépistage Prenatal. Rapport du Comité National Technique de l'Echographie de Dépistage Prénatal [Report of the National Technical Committee for Prenatal Screening Ultrasound]. In French. Internet 2005 [cited 2019 Mar 12]. Available from: <http://www.cfef.org/archives/lettres/DocuCTE/rapportCTE.pdf>
31. Salomon LJ. Comment déterminer la date de début de grossesse ? [How to date pregnancy?]. In French. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2011;40:726-733.
32. 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;151:333-337.
33. Collège Français d'échographie Fœtale Cfef. Compte rendu du séminaire de travail du Collège français d'échographie fœtal (CFEF) sur les référentiels et standards de biométrie fœtale. Juin 2017. [Report from the CFEF seminar on fetal biometry (June 2017)]. In French. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2017;45:545-551.
34. Massoud M, Duyme M, Fontanges M, Combourieu D. [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2016;45(1):80-85.
35. Feltz CJ, Miller GE. An asymptotic test for the equality of coefficients of variation from K populations. *Stat Med*. 1996;15:647-658.
36. StataCorp. *Stata statistical software: Release 14*. StataCorp LP; 2015.
37. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30:377-399.
38. Graham JW, Olchowski AE, Gilreath TD. How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prev Sci*. 2007;8:206-213.
39. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;193:10-18.
40. Premru-Srsen T, Verdenik I, Mihevc Ponikvar B, Hugh O, Francis A, Gardosi J. Customised birthweight standard for a Slovenian population. *J Perinat Med*. 2019;47:270-275.
41. Gibbons KS, Chang AMZ, Flenady VJ, et al. A test of agreement of customised birthweight models. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013;27:131-137.
42. Gressens P, Laudenbach V, Marret S. Les mécanismes d'action du tabac Sur le cerveau en développement. [Mechanisms of action of tobacco smoke on the developing brain]. In French.. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003;32:1530-1532.
43. Pözlberger E, Hartmann B, Hafner E, Stümpfle I, Kirchengast S. Maternal height and pre-pregnancy weight status are associated with fetal growth patterns and newborn size. *J Biosoc Sci*. 2017;49:392-407.
44. Owen P, Ogah J, Bachmann LM, Khan KS. Prediction of intrauterine growth restriction with customised estimated fetal weight centiles. *BJOG*. 2003;110:411-415.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found in the online version of the article at the publisher's website.

How to cite this article: Hocquette AP, Monier I, Blondel B, Dufourg M-N, Heude B, Zeitlin J. Testing the assumptions of customized intrauterine growth charts using national birth studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;00:1-12. doi: [10.1111/aogs.14335](https://doi.org/10.1111/aogs.14335)

CHAPITRE IV - SYNTHÈSE

A. Synthèse de l'ensemble des résultats

Ce travail de thèse visait à évaluer l'impact du choix d'une courbe de croissance sur l'estimation de la prévalence du PAG, et à établir la courbe la plus adaptée à la description des risques de mortalité liés au RCIU, en Europe et en France. A travers ses quatre publications, cette thèse a apporté des éléments de réponses face aux problématiques soulevées par ces objectifs. Elle confirme l'importante variabilité des seuils du 10^{ème} percentile selon les différentes courbes, la nécessité d'évaluer les courbes de croissance sur leur capacité à identifier les fœtus et nouveau-nés à risque de mortalité, et enfin elle remet en question l'utilisation d'une courbe prescriptive universelle pour tous.

❖ Variabilité des seuils des courbes de croissance

L'ensemble de nos résultats montre une importante variabilité des courbes utilisées pour l'interprétation de l'EPF et du poids de naissance. Les différences dans les valeurs associées aux différents percentiles clefs sont majeures, on compte par exemple 300 grammes d'écart à 30 SA entre le 10^{ème} percentile des garçons de la courbe de Marsál et celui de la courbe Intergrowth poids de naissance (Hocquette, Pulakka, et al., 2022). Ces différences se traduisent aussi au niveau de la proportion de fœtus ou de nouveau-nés identifiés comme PAG par ces courbes. L'application de courbes intra-utérines à des données échographiques dans un échantillon représentatif de la population française a montré que la proportion de fœtus présentant une estimation de poids fœtal sous le 10^{ème} percentile au troisième trimestre de grossesse pouvait varier de 4.1% pour la courbe Intergrowth intra-utérine à 9.4% selon la courbe OMS (Hocquette, Zeitlin, et al., 2022). Parmi les naissances prématurées, la proportion de PAG montrait des variations encore plus importantes en fonction de la courbe utilisée allant de 7.6% selon la courbe de Fenton à 22.6%

selon la courbe de Marsál (Hocquette, Pulakka, et al., 2022). Enfin, la comparaison de courbes nationales modélisées et d'une courbe internationale sur des données de poids de naissance collectées en population dans 15 pays d'Europe a montré des différences de prévalence de PAG importantes entre ces deux courbes, suivant un gradient Nord-Sud avec les pays nordiques présentant les différences les plus importantes, avec une différence absolue maximale de 6.7% pour l'Estonie (3.0% de PAG selon la courbe internationale contre 9.7% selon la courbe nationale) (Hocquette et al., 2021). Cette variabilité est également retrouvée dans la littérature comparant les courbes de croissance (Choi et al., 2020; Kajdy et al., 2019; Poljak et al., 2017; Sousa-Santos et al., 2016). Nos résultats contribuent à cette littérature et démontrent, sur la base de multiples exemples et de contextes géographiques variés, que le choix d'une courbe peut avoir un impact majeur sur la proportion d'enfants surveillés dans un contexte de croissance non optimale et ainsi sur les performances du dépistage des enfants à risque de complications.

Ces variations marquées dans les proportions de naissances prématurées identifiées comme PAG selon les courbes s'expliquent en partie par la différence d'approche entre les courbes de poids de naissance et les courbes intra-utérines. On observe par exemple jusqu'à 11% de différence absolue entre la courbe de poids de naissance de Sankilampi et la courbe intra-utérine de Marsál, qui sont toutes deux des courbes nationales couramment utilisées en Finlande (Hocquette, Pulakka, et al., 2022). Comme il avait déjà pu être évoqué dans la littérature, les courbes de poids de naissance ne sont pas appropriées pour l'étude et la surveillance du PAG avant 37 SA (Zeitlin et al., 2000). Du fait de l'association entre le RCIU et la prématurité, les poids de naissance à ces âges gestationnels sont en moyenne plus faibles ce qui décale artificiellement les courbes vers des valeurs plus basses. C'est ce que confirme notre étude dans un échantillon finlandais de naissances prématurées où l'ensemble des courbes de poids de naissance étudiées identifiait moins de PAG que les courbes intra-utérines (entre 9% et 30% contre 31% à 48% entre 28 et 30 SA où l'écart était le plus important) (Hocquette, Pulakka, et al., 2022).

Notre travail montre clairement que l'utilisation d'une courbe ou d'une autre n'est pas équivalente et qu'il est indispensable de les évaluer en amont de leur implémentation. Dans la littérature, cette évaluation est le plus souvent faite à partir du poids de naissance (Boghossian et al., 2018; Hirsch et al., 2021; Hocquette, Pulakka, et al., 2022; Liu et al., 2017; Melamed, Hirsch, et al., 2021; Poon et al., 2016; Reddy et al., 2021; Sousa-Santos et al., 2016; Tuzun et al., 2018). Nous avons également montré qu'il est indispensable qu'elles soient également évaluées à partir de l'EPF qui est le critère utilisé par les obstétriciens pour prendre en charge les grossesses à risque du fait d'une anomalie de croissance, ce qui était rarement le cas au commencement de cette thèse (Blue et al., 2018; Cheng et al., 2018; Hua et al., 2018; Nwabuobi et al., 2020; Poljak et al., 2017; Savirón-Cornudella et al., 2020; Sovio & Smith, 2020). Notre étude sur l'évaluation des courbes customisées dans deux échantillons de naissances françaises semble en effet montrer que leur application à des données échographiques remet en question la validité de certaines hypothèses sous-jacentes à leur construction (Hocquette, Monier, et al., 2022). Ceci entraînerait des erreurs faibles mais systématique pouvant mener à la sous-estimation des PAG pendant la grossesse, même si ces courbes semblent être appropriées à la naissance.

Enfin, la variabilité dans les proportions de PAG identifiés s'observe non seulement en fonction des différentes courbes mais également en fonction de l'âge gestationnel. Notre étude dans un échantillon de naissances prématurées finlandaises montre que ces taux sont les plus élevés entre 28 SA et 29 SA + 6 jours, et les plus faibles entre 34 SA et 36 SA + 6 jours (Hocquette, Pulakka, et al., 2022). Les résultats issus de notre étude sur les données échographiques d'une cohorte française montrent des proportions de fœtus avec un périmètre abdominal, une longueur fémorale ou une EPF sous le 3^{ème} ou 10^{ème} percentile qui sont plus faibles au deuxième qu'au troisième trimestre pour la majorité des courbes étudiées (Hocquette, Zeitlin, et al., 2022). Seules les courbes OMS pour le périmètre abdominal et la longueur fémorale montrent des taux semblables aux deux échographies. Ces résultats semblent renforcer l'importance d'évaluer les courbes à différents temps de la grossesse.

❖ Performances des courbes pour la description des risques de mortalité

L'évaluation des courbes nécessite également de s'intéresser aux événements de santé en lien avec les troubles de la croissance et pour lesquels l'efficacité de la prévention dépend en partie des performances des courbes. A ce jour, il n'existe pas d'étude prospective permettant d'évaluer les courbes, mais notre étude européenne a permis d'évaluer l'association entre le statut PAG, AAG et GAG selon deux types de courbes et le risque de mortalité périnatale (Hocquette et al., 2021). Elle a montré que les enfants considérés AAG selon la courbe Intergrowth de poids de naissance et PAG selon notre courbe modélisée nationale voient leur risque significativement augmenté par rapport aux enfants AAG selon les deux courbes (OR ajusté = 2.7, IC95% [2.3 ; 3.1]). A l'inverse, les enfants considérés GAG selon la courbe Intergrowth de poids de naissance et AAG selon notre courbe modélisée nationale voient leur risque significativement diminué (OR ajusté = 0.6, IC95% [0.4 ; 0.7]). Ceci est d'autant plus inquiétant que la proportion de PAG identifiée par la courbe internationale dans les pays nordiques est particulièrement faible (3 à 4%), tandis que la proportion de GAG est élevée (23.0 à 24.9%). Ces résultats suggèrent que l'utilisation d'une même courbe internationale pour l'ensemble des pays européens n'est pas appropriée pour l'identification des enfants à risque de mortalité périnatale du fait d'une croissance insuffisante. Leur utilisation pourrait mener à la sous-estimation des enfants PAG à risque de complications et une surestimation des enfants GAG non à risque dans certains pays.

Bien que la plupart des travaux s'intéressant à l'association entre PAG et issues de santé utilisent les mesures de sensibilité et de spécificité pour évaluer les courbes de croissance, nous n'avons pas fait ce choix pour notre étude (Blue et al., 2018; Duncan et al., 2021; Hua et al., 2018; Poljak et al., 2017; Verger et al., 2020). En effet, ces mesures présentent des limites dans le cadre du RCIU où il n'existe pas de gold standard et où les événements de santé étudiés ne sont pas spécifiques de la pathologie. Que l'indicateur de référence utilisé pour calculer la sensibilité et la spécificité des courbes soit le statu PAG selon une autre courbe ou la survenue de complications,

celui-ci n'est pas suffisamment fiable. De plus, ces mesures présentent des limites inhérentes à l'utilisation de seuils pour dichotomiser un processus continu. Si l'on prend l'exemple de la courbe Intergrowth de poids de naissance, celle-ci étant quasi-systématiquement plus basse que la courbe nationale modélisée, sa spécificité est forcément meilleure, avec une association plus forte entre le PAG et le risque de mortalité. En réalité, si les courbes reflètent la trajectoire de croissance fœtale, le choix de l'une d'elles revient en partie à un simple choix de seuil de sensibilité/spécificité pour le dépistage du RCIU. Celui-ci doit être fait en fonction du risque acceptable par la société pour les cas non-identifiés mais aussi des conséquences et des coûts liés aux faux négatifs.

❖ Pertinence d'une norme pour tous ?

Que ce soit dans un échantillon de naissances françaises ou finlandaises, en population générale ou parmi les nouveau-nés prématurés, sur des données d'EPF ou de poids de naissance, les courbes internationales Intergrowth montrent des proportions de PAG bien en deçà de celles obtenues selon les courbes nationales (Hocquette, Pulakka, et al., 2022; Hocquette, Zeitlin, et al., 2022). Pour l'ensemble des données échographiques de notre étude, les courbes Intergrowth intra-utérines n'identifient pas plus de 5.3% de mesures au-dessous du 10^{ème} percentile, et pas plus de 1.6% au-dessous du 3^{ème} percentile. Parmi les naissances prématurées finlandaises, les courbes Intergrowth de poids de naissance et les courbes de Fenton n'identifient pas plus de 16% de PAG. Ces résultats viennent corroborer ceux de la littérature pointant la sous-identification des PAG par la courbe Intergrowth (Choi et al., 2020; Hirsch et al., 2021; Kajdy et al., 2019; Liu et al., 2017; Monier et al., 2022; Pritchard et al., 2019; Sousa-Santos et al., 2016; Vieira et al., 2019). Le principe d'universalité semble donc avoir des limites. Cette observation renforce la nécessité d'évaluer les courbes localement avant implémentation afin de choisir une courbe qui soit appropriée à la population d'intérêt, comme le pointe l'OMS dans la publication de ses courbes de croissance qui, par ailleurs, semblent bien décrire la distribution de la croissance en France (Hocquette, Zeitlin, et al., 2022; Kiserud et al., 2017; Monier et al., 2022).

Notre étude européenne est particulièrement intéressante pour contribuer au débat autour de l'utilisation d'une courbe universelle à travers le monde (Hocquette et al., 2021). Elle montre, comme évoqué précédemment, que la proportion de PAG identifiés par les courbes Intergrowth de poids de naissance suit un gradient Nord-Sud avec des proportions plus faibles dans les pays nordiques (Estonie, Finlande) et plus élevées dans les pays du Sud (Portugal). Ce gradient ne semble pas s'apparenter à une différence de niveaux de risque, mais pourrait refléter plutôt des différences de caractéristiques anthropométriques entre les pays européens. À l'inverse, l'application d'une courbe modélisée nationale montre des proportions de PAG proches de 10% dans tous les pays. Il semblerait donc que les courbes internationales ne soient pas appropriées pour l'étude du PAG dans des études multi-pays.

Ces résultats, corroborés par une autre étude (Pritchard et al., 2019), remettent en question l'hypothèse selon laquelle la croissance normale serait similaire partout dans le monde et ainsi qu'une seule courbe universelle pourrait être appliquée. Le débat autour de l'utilisation des courbes internationales est donc intimement lié à la question de l'utilisation des courbes prescriptives (Ananth et al., 2019; Hutcheon & Liauw, 2021). De même, les résultats obtenus lors de l'application de la courbe OMS dans le même échantillon de naissances prématurées que la courbe Intergrowth intra-utérine ont montré une différence importante entre ces deux courbes, ce qui est un argument de plus à l'encontre de cette hypothèse (Hocquette, Pulakka, et al., 2022). En effet, ces courbes visent à représenter la croissance normale universelle et on s'attendrait donc à une certaine ressemblance qui n'est pas observée dans nos études. Enfin, les résultats très similaires obtenus lorsque les courbes sont appliquées à la population générale et à un échantillon de grossesse à faible risque de troubles de la croissance semblent suggérer que l'approche prescriptive ne change pas significativement les résultats (Heude et al., 2019; Hocquette, Zeitlin, et al., 2022).

Les courbes modélisées nationales sont un outil intéressant pour étudier la croissance dans une étude multi-pays. Notre étude internationale a montré que cette méthode est performante pour construire une définition harmonisée du PAG reflétant les niveaux de risque des nouveau-nés (Hocquette et al., 2021). De nouvelles études seront toutefois nécessaires pour évaluer ce modèle lorsqu'il est appliqué à des EPF, d'autant plus que la forme individualisée des courbes modélisées soulève des questions méthodologiques lorsqu'elle est appliquée à ce type de données (Hocquette, Monier, et al., 2022). En effet, la trajectoire de croissance de Hadlock, conçue dans les années 90 à partir d'un faible nombre de mesures et utilisée comme base de la courbe customisée, ne semble pas décrire précisément nos données aux âges gestationnels les plus précoces. De plus, l'association entre EPF et les caractéristiques individuelles, supposée constante dans ce modèle, semble en fait plus importante à la naissance par rapport au reste de la grossesse pour le sexe fœtal, la taille maternelle et la parité. Enfin, nos données montrent que la distribution de l'EPF au cours de la grossesse ne suit pas strictement la loi normale. L'adaptation de la méthodologie des courbes customisées est donc à envisager afin d'améliorer leurs performances dans le dépistage des troubles de la croissance, d'autant plus que leur application à des données de poids de naissance a montré une meilleure identification des enfants à risque d'issues défavorables telles que la mort fœtale ou néonatale par rapport à d'autres courbes (Anderson et al., 2016; Cha et al., 2012; Ego A et al., 2006; Francis et al., 2018; Gardosi et al., 2018). Dans les études multi-pays, une alternative aux courbes nationales modélisées serait l'utilisation de courbes locales communément utilisées au sein de chaque pays. De nouvelles études seront nécessaires pour comparer ces deux types de courbe.

