



Le rôle de la biopsie virtuelle du placenta dans la prédiction du retard de croissance intra-utérin au premier trimestre de la grossesse

Mémoire

Kim Paquette

Maîtrise en sciences cliniques et biomédicales - avec mémoire
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Kim Paquette, 2020

Le rôle de la biopsie virtuelle du placenta dans la prédiction du retard de croissance intra-utérin au premier trimestre de la grossesse

Mémoire

Kim Paquette

Sous la direction de :

Suzanne Demers, directrice de recherche
Emmanuel Bujold, codirecteur de recherche

Résumé

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) se définit comme étant un échec dans la croissance du fœtus à atteindre son potentiel de croissance génétiquement déterminé. Il touche entre 7 à 10 % des grossesses. Alors que le dépistage commence seulement à partir de la vingtième semaine de grossesse, cette complication pourrait être détectable dès le premier trimestre. Un dépistage précoce des femmes à risque élevé permettrait de débiter un traitement préventif. L'échographie 3D Doppler de puissance a démontré des résultats encourageants pour le dépistage précoce de la pré-éclampsie. La biopsie virtuelle du placenta et ses indices de vascularisation pourraient possiblement permettre la détection précoce de cas de RCIU dès le premier trimestre. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la valeur de la biopsie virtuelle, du volume placentaire et des indices de vascularisation placentaires au 1^{er} trimestre dans la prédiction du RCIU stratifié selon la sévérité. Nous avons observé que le volume placentaire est un bon prédicteur du RCIU. Cependant, la biopsie virtuelle du placenta et les indices de vascularisation placentaire ne prédisent pas bien le RCIU. En conclusion, la biopsie placentaire et sa vascularisation déterminées par échographie 3D Doppler de puissance ne sont pas des modalités utiles en clinique pour le dépistage précoce du RCIU au premier trimestre de la grossesse.

Abstract

Fetal growth restriction (FGR) is a pathological process defined as the failure of the fetus to reach its biologically determined growth potential. It affects 7 to 10% pregnancies. Screening for FGR begins only at the 20th weeks of pregnancy but this complication could be detectable during the first-trimester of gestation. Early detection of high-risk pregnancies could allow to start a preventive treatment as soon as possible. Three-dimensional Power Doppler ultrasound has shown some encouraging results for early identification of women at high risk of preeclampsia. Placental volume and ultrasonographic sphere biopsy (USSB) with their vascularization indices could possibly detect FGR fetuses during the first-trimester. Our objective was to estimate the performance of the whole placental volume and USSB vascularization in the prediction of severe and non-severe FGR fetuses in the first-trimester. Our results showed that placental volume was a good predictor of severe and non-severe FGR. However, USSB displayed a poor predictive ability. Therefore, first-trimester USSB and its vascularization indices are not good modalities for clinical practice for the early screening of FGR pregnancies.

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	iv
Table des matières	v
Liste des figures	vii
Liste des tableaux	viii
Liste des abréviations	ix
Remerciements	x
Avant-propos	xi
Introduction	1
Chapitre 1. Le retard de croissance intra-utérin	3
1.1 Définitions	3
1.2 Étiologies	3
1.3 Physiopathologie du RCIU.....	4
1.4 Diagnostique du RCIU	6
1.5 Traitement et prévention	7
1.5.1 Aspirine	7
1.5.2 Héparine non fractionnée et l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM).....	8
1.5.3 Sildenafil	9
1.6 Prise en charge et Accouchement.....	10
Chapitre 2 : La Prédiction du RCIU	11
2.1 Caractéristiques maternelles et marqueur biophysique.....	11
2.2 Marqueurs biochimiques	12
2.2.1 La PAPP-A (Pregnancy associated plasmatic protein A).....	12
2.2.2 Le PIGF (Placental growth factor)	13
Chapitre 3 : Marqueurs échographiques	14
3.1 Doppler des artères utérines (DAU)	14
3.2 Doppler de l'artère ombilicale (DAO)	16
3.3 Évaluation du placenta : volume, épaisseur et vascularisation	17
4 Hypothèses de recherche	20
4.1 Hypothèses.....	20
4.2 Objectifs.....	20

5	<i>Résultats</i>	21
5.1	Introduction:.....	24
5.2	Materials and Methods	25
5.3	Results	27
5.4	Discussion.....	28
	<i>Discussion</i>	37
	<i>Références</i>	41

Liste des figures

Figure 1a. Placental vascularity flow index (VFI) according to CRL (mm)	32
Figure 1b. Placental sphere vascularity flow index (VFI) according to CRL (mm)	32
Figure 2. Placental volume (mL) according to CRL (mm)	33
Figure 3a. Placental vascularity flow index (VFI) according to birthweight	34
Figure 3b. Placental sphere vascularity flow index (VFI) according to birthweight	34
Figure 4. Placental volume (MoM) according to birthweight.....	35
Figure 5a. ROC curve for severe fetal growth restriction (FGR).....	36
Figure 5b. ROC curve for mild fetal growth restriction (FGR).....	36

Liste des tableaux

Table 1: Characteristics of cases and controls	31
--	----

Liste des abréviations

3DPD : 3D Power Doppler

AG : Âge gestationnel

AAG : Approprié pour l'âge gestationnel

ATCD: Antécédent

CRL : Crown-rump length

DAO : Doppler des artères ombilicales

DAU : Doppler des artères utérines

ECR : Essai clinique randomisé

FGR : Fetal growth restriction

FI : Index de flot

GSO : Grands syndromes obstétricaux

HBPM: Héparine de bas poids moléculaire

IMC : Indice de masse corporelle

IP : Index de pulsatilité

IR: Index de résistance

MoM: Multiples of the median

PAG : Petit pour l'âge gestationnel

PAPP-A : Pregnancy-associated protein A

PE : Pré-éclampsie

PFE : Poids foetal estimé

PIGF: Placental growth factor

PRF: Pulse repetition frequency

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RC : Rapport de cote

RR : Risque relatif

RV : Rapport de vraisemblance

SA : Semaine d'aménorrhée

SOGC : Société des obstétriciens et gynécologues du Canada

VI : Index de vascularisation

VFI : Index de flot vasculaire

VOCAL: Virtual organ computer-aided analysis

Remerciements

Je voudrais avant tout remercier ma directrice Suzanne Demers et mon co-directeur Emmanuel Bujold de m'avoir fait confiance et de m'avoir donné l'opportunité de faire une maîtrise dans mon domaine de prédilection qu'est la gynécologie-obstétrique. De plus, j'ai pu bénéficier de leur soutien, de leur aide et de leur enseignement tout au long de mon parcours, ce qui a grandement été profitable pour ma maîtrise.

Merci aussi à Amélie Boutin et Cédric Gasse qui ont su me prodiguer de précieux conseils et donner leur opinion sur mon projet de maîtrise avec article.

Un merci tout spécial à Ana Gil Gimeno et à Mario Girard qui m'ont énormément aidé à tracer des centaines de contours de placentas dans le noir et surtout d'avancer beaucoup plus rapidement. Merci à Mario d'avoir toujours été disponible pour répondre à mes questions et incertitudes et de m'avoir partagé ton expertise comme expert-technologue!

Enfin merci à ma famille, mon conjoint et mes deux petits monstres qui m'ont soutenu tout au long de ce travail acharné plus long que prévu.

Merci à mon conjoint de ta patience et de toujours croire en moi.

Merci à toi pour tes conseils, ton temps et pour y avoir ajouté ton grain de sel.

Ce travail a pu être réalisé avec l'appui financier de la Bourse en leadership et développement durable, volet scientifique, la Bourse Alain Cloutier ainsi qu'avec la Chaire de recherche Jeanne et Jean-Louis Lévesque à l'Université Laval.

Avant-propos

L'article rapporté dans ce mémoire First-trimester placental vascularity and the risk of fetal growth restriction : the Great Obstetrical Syndrome (GOS) study sera prochainement soumis pour une publication dans un journal scientifique.