B. Forces et limites de la thèse

Les principales forces de ce travail doctoral sont la qualité et la diversité des données exploitées. Grâce aux sources de données de l'ENP 2016, des registres de naissance Finlandais et du réseau

Euro-Peristat, nous avons pu étudier l'application des différentes courbes de croissance en population, garantissant ainsi la représentativité de notre échantillon et l'absence de biais de sélection. L'accès aux données échographiques en population française à deux temps de la grossesse à partir de l'ENP 2016 et de la cohorte ELFE est également un atout majeur pour l'étude du dépistage d'une pathologie in utéro. La similarité de nos résultats issus de ces deux échantillons français est d'ailleurs une force qui permet de conforter nos conclusions. Les registres de naissance Finlandais ont également permis l'étude des courbes de croissance dans le contexte de la prématurité jusqu'à 36 SA et 6 jours dans un contexte où le RCIU précoce est majoritairement étudié à partir de cohortes d'enfants nés avant 34 voire 32 SA. Enfin, les données du réseau Euro-Peristat ont non seulement permis d'analyser les différentes questions de recherche dans une étude multinationale rassemblant 15 pays européens mais également de garantir un échantillon suffisamment grand pour étudier des événements de santé rares tels que la mortalité périnatale et qui nécessitent une puissance importante.

Ce travail présente toutefois quelques limites qu'il faut souligner. L'utilisation des données observationnelles rétrospectives ne permet malheureusement pas une évaluation des différentes courbes en pratique clinique. De plus, les données échographiques dont nous bénéficions ont été recueillies rétrospectivement et en l'absence de protocole encadrant précisément les méthodes de mesures, les rendant plus susceptibles à la variabilité inter et intra-opérateur. Toutefois, il existe des recommandations claires du CFEF pour la mesure des biométries fœtales aux échographies du deuxième et du troisième trimestre (Collège Français d'échographie Fœtale Cfef, 2017), et ces données nous informent sur les conditions réelles du dépistage échographique des troubles de la croissance en population générale.

La restriction des inclusions aux grossesses pour lesquelles nous disposons des données échographiques aux âges gestationnels recommandés est aussi une limite mais cela participe également à nous informer sur le contexte réel d'utilisation des courbes et prévient la sur-

représentation de situations pathologiques en dehors de cette fenêtre d'âges gestationnels recommandés. Pour ce qui est de l'importante proportion de données échographiques manquantes, nous avons tenté d'y pallier en comparant les grossesses incluses dans l'étude et celles exclues pour ce motif, et en réalisant des analyses de sensibilité après imputation multiple par équations chaînées ce qui a confirmé les résultats. Aussi, l'EPF était tantôt calculée à partir du périmètre abdominal et de la longueur fémorale grâce à la formule de Hadlock à deux paramètres dans la cohorte ELFE, tantôt recueillie comme la valeur renseignée par l'échographiste dans l'ENP 2016. Le biais de mesure qui peut en découler est toutefois limité car les recommandations du CFEF quant à l'utilisation de la formule de Hadlock à trois paramètres (périmètre abdominal, longueur fémorale et périmètre céphalique) sont très claires (Collège Français d'échographie Fœtale Cfef, 2017), et il a été montré que la formule de Hadlock à deux paramètres n'était pas moins performante que celle-ci (Hammami et al., 2018).

De façon générale, les données que nous avons utilisées datent des années 2006 à 2016 et ne sont donc pas toutes récentes, toutefois le poids de naissance est un indicateur stable dans le temps (Schneider, 2017; Zeitlin et al., 2019) et nous pouvons donc supposer que nos conclusions pour la surveillance de la croissance intra-utérine sont extrapolables à la pratique clinique et à la recherche actuelle. Nous ne pouvons exclure l'existence d'un biais de confusion résiduel dans nos analyses sur l'association entre le PAG et le risque de mortalité périnatale en Europe puisque les caractéristiques maternelles telles que l'ethnie ou celles relatives à la grossesse n'étaient pas disponibles. Enfin, notre évaluation des courbes sur les issues de santé périnatale s'est limitée aux indicateurs de mortalité fœtale et néonatale, et de nouveaux travaux portant sur des complications à plus long terme sont nécessaires.

C. Implications pour la pratique clinique

Depuis le début de cette thèse en 2019, le débat autour du choix d'une courbe pour la surveillance de la croissance in utéro s'est intensifié, avec des échanges parfois vifs entre professionnels (Bessis, 2021; Verspyck et al., 2021a, 2021b). Beaucoup de choses ont changé durant ces quelques années. La littérature à propos de l'évaluation et de la comparaison des courbes s'est largement densifiée et les sociétés savantes se sont emparées du sujet (Choi et al., 2020; Hirsch et al., 2021; Hutcheon & Liauw, 2021; Kabiri et al., 2020; Kajdy et al., 2019; Liauw et al., 2022; Monier et al., 2021; Morales-Roselló et al., 2019; Pritchard et al., 2019; Reddy et al., 2021; Savirón-Cornudella et al., 2020; Vieira et al., 2019). Ces dernières sont de plus en plus nombreuses à publier leurs recommandations afin de permettre une harmonisation des pratiques pour une meilleure continuité des soins, notamment entre la ville et l'hôpital, de garantir un message et une prise en charge clairs pour les patientes, et d'améliorer les performances du dépistage des troubles de la croissance. Ce travail de thèse et plus particulièrement son premier volet sur l'application de cinq courbes de croissance à une cohorte de naissances françaises a participé à la mise au point de recommandations du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) (Verspyck et al., 2022). La courbe recommandée est celle de l'OMS, choisie car elle décrit bien la distribution du périmètre abdominal, de la longueur fémorale et de l'estimation de poids fœtal en population française (Hocquette, Zeitlin, et al., 2022) et qu'elle montre des performances équilibrées en terme de spécificité et de sensibilité pour la détection anténatale des enfants PAG et GAG à la naissance avec une morbidité (Monier et al., 2022).

Ces recommandations s'inscrivent dans un clivage international entre les sociétés savantes qui ne s'accordent pas sur la courbe, ou même le type de courbe à utiliser en pratique clinique. Bien qu'il y ait consensus autour de l'utilisation de courbes intra-utérines construites à partir d'EPF (Salomon et al., 2019; Visser et al., 2021), ce qui concorde avec nos résultats montrant que l'utilisation de courbes de poids de naissance pourraient mener à une sous-estimation des PAG (Hocquette, Pulakka, et al., 2022), on observe d'importantes scissions quant au caractère prescriptif versus

descriptif et international versus national des courbes. La SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine) et la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) recommandent une approche descriptive en population, avec des courbes locales ou régionales (Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) et al., 2020; Visser et al., 2021), tandis que l'ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) ou le CFEF (Collège Français d'Echographie Fœtale) font le choix de recommander l'utilisation de courbes prescriptives (Collège Français d'Echographie Foetale, 2022; Salomon et al., 2019). Il faut noter que, contrairement à toutes les autres recommandations qui utilisent les seuils consensuels du 10^{ème} et du 90^{ème} percentiles pour définir les PAG et les GAG, le CFEF recommande d'utiliser les courbes intra-utérines Intergrowth (Stirnemann et al., 2017) avec le seuil du 10^{ème} percentile pour le dépistage des PAG en population générale, le seuil du 15^{ème} percentile pour les populations à risque (antécédent, anomalie clinique, biologique ou Doppler) et le 95^{ème} percentile pour le dépistage des GAG. De nouvelles études permettant de valider la pertinence de ces seuils alternatifs ou de définir les seuils appropriés pour les courbes prescriptives sont indispensables.

A ce jour, il n'y a pas de recommandation spécifique finlandaise mais la courbe Intergrowth de poids de naissance est de plus en plus perçue comme une alternative envisageable dans les services de soins et également en recherche puisque le z-score du poids de naissance calculé à l'aide de cette courbe a récemment été ajouté au registre de naissances finlandais sans évaluation préalable. Ce travail de thèse est une première évaluation des courbes Intergrowth dans ce contexte et permet d'informer les usagers du registre sur l'impact de l'utilisation de cette courbe sur l'estimation de la prévalence du PAG (Hocquette et al., 2021; Hocquette, Pulakka, et al., 2022). Cette étude représente également une première étape vers l'évaluation des courbes de croissance existantes afin de choisir la plus performante pour l'identification des PAG et des GAG. Plus largement, notre travail met en évidence la nécessité absolue d'évaluer les courbes avant de les implémenter dans la pratique clinique. Cette évaluation doit se faire au niveau de chaque pays et doit également porter sur des indicateurs de santé périnatale.

L'optimisation de nos méthodes de dépistage est vitale pour réduire les risques de mortalité et de morbidité des fœtus et nouveau-nés présentant une altération de leur croissance. L'évaluation des courbes utilisées pour la surveillance de la croissance in utéro et pour l'interprétation du poids à la naissance est indispensable pour améliorer nos pratiques et garantir la bonne identification de cette population. Toutefois, les courbes ne sont qu'un outil de dépistage des troubles de la croissance par identification des PAG et des GAG, et n'est en aucun cas un outil de diagnostic du retard de croissance intra-utérin. La prise en charge des fœtus et des nouveau-nés doit impérativement être étayée et adaptée en fonction de l'anamnèse (âge, indice de masse corporelle, tabagisme, antécédent de grossesse marquée par une anomalie de la croissance, ...), du contexte clinique (troubles hypertensifs maternels, malnutrition, ...) et des examens complémentaires (Doppler échographique, mesure de la quantité de liquide amniotique, ...). Ceci est d'autant plus vrai pour les courbes de référence qui, par opposition aux courbes standards, ont un objectif descriptif. Ce sont des outils d'observation épidémiologique, c'est-à-dire qu'elles permettent de situer l'enfant par rapport à une population et d'interpréter ses informations comparativement à un échantillon représentatif (Akinbami & Ogden, 2022).

D. Implications pour la recherche

Ce travail de thèse a permis de mettre au point et d'évaluer une définition du PAG applicable aux études multi-pays à partir de l'approche des courbes nationales customisées de Mikolajczyk et al. Cet indicateur permet d'identifier les PAG présentant un risque significativement augmenté de mortalité périnatale et d'écarter les nouveau-nés avec un percentile de poids élevé mais ne présentant pas de risque augmenté de mortalité périnatale (Hocquette et al., 2021). Dans le cadre du projet PHIRI (Population Health Information Research Infrastructure), une étude de cas sur les conséquences indirectes de la crise COVID-19 sur la santé périnatale portée par le réseau Euro-Peristat s'appuie sur cet indicateur conçu à partir des courbes nationales modélisées. La

proportion de PAG et de GAG chez chacun des 31 partenaires du réseau a été collectée pour les années 2015 à 2021. Ces données collectées sur une période de 6 ans permettront d'étudier le risque de mortalité périnatale associé au RCIU dans chaque pays avec une meilleure puissance et de mettre en évidence les éventuelles spécificités de certaines régions d'Europe. Cela viendra compléter notre étude européenne à partir des données de 2010 et 2014. Une prochaine étape sera également d'évaluer la capacité de notre modèle à décrire les tendances et les évolutions de ces indicateurs au niveau européen, et d'étudier comment ces variations sont associées avec les caractéristiques des populations (prévalence de l'obésité maternelle) et les pratiques de soins (taux de naissances médicalement induites). Afin de valider cet outil, il conviendra également de comparer cette approche aux courbes nationales conçues et utilisées localement, telles que la courbe de Sankilampi pour la Finlande, avec l'hypothèse que les deux modèles présentent des performances comparables pour l'identification des nouveau-nés à risque du fait d'un trouble de la croissance.

Cet indicateur reste toutefois soumis aux limites de l'approche descriptive des courbes de croissance et de la notion de seuil. La dichotomisation d'un processus continu est indispensable en pratique clinique pour permettre la protocolisation, l'homogénéisation et l'amélioration de la qualité des soins. Cette approche est toutefois restrictive et soulève de nombreux enjeux. Le 10^{ème} percentile ne définit qu'un proxy du RCIU et ne rends compte que d'une distribution des poids de naissance. Cela est limitant pour les comparaisons inter-pays en termes de stratégies de prévention ou de prise en charge des troubles de la croissance puisque, par définition, la prévalence du PAG se rapproche des 10% quel que soit le pays et ses performances dans ce domaine.

Par ailleurs, notre étude montrant une importante variabilité des proportions de PAG identifiés en fonction de l'âge gestationnel questionne également la pertinence du seuil du 10^{ème} percentile pour l'identification des enfants à risque à tout temps de la grossesse (Hocquette, Pulakka, et al.,

2022). Le consensus autour de ce seuil se base sur des études en population au sein desquelles les naissances prématurées pèsent peu et on peut se demander si l'association entre percentile de poids de naissance et morbi-mortalité est de même nature à ces âges gestationnels. Il est donc important de mieux caractériser l'évolution du risque en fonction du percentile et de l'âge gestationnel afin de pouvoir éventuellement adapter les critères justifiant une prise en charge. Des travaux modélisant le risque de mortalité infantile en fonction du percentile de poids de naissance après stratification sur plusieurs périodes de gestation sont en cours à partir des données des registres de naissances finlandais en collaboration avec l'institut national de la santé et du bien-être à Helsinki (THL).

Nous avons montré les limites méthodologiques des courbes modélisées individuelles qui peuvent impacter leurs performances dans le dépistage du RCIU (Hocquette, Monier, et al., 2022). Les erreurs d'interprétation des mesures de croissance que cela peut entraîner ne sont pas majeures mais systématiques, pouvant mener à une sous-estimation de la proportion de PAG. Ces résultats ne remettent toutefois pas en question le principe de ces courbes qui vise à se rapprocher au maximum de la modélisation de la croissance normale individuelle et qui a montré sa supériorité par rapport à d'autres courbes lorsqu'appliquées aux poids de naissance (Anderson et al., 2016; Ego A et al., 2006; Francis et al., 2018). Au-delà de la nécessité de poursuivre leur évaluation sur des données d'EPF, apporter certaines corrections à cette méthodologie permettrait sans doute d'améliorer la capacité de ces courbes à identifier les enfants à risque.

L'amélioration de nos stratégies de dépistage des anomalies de croissance passe également par la meilleure compréhension de qui sont les fœtus et nouveau-nés à risque. De nouvelles définitions prenant en compte d'autres paramètres échographiques ou biologiques pour préciser ce qu'est le RCIU sont nécessaires et justifient de nouvelles études. Ces critères pourraient être intégrés dans des algorithmes s'inspirant des résultats obtenus par les protocoles DELPHI mis en place pour définir le RCIU (Beune et al., 2018; Gordijn et al., 2016). Une meilleure identification

des fœtus et nouveau-nés à risque soulève également la question de la sur-identification. Celle-ci est particulièrement importante dans un contexte d'empouvoirement des patientes où la démedicalisation des soins est de plus en plus discutée (Downe et al., 2018). L'étude du risque iatrogène pour les faux positifs, bien que trop peu réalisée dans la littérature, est essentielle lors de l'évaluation des courbes de croissance, d'autant plus qu'ils peuvent représenter un pourcentage non négligeable de la population, comme le montre notre étude européenne (Hocquette et al., 2021). L'évaluation de ce risque doit notamment porter sur les interventions non nécessaires, le stress parental, et le surcoût qui peuvent résulter d'un monitoring rapproché pour une suspicion de troubles de la croissance. Pour cela, le contexte européen, avec ses pratiques très variées sur la médicalisation de la naissance et sur la surveillance de la grossesse, du per et du post-partum, est à nouveau un cadre de choix et bénéficie de sources de données de qualité permettant de répondre à ces questions (Henrichs et al., 2016). Ces travaux, fondamentaux pour faire progresser nos stratégies de dépistage du RCIU, s'inscriront plus largement dans l'avancée de la recherche en maïeutique pour permettre l'amélioration de la santé des femmes et de leurs enfants tout en garantissant le respect de la physiologie du processus de la grossesse et de l'accouchement.

CONCLUSION

Ce travail de thèse a permis de souligner l'importance de l'évaluation des courbes de croissance, car le choix de l'une d'entre elles impacte profondément l'identification des nouveau-nés à risque. Nous avons montré que les courbes internationales ne sont pas adaptées à l'étude de la croissance à partir de données multi-pays et nous avons confirmé que les courbes de poids de naissance ne sont pas appropriées pour la surveillance de la croissance in utéro ou pour l'identification des nouveau-nés prématurés ayant subi un RCIU. Enfin, nos résultats questionnent la pertinence et la valeur ajoutée des courbes prescriptives ainsi que les méthodes de construction des courbes modélisées individuelles. Au niveau français, ce travail a mis en évidence les qualités de la courbe OMS pour la surveillance de la croissance fœtale en France, et a participé au choix de cette courbe par le CNGOF pour ses nouvelles recommandations pour la pratique clinique.

L'évaluation des courbes de croissance doit encore être poursuivie. Le débat autour du choix des courbes reste vif, puisque toutes les sociétés savantes ne s'accordent pas sur ces récentes recommandations, que ce soit en France ou à l'international et il est difficile de prévoir comment ce désaccord va se traduire dans le quotidien des cliniciens et des patientes, ainsi qu'au niveau de la recherche. L'applicabilité et la pertinence des courbes pour la population d'intérêt doit continuer d'être vérifiée dans l'espoir de permettre un jour une réelle harmonisation des pratiques et une amélioration du dépistage du RCIU. Des études sur l'impact du choix de l'une d'entre elles sur des événements de santé à plus long terme ainsi que sur les potentielles issues iatrogènes, l'expérience parentale de la grossesse et le coût économique sont indispensables.

Le RCIU est un enjeu pour la recherche périnatale et la pratique clinique du fait des mauvais résultats des stratégies de dépistage actuelles à une époque où la mortalité fœtale stagne depuis plusieurs années dans certains pays européens et notamment en France. L'amélioration de ces

résultats passe avant tout par une meilleure identification des enfants à risque mais cela est rendu très compliqué par la difficulté à définir le RCIU, due à sa forte composante intrinsèque, et par l'absence de gold standard. Dans ce contexte, les courbes de croissance fœtale sont un outil majeur qui impacte directement les performances du dépistage des troubles de la croissance et qui affecte la proportion d'enfants qui nécessiteront une surveillance rapprochée. Le choix d'une courbe pour harmoniser nos pratiques mérite toute notre attention car elles sont le moyen le plus simple aujourd'hui d'améliorer nos stratégies et d'optimiser l'identification des enfants à risques de complications sévères. Ce travail de thèse, en collaboration avec des épidémiologistes, des statisticiens, des sages-femmes, et des obstétriciens, a été construit de façon à contribuer à l'évaluation des courbes de croissance existantes et au choix de l'une d'entre elles pour l'amélioration de la santé des femmes et de leurs enfants en période périnatale

BIBLIOGRAPHIE

- A. Ego, C. Prunet, E. Lebreton, B. Blondel, M. Kaminski, F. Goffinet, & J. Zeitlin. (2015). Courbes de croissance in utero ajustées et non ajustées adaptées à la population française. I — Méthodes de construction. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 45(2), 165–176.
- ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. (2019). *Obstetrics and Gynecology*, 133(2), e97–e109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003070>
- Akinbami, L., & Ogden, C. L. (2022). Interpreting Weight, Height, and Body Mass Index Percentiles in the US Centers for Disease Control and Prevention Growth Charts. *JAMA Pediatrics*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.6363>
- Alfirevic, Z., Stampalija, T., & Dowsell, T. (2017). Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD007529. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007529.pub4>
- Allen, V. M., Joseph, K. S., Murphy, K. E., Magee, L. A., & Ohlsson, A. (2004). The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: A population based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 4(1), 17. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-4-17>
- Ananth, C. V., Brandt, J. S., & Vintzileos, A. M. (2019). Standard vs population reference curves in obstetrics: Which one should we use? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 220(4), 293–296. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.060>
- Anderson, N. H., Sadler, L. C., McKinlay, C. J. D., & McCowan, L. M. E. (2016). INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(4), 509.e1-509.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.931>

- Bakalis, S., Silva, M., Akolekar, R., Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2015). Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by fetal biometry at 30-34 weeks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 45(5), 551–558. <https://doi.org/10.1002/uog.14771>
- Baschat, A. A., Viscardi, R. M., Hussey-Gardner, B., Hashmi, N., & Harman, C. (2009). Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: Relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 33(1), 44–50. <https://doi.org/10.1002/uog.6286>
- Benton, S. J., Hu, Y., Xie, F., Kupfer, K., Lee, S.-W., Magee, L. A., & von Dadelszen, P. (2012). Can placental growth factor in maternal circulation identify fetuses with placental intrauterine growth restriction? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(2), 163.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.09.019>
- Bessis, R. (2021). Réponse de R. Bessis et al. à la Tribune Libre de E. Verspyck et al.: « Quel référentiel de courbe de croissance fœtale faut-il dorénavant choisir pour notre pays? » *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 49(11), 874–876. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.06.006>
- Beta, J., Khan, N., Fiolna, M., Khalil, A., Ramadan, G., & Akolekar, R. (2019). Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: Cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 54(3), 319–325. <https://doi.org/10.1002/uog.20278>
- Beune, I. M., Bloomfield, F. H., Ganzevoort, W., Embleton, N. D., Rozance, P. J., van Wassenaer-Leemhuis, A. G., Wynia, K., & Gordijn, S. J. (2018). Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *The Journal of Pediatrics*, 196, 71-76.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.059>
- Blondel, B., Coulm, B., Bonnet, C., Goffinet, F., Le Ray, C., & National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. (2017). Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *Journal of Gynecology*

- Obstetrics and Human Reproduction*, 46(10), 701–713.
<https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.09.002>
- Blondel, B., Durox, M., & Zeitlin, J. (2019). How perinatal health in France compared with other European countries in 2015: Some progress but also some concerns about newborn health. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 48(7), 437–439.
<https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.01.013>
- Blue, N. R., Beddow, M. E., Savabi, M., Katukuri, V. R., & Chao, C. R. (2018). Comparing the Hadlock fetal growth standard to the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development racial/ethnic standard for the prediction of neonatal morbidity and small for gestational age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(5), 474.e1-474.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.011>
- Bocca-Tjeertes, I., Bos, A., Kerstjens, J., de Winter, A., & Reijneveld, S. (2014). Symmetrical and asymmetrical growth restriction in preterm-born children. *Pediatrics*, 133(3), e650-656.
<https://doi.org/10.1542/peds.2013-1739>
- Boghossian, N. S., Geraci, M., Edwards, E. M., & Horbar, J. D. (2018). Neonatal and fetal growth charts to identify preterm infants <30 weeks gestation at risk of adverse outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(2), 195.e1-195.e14.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.002>
- Buck Louis, G. M., Grewal, J., Albert, P. S., Sciscione, A., Wing, D. A., Grobman, W. A., Newman, R. B., Wapner, R., D'Alton, M. E., Skupski, D., Nageotte, M. P., Ranzini, A. C., Owen, J., Chien, E. K., Craigo, S., Hediger, M. L., Kim, S., Zhang, C., & Grantz, K. L. (2015). Racial/Ethnic Standards for Fetal Growth, the NICHD Fetal Growth Studies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4), 449.e1-449.e41.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.032>

- Campbell, S., & Thoms, A. (1977). Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 84(3), 165–174. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1977.tb12550.x>
- Cha, H.-H., Lee, S.-H., Park, J.-S., Woo, S.-Y., Kim, S.-W., Choi, S.-J., Oh, S., Roh, C.-R., & Kim, J.-H. (2012). Comparison of perinatal outcomes in small-for-gestational-age infants classified by population-based versus customised birth weight standards. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 52(4), 348–355. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2012.01441.x>
- Chamagne, M., Beffara, F., Patte, C., Vigouroux, C., & Renevier, B. (2021). [Management of fetal growth restriction in France: Survey of teaching hospitals and tertiary referral centers]. *Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie*, S2468-7189(21)00106-9. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.04.004>
- Charles, M. A., Thierry, X., Lanoe, J.-L., Bois, C., Dufourg, M.-N., Popa, R., Cheminat, M., Zaros, C., & Geay, B. (2019). Cohort Profile: The French National cohort of children ELFE: birth to 5 years. *International Journal of Epidemiology*, 49, 368–369. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz227>
- Chauhan, S. P., Beydoun, H., Chang, E., Sandlin, A. T., Dahlke, J. D., Igwe, E., Magann, E. F., Anderson, K. R., Abuhamad, A. Z., & Ananth, C. V. (2014). Prenatal detection of fetal growth restriction in newborns classified as small for gestational age: Correlates and risk of neonatal morbidity. *American Journal of Perinatology*, 31(3), 187–194. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343771>
- Cheng, Y. K. Y., Lu, J., Leung, T. Y., Chan, Y. M., & Sahota, D. S. (2018). Prospective assessment of INTERGROWTH-21st and World Health Organization estimated fetal weight reference curves. *Ultrasound in Obstetrics & Gynaecology*, 51(6), 792–798. <https://doi.org/10.1002/uog.17514>

- Choi, S. K. Y., Gordon, A., Hilder, L., Henry, A., Hyett, J. A., Brew, B. K., Joseph, F., Jorm, L., & Chambers, G. M. (2020). Performance of six birthweight and estimated fetal weight standards for predicting adverse perinatal outcomes: A 10-year nationwide population-based study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* <https://doi.org/10.1002/uog.22151>
- Clayton, P. E., Cianfarani, S., Czernichow, P., Johannsson, G., Rapaport, R., & Rogol, A. (2007). Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(3), 804–810. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2017>
- Cohen, S. B., Dulitzky, M., Lipitz, S., Mashiach, S., & Schiff, E. (1997). New birth weight nomograms for twin gestation on the basis of accurate gestational age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177(5), 1101–1104. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)70023-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(97)70023-1)
- Collège Français d’Echographie Foetale. (2022, January). *Estimation de poids fœtal (EPF): Quelle formule, quelle courbe ?* <https://www.cfef.org/article-archive.php?ref=18>
- Collège Français d’échographie Fœtale Cfef, null. (2017). [Report from the CFEF seminar on fetal biometry (June 2017)]. *Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie*, 45(10), 545–551. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.08.012>
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. (1995). *Recommandations pour la pratique clinique—Macrosomie foetale*. 19, 159–185.
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. (2013). *Recommandations pour la pratique clinique—Le retard de croissance intra-utérin*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 42, 1018–1025.
- Créquat, J., Duyme, M., & Brodaty, G. (2000). [Biometry 2000. Fetal growth charts by the French College of fetal ultrasonography and the Inserm U 155]. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, 28(6), 435–445.

- Downe, S., Finlayson, K., Oladapo, O. T., Bonet, M., & Gülmezoglu, A. M. (2018). What matters to women during childbirth: A systematic qualitative review. *PloS One*, 13(4), e0194906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194906>
- Duncan, J., Leavitt, K., Duncan, K., & Vilchez, G. (2021). Detection of small for gestational age in preterm prelabor rupture of membranes by Hadlock versus the Fetal Medicine Foundation growth charts. *Obstetrics & Gynecology Science*, 64(3), 248–256. <https://doi.org/10.5468/ogs.20267>
- Ego, A., Monier, I., Skaare, K., & Zeitlin, J. (2020). Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: Population-based case-control study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 55(5), 613–620. <https://doi.org/10.1002/uog.20414>
- Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, & Zeitlin J. (2006). Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants. *Am J Obstet Gynecol*, 194(4), 1042–1049. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.10.816>
- Evers, A. C. C., Nikkels, P. G. J., Brouwers, H. A. A., Boon, J., van Egmond-Linden, A., Hart, C., Snuif, Y. S., Sterken-Hooisma, S., Bruinse, H. W., & Kwee, A. (2011). Substandard care in antepartum term stillbirths: Prospective cohort study. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 90(12), 1416–1422. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01251.x>
- Fadigas, C., Saiid, Y., Gonzalez, R., Poon, L. C., & Nicolaides, K. H. (2015). Prediction of small-for-gestational-age neonates: Screening by fetal biometry at 35-37 weeks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 45(5), 559–565. <https://doi.org/10.1002/uog.14816>
- Fenton, T. R., & Kim, J. H. (2013). A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics*, 13, 59. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59>
- Ferdynus, C., Quantin, C., Abrahamowicz, M., Platt, R., Burguet, A., Sagot, P., Biquet, C., & Gouyon, J.-B. (2009). Can birth weight standards based on healthy populations improve

- the identification of small-for-gestational-age newborns at risk of adverse neonatal outcomes? *Pediatrics*, 123(2), 723–730. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2564>
- Flenady, V., Koopmans, L., Middleton, P., Frøen, J. F., Smith, G. C., Gibbons, K., Coory, M., Gordon, A., Ellwood, D., McIntyre, H. D., Fretts, R., & Ezzati, M. (2011). Major risk factors for stillbirth in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 377(9774), 1331–1340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62233-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62233-7)
- Francis, A., Hugh, O., & Gardosi, J. (2018). Customized vs INTERGROWTH-21st standards for the assessment of birthweight and stillbirth risk at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2S), S692–S699. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.013>
- Fratelli, N., Valcamonico, A., Prefumo, F., Pagani, G., Guarneri, T., & Frusca, T. (2013). Effects of antenatal recognition and follow-up on perinatal outcomes in small-for-gestational age infants delivered after 36 weeks. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 92(2), 223–229. <https://doi.org/10.1111/aogs.12020>
- Ganzevoort, W., Mensing Van Charante, N., Thilaganathan, B., Prefumo, F., Arabin, B., Bilardo, C. M., Brezinka, C., Derks, J. B., Diemert, A., Duvekot, J. J., Ferrazzi, E., Frusca, T., Hecher, K., Marlow, N., Martinelli, P., Ostermayer, E., Papageorgiou, A. T., Schlembach, D., Schneider, K. T. M., ... TRUFFLE Group. (2017). How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: Post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49(6), 769–777. <https://doi.org/10.1002/uog.17433>
- Gardosi, J. (2014). Fetal growth and ethnic variation. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 2(10), 773–774. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70188-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70188-3)
- Gardosi, J., Francis, A., Turner, S., & Williams, M. (2018). Customized growth charts: Rationale, validation and clinical benefits. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 218(2), S609–S618. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.011>

- Gardosi, J., Madurasinghe, V., Williams, M., Malik, A., & Francis, A. (2013). Maternal and fetal risk factors for stillbirth: Population based study. *BMJ*, 346. <https://doi.org/10.1136/bmj.f108>
- Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, & Chang A. (1995). An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 6(3), 168–174. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1995.06030168.x>
- Gissler, M., Louhiala, P., & Hemminki, E. (1997). Nordic Medical Birth Registers in epidemiological research. *European Journal of Epidemiology*, 13(2), 169–175. <https://doi.org/10.1023/a:1007379029182>
- Gissler, M., & Shelley, J. (2002). Quality of data on subsequent events in a routine Medical Birth Register. *Medical Informatics and the Internet in Medicine*, 27(1), 33–38. <https://doi.org/10.1080/14639230110119234>
- Goldenberg, R. L., & Cliver, S. P. (1997). Small for gestational age and intrauterine growth restriction: Definitions and standards. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 40(4), 704–714. <https://doi.org/10.1097/00003081-199712000-00004>
- González González, N. L., González Dávila, E., Cabrera, F., Padrón, E., Castro, J. R., & García Hernández, J. A. (2014). Customized weight curves for Spanish fetuses and newborns. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27(14), 1495–1499. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.860962>
- Gordijn, S. J., Beune, I. M., Thilaganathan, B., Papageorgiou, A., Baschat, A. A., Baker, P. N., Silver, R. M., Wynia, K., & Ganzevoort, W. (2016). Consensus definition of fetal growth restriction: A Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48(3), 333–339. <https://doi.org/10.1002/uog.15884>
- Graafmans, W. C., Richardus, J. H., Borsboom, G. J. J. M., Bakketeig, L., Langhoff-Roos, J., Bergsjø, P., Macfarlane, A., Verloove-Vanhorick, S. P., Mackenbach, J. P., & EuroNatal working group. (2002). Birth weight and perinatal mortality: A comparison of “optimal” birth

- weight in seven Western European countries. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 13(5), 569–574. <https://doi.org/10.1097/01.EDE.0000018644.91275.CD>
- Graham, J. W., Olchowski, A. E., & Gilreath, T. D. (2007). How many imputations are really needed? Some practical clarifications of multiple imputation theory. *Prevention Science*, 213.
- Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, & Park SK. (1984). Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology*, 150(2), 535–540.
- Hadlock FP, Harrist RB, & Martinez-Poyer J. (1991). In utero analysis of fetal growth a sonographic weight standard. *Radiology*, 181(1), 129–133. <https://doi.org/10.1148/radiology.181.1.1887021>
- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, & Park SK. (1985). Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements—A prospective study. *Am J Obstet Gynecol*, 151(3), 333–337.
- Hammami, A., Zumaeta, A. M., Syngelaki, A., Akolekar, R., & Nicolaides, K. H. (2018). Ultrasonographic estimation of fetal weight: Development of new model and assessment of performance of previous models. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(1), 35–43. <https://doi.org/10.1002/uog.19066>
- Hendrickson, M. A., & Pitt, M. B. (2022). Three Areas Where Our Growth Chart Conversations Fall Short-Room to Grow. *JAMA Pediatrics*, 176(2), 123–124. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.4330>
- Henrichs, J., Verfaillie, V., Jellema, P., Viester, L., Pajkrt, E., Wilschut, J., van der Horst, H. E., Franx, A., de Jonge, A., & IRIS study group. (2019). Effectiveness of routine third trimester ultrasonography to reduce adverse perinatal outcomes in low risk pregnancy (the IRIS study): Nationwide, pragmatic, multicentre, stepped wedge cluster randomised trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 367, l5517. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5517>

- Henrichs, J., Verfaillie, V., Viester, L., Westerneng, M., Molewijk, B., Franx, A., van der Horst, H., Bosmans, J. E., de Jonge, A., Jellema, P., & IRIS Study Group. (2016). Effectiveness and cost-effectiveness of routine third trimester ultrasound screening for intrauterine growth restriction: Study protocol of a nationwide stepped wedge cluster-randomized trial in The Netherlands (The IRIS Study). *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1), 310. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1104-8>
- Heude, B., Le Guern, M., Forhan, A., Scherdel, P., Kadawathagedara, M., Dufourg, M.-N., Bois, C., Cheminat, M., Goffinet, F., Botton, J., Charles, M.-A., & Zeitlin, J. (2019). Are selection criteria for healthy pregnancies responsible for the gap between fetal growth in the French national Elfe birth cohort and the Intergrowth-21st fetal growth standards? *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 33(1), 47–56. <https://doi.org/10.1111/ppe.12526>
- Hiersch, L., Lipworth, H., Kingdom, J., Barrett, J., & Melamed, N. (2021). Identification of the optimal growth chart and threshold for the prediction of antepartum stillbirth. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 303(2), 381–390. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05747-4>
- Hiersch, L., & Melamed, N. (2018). Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2S), S700-S711.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.014>
- Hocquette, A., Durox, M., Wood, R., Klungsøyr, K., Szamotulska, K., Berrut, S., Rihs, T., Kyprianou, T., Sakkeus, L., Lecomte, A., Zile, I., Alexander, S., Klimont, J., Barros, H., Gatt, M., Isakova, J., Blondel, B., Gissler, M., & Zeitlin, J. (2021). International versus national growth charts for identifying small and large-for-gestational age newborns: A population-based study in 15 European countries. *The Lancet Regional Health - Europe*, 8, 100167. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100167>
- Hocquette, A., Monier, I., Blondel, B., Dufourg, M.-N., Heude, B., & Zeitlin, J. (2022). Testing the assumptions of customized intrauterine growth charts using national birth studies. *Acta*

- Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*, 101(4), 405–416.
<https://doi.org/10.1111/aogs.14335>
- Hocquette, A., Pulakka, A., Metsälä, J., Heikkilä, K., Zeitlin, J., & Kajantie, E. (2022). Identifying small for gestational age preterm infants from the Finnish Medical Birth Register using eight growth charts. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. <https://doi.org/10.1111/apa.16275>
- Hocquette, A., Zeitlin, J., Heude, B., Ego, A., Charles, M.-A., & Monier, I. (2022). World Health Organization fetal growth charts applied in a French birth cohort. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 51(3), 102308.
<https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2021.102308>
- Hua, X., Shen, M., Reddy, U. M., Louis, G. B., Souza, J. P., Gülmezoglu, A. M., & Zhang, J. (2018). Comparison of the INTERGROWTH-21st, National Institute of Child Health and Human Development, and WHO fetal growth standards. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143(2), 156–163. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12637>
- Hutcheon, J. A., & Liauw, J. (2021). Should Fetal Growth Charts Be References or Standards? *Epidemiology*, 32(1), 14–17. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001275>
- Hutcheon, J. A., Walker, M., & Platt, R. W. (2011). Assessing the value of customized birth weight percentiles. *American Journal of Epidemiology*, 173(4), 459–467.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwq399>
- Ioannou, C., Talbot, K., Ohuma, E., Sarris, I., Villar, J., Conde-Agudelo, A., & Papageorgiou, A. T. (2012). Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 119(12), 1425–1439. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03451.x>
- Jahn, A., Razum, O., & Berle, P. (1998). Routine screening for intrauterine growth retardation in Germany: Low sensitivity and questionable benefit for diagnosed cases. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*, 77(6), 643–648. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.1998.770611.x>

- Jardine, J., Walker, K., Gurol-Urganci, I., Webster, K., Muller, P., Hawdon, J., Khalil, A., Harris, T., & van der Meulen, J. (2021). Adverse pregnancy outcomes attributable to socioeconomic and ethnic inequalities in England: A national cohort study. *The Lancet*, 398(10314), 1905–1912. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01595-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01595-6)
- Jarvis, S., Glinianaia, S. V., Torrioli, M.-G., Platt, M.-J., Miceli, M., Jouk, P.-S., Johnson, A., Hutton, J., Hemming, K., Hagberg, G., Dolk, H., Chalmers, J., & Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) collaboration of European Cerebral Palsy Registers. (2003). Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet (London, England)*, 362(9390), 1106–1111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14466-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14466-2)
- Kabiri, D., Romero, R., Gudicha, D. W., Hernandez-Andrade, E., Pacora, P., Benshalom-Tirosh, N., Tirosh, D., Yeo, L., Erez, O., Hassan, S. S., & Tarca, A. L. (2020). Prediction of adverse perinatal outcome by fetal biometry: Comparison of customized and population-based standards. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 55(2), 177–188. <https://doi.org/10.1002/uog.20299>
- Kajdy, A., Modzelewski, J., Filipecka-Tyczka, D., Pokropek, A., & Rabijewski, M. (2019). Development of birth weight for gestational age charts and comparison with currently used charts: Defining growth in the Polish population. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1676412>
- Kean, L. H., & Liu, D. T. Y. (1996). Antenatal care as a screening tool for the detection of small for gestational age babies in the low risk population. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 16(2), 77–82. <https://doi.org/10.3109/01443619609007744>
- Kiserud, T., Piaggio, G., Carroli, G., Widmer, M., Carvalho, J., Neerup Jensen, L., Giordano, D., Cecatti, J. G., Abdel Aleem, H., Talegawkar, S. A., Benachi, A., Diemert, A., Tshefu Kitoto, A., Thinkhamrop, J., Lumbiganon, P., Tabor, A., Kriplani, A., Gonzalez Perez, R., Hecher, K., ... Platt, L. D. (2017). The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational

- Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Medicine*, 14(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002220>
- Kleijer, M. E., Dekker, G. A., & Heard, A. R. (2005). Risk factors for intrauterine growth restriction in a socio-economically disadvantaged region. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 18(1), 23–30. <https://doi.org/10.1080/14767050500127674>
- Lees, C. C., Stampalija, T., Baschat, A. A., Costa, F. da S., Ferrazzi, E., Figueras, F., Hecher, K., Kingdom, J., Poon, L. C., Salomon, L. J., & Unterscheider, J. (2020). ISUOG Practice Guidelines: Diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(2), 298–312. <https://doi.org/10.1002/uog.22134>
- Liauw, J., Mayer, C., Albert, A., Fernandez, A., & Hutcheon, J. A. (2022). Which chart and which cut-point: Deciding on the INTERGROWTH, World Health Organization, or Hadlock fetal growth chart. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1), 25. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04324-0>
- Lindqvist, P. G., & Molin, J. (2005). Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 25(3), 258–264. <https://doi.org/10.1002/uog.1806>
- Liu, S., Metcalfe, A., León, J. A., Sauve, R., Kramer, M. S., Joseph, K. S., & Canadian Perinatal Surveillance System (Public Health Agency of Canada). (2017). Evaluation of the INTERGROWTH-21st project newborn standard for use in Canada. *PloS One*, 12(3), e0172910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172910>
- Low, J. A., Handley-Derry, M. H., Burke, S. O., Peters, R. D., Pater, E. A., Killen, H. L., & Derrick, E. J. (1992). Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 167(6), 1499–1505. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91727-r](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91727-r)

- Lubchenco, L. O., Hansman, C., Dressler, M., & Boyd, E. (1963). INTRAUTERINE GROWTH AS ESTIMATED FROM LIVEBORN BIRTH-WEIGHT DATA AT 24 TO 42 WEEKS OF GESTATION. *Pediatrics*, 32, 793–800.
- Luke, B., & Keith, L. G. (1992). The contribution of singletons, twins and triplets to low birth weight, infant mortality and handicap in the United States. *The Journal of Reproductive Medicine*, 37(8), 661–666.
- Mamelle, N., Cochet, V., & Claris, O. (2001). Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. *Biology of the Neonate*, 80(4), 277–285. <https://doi.org/10.1159/000047157>
- Mamelle, N., Munoz, F., & Grandjean, H. (1996). [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction*, 25(1), 61–70.
- Marsál, K., Persson, P. H., Larsen, T., Lilja, H., Selbing, A., & Sultan, B. (1996). Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatrica*, 85(7), 843–848. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14164.x>
- Massoud, M., Duyme, M., Fontanges, M., French College of Fetal Sonography (CFEF), & Combourieu, D. (2016). [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction*, 45(1), 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.01.006>
- Mattioli, K. P., Sanderson, M., & Chauhan, S. P. (2010). Inadequate identification of small-for-gestational-age fetuses at an urban teaching hospital. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 109(2), 140–143. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.11.023>
- Maulik, D. (2006). Fetal growth restriction: The etiology. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 49(2), 228–235. <https://doi.org/10.1097/00003081-200606000-00006>

- Mayer, C., & Joseph, K. S. (2013). Fetal growth: A review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(2), 136–145. <https://doi.org/10.1002/uog.11204>
- McCowan, L. M., Figueras, F., & Anderson, N. H. (2018). Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: Comparison, consensus, and controversy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2S), S855–S868. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.004>
- McIntire, D. D., Bloom, S. L., Casey, B. M., & Leveno, K. J. (1999). Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *The New England Journal of Medicine*, 340(16), 1234–1238. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904223401603>
- Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., Athanasiadis, A., Mecacci, F., Figueras, F., Berghella, V., Nazareth, A., Tahlak, M., McIntyre, H. D., Da Silva Costa, F., Kihara, A. B., Hadar, E., McAuliffe, F., Hanson, M., Ma, R. C., Gooden, R., Sheiner, E., Kapur, A., ... Hod, M. (2021). FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 152 Suppl 1, 3–57. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13522>
- Melamed, N., Hirsch, L., Aviram, A., Mei-Dan, E., Keating, S., & Kingdom, J. C. (2021). Diagnostic accuracy of fetal growth charts for placenta-related fetal growth restriction. *Placenta*, 105, 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.01.022>
- Mikolajczyk, R. T., Zhang, J., Betran, A. P., Souza, J. P., Mori, R., Gülmezoglu, A. M., & Merialdi, M. (2011). A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet (London, England)*, 377(9780), 1855–1861. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60364-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60364-4)
- Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminiski M, Goffinet F, & Zeitlin J. (2015). Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric

- management and neonatal outcomes: A French cohort study. *BJOG*, 122(4), 518–527.
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.13148>
- Monier, I., Blondel, B., Ego, A., Kaminski, M., Goffinet, F., & Zeitlin, J. (2016). Does the Presence of Risk Factors for Fetal Growth Restriction Increase the Probability of Antenatal Detection? A French National Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 30(1), 46–55.
<https://doi.org/10.1111/ppe.12251>
- Monier, I., Ego, A., Benachi, A., Ancel, P.-Y., Goffinet, F., & Zeitlin, J. (2018). Comparison of the Hadlock and INTERGROWTH formulas for calculating estimated fetal weight in a preterm population in France. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(5), 476.e1-476.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.08.012>
- Monier, I., Ego, A., Benachi, A., Hocquette, A., Blondel, B., Goffinet, F., & Zeitlin, J. (2021). Unisex vs sex-specific estimated fetal weight charts for fetal growth monitoring: A population-based study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 4(1), 100527.
<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100527>
- Monier, I., Ego, A., Benachi, A., Hocquette, A., Blondel, B., Goffinet, F., & Zeitlin, J. (2022). Comparison of the performance of estimated fetal weight charts for the detection of small- and large-for-gestational age newborns with adverse outcomes: A French population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 129(6), 938–948. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17021>
- Morales-Roselló, J., Cañada Martínez, A. J., Scarinci, E., & Perales Marín, A. (2019). Comparison of Cerebroplacental Ratio, Intergrowth-21st Standards, Customized Growth, and Local Population References for the Prediction of Fetal Compromise: Which Is the Best Approach? *Fetal Diagnosis and Therapy*, 46(5), 341–352.
<https://doi.org/10.1159/000497142>
- Murray, E., Fernandes, M., Fazel, M., Kennedy, S., Villar, J., & Stein, A. (2015). Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: A systematic review.

- BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(8), 1062–1072.
<https://doi.org/10.1111/1471-0528.13435>
- Nicolaides, K. H., Wright, D., Syngelaki, A., Wright, A., & Akolekar, R. (2018). Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(1), 44–51. <https://doi.org/10.1002/uog.19073>
- Nohuz, E., Rivière, O., Coste, K., & Vendittelli, F. (2020). Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 55(5), 621–628. <https://doi.org/10.1002/uog.20282>
- Nwabuobi, C., Odibo, L., Camisasca-Lopina, H., Leavitt, K., Tuuli, M., & Odibo, A. O. (2020). Comparing INTERGROWTH-21st Century and Hadlock growth standards to predict small for gestational age and short-term neonatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(11), 1906–1912. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1533945>
- Olsen, I. E., Groveman, S. A., Lawson, M. L., Clark, R. H., & Zemel, B. S. (2010). New intrauterine growth curves based on United States data. *Pediatrics*, 125(2), e214–224.
<https://doi.org/10.1542/peds.2009-0913>
- Papageorgiou, A. T., Ohuma, E. O., Altman, D. G., Todros, T., Cheikh Ismail, L., Lambert, A., Jaffer, Y. A., Bertino, E., Gravett, M. G., Purwar, M., Noble, J. A., Pang, R., Victora, C. G., Barros, F. C., Carvalho, M., Salomon, L. J., Bhutta, Z. A., Kennedy, S. H., Villar, J., & International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). (2014). International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: The Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet (London, England)*, 384(9946), 869–879. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61490-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61490-2)
- Paz, I., Gale, R., Laor, A., Danon, Y. L., Stevenson, D. K., & Seidman, D. S. (1995). The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstetrics and Gynecology*, 85(3), 452–456. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(94\)00430-I](https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00430-I)

- Pels, A., Beune, I. M., van Wassenaer-Leemhuis, A. G., Limpens, J., & Ganzevoort, W. (2020). Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*, 99(2), 153–166. <https://doi.org/10.1111/aogs.13702>
- Pirus, C., Bois, C., Dufourg, M.-N., Lanoë, J.-L., Vandentorren, S., Leridon, H., & Elfe, l'équipe. (2010). La construction d'une cohorte: L'expérience du projet français Elfe. *Population*, 65(4), 637–670. Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/popu.1004.0637>
- Pirus, C., & Leridon, H. (2010). Les grandes cohortes d'enfants dans le monde. *Population*, 65(4), 671–730. Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/popu.1004.0671>
- Poljak, B., Agarwal, U., Jackson, R., Alfirevic, Z., & Sharp, A. (2017). Diagnostic accuracy of individual antenatal tools for prediction of small-for-gestational age at birth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49(4), 493–499. <https://doi.org/10.1002/uog.17211>
- Poon, L. C. Y., Tan, M. Y., Yerlikaya, G., Syngelaki, A., & Nicolaides, K. H. (2016). Birth weight in live births and stillbirths. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48(5), 602–606. <https://doi.org/10.1002/uog.17287>
- Pritchard, N. L., Hiscock, R. J., Lockie, E., Permezel, M., McGauren, M. F. G., Kennedy, A. L., Green, B., Walker, S. P., & Lindquist, A. C. (2019). Identification of the optimal growth charts for use in a preterm population: An Australian state-wide retrospective cohort study. *PLoS Medicine*, 16(10), e1002923. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002923>
- Reddy, K. V., Sharma, D., Vardhelli, V., Bashir, T., Deshbotla, S. K., & Murki, S. (2021). Comparison of Fenton 2013 growth curves and Intergrowth-21 growth standards to assess the incidence of intrauterine growth restriction and extrauterine growth restriction in preterm neonates ≤ 32 weeks. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 34(16), 2634–2641. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1670795>
- Richardus, J. H., Graafmans, W. C., Verloove-Vanhorick, S. P., Mackenbach, J. P., EuroNatal International Audit Panel, & EuroNatal Working Group. (2003). Differences in perinatal

- mortality and suboptimal care between 10 European regions: Results of an international audit. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 110(2), 97–105.
- Robinson, H. P., & Fleming, J. E. (1975). A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 82(9), 702–710.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x>
- Roma, E., Arnau, A., Berdala, R., Bergos, C., Montesinos, J., & Figueras, F. (2015). Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks’ gestation: A randomized trial (ROUTE). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 46(4), 391–397.
<https://doi.org/10.1002/uog.14915>
- Sacchi, C., Marino, C., Nosarti, C., Vieno, A., Visentin, S., & Simonelli, A. (2020). Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 174(8), 772–781. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1097>
- Salomon, L. J., Alfirevic, Z., Da Silva Costa, F., Deter, R. L., Figueras, F., Ghi, T., Glanc, P., Khalil, A., Lee, W., Napolitano, R., Papageorgiou, A., Sotiriadis, A., Stirnemann, J., Toi, A., & Yeo, G. (2019). ISUOG Practice Guidelines: Ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 53(6), 715–723.
<https://doi.org/10.1002/uog.20272>
- Salomon, L. J., Bernard, J. P., & Ville, Y. (2007). Estimation of fetal weight: Reference range at 20–36 weeks’ gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 29(5), 550–555. <https://doi.org/10.1002/uog.4019>
- Sankilampi, U., Hannila, M.-L., Saari, A., Gissler, M., & Dunkel, L. (2013). New population-based references for birth weight, length, and head circumference in singletons and twins from 23 to 43 gestation weeks. *Annals of Medicine*, 45(5–6), 446–454.
<https://doi.org/10.3109/07853890.2013.803739>

- Sarris, I., Ioannou, C., Chamberlain, P., Ohuma, E., Roseman, F., Hoch, L., Altman, D. G., Papageorgiou, A. T., & International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). (2012). Intra- and interobserver variability in fetal ultrasound measurements. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 39(3), 266–273. <https://doi.org/10.1002/uog.10082>
- Savirón-Cornudella, R., Esteban, L. M., Tajada-Duaso, M., Castán-Mateo, S., Dieste-Pérez, P., Cotaina-Gracia, L., Lerma-Puertas, D., Sanz, G., & Pérez-López, F. R. (2020). Detection of Adverse Perinatal Outcomes at Term Delivery Using Ultrasound Estimated Percentile Weight at 35 Weeks of Gestation: Comparison of Five Fetal Growth Standards. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 47(2), 104–114. <https://doi.org/10.1159/000500453>
- Schmidt, P., Staboulidou, I., Soergel, P., Hillemanns, P., & Scharf, A. (2007). Individualized growth charts for ultrasound measurements can significantly improve fetal monitoring. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 276(4), 315–321. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0355-z>
- Schneider, E. B. (2017). Fetal health stagnation: Have health conditions in utero improved in the United States and Western and Northern Europe over the past 150 years? *Social Science & Medicine* (1982), 179, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.02.018>
- Schwartz, N., Sammel, M. D., Leite, R., & Parry, S. (2014). First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 211(3), 253.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.02.033>
- Selvaratnam, R. J., Wallace, E. M., Treleaven, S., Hooper, S. B., Davis, P. G., & Davey, M.-A. (2021). Does detection of fetal growth restriction improve neonatal outcomes? *Journal of Paediatrics and Child Health*, 57(5), 677–683. <https://doi.org/10.1111/jpc.15310>
- Seppänen, A.-V., Bodeau-Livinec, F., Boyle, E. M., Edstedt-Bonamy, A.-K., Cuttini, M., Toome, L., Maier, R. F., Cloet, E., Koopman-Esseboom, C., Pedersen, P., Gadzinowski, J., Barros, H.,