Les co-auteurs sont Mme Ana Gil Gimeno, Mme Amélie Boutin, M. Cédric Gasse, M. Mario Girard et les Drs Emmanuel Bujold et Suzanne Demers.

Kim Paquette est l'auteure principale de cet article et a participé activement à la collecte, l'analyse des données et à la rédaction de l'article.

Introduction

Les grands syndromes obstétricaux regroupent un ensemble de pathologies comprenant, entre autres, le retard de croissance intra-utérin (RCIU), le décollement prématuré du placenta et la pré-éclampsie (PE), ayant pour dénominateur commun une dysfonction placentaire¹. Le retard de croissance intra-utérin n'est pas une pathologie banale. Sa prévalence varie selon les pays avec des taux qui se ressemblent pour l'Europe et l'Amérique du Nord oscillant entre 3,0 % et 9,8 % alors qu'ils augmentent singulièrement pour les pays en voie de développement². Au Canada, le RCIU se retrouve au 4^e rang des principales causes de décès infantiles³. En 2016, on dénombre 24 554 naissances vivantes de moins de 2 500 grammes, ce qui compte pour 6,4 % de bébés de faible poids à la naissance⁴.

En dépit de son importance, le taux de détection demeure très bas, soit environ 25 % chez les femmes à haut risque pour diminuer à 15 % chez celles à faible risque⁵. Cette maladie est associée à une augmentation significative de la morbidité et mortalité périnatales⁶⁻⁸. Un fœtus atteint de RCIU est plus à risque de souffrir des complications néonatales comme une détresse respiratoire, une hémorragie ventriculaire, une entérocolite nécrosante, un sepsis de même que des hypoglycémies^{9,10}. Ce risque augmente de façon proportionnelle selon la sévérité du RCIU, avec une forte corrélation lorsque le poids est inférieur au 3^e percentile pour l'âge gestationnel^{11,12}. Ces fœtus sont plus susceptibles de naître de façon prématurée par césarienne apportant ainsi un lot supplémentaire de complications potentielles. Leur développement neurologique est davantage compromis avec des taux plus élevés de déficience intellectuelle¹³. Les conséquences se répercutent aussi à l'âge adulte. Par exemple, ils encourent un plus grand risque de subir un évènement cardiaque à l'âge adulte¹⁴ ou d'avoir une ou plusieurs maladies chroniques incluant, entre autres, un diabète de type 2, de l'hypertension artérielle ou une dyslipidémie¹⁵.

Une étude de Smith et al.¹⁶ a bien démontré la corrélation entre une longueur céphalo-caudale diminuée par rapport à ce qui est attendu au 1^{er} trimestre et un bébé avec un poids de naissance inférieur à 2500 g ($p=0.001$). Cette association permet d'émettre l'hypothèse que la croissance fœtale est altérée dès les balbutiements de la grossesse,

malgré des manifestations plus tardives¹⁷. Ainsi, nous pensons qu'il est possible de détecter tôt en grossesse les foetus atteints de RCIU.

La première partie de ce mémoire parlera du RCIU. Plus précisément, les informations pertinentes relatives à sa compréhension globale de même que les différentes modalités existantes en clinique pour permettre la prédiction et la prévention des cas de RCIU y seront détaillées. La deuxième partie du mémoire présentera l'article scientifique découlant du projet de maîtrise visant à prédire le plus tôt possible en grossesse le retard de croissance intra-utérin en utilisant les indices de vascularisation obtenus à partir d'une biopsie virtuelle du placenta et du placenta entier à partir d'une échographie 3D Power Doppler au premier trimestre de la grossesse. Les résultats de cette recherche seront discutés dans la discussion et conclusion.

Chapitre 1. Le retard de croissance intra-utérin

1.1 Définitions

Un fœtus est considéré comme étant petit pour son âge gestationnel (PAG) quand son poids fœtal estimé (PFE) est inférieur au 10^e percentile lorsqu'évalué par une échographie. Cependant, pour une meilleure cohérence de classification, il est préférable d'utiliser le terme PAG pour un nouveau-né ayant un poids de naissance inférieur au 10^e percentile pour son âge gestationnel¹² ou bien un poids de naissance inférieur à 2 500 grammes. Lorsque le poids de naissance est inférieur au 3^e percentile, le retard de croissance est alors considéré comme étant sévère. Néanmoins, recevoir un diagnostic de PAG ne signifie pas qu'il y ait nécessairement un processus pathologique sous-jacent. Ainsi, une majorité des PAG n'est finalement que de petite constitution et seront ultérieurement des bébés normaux et en santé¹⁸.

Le RCIU se définit comme étant un fœtus ayant un PFE ou une circonférence abdominale inférieur au 10^e percentile et qui présente un processus pathologique ne lui permettant pas d'atteindre son potentiel de croissance optimal^{12,18,19}. Les définitions de PAG et de RCIU diffèrent dépendamment de la littérature consultée²⁰. Le choix du 10^e percentile provient d'un accord des sociétés savantes qui ont conclu qu'en deçà de cette limite, les risques de morbidité et de mortalité périnatales augmentent de façon substantielle²¹. Précisons qu'un fœtus peut tout de même être RCIU même si son PFE est supérieur au 10^e percentile pour son âge gestationnel (AG)⁸. La Porto study et la TRUFFLE study ont énoncé que les meilleurs indicateurs de sévérité et de pronostic du RCIU étaient un PFE < au 3^e percentile combiné à un Doppler de l'artère ombilicale anormal^{21,22}. Dépendamment du moment où l'on pose le diagnostic, le RCIU peut être classifié comme étant à début précoce s'il est dépisté avant la 32^e semaine ou à début tardif s'il est dépisté à partir de la 32^e semaine^{8,23}.

1.2 Étiologies

Nous pouvons classer en trois catégories les étiologies du RCIU. La première catégorie regroupe les affections maternelles incluant les maladies chroniques et hypertensives associées à la grossesse (pré-éclampsie, diabète etc.), les maladies auto-immunes (lupus

systémique, syndrome antiphospholipide, etc.), une grossesse multiple, la malnutrition, un abus de substance ou une exposition à des substances tératogènes^{7,12,24}.

La deuxième catégorie regroupe les affections touchant le fœtus comme les maladies génétiques et anomalies chromosomiques (trisomie 13,18, mosaïques, etc.), les anomalies structurelles cardiaques et intestinales (gastroschisis) et les infections (CMV, toxoplasmose, rubéole, varicelle etc.)^{12,24}.

La troisième catégorie comprend toutes les dysfonctions placentaires. Elle compterait pour la majorité des cas de RCIU^{24,25}. Ceci inclut l'infarctus ou le décollement placentaire, avoir une forme circumvallate ou bien la présence d'une tumeur placentaire. Les anomalies touchant le cordon ombilical (insertion vélamenteuse ou marginale) sont aussi comprises dans cette catégorie²⁴. Les RCIU combinés à une pré-éclampsie peuvent également être considérés dans cette catégorie plutôt que dans la première catégorie.

1.3 Physiopathologie du RCIU

La physiopathologie causant un RCIU est bien entendu tributaire de son étiologie. Elle se comprend bien lorsque le retard de croissance résulte, par exemple, d'une anomalie chromosomique ou fœtale ou est dû à une infection. Cependant, la majorité des RCIU est causée par une anomalie au niveau du placenta qui entraîne une mauvaise perfusion et, par le fait même, une insuffisance placentaire^{12,26,27}. Il est de plus maintenant reconnu que l'insuffisance placentaire, qui se manifeste vers la fin du 2^e trimestre et au 3^e trimestre, tire son origine des anomalies liées au 1^{er} trimestre²⁵.

Lors de la formation du placenta par les cellules du trophoblaste, il se produit des modifications au niveau des branches subséquentes des artères utérines. Normalement, sous l'influence d'hormones et de facteurs sécrétés par le placenta, il s'opère un envahissement puis une destruction de la tunique musculaire des artères radiales et spiralées qui causeront leur dilatation. Cette opération fait en sorte que ces artères, situées dans le myomètre de l'utérus, ne peuvent plus se contracter. Ceci permet d'avoir un débit de sang maternel augmenté dans les espaces intervilleux tout en ayant une diminution de la résistance et de la vélocité dans ces artères, permettant ainsi un meilleur milieu pour les échanges materno-fœtaux^{28,29}. Ce remodelage des artères débute autour

de la 8^e semaine d'aménorrhée (SA) et se termine vers la 22^e SA, donc au 1^{er} et 2^e trimestres de grossesse²⁶.

L'hypothèse la plus acceptée, démontrée par des études histopathologiques du placenta, est qu'il y aurait une absence d'invasion ou une invasion incomplète de la musculature des artères spiralées par le trophoblaste résultant en un fonctionnement déficient^{18,26,27,29,30}. Cette déficience pourrait s'expliquer par une anomalie de vascularisation provenant de la mère ou bien par une stimulation inadéquate au niveau du trophoblaste à envahir les artères²⁷. La déficience dans la transformation des artères spiralées entraîne des complications dans l'instauration de la vascularisation par la circulation maternelle de même qu'une mauvaise perfusion du placenta puisque qu'il y a une augmentation de la résistance avec une diminution de la compliance des vaisseaux sanguins. Cette résistance mène à une diminution du flot sanguin, ce qui contribue à entraver le développement optimal du placenta et à réduire ainsi le nombre de villosités choriales. Cette diminution de la surface utéroplacentaire entraîne un apport en nutriments et oxygène diminué qui prédispose le fœtus au RCIU^{18,23,26,27,30}. L'autre facteur contributif au développement du RCIU est l'augmentation de la résistance dans les vaisseaux de la partie supérieure du placenta menant au cordon ombilical, réduisant de surcroît les éléments essentiels à la croissance du fœtus²⁷.

L'anomalie de remodelage des artères spiralées se comprend sur un continuum de changements. La présentation clinique et la sévérité de cas de RCIU va dépendre du degré de restriction du remodelage des artères spiralées^{27,28}.

Traditionnellement, une classification divise le fœtus RCIU comme étant symétrique ou non symétrique³¹. Un fœtus avec un RCIU symétrique signifie que toutes les parties du corps du fœtus sont relativement atteintes d'une façon égale. Ce type de présentation survient généralement dans le RCIU à début précoce. Le RCIU asymétrique implique que certains organes sont plus affectés par une restriction de croissance. Habituellement, le fœtus présentera une circonférence abdominale diminuée alors que la tête sera de dimension normale. Cela s'explique par une dégradation des réserves de glycogène hépatique pour épargner le cerveau (brain sparing effect). Ce mode survient plutôt tardivement dans la grossesse, soit au 3^e trimestre de la grossesse⁷. Dans le cas d'une présentation symétrique, les étiologies les plus probables seront une anomalie fœtale structurelle ou chromosomique, contrairement à une insuffisance placentaire pour une présentation asymétrique⁹. Cette distinction permettrait, semble-t-il, de connaître

l'étiologie, le moment d'apparition et la durée du RCIU ainsi que les risques d'issues négatives ultérieures³¹.

1.4 Diagnostique du RCIU

À l'heure actuelle, il n'existe pas de moyens de diagnostiquer le RCIU (gold standard) qui soit universellement acceptée dans la communauté scientifique internationale⁸. Néanmoins, le diagnostic peut s'effectuer en combinant des éléments cliniques importants, tels que la hauteur utérine et la présence de facteurs de risque, avec l'échographie fœtale et le Doppler des artères utérines chez la mère²⁰. En outre, un dépistage exact et précis des fœtus atteints d'une restriction de croissance permet de les différencier de ceux simplement petits physiologiquement. En partant de ce principe, il est donc important de bien définir une croissance normale attendue, soit le potentiel de croissance optimale pour un fœtus donné³².

Pour ce faire, il doit tout d'abord y avoir une évaluation précise de l'âge de la grossesse par une échographie réalisée au 1^{er} trimestre. Elle s'effectue en mesurant la longueur céphalo-caudale du fœtus (CRL). Nous tiendrons compte de cette mesure pour déterminer l'AG s'il y a une disparité avec la date des dernières menstruations. La clarté nucale peut être mesurée et combinée aux marqueurs sériques maternelles dans le cadre du dépistage des aneuploïdies¹⁹. Deuxièmement, la norme de croissance doit être individuellement ajustée pour tous les facteurs qui peuvent affecter la croissance du fœtus. Ces facteurs importants à considérer sont le poids et la grandeur de la mère, son groupe ethnique, la parité de même que le sexe du bébé. Une étude récente de l'Organisation Mondiale de la Santé a confirmé que ces différents facteurs ont une influence sur la croissance fœtale³³. Ainsi, des chartes personnalisées intègrent ces facteurs afin d'avoir un estimé du poids fœtal le plus réaliste possible. Cependant, bien qu'elles soient appropriées, l'utilisation de chartes personnalisées n'est pas encore chose courante en pratique clinique au Canada. Le Royaume-Uni, la Nouvelle-Zélande et l'Irlande utilisent ce type de charte alors que le Canada, la France et les États-Unis utilisent plutôt une charte de population non personnalisée³⁴. Au Québec, les formules de Hadlock sont les plus communément utilisées pour estimer le poids fœtal. Il existe néanmoins une variété d'autres formules permettant d'estimer le poids, sans toutefois qu'il y ait un consensus à travers la communauté médicale pour le choix de la meilleure

formule³⁵. Ces formules utilisent les paramètres de la biométrie fœtale, soit le périmètre crânien, la circonférence abdominale et la longueur du fémur pour estimer le poids. Le poids est par la suite reporté en percentiles sur une courbe de croissance. Cette courbe permet de situer la croissance du fœtus en gramme selon son AG. Enfin, lorsque le PFE ou la circonférence abdominale est inférieur au 10^e percentile, un diagnostic de PAG peut être posé. Il peut aussi être posé lorsqu'il y a un déclin de 2 écarts-types ou plus dans la croissance du fœtus³⁶. Procéder à des échographies en séries afin d'évaluer la croissance fœtale sur différentes périodes de temps permet de poser un diagnostic plus précis^{18,19}. Il est par ailleurs pertinent de mentionner qu'il existe une certaine marge d'erreur dans le calcul du PFE par rapport au poids réel du fœtus dépendamment de la qualité et de la précision des images échographiques captées. Cette marge d'erreur varie entre 6 % et 12 % par rapport au poids réel³⁷. Il semble que le poids des PAG tend à être surestimé alors que celui des macrosomes tend à être sous-estimé³⁸.

Lorsqu'un RCIU est associé à des anomalies chromosomiques et structurales importantes à l'échographie des 1^{er} et 2^e trimestres, un caryotype et un CGH peuvent être réalisés au besoin^{12,18}. De même, rechercher une étiologie infectieuse (TORCH) peut s'avérer être approprié chez les femmes à risque¹⁹. L'étude de la vélocimétrie des vaisseaux sanguins fœtaux (artère ombilicale et cérébrale moyenne) et maternels (artères utérines) par échographie Doppler permet de différencier un RCIU d'un PAG. Ils seront anormaux dans le cas d'un RCIU¹³. Également, évaluer la quantité de liquide amniotique par la mesure de la plus grande poche de liquide est pertinent puisque une diminution (oligohydramnios) est associée à un RCIU d'origine utéro-placentaire²⁰. Ces différents examens permettront une surveillance de l'état et de l'évolution du fœtus.

1.5 Traitement et prévention

De nombreux chercheurs étudient une variété d'approches ou de médicaments qui pourraient traiter ou, à tout le moins, prévenir le RCIU¹². Plusieurs recherches ont été effectuées concernant l'alimentation maternelle et les suppléments alimentaires sans toutefois démontrer une efficacité¹². Cependant, quelques moyens pharmacologiques semblent donner des résultats positifs sur la population de femmes à haut risque.