- Zeitlin, J., & Effective Perinatal Intensive Care in Europe (EPICE) research group. (2019). Specialist health care services use in a European cohort of infants born very preterm. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 61(7), 832–839. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14112>
- Smith, L. K., Hindori-Mohangoo, A. D., Delnord, M., Durox, M., Szamotulska, K., Macfarlane, A., Alexander, S., Barros, H., Gissler, M., Blondel, B., Zeitlin, J., & Euro-Peristat Scientific Committee. (2018). Quantifying the burden of stillbirths before 28 weeks of completed gestational age in high-income countries: A population-based study of 19 European countries. *Lancet (London, England)*, 392(10158), 1639–1646. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31651-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31651-9)
- Smits, I., Hoftiezer, L., van Dillen, J., & Hogeveen, M. (2022). Neonatal hypoglycaemia and body proportionality in small for gestational age newborns: A retrospective cohort study. *European Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04592-8>
- Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Berkley, E., Chauhan, S. P., & Abuhamad, A. (2012). Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(4), 300–308. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.022>
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Martins, J. G., Biggio, J. R., & Abuhamad, A. (2020). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(4), B2–B17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.010>
- Sousa-Santos, R. F., Miguelote, R. F., Cruz-Correia, R. J., Santos, C. C., & Bernardes, J. F. M. A. L. (2016). Development of a birthweight standard and comparison with currently used standards. What is a 10th centile? *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 206, 184–193. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.09.028>

- Sovio, U., & Smith, G. C. S. (2020). Comparison of estimated fetal weight percentiles near term for predicting extremes of birthweight percentile. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.054>
- Sparano, S., Ahrens, W., De Henauw, S., Marild, S., Molnar, D., Moreno, L. A., Suling, M., Tornaritis, M., Veidebaum, T., Siani, A., & Russo, P. (2013). Being macrosomic at birth is an independent predictor of overweight in children: Results from the IDEFICS study. *Maternal and Child Health Journal*, 17(8), 1373–1381. <https://doi.org/10.1007/s10995-012-1136-2>
- Stacey, T., Thompson, J. M. D., Mitchell, E. A., Zuccollo, J. M., Ekeroma, A. J., & Mccowan, L. M. E. (2012). Antenatal care, identification of suboptimal fetal growth and risk of late stillbirth: Findings from the Auckland Stillbirth Study. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 52(3), 242–247. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01406.x>
- Stampalija, T., Ghi, T., Rosolen, V., Rizzo, G., Ferrazzi, E. M., Prefumo, F., Dall'Asta, A., Quadrifoglio, M., Todros, T., Frusca, T., & SIEOG working group on fetal biometric charts. (2020). Current use and performance of the different fetal growth charts in the Italian population. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 252, 323–329. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.059>
- Steegers, E. A. P., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., & Pijnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *Lancet*, 376(9741), 631–644. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60279-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60279-6)
- Stirnemann, J., Salomon, L. J., & Papageorgiou, A. T. (2020). INTERGROWTH-21st standards for Hadlock's estimation of fetal weight. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(6), 946–948. <https://doi.org/10.1002/uog.22000>
- Stirnemann, J., Villar, J., Salomon, L. J., Ohuma, E., Ruyan, P., Altman, D. G., Nosten, F., Craik, R., Munim, S., Cheikh Ismail, L., Barros, F. C., Lambert, A., Norris, S., Carvalho, M., Jaffer, Y. A., Noble, J. A., Bertino, E., Gravett, M. G., Purwar, M., ... Waller, S. (2017). International

- estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 49(4), 478–486. <https://doi.org/10.1002/uog.17347>
- Teperi, J. (1993). Multi method approach to the assessment of data quality in the Finnish Medical Birth Registry. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 47(3), 242–247. <https://doi.org/10.1136/jech.47.3.242>
- Tuzun, F., Yucesoy, E., Baysal, B., Kumral, A., Duman, N., & Ozkan, H. (2018). Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(17), 2252–2257. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1339270>
- Vandendorren S, Bois C, Pirus C, Sarter H, Salines G, & Leridon H. (2009). Rationales, design and recruitment for the Elfe longitudinal study. *BMC Pediatr*, 9(58). <https://doi.org/10.1186/1471-2431-9-58>
- Verger, C., Moraitis, A. A., Barnfield, L., Sovio, U., & Bamfo, J. E. a. K. (2020). Performance of different fetal growth charts in prediction of large-for-gestational age and associated neonatal morbidity in multiethnic obese population. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(1), 73–77. <https://doi.org/10.1002/uog.20413>
- Verspyck, E., Gascoin, G., Senat, M.-V., Ego, A., Simon, L., Guellec, I., Monier, I., Zeitlin, J., Subtil, D., & Vayssiere, C. (2022). Ante- and postnatal growth charts in France—Guidelines for clinical practice from the Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) and from the Société française de néonatalogie (SFN). *Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie*. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2022.06.008>
- Verspyck, E., Senat, M. V., Subtil, D., & Vayssiere, C. (2021a). Quel référentiel de courbe de croissance fœtale faut-il dorénavant choisir pour notre pays ? *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 49(10), 801–802. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.05.001>
- Verspyck, E., Senat, M. V., Subtil, D., & Vayssiere, C. (2021b). Réponse de E. Verspyck et al. à la correspondance de R. Bessis et al. à propos de la Tribune Libre de E. Verspyck et al.: « Quel

référentiel de courbe de croissance fœtale faut-il dorénavant choisir pour notre pays? »

Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, 49(11), 876–877.

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.06.007>

Vieira, M. C., Relph, S., Persson, M., Seed, P. T., & Pasupathy, D. (2019). Determination of birth-weight centile thresholds associated with adverse perinatal outcomes using population, customised, and Intergrowth charts: A Swedish population-based cohort study. *PLoS Medicine*, 16(9), e1002902. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002902>

Villar, J., Altman, D. G., Purwar, M., Noble, J. A., Knight, H. E., Ruyan, P., Cheikh Ismail, L., Barros, F. C., Lambert, A., Papageorghiou, A. T., Carvalho, M., Jaffer, Y. A., Bertino, E., Gravett, M. G., Bhutta, Z. A., Kennedy, S. H., & International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. (2013). The objectives, design and implementation of the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 120 Suppl 2, 9–26, v. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12047>

Villar, J., Giuliani, F., Fenton, T. R., Ohuma, E. O., Ismail, L. C., & Kennedy, S. H. (2016). INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. *The Lancet*, 387(10021), 844–845. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00384-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00384-6)

Villar, J., Ismail, L. C., Victora, C. G., Ohuma, E. O., Bertino, E., Altman, D. G., Lambert, A., Papageorghiou, A. T., Carvalho, M., Jaffer, Y. A., Gravett, M. G., Purwar, M., Frederick, I. O., Noble, A. J., Pang, R., Barros, F. C., Chumlea, C., Bhutta, Z. A., & Kennedy, S. H. (2014). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: The Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *The Lancet*, 384(9946), 857–868. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6)

Villar, J., Papageorghiou, A. T., Pang, R., Ohuma, E. O., Cheikh Ismail, L., Barros, F. C., Lambert, A., Carvalho, M., Jaffer, Y. A., Bertino, E., Gravett, M. G., Altman, D. G., Purwar, M., Frederick, I. O., Noble, J. A., Victora, C. G., Bhutta, Z. A., Kennedy, S. H., & International Fetal and

- Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). (2014). The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: The Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 2(10), 781–792. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70121-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70121-4)
- Visser, G. H. A., Nicholson, W. K., Barnea, E. R., Ramasauskaite, D., Nassar, A. H., & FIGO Safe Motherhood, Newborn Health Committee. (2021). FIGO position paper on reference charts for fetal growth and size at birth: Which one to use? *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 152(2), 148–151. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13500>
- Wang, D., Zhu, L., Zhang, S., Wu, X., Wang, X., Lv, Q., Gan, D., Liu, L., Li, W., Zhou, Q., Lu, J., He, H., Wang, J., Xin, H., Li, Z., & Chen, C. (2016). Predictive macrosomia birthweight thresholds for adverse maternal and neonatal outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(23), 3745–3750. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1147549>
- Westerneng, M., de Jonge, A., van Baar, A. L., Witteveen, A. B., Jellema, P., Paarlberg, K. M., Rijnders, M., & van der Horst, H. E. (2022). The effect of offering a third-trimester routine ultrasound on pregnancy-specific anxiety and mother-to-infant bonding in low-risk women: A pragmatic cluster-randomized controlled trial. *Birth*, 49(1), 61–70. <https://doi.org/10.1111/birt.12573>
- White, I. R., Royston, P., & Wood, A. M. (2011). Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Statistics in Medicine*, 30(4), 377–399. <https://doi.org/10.1002/sim.4067>
- Zeitlin, J., Alexander, S., Barros, H., Blondel, B., Delnord, M., Durox, M., Gissler, M., Hindori-Mohangoo, A. D., Hocquette, A., Szamotulska, K., Macfarlane, A., & Euro-Peristat Scientific Committee. (2019). Perinatal health monitoring through a European lens: Eight lessons from the Euro-Peristat report on 2015 births. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 126(13), 1518–1522. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15857>

- Zeitlin, J., Ancel, P. Y., Saurel-Cubizolles, M. J., & Papiernik, E. (2000). The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: An empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 107(6), 750–758. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13336.x>
- Zeitlin, J., El Ayoubi, M., Jarreau, P.-H., Draper, E. S., Blondel, B., Künzel, W., Cuttini, M., Kaminski, M., Gortner, L., Van Reempts, P., Kollée, L., & Papiernik, E. (2010). Impact of Fetal Growth Restriction on Mortality and Morbidity in a Very Preterm Birth Cohort. *The Journal of Pediatrics*, 157(5), 733-739.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.05.002>

ANNEXES

Annexe 1 : Tableaux de valeurs, formules et références nécessaires à l'application de chaque courbe de croissance étudiée dans ce travail de thèse

Courbes OMS

Références :

Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Jensen LN, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. PLOS Medicine. 2017 Jan 24;14(1):e1002220.

Formules :

Les formules de ces courbes ont été obtenues auprès des auteurs mais ne peuvent être présentées ici.

Tableau de valeurs par sexe :

Age gestationnel en semaines exactes	Percentiles garçons					Percentiles filles				
	5 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	95 ^{ème}	5 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	95 ^{ème}
20	282	293	337	389	405	269	281	322	369	387
21	341	354	407	469	489	324	339	388	444	466
22	408	424	487	561	586	388	405	464	530	557
23	484	503	578	666	695	461	481	551	629	660
24	570	592	681	785	818	542	567	649	740	776
25	666	692	795	917	956	634	663	758	865	907
26	772	803	923	1063	1109	735	769	880	1003	1051
27	888	924	1063	1224	1276	846	886	1014	1156	1210
28	1014	1055	1215	1399	1458	967	1013	1160	1323	1383
29	1149	1197	1379	1587	1654	1096	1150	1319	1505	1570
30	1293	1349	1555	1788	1863	1234	1296	1489	1699	1770
31	1445	1509	1741	2000	2085	1379	1451	1670	1907	1984
32	1605	1677	1937	2224	2319	1530	1614	1861	2127	2209
33	1770	1852	2140	2456	2562	1687	1783	2060	2358	2445
34	1941	2032	2350	2694	2814	1847	1957	2268	2598	2690
35	2114	2217	2565	2938	3072	2008	2135	2481	2846	2943
36	2290	2404	2783	3185	3334	2169	2314	2698	3099	3201
37	2466	2591	3001	3432	3598	2329	2493	2917	3357	3462
38	2641	2778	3218	3676	3863	2484	2670	3136	3616	3725
39	2813	2962	3432	3916	4125	2633	2843	3354	3875	3988
40	2981	3142	3639	4149	4383	2775	3010	3567	4131	4247
41										

NOTE : Dans l'article princeps, ce sont les valeurs du 5^{ème} et du 95^{ème} percentile qui sont publiées et non les 3^{ème} et 97^{ème} percentiles habituellement utilisés.

Tableau de valeurs tous sexes confondus :

Age gestationnel en semaines exactes	Percentiles sexes confondus				
	2.5 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97.5 ^{ème}
20	260	286	330	355	413
21	314	345	398	428	497
22	375	412	476	512	595
23	445	489	565	608	705
24	523	576	665	715	830
25	611	673	778	836	970
26	707	780	902	971	1125
27	813	898	1039	1118	1295
28	929	1026	1189	1279	1481
29	1053	1165	1350	1453	1682
30	1185	1313	1523	1640	1897
31	1326	1470	1707	1838	2126
32	1473	1635	1901	2047	2367
33	1626	1807	2103	2266	2619
34	1785	1985	2312	2492	2880
35	1948	2167	2527	2723	3148
36	2113	2352	2745	2959	3422
37	2280	2537	2966	3195	3697
38	2446	2723	3186	3432	3973
39	2612	2905	3403	3664	4247
40	2775	3084	3617	3892	4515
41					

NOTE : Dans l'article princeps, ce sont les valeurs du 2.5^{ème} et du 97.5^{ème} percentile qui sont publiées et non les 3^{ème} et 97^{ème} percentiles habituellement utilisés.

Intergrowth intra-utérine

Références :

Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Apr;49(4):478–86.

Stirnemann J, Salomon LJ, Papageorghiou AT. INTERGROWTH-21st standards for Hadlock's estimation of fetal weight. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 Dec;56(6):946–8.

Formules :

Les formules suivantes sont issues de la mise à jour des courbes Intergrowth intra-utérines utilisant la formule de Hadlock pour le calcul de l'EPF en 2020. Les paramètres et les percentiles sont exprimés en fonction de l'âge gestationnel (AG) qui doit être renseigné en semaines exactes.

Calcul des paramètres LMS :

- Moyenne μ

$$\mu(AG) = -2.42272 + 1.86478 * AG^{0.5} - 1.93299e^{-5} * AG^3$$

- Coefficient de variation σ

$$\sigma(AG) = 0.0193557 + 0.0310716 \times (AG/10)^{-2} - 0.0657587 \times \log(AG/10) \times (AG/10)^{-2}$$

- Asymétrie λ

$$\lambda(AG) = 9.43643 + 9.41579 * (AG/10)^{-2} - 83.54220 \times \log(AG/10) \times (AG/10)^{-2}$$

Calcul des percentiles P :

$$\log[P\alpha(AG)] = \mu(AG) \times [Z\alpha \times \sigma(AG) \times \lambda(AG) + 1] / \lambda(AG)$$

Où $P\alpha(AG)$ correspond au percentile α à un âge gestationnel AG et $Z\alpha$ correspond à la loi normale centrée réduite.

Tableau de valeurs :

Age gestationnel en semaines exactes	Percentiles sexes confondus				
	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}
20	271	284	318	359	381
21	324	341	381	430	457
22	385	405	454	513	544
23	453	478	537	607	645
24	530	559	630	714	758
25	616	650	734	834	887
26	710	751	851	968	1030
27	813	862	979	1116	1189
28	925	983	1119	1279	1364
29	1046	1113	1272	1457	1554
30	1175	1252	1435	1649	1760
31	1312	1400	1610	1854	1981
32	1455	1556	1795	2071	2215
33	1604	1718	1988	2300	2462
34	1757	1885	2189	2537	2718
35	1914	2056	2394	2782	2982
36	2071	2229	2602	3030	3251
37	2227	2401	2811	3279	3521
38	2380	2570	3017	3526	3789
39	2527	2733	3217	3767	4050
40	2668	2889	3409	3999	4301
41	2798	3034	3588	4216	4537

Intergrowth poids de naissance

Références :

Villar J, Ismail LC, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. The Lancet. 2014 Sep 6;384(9946):857–68.

Villar J, Giuliani F, Fenton TR, Ohuma EO, Ismail LC, Kennedy SH. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts. The Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):844–5.

Formules :

Les formules de ces courbes n'étaient pas disponibles. L'application de ces courbes s'est faite à partir des deux tableaux de valeurs ci-dessous publié sur le site internet Intergrowth pour les courbes à partir de 33 SA et avant 33 SA (<https://intergrowth21.tghn.org/>). Les percentiles individuels ont été calculés par extrapolation linéaire.