1.5.1 Aspirine

L'aspirine est un agent antiplaquettaire qui a pour rôle d'inhiber la production des prostaglandines et des thromboxanes en inactivant, d'une façon irréversible, les enzymes

cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2). Ces cytokines sont de puissants vasoconstricteurs et agents pro-thrombotiques³⁹. De plus, l'aspirine augmenterait la production d'oxyde nitrique par l'endothélium, favorisant ainsi une meilleure vasodilatation des vaisseaux sanguins⁴⁰. Finalement, elle pourrait améliorer le remodelage des artères spiralées lors de l'implantation du placenta⁴¹. Très récemment, deux méta-analyses portant sur la prévention de la pré-éclampsie et du RCIU par l'aspirine ont consolidé les évidences apportées par les études antérieures sur le sujet⁴². Roberge et al. ont conclu, après avoir analysé 45 essais cliniques randomisés (ECR), que lorsque l'aspirine est débutée ≤16 SA pour des patientes à haut risque, il y a une réduction significative de RCIU (RR 0.56; IC à 95%, 0.44-0.70 p<.001). Ils ont aussi trouvé qu'il y avait un effet dose-réponse de l'aspirine, soit qu'une dose de 100 mg est plus efficace qu'une dose de 60 mg, dans la prévention de la PE, de la PE sévère et du RCIU⁴³. Meher et al. ont fait une méta-analyse sur l'aspirine, mais en se questionnant plutôt sur le meilleur moment d'initiation de l'aspirine, soit avant ou après 16 SA. Leur conclusion est qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour la réduction du RCIU. Le risque relatif (RR) était de 0.76 (0.61-0.94, IC à 95%) pour le groupe ayant débuté l'aspirine avant 16 SA et de 0.95 (0.84-1.08, IC à 95%) pour celles ayant débutées à partir de 16 SA⁴⁴. Néanmoins, il fait consensus au niveau des guides de pratique des sociétés nationales que l'aspirine doit être donnée aux femmes présentant des facteurs de risques comme moyen de prévention⁴². La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommande d'administrer de l'aspirine à faible dose aux femmes présentant des antécédents (ATCD) de complications placentaires comprenant, entre autres, le RCIU et la PE. Il est également recommandé d'offrir ce traitement lorsqu'une femme présente 2 facteurs de risque ou plus. La SOGC indique que le traitement devrait débuter entre les 12^e et 16^e semaines de gestation et se poursuivre jusqu'à la 36^e semaine^{18,19}. Également, l'aspirine devrait être prise le soir, à des doses entre 100-160 mg^{43,45,46}.

1.5.2 Héparine non fractionnée et l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM)

Cette famille d'anticoagulants a commencé à être étudiée puisque certains voyaient un risque d'avoir un des GSO chez les femmes ayant développé une thrombophilie acquise lors d'une grossesse antérieure⁴⁷. Il est en effet possible de penser que les propriétés anticoagulantes de ces médicaments pourraient prévenir les complications comme un

thrombus au niveau du placenta, et ainsi prévenir le RCIU⁴². De plus, ces molécules ne passent pas la barrière placentaire donc représente un faible degré de dangerosité pour le fœtus. Il ne faut cependant pas négliger certains risques pour la patiente comme les saignements⁴⁷. Une méta-analyse de 6 ECR démontre que, chez les femmes avec un ATCD de grossesse compliquée par un des GSO, l'HBPM diminue les issues négatives de grossesse (pré-éclampsie, PAG <10^e percentile etc.) de moitié avec un RR de 0.52 (IC à 95%; 0.32-0.86; p=.01). Plus précisément, le RR est de 0.42 (IC à 95%, 0.29-0.59; p<.001) pour RCIU<10^e percentile et de 0.52 (0.28-0.94; p=.03) pour RCIU<5^e percentile. Cependant, cet effet bénéfique serait peut-être présent seulement chez celles avec ATCD de GSO⁴⁸. Toutefois, une autre méta-analyse de 8 ECR réalisée par les mêmes auteurs deux ans plus tard n'a pas pu démontrer de diminution significative du risque de développer une issue défavorable de grossesse (RR 0.64 0.36-1.1 IC à 95% p=0.11)⁴⁹. Dernièrement, un autre ECR multicentrique de 149 participantes dans 3 pays, avec une population de femmes avec ATCD de pré-éclampsie et/ou de PAG, a été réalisé en comparant un groupe à haut risque avec de l'HBPM (Enoxaparin) à un autre groupe sans médicament. Les résultats indiquent que l'énoxaparin n'a pas eu d'effets sur les taux de pré-éclampsie et de PAG (RC 1.19, 0.53-2.64 IC à 95%). Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de réduction significative des risques de récurrence chez cette population⁴⁵. Puisque les données ne sont pas concluantes, les sociétés savantes ne recommandent pas l'utilisation systématique de l'héparine dans la prévention ou le traitement du RCIU^{18,19}.

1.5.3 Sildenafil

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement qui puisse guérir un fœtus RCIU. La seule intervention possible consiste à procéder à l'accouchement en temps opportun⁴². Toutefois, les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5, dont le Sildenafil est le plus utilisé, font l'objet de plusieurs recherches in vitro ou sur des animaux. Ils fonctionnent en inhibant l'enzyme phosphodiesterase ce qui permet à l'oxyde nitrique de jouer son rôle de vasodilatateur au niveau des artères spiralées⁵⁰. Un ECR canadien à petite échelle a constaté que le Sildenafil augmentait la vélocité de croissance de la circonférence abdominale chez les RCIU sévères (AC<5^e percentile) (p=0.02). De plus, aucun effet secondaire n'a été rapporté par le groupe expérimental⁵¹. Une récente revue systématique rapporte cependant que les données probantes sont encore limitées, certaines études (in vitro, sur modèles animaux ou études de cas) démontrant des effets bénéfiques alors que d'autres sont peu concluantes⁴². L'étude STRIDER, projet incluant 6 pays avec 5 essais

cliniques randomisés était très attendue afin de permettre un meilleur éclairage sur la question ⁴². Malheureusement, cette étude a été interrompue puisque le médicament est soupçonné d'avoir causé le décès de 11 bébés aux Pays-Bas.

D'une façon encourageante, plusieurs autres molécules (Maternal VEGF gene therapy, statines, oxyde nitrique, etc.) sont présentement à l'étude en thérapie expérimentale évoquant ainsi la possibilité de trouver éventuellement un traitement qui se révélera efficace. Des molécules comme la mélatonine et la créatinine sont aussi à l'étude afin de prévenir ou d'amoinrir les conséquences à court et long terme du RCIU⁴².

1.6 Prise en charge et Accouchement

Finalement, la décision de procéder ou non à l'accouchement dépend de plusieurs facteurs. Tout d'abord, la viabilité du fœtus doit être considérée. La grossesse doit être de 24 semaines et plus et le fœtus peser plus de 500 g, afin de pratiquer des évaluations supplémentaires de la croissance et du bien-être fœtale¹⁹. Il doit aussi y avoir une balance entre les pour et les contres de la prématurité avec les conséquences découlant du RCIU, par exemple un dommage aux organes vitaux comme le cerveau dû à une mauvaise perfusion¹⁸. Il n'y a toujours pas de consensus clair quant aux critères ou conditions permettant de définir le meilleur moment opportun de déclenchement de l'accouchement qui soient universellement reconnus en présence de RCIU⁵². Lorsque le diagnostic de RCIU est posé, une surveillance accrue du fœtus est mise en place. Les protocoles de surveillance et de *management* varient selon les pays, avec des consensus à certains égards³⁴. Au Canada, la SOGC conseille d'évaluer les risques pour le fœtus à l'aide des études Doppler (artères utérine et ombilicale), du profil biophysique aux semaines, la mesure du volume du liquide amniotique et finalement d'évaluer par échographie la croissance aux deux semaines¹⁹. Il sera opportun de déclencher un accouchement lorsque la croissance atteint un plateau ou cesse et qu'il y a présence d'un autre indicateur tels que le Doppler de l'artère ombilicale démontrant une absence de flot ou un flot inversé en fin de diastole, l'artère cérébrale moyenne présentant une redistribution du flot au niveau cérébral ou qu'il y a une anomalie de l'onde A du ductus venosus avec un profil biophysique ou un test de réactivité fœtale anormaux. Nous donnerons aussi des corticostéroïdes et du sulfate de magnésium aux fœtus à <34 et 32 SA respectivement ^{19,34}.

Chapitre 2 : La Prédiction du RCIU

Actuellement, il n'est pas aisé de prédire exactement quels fœtus souffriront véritablement de RCIU avec toutes les conséquences que ça comporte. Monier et al. font état que le taux de détection des PAG oscillerait entre 10 % et 36 %⁵³. Pouvoir optimiser les moyens de prédiction offre des avantages indéniables, par exemple, en différenciant les fœtus constitutionnellement petits (PAG) de ceux RCIU, en permettant d'identifier les fœtus nécessitant des suivis particuliers et une surveillance plus étroite, en permettant de tester des interventions thérapeutiques chez les femmes à risque élevé, et de dépister le plus tôt possible en grossesse afin d'en amoindrir les conséquences ultérieures⁵⁴.

L'approche la plus communément utilisée pour dépister le RCIU consiste d'abord à identifier les femmes présentant des facteurs de risques cliniques. Puis, nous procédons à des analyses biochimiques et l'évaluation de la croissance et du bien-être fœtale à l'aide de l'échographie et du Doppler⁷.

2.1 Caractéristiques maternelles et marqueur biophysique

Toutes les sociétés savantes conseillent d'évaluer la présence ou non de facteurs de risque associés avec un RCIU^{12,18,19}. À l'histoire maternelle, on retrouve l'âge de la mère. On sait que les risques augmentent significativement à partir de 35 ans (Rapport de cote (RC) 1.4; 1.1-1.8 IC à 95 %) et d'une façon encore plus marquée à partir de 40 ans (RC 3.2; 1.9-1.54). La nulliparité (RC 1.89; 1.82-1.86), un indice de masse corporelle supérieur à 30 (RR 1.5; 1.3-1.7), une prise de poids insuffisante (RC 1.8; 1.2-2.6), la consommation de cigarettes excédant 11 par jours (RC 2.21; 2.03-2.24), la consommation de cocaïne (RC 3.23; 2.43-4.3), l'alcool à plus de 3 consommation par jour (RC 2.0; 1.2-3.3), toutes drogues confondues (RC 3.2; 2.4-4.3) et avoir eu recours à une fécondation in vitro (RC 1.6; 1.3-2.0). Les ATCD de grossesse importants à considérer sont d'avoir un ATCD de RCIU (RC 3.9; 2.14-7.12), un ATCD de mort in utero (RC 6.4; 0.78-52.56) et/ou un ATCD de pré-éclampsie (RC 1.31; 1.19-1.44). Les ATCD maternels médicaux sont une maman née PAG (RC 2.64; 2.28-3.05), une hypertension artérielle chronique (RR 2.5; 2.1-2.9), un diabète (RC 6; 1.5-2.3), une maladie rénale (RC 5.3; 2.8-10) et/ou un syndrome antiphospholipide (RR 6.2; 2.43-16). À l'histoire obstétricale actuelle, on retrouve une

combinaison du RCIU avec la pré-éclampsie (RC 3.3; 3.0-3.9), une HTA gravidique (RC 1.5; 1.4-1.6) et une menace d'accouchement prématuré (RC 3.9; 1.3-11.4)^{2,12,18,46,55-57}.

Lors du suivi de grossesse en clinique, le seul moyen de dépistage physique qui peut être effectué sans outil est la mesure de la hauteur utérine, réalisée à partir de la 20^e semaine de grossesse malgré qu'elle soit peu sensible et spécifique¹⁹. Une étude des Pays-Bas, évaluant la performance de la palpation abdominale pour la détection de cas de RCIU et incluant 6 318 femmes, a rapporté une sensibilité de 21 % et 28 % pour la prédiction de RCIU et RCIU sévère respectivement⁵⁸. Certains facteurs sont limitant et diminuent la valeur prédictive comme une obésité abdominale, un hydramnios ou de volumineux fibromes¹⁸.

2.2 Marqueurs biochimiques

Les biomarqueurs ouvrent la possibilité d'obtenir de meilleurs moyens de prédiction des maladies touchant le placenta ainsi qu'une meilleure capacité à discriminer entre un fœtus PAG et un RCIU. Beaucoup d'études se penchent sur leurs valeurs prédictives, seules ou en combinaison avec des caractéristiques maternelles et des marqueurs physiques et échographiques⁵⁹. Ces marqueurs sont fabriqués par le placenta, ou sont des facteurs angiogéniques ou des facteurs hormonaux. Ils peuvent être testés dans le sang à tous les trimestres de la grossesse. Au 1^{er} trimestre toutefois, seuls deux biomarqueurs sont utilisés au Québec soit la PAPP-A et le PIGF.

2.2.1 La PAPP-A (Pregnancy associated plasmatic protein A)

La PAPP-A est une glycoprotéine de type protéase dérivée du trophoblaste du placenta. Elle a pour fonction de lyser des liaisons de l'insulin-like growth factor, qui à son tour est impliqué dans l'implantation du placenta et le transport de glucose et d'acides aminés^{60,61}. Un volume placentaire réduit de même qu'un défaut lors de la formation du syncytiotrophoblaste seraient responsables d'une diminution de concentration sanguine d'hormones dérivées du placenta telle la PAPP-A⁶². Elle est principalement associée au dépistage des aneuploïdies comme le syndrome de Down. Lorsque mesurée au 1^{er} trimestre de la grossesse, un taux abaissé dans le sérum est associé avec un risque accru de RCIU, de pré-éclampsie, d'un accouchement prématuré ou de mort in-utero^{5,18,25}. Une méta-analyse rapportée par Smith et al. a calculé des valeurs prédictives d'association

entre la PAPP-A et le RCIU avec une sensibilité de 70 % (IC 95 % : 40-89) et une spécificité de 95 % (IC 95 % : 95-96)²⁵. Une autre revue systématique sur les complications de grossesse associées aux marqueurs sériques a aussi rapporté un risque accru de RCIU < 5^e percentile (RR, 2,8-3,1; IC 95 %)⁶⁰. Ainsi, une PAPP-A < 0,4 MoM (RC 2,6) serait un facteur de risque majeur pour le RCIU¹⁸.

2.2.2 Le PIGF (Placental growth factor)

Le PIGF est une molécule de la famille des facteurs de croissance endothéliale synthétisé par le placenta. Il aurait pour rôle de favoriser le développement et le remodelage de la circulation vasculaire maternelle⁶³. Une diminution du PIGF dans le sérum maternel au 1^{er} trimestre augmente le risque qu'une femme souffre de diverses issues adverses de grossesse incluant un RCIU avec une sensibilité de 38 % (IC à 95 % : 35-42) et une spécificité de 71 % (IC à 95 % : 70-72)²⁵. Une autre étude a établi que le PIGF était significativement plus bas chez les RCIU (0,82 MoM, écart interquartile : 0,63-1,37) comparativement aux grossesses normales (1,03 MoM, écart interquartile : 0,78-1,41 P < 0,02). Le risque de RCIU était deux fois plus grand chez celles avec un PIGF abaissé⁶³. Vatten et al. ont analysé l'évolution du biomarqueur au 1^{er} et 2^e trimestre et rapporté que les femmes avec des taux abaissés (3^e percentile et moins) dans les deux trimestres étaient 4 fois plus à risque de donner naissance à un RCIU (RC 3,8, IC à 95 % : 1.6-8.8)⁶⁴. Finalement, une autre étude a exploré si un taux de PIGF inférieur au 5^e percentile pour l'AG permettait de différencier un RCIU d'un PAG. L'étude fut concluante avec un p <.0009⁶⁵.