Tableau de valeurs à partir de 33 SA:

Age gestationnel en semaines exactes	Percentiles garçons					Percentiles filles				
	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										
31										
32										
33	1180	1430	1950	2520	2820	1200	1410	1860	2350	2610
34	1450	1710	2220	2790	3080	1470	1680	2130	2640	2900
35	1700	1950	2470	3030	3320	1710	1920	2380	2890	3160
36	1930	2180	2690	3250	3540	1920	2140	2600	3120	3390
37	2130	2380	2890	3450	3740	2110	2330	2800	3300	3600
38	2320	2570	3070	3630	3920	2280	2500	2970	3510	3780
39	2490	2730	3240	3790	4080	2420	2650	3130	3660	3940
40	2630	2880	3380	3940	4220	2550	2780	3260	3800	4080
41	2760	3010	3510	4060	4350	2650	2890	3370	3920	4200

Tableau de valeurs avant 33 SA :

Age gestationnel en semaines exactes	Percentiles garçons					Percentiles filles				
	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}
20										
21										
22										
23										
24	440	500	640	820	920	420	470	600	770	870
25	510	570	730	930	1050	480	540	690	880	990
26	580	650	830	1060	1200	550	610	780	1010	1130
27	660	740	950	1210	1360	620	700	890	1140	1280
28	750	840	1070	1370	1540	700	790	1010	1300	1460
29	840	950	1210	1560	1750	800	900	1150	1470	1650
30	950	1070	1370	1760	1970	900	1010	1300	1660	1860
31	1080	1210	1550	1980	2230	1020	1140	1460	1870	2100
32	1210	1360	1740	2230	2500	1140	1280	1640	2110	2370
33										
34										
35										
36										
37										
38										
39										
40										
41										

Fenton

Références :

Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. 2013 Apr 20;13:59.

Formules :

Les percentiles individuels de ces courbes ont été obtenus grâce au calculateur fourni sur le site internet de l'Université qui les a conçu (<https://live-ucalgary.ucalgary.ca/resource/preterm-growth-chart/preterm-growth-chart>). Il n'existe de formule publiée pour ces courbes.

Tableau de valeurs :

Il n'existe pas de tableau de valeurs publié pour ces courbes.

Sankilampi

Références :

Sankilampi U, Hannila ML, Saari A, Gissler M, Dunkel L. New population-based references for birth weight, length, and head circumference in singletons and twins from 23 to 43 gestation weeks. Ann Med. 2013 Sep;45(5–6):446–54.

Formules :

Il n'y a pas de formule publiée pour cette courbe. Les percentiles individuels ont été obtenus à partir des valeurs du 50^{ème} percentile et de la déviation standard pour chaque semaine d'âge gestationnel issus de la publication.

Tableau de valeurs pour les courbes des mères primipares :

Age gestationnel en semaines complètes	Percentiles garçons					Percentiles filles				
	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}
20										
21										
22										
23	476	518	608	698	740	428	466	548	630	668
24	542	590	694	798	846	492	536	629	722	766
25	616	671	789	907	962	561	611	717	823	873
26	699	762	895	1028	1091	639	696	818	940	997
27	793	864	1015	1166	1237	731	796	936	1076	1141
28	901	981	1153	1325	1405	843	918	1078	1238	1313
29	1027	1118	1313	1508	1599	973	1060	1244	1428	1515
30	1171	1275	1498	1721	1825	1119	1219	1431	1643	1743
31	1333	1452	1705	1958	2077	1277	1391	1634	1877	1991
32	1509	1643	1930	2217	2351	1449	1578	1853	2128	2257
33	1699	1850	2173	2496	2647	1630	1775	2085	2395	2540
34	1897	2066	2427	2788	2957	1820	1982	2328	2674	2836
35	2093	2280	2678	3076	3263	2013	2192	2575	2958	3137
36	2280	2482	2915	3348	3550	2201	2397	2814	3231	3427
37	2451	2669	3135	3601	3819	2369	2580	3029	3478	3689
38	2607	2840	3335	3830	4063	2511	2735	3212	3689	3913
39	2741	2985	3506	4027	4271	2637	2872	3372	3872	4107
40	2854	3108	3651	4194	4448	2750	2995	3517	4039	4284
41	2955	3217	3778	4339	4601	2846	3099	3639	4179	4432

Tableau de valeurs pour les courbes des mères multipares :

Age gestationnel en semaines complètes	Percentiles garçons					Percentiles filles				
	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}
20										
21										
22										
23	472	514	604	694	736	448	488	574	660	700
24	541	589	691	793	841	519	565	664	763	809
25	615	670	786	902	957	599	652	766	880	933
26	701	764	897	1030	1093	688	749	880	1011	1072
27	805	877	1031	1185	1257	787	857	1007	1157	1227
28	929	1011	1188	1365	1447	898	978	1148	1318	1398
29	1067	1162	1364	1566	1661	1021	1112	1307	1502	1593
30	1218	1326	1558	1790	1898	1164	1268	1489	1710	1814
31	1384	1507	1769	2031	2154	1326	1444	1696	1948	2066
32	1564	1703	2000	2297	2436	1507	1641	1926	2211	2345
33	1759	1916	2250	2584	2741	1702	1853	2176	2499	2650
34	1967	2142	2516	2890	3065	1909	2079	2441	2803	2973
35	2180	2374	2787	3200	3394	2119	2308	2711	3114	3303
36	2389	2602	3056	3510	3723	2322	2529	2971	3413	3620
37	2590	2820	3312	3804	4034	2504	2727	3203	3679	3902
38	2760	3005	3529	4053	4298	2653	2890	3394	3898	4135
39	2888	3146	3695	4244	4502	2774	3022	3549	4076	4324
40	3001	3268	3838	4408	4675	2886	3143	3691	4239	4496
41	3098	3374	3963	4552	4828	2976	3241	3807	4373	4638

Salomon

Références :

Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Estimation of fetal weight: reference range at 20-36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 May;29(5):550–5.

Formules :

Chaque paramètre est exprimé en fonction de l'âge gestationnel (AG) exprimé en semaines exactes, pour :

- Les garçons

Calcul du 50^{ème} percentile à tout âge gestationnel $P_{50}(AG)$:

$$P_{50}(AG) = -46656.04 + 7225.698 \times AG - 414.9255 \times AG^2 + 10.48948 \times AG^3 - 0.0967309 \times AG^4$$

Calcul de la déviation standard s:

$$s = 317.3749 - 32.69943 \times AG + 0.9348581 \times AG^2$$

- Les filles

Calcul du 50^{ème} percentile à tout âge gestationnel $P_{50}(AG)$:

$$P_{50}(AG) = -21772.08 + 3608.945 \times AG - 221.592 \times AG^2 + 5.982965 \times AG^3 - 0.0580884 \times AG^4$$

Calcul de la déviation standard s:

$$s = -580.4873 + 39.23006 \times AG - 0.4522264 \times AG^2$$

- Tous sexes confondus

Calcul du 50^{ème} percentile à tout âge gestationnel $P_{50}(AG)$:

$$P_{50}(AG) = -26256.56 + 4222.827 \times AG - 251.9597 \times AG^2 + 6.623713 \times AG^3 - 0.0628939 \times AG^4$$

Calcul de la déviation standard s:

$$s = 155.6617 - 19.36351 \times AG + 0.6699863 \times AG^2$$

Ces paramètres permettent ensuite de calculer tout percentile à tout âge gestationnel $P_{\alpha}(AG)$:

$$P_{\alpha}(AG) = P_{50}(AG) + Z_{\alpha} \times s$$

Où $P_{\alpha}(AG)$ correspond au percentile α à un âge gestationnel AG et Z_{α} correspond à la loi normale centrée réduite.

Tableau de valeurs par sexe :

Age gestationnel en semaines exactes	Percentiles garçons					Percentiles filles				
	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}
20	256	279	327	374	397	296	310	340	369	383
21	351	377	432	487	513	322	349	405	461	487
22	423	453	518	582	612	353	392	473	555	593
23	483	519	596	672	708	395	445	551	656	706
24	544	586	677	768	811	453	513	642	770	831
25	612	663	771	878	929	528	599	750	900	971
26	695	755	882	1009	1068	624	705	876	1047	1127
27	797	866	1015	1163	1233	741	830	1021	1212	1301
28	917	998	1171	1343	1424	877	975	1184	1393	1491
29	1057	1150	1349	1548	1641	1030	1136	1362	1589	1695
30	1212	1318	1546	1773	1880	1196	1309	1552	1794	1908
31	1376	1498	1756	2015	2136	1370	1491	1748	2005	2126
32	1543	1680	1972	2264	2401	1545	1673	1944	2215	2342
33	1701	1855	2183	2511	2665	1714	1847	2131	2415	2548
34	1839	2011	2377	2744	2916	1867	2005	2301	2596	2734
35	1941	2132	2539	2946	3137	1993	2136	2442	2747	2890
36	1991	2202	2652	3102	3313	2080	2227	2542	2856	3004
37										
38										
39										
40										
41										

Tableau de valeurs tous sexes confondus :

Age gestationnel en semaines exactes	Percentiles sexes confondus				
	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}
20	274	296	343	389	411
21	335	362	419	476	503
22	392	424	493	562	595
23	451	489	572	655	694
24	518	564	662	760	806
25	597	651	767	882	937
26	692	755	890	1024	1087
27	803	876	1031	1187	1259
28	931	1014	1192	1369	1453
29	1073	1168	1369	1571	1666
30	1227	1333	1561	1788	1895
31	1386	1506	1761	2016	2136
32	1546	1680	1964	2248	2382
33	1699	1847	2162	2477	2625
34	1834	1997	2345	2693	2856
35	1942	2121	2503	2886	3065
36	2009	2205	2624	3042	3238
37					
38					
39					
40					
41					

CFEF

Références :

Massoud M, Duyme M, Fontanges M, French College of Fetal Sonography (CFEF), Combourieu D. [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. J Gynecol Obstet Biol Reprod. 2016 Jan;45(1):80–5.

Formules :

Chaque paramètre est exprimé en fonction de l'âge gestationnel (AG) exprimé en semaines exactes.

Calcul du 50^{ème} percentile à tout âge gestationnel $P_{50}(AG)$:

$$P_{50}(AG) = -8773.4614 + 1499.9361 \times AG - 94.6511 \times AG^2 + 2.6337 \times AG^3 - 0,025486 \times AG^4$$

Calcul de la déviation standard s :

$$s = 146.8998 - 17.8586 \times AG + 0.6042 \times AG^2$$

Ces paramètres permettent ensuite de calculer tout percentile à tout âge gestationnel $P_{\alpha}(AG)$:

$$P_{\alpha}(AG) = P_{50}(AG) + Z_{\alpha} \times s$$

Où $P_{\alpha}(AG)$ correspond au percentile α à un âge gestationnel AG et Z_{α} correspond à la loi normale centrée réduite.

Tableau de valeurs :

Age gestationnel en semaines exactes	Percentiles sexes confondus				
	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}
20	298	316	357	397	416
21	346	369	418	467	490
22	400	428	487	547	575
23	462	495	567	638	672
24	534	574	659	743	783
25	617	664	764	864	911
26	713	768	884	1001	1055
27	821	884	1019	1154	1217
28	942	1014	1168	1322	1395
29	1073	1155	1331	1506	1588
30	1214	1307	1505	1703	1796
31	1362	1466	1689	1911	2016
32	1514	1630	1879	2127	2244
33	1667	1796	2072	2348	2477
34	1817	1960	2265	2570	2713
35	1959	2116	2452	2787	2944
36	2088	2260	2628	2995	3167
37	2198	2386	2787	3188	3376
38	2282	2486	2923	3359	3563
39					
40					
41					

Hadlock

Références :

Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth a sonographic weight standard. Radiology. 1991 Oct;181(1):129–33.

Formules :

Chaque paramètre est exprimé en fonction de l'âge gestationnel (AG) exprimé en semaines exactes.

Calcul du 50^{ème} percentile à tout âge gestationnel $P_{50}(AG)$:

$$P_{50}(AG) = \exp (0.578 + 0.332 \times AG - 0.00354 \times AG^2)$$

Calcul de tout percentile à tout âge gestationnel $P_{\alpha}(AG)$:

$$P_{\alpha}(AG) = P_{50}(AG) \times (1 + Z_{\alpha} \times c)$$

Où $P_{\alpha}(AG)$ correspond au percentile α à un âge gestationnel AG, Z_{α} correspond à la loi normale centrée réduite, et c correspond au coefficient de variation égal à 12.7% dans la publication originale.

Tableau de valeurs :

Age gestationnel en semaines exactes	Percentiles sexes confondus				
	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499
22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981
26	685	758	913	1068	1141
27	791	876	1055	1234	1319
28	908	1004	1210	1416	1513
29	1034	1145	1379	1613	1724
30	1169	1294	1559	1824	1649
31	1313	1453	1751	2049	2189
32	1465	1621	1953	2285	2441
33	1622	1794	2162	2530	2703
34	1783	1973	2377	2781	2971
35	1946	2154	2595	3036	3244
36	2110	2335	2813	3291	3516
37	2271	2513	3028	3543	3785
38	2427	2686	3236	3786	4045
39	2576	2851	3435	4019	4294
40	2714	3004	3619	4234	4524
41	2840	3142	3787	4431	4734

Marsál

Références :

Marsál K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr.* 1996 Jul;85(7):843–8.

Formules :

Chaque paramètre est exprimé en fonction de l'âge gestationnel (AG) exprimé en semaines exactes.

Calcul du 50^{ème} percentile à tout âge gestationnel $P_{50}(AG)$:

- Pour les garçons

$$P_{50}(AG) = -1.907345 \times 10^{-6} \times AG^4 + 1.140644 \times 10^{-3} \times AG^3 - 1.336265 \times 10^{-1} \times AG^2 + 1.976961 \times 10^0 \times AG + 2.410053 \times 10^2$$

- Pour les filles

$$P_{50}(AG) = -2.761948 \times 10^{-6} \times AG^4 + 1.744841 \times 10^{-3} \times AG^3 - 2.89626 \times 10^{-1} \times AG^2 + 1.891197 \times 10^1 \times AG - 4.135122 \times 10^2$$

Calcul de tout percentile à tout âge gestationnel $P_{\alpha}(AG)$:

$$P_{\alpha}(AG) = P_{50}(AG) \times (1 + Z_{\alpha} \times c)$$

Où $P_{\alpha}(AG)$ correspond au percentile α à un âge gestationnel AG, Z_{α} correspond à la loi normale centrée réduite, et c correspond au coefficient de variation égal à 12.0% dans la publication originale.

Tableau de valeurs :

Age gestationnel en semaines exactes	Percentiles garçons					Percentiles filles				
	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}	3 ^{ème}	10 ^{ème}	50 ^{ème}	90 ^{ème}	97 ^{ème}
20										
21										
22										
23										
24	535	585	691	797	847	513	561	663	764	812
25	634	693	819	945	1004	610	666	787	908	965
26	742	811	958	1105	1174	715	782	923	1065	1132
27	858	938	1108	1279	1358	829	906	1071	1235	1312
28	983	1074	1269	1464	1555	952	1040	1229	1417	1506
29	1114	1218	1439	1660	1763	1081	1182	1396	1611	1712
30	1252	1369	1617	1866	1982	1218	1331	1573	1815	1928
31	1397	1527	1804	2081	2211	1361	1487	1757	2027	2154
32	1547	1690	1997	2304	2448	1508	1649	1948	2247	2387
33	1701	1859	2196	2534	2692	1660	1814	2144	2473	2627
34	1858	2031	2400	2769	2941	1814	1983	2343	2703	2871
35	2019	2206	2607	3007	3195	1970	2153	2544	2934	3118
36	2180	2383	2815	3248	3450	2125	2323	2744	3166	3363
37	2342	2559	3024	3488	3706	2279	2491	2943	3395	3607
38	2502	2735	3231	3728	3960	2429	2655	3137	3618	3844
39	2660	2908	3435	3963	4210	2574	2813	3324	3834	4074
40	2814	3076	3634	4192	4454	2712	2964	3501	4039	4291
41	2963	3238	3826	4413	4689	2840	3104	3667	4230	4494

Mikolajczyk

Références :

Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, Souza JP, Mori R, Gülmezoglu AM, et al. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. Lancet. 2011 May 28;377(9780):1855–61.

Formules :

Chaque paramètre est exprimé en fonction de l'âge gestationnel (AG) exprimé en semaines complètes et doit être calculé séparément pour les garçons et les filles.

Calcul du 50^{ème} percentile à tout âge gestationnel $P_{50}(AG)$:

$$P_{50}(AG) = \frac{\exp(0.578 + 0.332 \times AG - 0.00354 \times AG^2) \times m_c}{m_H}$$

Où m_c est le poids de naissance moyen à 40 SA du pays d'intérêt, m_H est le poids moyen à 40 SA complètes selon le modèle de Hadlock (3705 g), et s_c est la déviation standard du poids de naissance moyen à 40 SA du pays d'intérêt.

Calcul de tout percentile à tout âge gestationnel $P_\alpha(AG)$:

$$P_\alpha(AG) = P_{50}(AG) \times \left(1 + Z_\alpha \times \frac{s_c}{m_c}\right)$$

Où $P_\alpha(AG)$ correspond au percentile α à un âge gestationnel AG et Z_α correspond à la loi normale centrée réduite.

GROW

Références :

Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995 Sep;6(3):168–74.

Formules :

Chaque paramètre est exprimé en fonction de l'âge gestationnel (AG) exprimé en semaines exactes.

L'application des courbes customisées nécessite tout d'abord de modéliser le poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel en jours centré sur 280 jours soit 40 SA, de la taille maternelle en centimètres centrée sur la moyenne, du poids maternel en début de grossesse en kilogrammes centré sur la moyenne et exprimé comme un polynôme du troisième degré, de la parité centrée sur nullipare, du statut tabagique maternel centré sur non-fumeur et du sexe centré sur fille.