D'autres marqueurs ont été étudiés comme le PP13, sFlt-1, sENG, ADAM-12 et l'AFP sans toutefois établir d'association significative avec la prédiction du RCIU au 1^{er} trimestre ou bien parce qu'ils ne sont pas encore utilisés dans la routine obstétricale^{18,66}. Néanmoins, des études se poursuivent dans le but de trouver de nouveaux biomarqueurs afin d'augmenter les possibilités de prédiction. Finalement, puisqu'il n'y a pas un marqueur biochimique, qui à lui seul ou combiné à des marqueurs biophysiques ait une excellente prédiction, l'étude de marqueurs échographiques a été incluse dans de nouveaux modèles prédictifs afin d'augmenter le dépistage.

Chapitre 3 : Marqueurs échographiques

L'imagerie échographique est un outil d'une grande importance dans la pratique clinique obstétricale moderne. Elle permet une évaluation sécuritaire et non invasive du fœtus, donne des informations en temps réel et coûte relativement peu chère. Cependant, la qualité des images selon l'appareil utilisé de même que l'expertise du technicien sont des facteurs limitant pour cette imagerie⁶⁷.

L'échographie 2D permet l'évaluation du fœtus et du placenta. Elle est utilisée de routine au 1^{er} trimestre pour la datation exacte de l'âge de la grossesse, de même que pour le dépistage des aneuploïdies. Au 2^e trimestre, elle permet l'évaluation de la morphologie du fœtus pour ainsi dépister une malformation ou un autre problème quelconque⁶⁸. Les différentes techniques échographiques permettent d'évaluer la morphologie et la vascularisation du placenta, du fœtus et du cordon ombilical. Ceci permet d'obtenir de précieuses informations sur la fonction placentaire, la perfusion utérine et la circulation utéro-fœtale⁶⁹.

Les deux tests les plus utilisés pour l'évaluation de la grossesse et la surveillance anténatale sont les Doppler des artères utérines et ombilicales. Leurs avantages ont été bien documentés lors d'études antérieures pour des populations de femmes à risque^{7,18,19,70}. Le fœtus RCIU pourra présenter diverses anomalies comme une diminution du volume du liquide amniotique ou une perturbation lors de l'étude du Doppler des gros vaisseaux. C'est pourquoi nous procédons à une évaluation plus poussée de la condition du fœtus à l'aide d'outils échographiques spécialisés.

3.1 Doppler des artères utérines (DAU)

Le Doppler des artères utérines permet d'évaluer indirectement la qualité de la circulation maternelle, soit la résistance du flot sanguin apporté au placenta pour alimenter la circulation utéroplacentaire²⁴. C'est un test de dépistage rapide, non invasif et peu coûteux. Puisque la physiopathologie de l'insuffisance placentaire implique une augmentation de la résistance du flot dans les artères spiralées, le DAU sera utile pour son évaluation. La mesure de l'index de pulsatilité (IP), l'index de résistance (IR) et le ratio systole/diastole (S/D) sont les indices généralement utilisés reflétant une perfusion indirecte seulement⁷¹ et ils seront augmentés dans les cas de RCIU.

Le DAU est déjà utilisé couramment au 2^e trimestre de la grossesse. Son taux de détection au 2^e trimestre comme outil de dépistage pour le RCIU à début précoce est d'environ 75 % alors qu'il n'est que de 25 % au 1^{er} trimestre pour un taux de faux positif de 5 % à 10 %⁷². Ce taux concorde avec ceux rapportés par différents auteurs. Par exemple, Pilalis et al. ont évalué que les facteurs prédictifs d'un PAG (PFE \leq 5^e percentile) étaient une moyenne des index de pulsatilité \geq 95^e percentile pour le DAU (RC, 2.0; IC à 95 %, 1.07-3.74 $p=$.02) et un taux abaissé de la PAPP-A (RC, 0.43; IC à 95 %, 0.20-0.93 $p=$.03) au 1^{er} trimestre de la grossesse. Son modèle prédictif combinant la PAPP-A et le DAU (entre 11 et 14 SA) obtient une aire sous la courbe de 80 % (IC à 95 %, 0.77-0.83 $p=$.0024). Toutefois, le DAU n'a prédit que 23 % des PAG \leq 5^e percentile⁷³. Dugoff et al.⁷⁴ ont, avec leur étude, prédit 17 % des PAG \leq 10^e percentile avec l'index de pulsatilité \geq au 95^e percentile du DAU alors que le taux a été de 24 % pour les PAG \leq 5^e percentile avec le DAU pour le même index pour l'équipe de Gomez⁷⁵. Une revue systématique avec méta-analyse de Velauthar et al. sur la prédiction des issues adverses de grossesse au 1^{er} trimestre par le DAU incluant 18 études, dont 9 pour le RCIU, exprime qu'il peut permettre d'identifier les femmes à risque de développer une PE ou un RCIU pour ensuite mettre des mesures préventives comme l'instauration de la prise d'aspirine de même qu'un monitoring du bien-être fœtal⁷⁶. Il rapporte toutefois que, bien que le DAU ait une spécificité élevée (93 %, IC à 95 % 90.6-95) pour la détection d'un flot de vélocité anormal, sa sensibilité n'est que de 39,2 % (26.3-53.8) pour la détection du RCIU à début précoce, et chute à 15,4 % (12.4-18.9) pour le RCIU à tout âge gestationnel. Un point positif soulevé est que le DAU a un faible taux de faux positif, ce qui permet une meilleure réassurance pour les femmes testées⁷⁶.

La revue systématique de Cnossen et al. datant de 2008, diverge un peu dans leurs conclusions. Ils ont évalué les différents indices du DAU dans la prédiction de la PE et du RCIU. Ils ont trouvé que l'indice IP avec *notching* du DAU évalué au 2^e trimestre était le meilleur prédicteur du RCIU pour les femmes avec un faible risque (RV + 9.1, IC à 95 % 5-16.7; RV- 0.89, 0.85-0.93). Ils rapportent que les indices du DAU pour les femmes à risque élevé ne donnent qu'une faible valeur prédictive en plus de mieux prédire la PE que le RCIU⁷⁷.

Actuellement, la SOGC recommande aux femmes présentant des facteurs de risque de RCIU combinés à des marqueurs biochimiques anormaux de passer un DAU au 2^e

trimestre (entre 19 et 23 SA) afin d'identifier les risques de mort in utero et/ou d'accouchement prématuré¹⁹.

3.2 Doppler de l'artère ombilicale (DAO)

Le Doppler des artères ombilicales est un bon outil de surveillance de la condition fœtale recommandé par la plupart des sociétés savantes. Lorsqu'il est effectué chez une population à haut risque, il réduit la morbidité et la mortalité périnatale¹⁸. La Porto study rapporte que, sans égard au PFE ou à la circonférence abdominale, un DAO anormal est la plus forte association significative avec des issues négatives de grossesse (morbidité et mortalité périnatales)²¹. Une anomalie de vélocité est présente chez jusqu'à 40 % des fœtus avec une acidose. Il s'agit d'une absence de flot ou d'un flot inversé de la vélocité en fin de la diastole, retrouvés en moyenne une semaine avant la détérioration de l'état du fœtus⁷². Lorsque le DAO continue d'être anormalement élevé après le 2e trimestre, il permet d'identifier quelles femmes sont à risque élevé d'issues néfastes de grossesse²⁶.

Dans une population à faible risque, certaines études concluent qu'il ne semble pas y avoir de bénéfices à effectuer un examen du DAO de routine pour l'amélioration de la condition maternelle et fœtale⁷⁰. Au contraire, des revues systématiques ont démontré qu'il y avait des bénéfices à l'utiliser chez une population à haut risque, car il permettait de surveiller les complications potentielles pouvant survenir suite à une dégradation de l'état du fœtus^{78,79}.

La SOGC recommande dans ses lignes directrices que lorsqu'un fœtus est suspecté de RCIU, une évaluation du DAO devrait être réalisée auprès de la mère. En effet, le DAO est indiqué pour guider la prise en charge des grossesses compliquées d'un RCIU puisqu'il permet de réduire d'une façon significative le déclenchement de l'accouchement (RR 0.89, IC à 95 %, 0.88-0.99), les accouchements par césarienne (RR 0.90, 0.84-.097) et la mortalité périnatale (RR 0.71, 0.52-0.98) sans toutefois augmenter le nombre d'interventions non nécessaires⁸⁰. Son utilisation pour l'évaluation de la condition fœtale permet de prendre des décisions en regard du déroulement ultérieur de la grossesse⁸⁰.