A partir de la constante (α) et des coefficients (β) obtenus dans ce modèle, le poids idéal individuel à 40 SA est calculé comme suit pour chaque fœtus ou nouveau-né:

$$P_{50}(40) = \alpha + \beta_{\text{sexe}} \times \text{sexe} + \beta_{\text{taille}} \times \text{taille} + \beta_{\text{poids}} \times \text{poids} + \beta_{\text{poids}^2} \times \text{poids}^2 + \beta_{\text{poids}^3} \times \text{poids}^3 + \beta_{\text{parité}} \times \text{parité}$$

Où *sexe* égal 1 pour les garçons et 0 pour les filles, *taille* correspond à la taille maternelle en centimètres centrée sur la moyenne, *poids* correspond au poids maternel en début de grossesse en kilogrammes centré sur la moyenne, et *parité* égal 0 si nullipare, 1 si primipare, 2 si deuxième pare, 3 si troisième pare et 4 si quatrième pare et plus. Le statut tabagique de la mère n'intervient pas dans le calcul du poids idéal individuel. L'ethnicité maternelle est un facteur qui est également pris en compte dans la méthode originale de Gardosi mais que nous n'avons pas utilisé pour cette thèse.

Le poids idéal individuel est ensuite décliné pour tout âge gestationnel selon la formule suivante :

$$P_{50}(AG) = P_{50}(40) \times \frac{\exp(0.578 + 0.332 \times AG + 0.00354 \times AG^2)}{m_H}$$

Où m_H est le poids de naissance moyen à 40 SA exactes selon le modèle de Hadlock (3619 g).

Enfin, tout percentile à tout âge gestationnel $P\alpha(AG)$ s'obtient grâce à l'équation suivante :

$$P\alpha(AG) = P_{50}(AG) \times (1 + Z\alpha \times s)$$

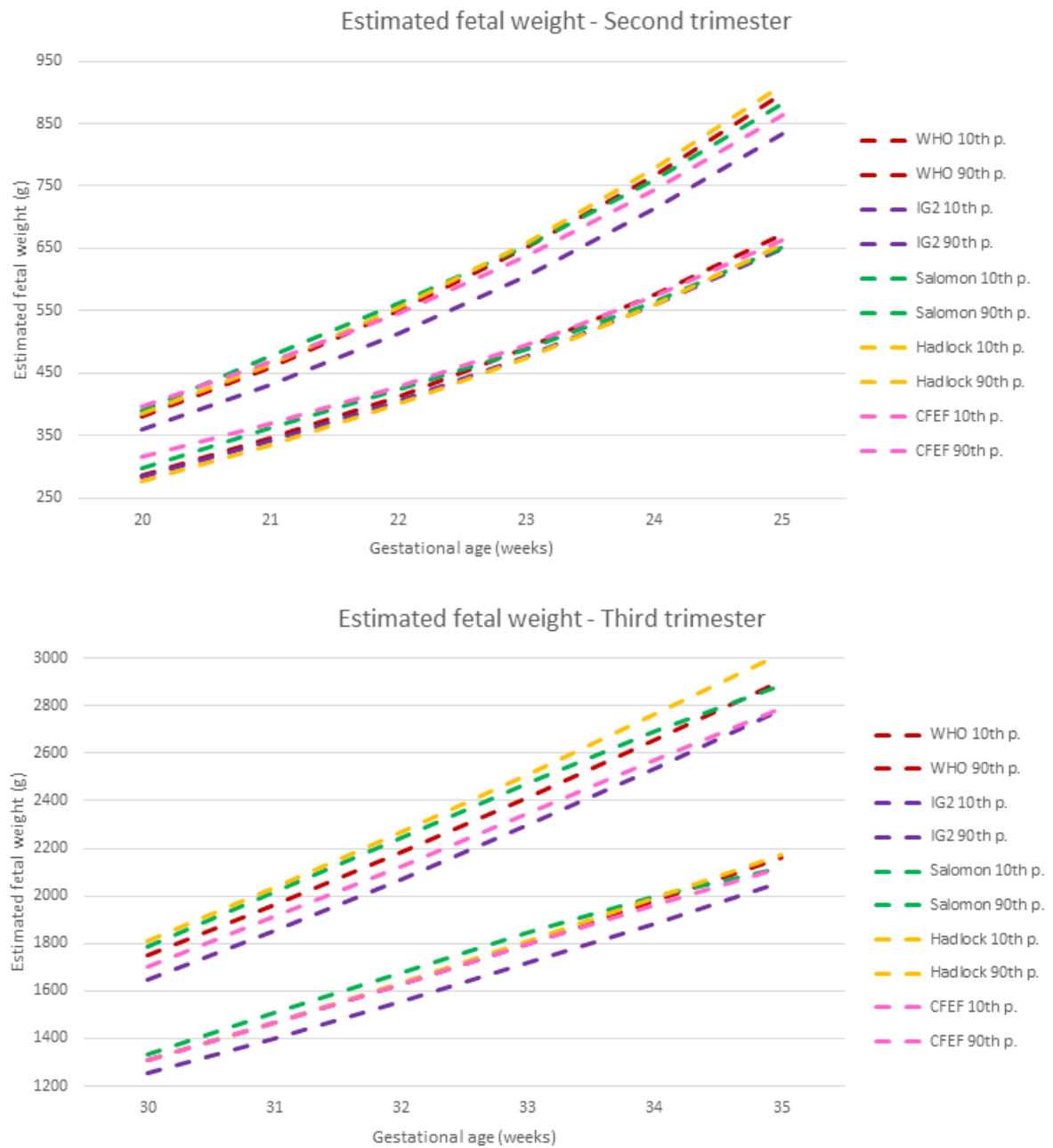
Où $P_{\alpha}(AG)$ correspond au percentile α à un âge gestationnel AG, Z_{α} correspond à la loi normale centrée réduite, et s correspond au coefficient de variation égal à 12.0% dans la publication originale.

Annexe 2 : Contenus supplémentaires issus de la Partie 1 des résultats

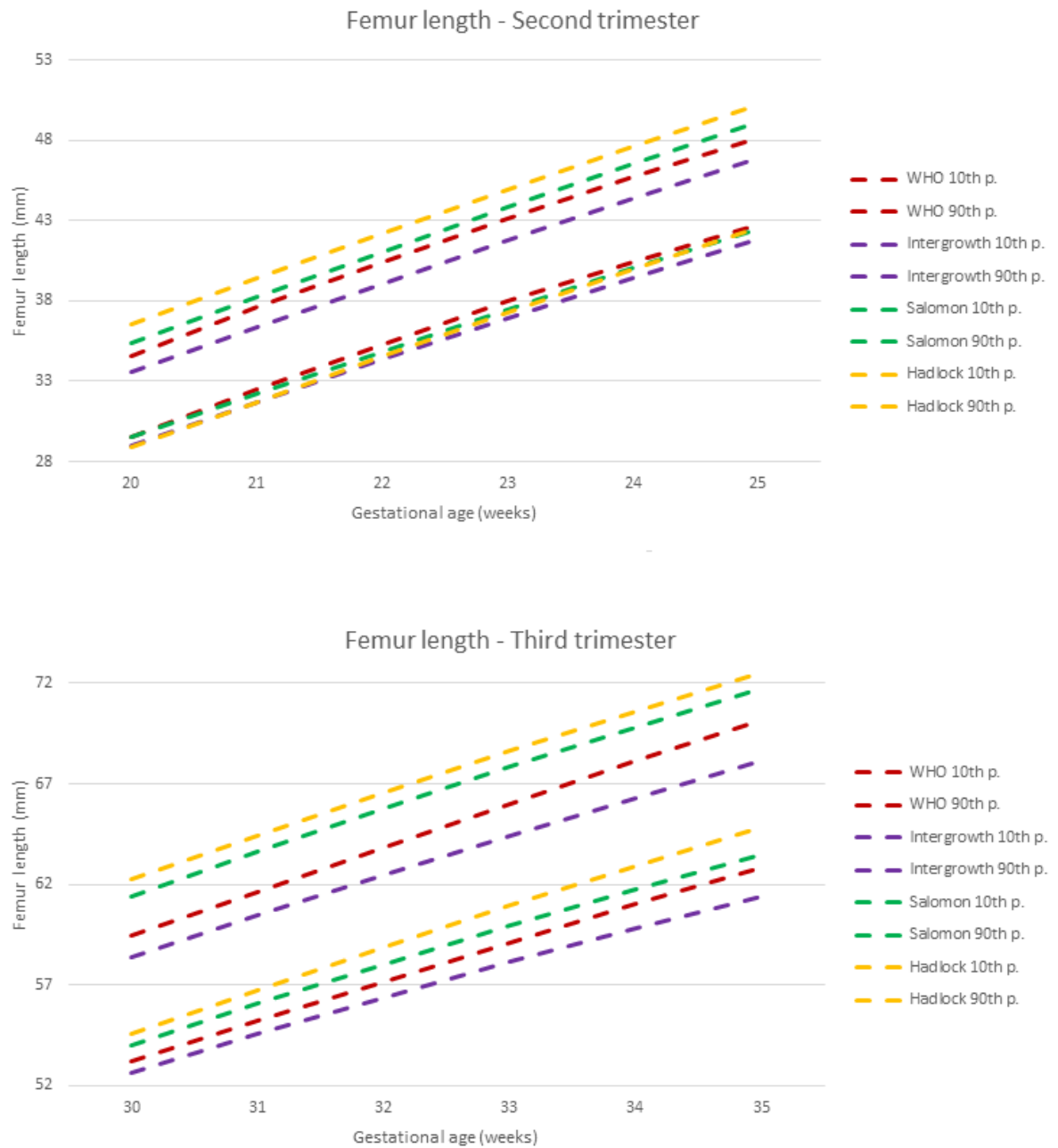
Supplementary Table 1: Comparisons between the whole sample and singletons excluded because of missing data on ultrasounds

		Whole sample (n=7 747)	Singletons excluded because of missing data on ultrasounds (n= 8 890)	Chi ² or t-test accordingly
		% or m (SD)	% or m (SD)	p-value
Maternal characteristics				
Maternal age (years)	18 - 40	96.5	96.3	0.555
	>40	3.6	3.7	
Maternal BMI (kg/m ²)	<18	4.7	4.8	0.244
	18 - 30	85.1	85.8	
	>30	10.2	9.4	
Parity	Primipara	46.0	44.0	0.062
Education level	After high school	60.6	60.9	0.668
Smoking status	smoker	20.0	19.9	0.897
Pregnancy and ultrasound characteristics				
Fertility treatment		6.8	7.6	0.074
Gestational hypertensive disorders		3.2	3.2	0.764
Pre-existing hypertensive disorders		2.5	2.0	0.035
Gestational diabetes		7.5	6.9	0.210
Pre-existing diabetes		3.3	3.7	0.141
Neonatal characteristics				
Sex	Male	51.7	51.1	0.476
Gestational age at birth (weeks)		39.7 (1.4)	39.6 (1.4)	<0.001
Birthweight (g)		3336.9 (479.4)	3335.3 (477.7)	0.416
Congenital anomaly		3.0	2.4	0.028

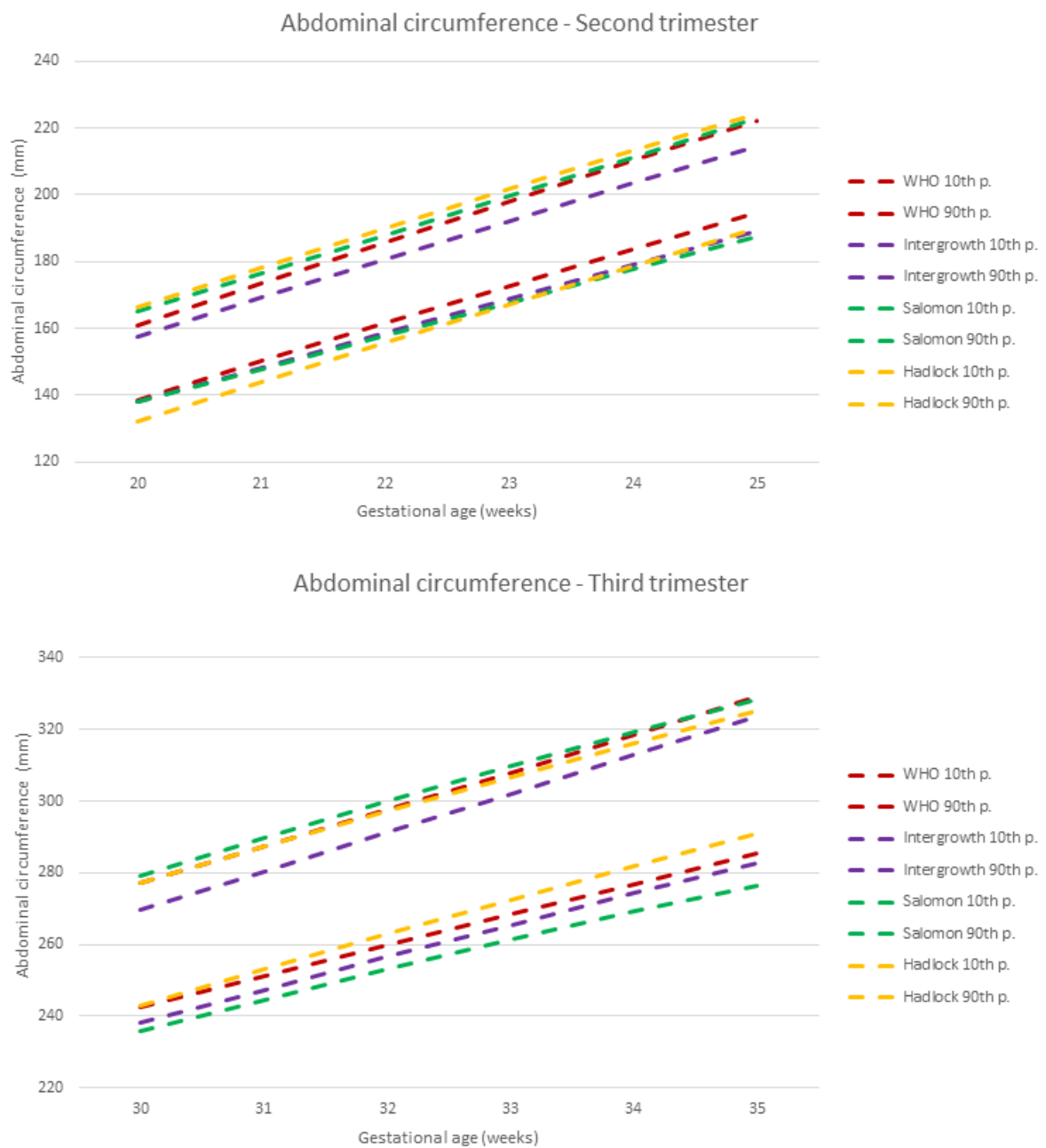
Supplementary Figure 1a : WHO, IG2, Salomon, Hadlock and CFEF charts for estimated fetal weight



Supplementary Figure 1b : WHO, Intergrowth-21st, Salomon, Hadlock charts for femur length



Supplementary Figure 1c : WHO, Intergrowth-21st, Salomon, Hadlock charts for abdominal circumference



References for supplementary figures 1a, b and c:

Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med* [Internet]. 2017 Jan 24 [cited 2019 Dec 18];14(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5261648/>

Stirnemann J, Villar J, Salomon LJ, Ohuma E, Ruyan P, Altman DG, et al. International estimated fetal weight standards of the INTERGROWTH-21st Project. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Apr;49(4):478–86.

Stirnemann J, Salomon LJ, Papageorgiou AT. INTERGROWTH-21st standards for Hadlock's estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Dec;56(6):946–8.

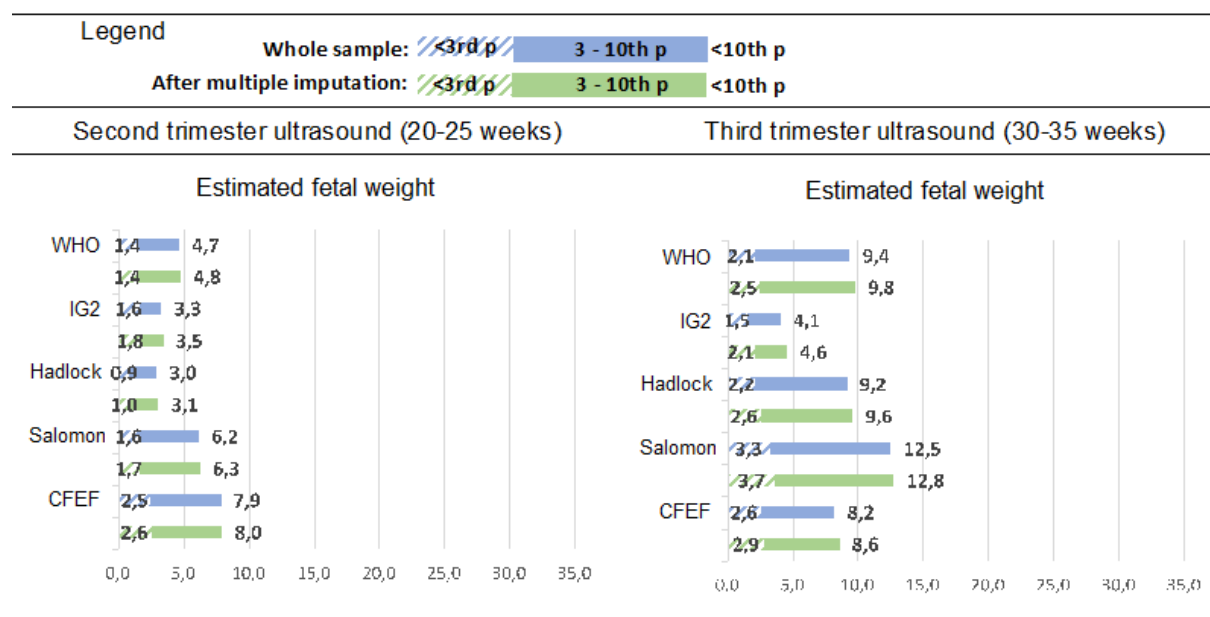
Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Estimation of fetal weight: reference range at 20-36 weeks' gestation and comparison with actual birth-weight reference range. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 May;29(5):550–5.

Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991 Oct;181(1):129–33.

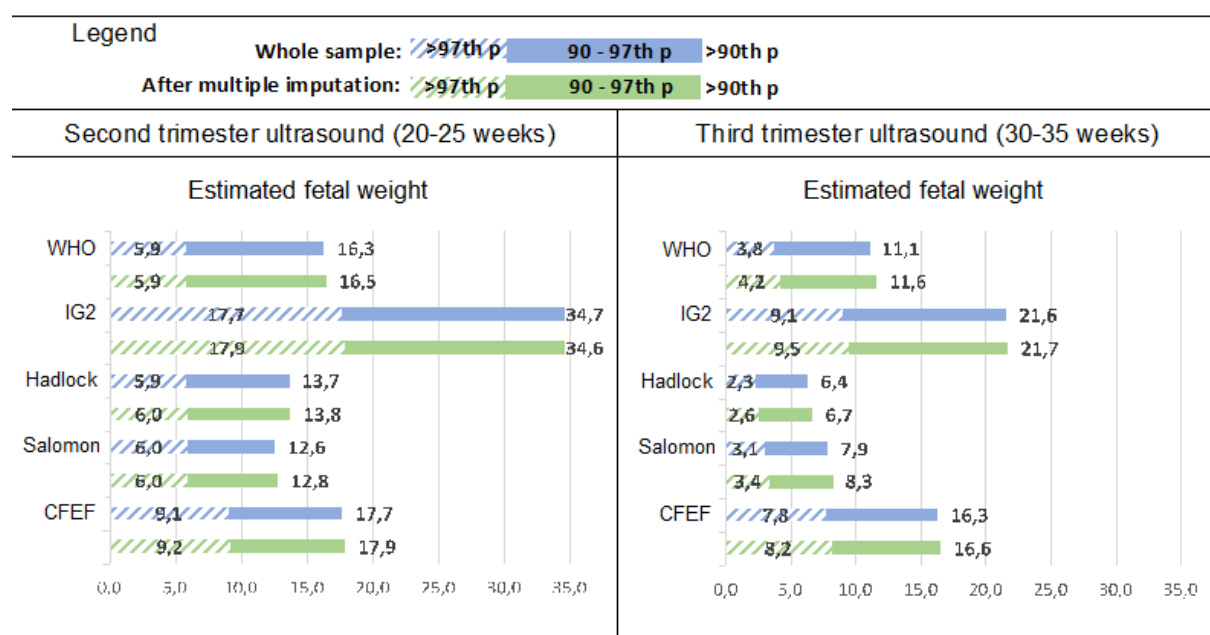
Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology*. 1984 Aug;152(2):497–501.

Massoud M, Duyme M, Fontanges M, French College of Fetal Sonography (CFEF), Combourieu D. [Chart for estimation of fetal weight 2014 by the French College of Fetal Sonography (CFEF)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2016 Jan;45(1):80–5.

Supplementary Figure 2a: Proportions of fetuses under the 3rd and the 10th percentile for AC, FL and EFW at 2nd and 3rd trimester ultrasound, among the whole sample and after multiple imputation

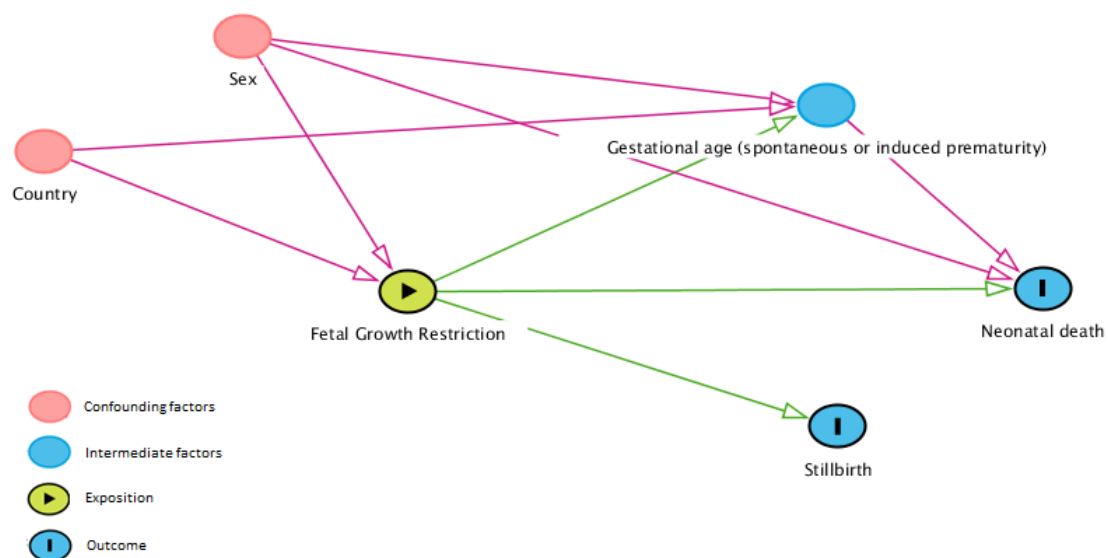


Supplementary Figure 2b: Proportions of fetuses over the 90th and 97th percentile for AC, FL and EFW at 2nd and 3rd trimester ultrasound, among the whole sample and after multiple imputation



Annexe 3 : Contenus supplémentaires issus de la Partie 3 des résultats

Supplementary Figure 1: Directed acyclic graph of the relationship between fetal growth restriction and perinatal death



Supplementary Table 1: Countries' mean birthweight and coefficient of variation at 40 weeks of gestation used to create national charts

Country	Boys		Girls	
	Mean birthweight at 40 weeks of gestation (mc)	Coefficient of variation at 40 weeks of gestation (sc)	Mean birthweight at 40 weeks of gestation (mc)	Coefficient of variation at 40 weeks of gestation (sc)
AUSTRIA	3594	11·5	3443	11·7
BELGIUM	3532	11·7	3388	12·0
CYPRUS	3495	11·8	3346	11·6
ESTONIA	3752	11·4	3596	11·7
FINLAND	3698	11·5	3559	11·6
FRANCE ENP	3511	11·7	3378	11·7
LATVIA	3734	12·0	3570	11·9
LUXEMBOURG	3552	11·1	3409	11·7
MALTA	3492	11·5	3341	11·2
NORWAY	3704	11·6	3583	11·7
POLAND	3604	12·3	3441	12·3
PORTUGAL	3439	11·9	3310	11·7
SCOTLAND	3622	12·2	3478	12·3
SWITZERLAND	3571	11·5	3416	11·5
LITHUANIA	3690	11·8	3537	11·8

Supplementary Table 2: SGA, AGA and LGA distribution according to both national and international charts in each country

		SGA both	SGA international only	SGA national only	AGA both	LGA national only	LGA international only	LGA both	Total
AUSTRIA	n	9031	0	6282	115579	865	4713	16940	153410
	%	5.9	0.0	4.1	75.3	0.6	3.1	11.0	100.0
BELGIUM	n	5905	0	1339	55292	1000	741	7711	71988
	%	8.2	0.0	1.9	76.8	1.4	1.0	10.7	100.0
CYPRUS	n	1556	13	164	15625	737	74	2121	20290
	%	7.7	0.1	0.8	77.0	3.6	0.4	10.5	100.0
ESTONIA	n	855	0	1901	18476	3	4061	2988	28284
	%	3.0	0.0	6.6	65.3	0.0	14.4	10.6	100.0
FINLAND	n	4514	0	7090	76563	40	12795	13608	114610
	%	3.9	0.0	6.2	66.8	0.0	11.2	11.9	100.0
FRANCE	n	1284	0	253	11223	227	157	1395	14539
	%	8.8	0.0	1.6	77.2	1.6	1.1	9.6	100.0
LATVIA	n	1583	0	2357	26138	1	5040	4047	39166
	%	4.0	0.0	6.0	66.7	0.0	12.9	10.3	100.0
LITHUANIA	n	2490	0	3069	39762	23	5440	6240	57024
	%	4.4	0.0	5.4	69.7	0.0	9.5	10.9	100.0
LUXEMBOURG	n	830	0	382	9852	180	147	1463	12854
	%	6.5	0.0	3.0	76.7	1.4	1.1	11.4	100.0
MALTA	n	687	0	82	6032	337	1	845	7984
	%	8.6	0.0	1.0	75.6	4.2	0.0	10.6	100.0
NORWAY	n	4562	0	7537	77309	19	14239	12937	116603
	%	3.9	0.0	6.5	66.3	0.0	12.2	11.1	100.0
POLAND	n	26685	0	10556	295488	1040	20559	44436	398764
	%	6.7	0.0	2.7	74.1	0.3	5.2	11.1	100.0
PORTUGAL	n	15707	2175	284	136807	7803	44	14193	177013
	%	8.9	1.2	0.2	77.3	4.4	0.0	8.0	100.0
SCOTLAND	n	7018	0	3903	76944	92	7746	12088	107791
	%	6.5	0.0	3.6	71.4	0.1	7.2	11.2	100.0
SWITZERLAND	n	9852	0	5046	118234	1518	3494	16993	155137
	%	6.4	0.0	3.3	76.2	1.0	2.3	11.0	100.0
Total	n	93512	2188	51784	1096494	13890	82070	160738	1500676
	%	6.2	0.2	3.5	73.1	0.9	5.5	10.7	100.0

Appendix A: list of data sources

Country	Data source
Austria	Vital Statistics
Belgium	Fédération Wallonie-Bruxelles / Région wallonne
Cyprus	Medical Birth Register of Public Maternity Units
Estonia	Estonian Medical Birth Registry; Estonian Registry on Causes of Death
Finland	THL Medical Birth Register
France	National Perinatal Survey
Latvia	Medical Birth Register
Lithuania	Medical Date of Births
Luxembourg	Système de Surveillance de la Santé
Malta	National Obstetrics Information System. Directorate for Health Information and Research
Norway	Medical Birth Registry of Norway
Poland	Central Statistical Office
Portugal	National Statistics (INE - Instituto Nacional de Estatística)
Scotland	National Records for Scotland and Public Health Scotland: vital event and maternal hospital discharge data
Switzerland	BEVNAT. statistics of natural population change

Annexe 4 : Contenus supplémentaires issus de la Partie 4 des résultats

Supplementary table 1a: Comparison between cases included in the study and those excluded for missing data on customization and ultrasound scans for the ELFE sample

		Sample used for analyses	Births excluded for missing data on customization and ultrasound scans	p-value
		N = 6 920 mean (S.D.) or %	N = 9 091 mean (S.D.) or %	(Chi ² test or Student test appropriately)
Maternal age (years)		30.6 (5.0)	30.6 (5.0)	0.752
Education level	Primary school	0.5	0.6	0.034
	Middle school	3.5	4.5	
	High school	34.7	34.5	
	College	61	60.1	
Maternal weight before pregnancy (kg)		63.9 (13.7)	63.8 (13.6)	0.623
Maternal height (cm)		165.0 (6.2)	165.0 (6.3)	0.698
Parity	0	45.8	43.7	0.070
	1	35	36.2	
	2	13.3	14.3	
	3	4.2	4.0	
	4	1.8	1.9	
Smoking status		20	19.8	0.764
Fetal gender	Male	51.6	50.0	0,038
Gestational age at 2nd trimester ultrasound (weeks)		22.4 (0.9)	22.4 (1.4)	0.909
Estimated fetal weight at 2nd trimester ultrasound (g)		538 (100)	560 (165)	<0.001
Gestational age at 3rd trimester ultrasound (weeks)		32.5 (0.9)	32.7 (1.6)	<0.001
Estimated fetal weight at 3rd trimester ultrasound (g)		2010 (298)	2072 (512)	<0.001
Gestational age at birth (weeks)		39.8 (1.1)	39.7 (1.1)	<0.001
Birth weight (g)		3371 (446)	3368 (447)	0.752

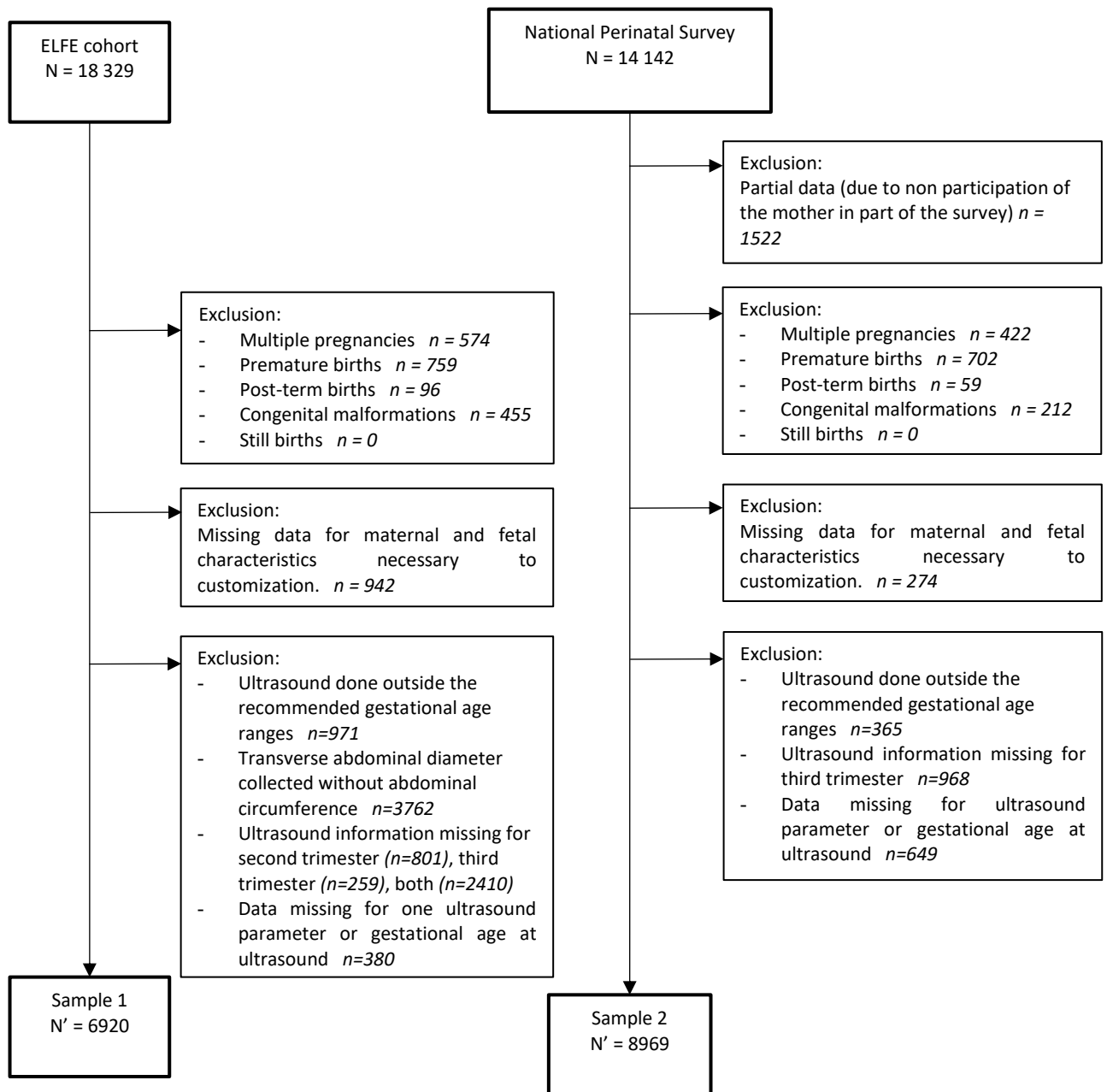
NOTE: Means and percentages calculated from the available data among the births excluded for missing data on customization and ultrasound scans

Supplementary table 1b: Comparison between cases included in the study and those excluded for missing data on customization and ultrasound scans for the National Perinatal Survey

		Sample used for analyses	Births excluded for missing data on customization and ultrasound scans	p-value
		N = 8 969 mean (S.D.) or %	N = 1 912 mean (S.D.) or %	(Chi ² test or Student test appropriately)
Maternal age (years)		30.2 (5.1)	30.2 (5.3)	0.930
Education level	Primary school	0.9	3.2	<0.001
	Middle school	5.9	9.4	
	High school	36.8	34.8	
	College	56	50	
Maternal weight before pregnancy (kg)		64.9 (14.1)	64.6 (13.8)	0.350
Maternal height (cm)		164.6 (6.3)	164.5 (6.3)	0.5835
Parity	0	42.4	37.5	<0.001
	1	36.1	37.2	
	2	14.3	15.1	
	3	4.5	5.4	
	4	2.8	4.9	
Smoking status	Yes	15.2	17.8	0,005
Fetal gender	Male	51.0	52.3	0.314
Gestational age at 3rd trimester ultrasound (weeks)		32.5 (0.9)	32.5 (1.6)	0.874
Estimated fetal weight at 3rd trimester ultrasound (g)		1993 (282)	2030 (398)	0.041
Gestational age at birth (weeks)		39.7 (1.1)	39.7 (1.1)	0.811
Birth weight (g)		3334 (447)	3335 (452)	0.939

NOTE: Means and percentages calculated from the available data among the births excluded for missing data on customization and ultrasound scans

Supplementary Figure 1: Flow chart for the study populations



Supplementary figure 2: Observed medians and tenth percentiles EFW in the ELFE cohort and the NPS, and French references