3.3 Évaluation du placenta : volume, épaisseur et vascularisation

L'échographie 2D est un outil couramment utilisé dans la pratique obstétricale et comporte plusieurs avantages dans l'évaluation du fœtus et du placenta. Néanmoins, il a aussi son lot de désavantages, c'est pourquoi nous nous sommes tournés vers l'échographie 3D dans l'espoir d'obtenir de plus amples informations. Ses avantages ont bien été décrits par Bromley et al. dans leur étude pilote. Ainsi, il est possible grâce à cette technologie de reconstruire dans son entièreté le volume du placenta de même que l'anatomie du fœtus pour permettre une vision améliorée de toutes ces structures comparativement au 2D⁸¹. De plus, la vascularisation du placenta peut maintenant être évaluée en ajoutant le power Doppler à l'échographie 3D (3DPD). Par contre, l'échographie 3DPD n'est pas un outil parfait. Des paramètres techniques et physiologiques semblent avoir une influence sur les valeurs des indices de vascularisation. Les indices seraient affectés par les réglages de l'appareil échographique comme, par exemple, le gain, la *pulse repetition frequency* et le *wall motion filter*. La distance de la sonde et le volume étudié de même que l'intensité du flux sanguin joueraient également un rôle. Tout comme pour l'échographie 2D, l'IMC de la patiente, la localisation et la profondeur du placenta sont aussi des facteurs pouvant atténuer le calcul des indices⁸².

L'évaluation quantitative et qualitative de la vascularisation se fait grâce à différents logiciels informatiques. Ces derniers calculent automatiquement la vascularisation qui se trouve dans un volume en utilisant la quantité et l'intensité des voxels de couleurs qui ont été captés par le power Doppler⁸³. Avec les informations obtenues, le logiciel calcule 3 indices de vascularisation. Le premier est l'index de vascularisation (VI) qui mesure le nombre de voxels de couleur par rapport au nombre de voxels gris compris dans le volume et représentant les vaisseaux sanguins qui perfusent le volume en pourcentage. Le deuxième est l'index de flot (FI) et représente la moyenne d'intensité des voxels de couleurs, donc l'intensité du flot sanguin contenu dans le volume. Le 3^e, l'index de flot vasculaire (VFI), combine les deux indices pour donner une moyenne des valeurs des voxels gris et de couleurs. Le VFI attesterait de la vélocité du flot dans le volume^{83,84}.

L'étiologie la plus fréquente du RCIU est l'insuffisance placentaire qui résulte principalement d'une mauvaise implantation placentaire ainsi que d'une moins bonne circulation dès le 1^{er} trimestre. Par conséquent, il devient intéressant d'évaluer le volume et la vascularisation du placenta afin de dépister les femmes qui souffriront potentiellement de RCIU au cours de leur grossesse. Le couplage de l'échographie 3D au power Doppler

couleur permet de visualiser et mesurer l'implantation du trophoblaste dans l'utérus dès le 1^{er} trimestre de la grossesse. Il est possible de penser que des manifestations précoces de ce processus pathologique seront visibles à l'aide de ces outils technologiques⁸⁵.

Le volume placentaire ainsi que la biopsie virtuelle ont fait l'objet de plusieurs recherches. Des études encourageantes ont tout d'abord été publiées à propos du volume placentaire et la prédiction de la PE, cette dernière étant beaucoup plus étudiée que le RCIU. Demers et al. ont évalué la vascularisation du placenta et du myomètre sous-placentaire à l'aide de cette technique au 1^{er} trimestre chez les femmes développant ultérieurement une PE⁸⁶. Ils ont établi que celle-ci était significativement diminuée chez cette population. Deux études ont aussi démontré que le volume du placenta était significativement diminué chez les femmes PE au 1^{er} trimestre⁸⁷ ainsi qu'au 3^e trimestre de grossesse⁸⁸. Markey et al. ont examiné la fiabilité et la reproductibilité de la technique de biopsie virtuelle au 1^{er} trimestre de la grossesse⁸⁹. Il en est ressorti que la biopsie virtuelle était fiable et reproductible pour estimer la vascularisation et pouvait prédire l'apparition de la PE. En second lieu, l'attention s'est portée aussi pour la prédiction du RCIU avec l'échographie 3DPD. Les résultats ont toutefois varié considérablement pour la mesure du volume placentaire. Dans une étude, Hafner et al. ont comparé la valeur du volume placentaire à 12 semaines de grossesse et le Doppler des artères utérines à 22 semaines pour la prédiction de complications de grossesse. Les auteurs ont utilisé le quotient placentaire, soit le volume placentaire mesuré au 1^{er} trimestre divisé par la CRL. Ils ont trouvé une sensibilité de 25 % avec une spécificité de 90 % pour le quotient placentaire $\leq 10^{\text{e}}$ percentile dans la détection des PAG versus une sensibilité de 20.2 et une spécificité de 90.6 pour la moyenne des valeurs de l'index de pulsatilité $\geq 90^{\text{e}}$ percentile. Ils ont conclu que le volume placentaire présentait certains avantages comparativement au DAU et pouvait donc être un bon outil futur, en combinaison avec des mesures de la fonction placentaire ou des marqueurs biochimiques pour la détection précoce des grossesses à risque⁹⁰. Dans le même ordre d'idées, Rizzo et al. ont investigué le volume total du placenta et le taux de PAPP-A au 1^{er} trimestre de la grossesse en lien avec les issues adverses de la grossesse⁹¹. Ils ont cependant constaté qu'il n'y avait pas de différence significative pour le volume placentaire ni pour le taux de PAPP-A entre le groupe de nouveaux nés sains par rapport aux PAG constitutionnels et aux PAG pathologiques. Toutefois, les 3 indices de vascularisation étaient significativement plus bas pour le groupe PAG pathologiques.

Enfin, bien que très intéressante, il s'est avéré que la technique de la mesure du volume placentaire total pouvait être assez longue à réaliser, car les contours du placenta doivent être tracés manuellement selon le nombre de plans désirés, par exemple, en 6 ou 12 plans. De plus, l'évaluation complète du placenta n'est possible qu'au 1^{er} trimestre de la grossesse. Mercé et al. ont ainsi développé la technique de la biopsie virtuelle du placenta afin de contourner ces obstacles⁹². La biopsie virtuelle du placenta se veut d'être un échantillon représentatif du placenta total et de sa vascularisation. Les principaux avantages qu'offre la biopsie virtuelle en comparaison avec le volume complet du placenta sont que c'est une technique beaucoup plus rapide et facile d'exécution ne nécessitant pas une expertise particulière en échographie⁸⁹. Dans les dernières années, des études ont utilisé ce concept afin d'en évaluer la validité. Tuuli et al. ont testé s'il y avait une corrélation entre les indices vasculaires du placenta total et les indices de la biopsie virtuelle au 1^{er} trimestre de la grossesse chez 120 patientes saines. En utilisant 4 sphères, leurs résultats ont démontré que la moyenne des VI et VFI des sphères était similaire à celle du placenta total (13.9; IC à 95% 12.3–15.8 versus 14.3; 12.1–17.0, $p=0.62$ and 6.1; 5.2–7.1 versus 6.1; 5.0–7.4, $p=0.93$, respectivement). La corrélation pour ces 2 indices était significative ($r=0.70$ IC à 95% 0.60-0.78 $p<0.001$ et $r=0.69$; 0.58-0.77 $p<0.001$). Le FI avait une bonne corrélation, mais il différait trop entre le placenta total et la biopsie⁹³. Noguchi et al. ont investigué la vascularisation placentaire à l'aide de la biopsie chez un groupe atteint de RCIU comparé à un groupe contrôle au 2^e et 3^e trimestre de la grossesse. Avant 32 semaines, les indices de vascularisation VI et VFI étaient inférieurs de 1.5 écart type par rapport aux valeurs de références. Après 32 semaines, tous les indices étaient significativement plus bas pour le groupe RCIU comparativement au groupe contrôle ($p<0.01$)⁹⁴.

Présentement, la recherche sur le RCIU se concentre sur sa détection précoce, soit dès le 1^{er} trimestre, puisqu'il est maintenant possible de donner aux patientes dépistées des méthodes préventives comme l'aspirine. Toutefois, il semble que les modèles prédictifs ne soient pas aussi performants que désirés, variant de 12 % à 47 % pour différents taux de détection⁹⁵. C'est ainsi que la biopsie virtuelle du placenta par l'échographie 3D apparaît comme une technique alternative améliorée de dépistage précoce.

4 Hypothèses de recherche

4.1 Hypothèses

1. Le volume et la vascularisation du placenta au 1^{er} trimestre de la grossesse sont diminués chez les femmes qui développeront un RCIU.
2. La biopsie virtuelle du placenta est un outil prédicteur du RCIU.

4.2 Objectifs

Primaire : Évaluer la valeur de la biopsie virtuelle du placenta au premier trimestre de la grossesse pour la prédiction du RCIU.

Secondaire : Comparer la valeur prédictive de la vascularisation du placenta évaluée par la biopsie virtuelle 3D à celle évaluée à partir du volume total du placenta.

5 Résultats

First-trimester placental vascularity and the risk of fetal growth restriction: the Great Obstetrical Syndrome (GOS) study

Kim Paquette¹; Ana Gil Gimeno¹; Amélie Boutin PhD^{2,4} , Cédric Gasse MD MSc^{2,3}, Mario Girard², Emmanuel Bujold MD MSc^{1,2} ,Suzanne Demers MD MSc^{1,2}

¹ Department of Gynecology, Obstetrics and Reproduction, Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec City, Quebec, Canada

² Reproduction, Mother and Child Health Unit, CHU de Québec - Université Laval Research Center, Université Laval, Quebec City, Quebec, Canada

³ Department of Social and Preventive Medicine, Faculty of Medicine, Université Laval, Quebec City, Quebec, Canada

⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, University of British Columbia, 4500 Oak Street, Vancouver, BC, V6H 3N1, Canada.

amelie.boutin.2@ulaval.ca.

Résumé

Objectif: Évaluer la valeur prédictive de la vascularisation placentaire au premier trimestre de la grossesse pour la prédiction du retard de croissance intra-utérin à la naissance.

Méthodes : Il s'agit d'une étude cas-témoins nichée dans une étude prospective de cohorte. Les participantes proviennent de l'étude des Grands Syndromes Obstétricaux (GOS) qui incluait 4815 femmes nullipares entre les 11^e et 13^e semaines de gestation, toutes suivies jusqu'à l'accouchement. Les cas sont des femmes qui ont accouché d'un nouveau-né avec un poids inférieur au 10^e percentile (PAG). Elles ont été ajoutées à une cohorte de 280 femmes ayant accouché d'un enfant de poids normal pour l'âge gestationnel et sélectionnées de façon aléatoire. Les cas ont été stratifiés en légers (3-9^e percentile) et sévères (<3^e percentile). Le volume placentaire, l'indice de pulsatilité du Doppler des artères utérines (UtA-PI) et les indices de vascularisation placentaire (indice de vascularité ou VI, indice de flot ou FI et indice de vascularisation de flot ou VFI) pour le placenta entier et pour la biopsie virtuelle ont été mesurés par échographie 3D Power Doppler lors du recrutement. Des analyses par des courbes ROC avec leur aire sous la courbe ont été utilisées afin d'estimer la valeur prédictive du volume placentaire, du UtA-PI ainsi que chaque indice de vascularisation pour le RCIU.

Résultats : Nous avons comparé les indices de vascularité chez 72 femmes avec RCIU léger, 85 femmes avec RCIU sévère à 238 femmes sans RCIU. Nous avons observé que les indices de vascularisation du placenta entier et de la biopsie virtuelle étaient significativement abaissés pour les RCIU sévères mais pas pour les RCIU légers. Cependant, leurs valeurs prédictives étaient basses comparativement au UtA-PI (AUC placenta entier VFI: 0.61; 95%CI: 0.56 – 0.67 vs AUC pour UtA-PI: 0.58; 95%CI: 0.52 – 0.64). Le volume placentaire est le meilleur prédicteur échographique pour le RCIU dans notre étude (AUC: 0.70; 95%CI: 0.65 – 0.75).

Conclusion : Les indices de vascularisation et le volume placentaire au premier trimestre de la grossesse mesurés par échographie 3D power Doppler sont réduits chez les RCIU sévères.

Abstract

Objectives: First-trimester placental vascularity evaluated has been associated with the risk of preeclampsia. We aimed to estimate its predictive value for the risk of small for gestational age (SGA) at birth.

Methods: We performed a nested case-cohort study from participants recruited in the Great Obstetrical Syndromes (GOS) study, including 4815 nulliparous women at 11-13 weeks of gestation followed until delivery. Cases of women who delivered neonates with SGA (birthweight below the 10th centile) were added to a cohort of 280 women randomly selected. SGA was stratified as mild (3-9th centile) and severe (<3rd centile). Placental volume, uterine artery Doppler pulsatility index (UtA-PI) and placental vascularity indices (vascularity index or VI; flow index or FI; vascularity flow index or VFI) for the entire placenta and for an ultrasonographic sphere biopsy (USSB) of the placenta were measured from a 3D volume of the placenta with Power Doppler collected at recruitment. ROC curves analyses and their area under the curve (AUC) were used to estimate the predictive value of each ultrasound markers.

Results: We compared the vascularity indices of 72 women with mild SGA and 85 with severe SGA to 238 women with no SGA. We observed that placental vascularity indices from the entire placenta and from the USSB were significantly lower in cases of severe SGA but not in mild SGA. However, their predictive values were low (AUC for the entire placental VFI: 0.61; 95%CI: 0.56 – 0.67) compared to UtA-PI (AUC: 0.58; 95%CI: 0.52 – 0.64). Placental volume remains the best ultrasound predictor for SGA in our study (AUC: 0.70; 95%CI: 0.65 – 0.75).

Conclusion: First-trimester placental vascularity indices and placental volume measured using 3D ultrasound with Power Doppler are reduced in cases of severe SGA.

5.1 Introduction:

Small for gestational age (SGA) is defined as a birthweight below the 10th centile for gestational age and affects 7-10% of pregnancies⁹⁶. SGA can be associated with placental insufficiency and poor perinatal outcomes such as respiratory failure, ventricular hemorrhage or necrotizing enterocolitis^{9,10}.

Prenatal diagnosis of SGA has been shown to achieve a significant reduction in perinatal morbidity and mortality; however, identification of suboptimal fetal growth remains a challenge^{8,97}. Currently, identification of SGA is based on the presence of maternal risk factors or divergence in serial symphysial fundal height (SFH) measurements in the third trimester⁹⁸. Performance of SFH measurement for the identification of abnormal fetal growth has been shown to be poor and some countries have chosen to offer universal third-trimester screening with ultrasound to determine estimated fetal weight^{58,99}. Nevertheless, despite the implementation of these measures, less than half of small fetuses are actually detected^{5,55}.

The most common etiology of SGA is placental insufficiency^{26,27}. Although these complications become manifest in the second half of pregnancy and most research has been employed accordingly, there is evidence of its association with events taking place in the first trimester of pregnancy^{16,27}. When impaired placentation is the cause of SGA, prediction of the disease in the first trimester of the pregnancy and prophylactic use of aspirin given before the 16th week of pregnancy may prevent the smallness⁴³. Uterine artery pulsatility index (UtA-PI) measured by Doppler's ultrasound allows an indirect measure of placental vascular resistance which is usually increased in cases of incomplete transformation of uterine spiral arteries⁷⁷. Combination of factors, including uterine artery pulsatility index, biochemical markers and maternal characteristics can identify pregnancy at risk of SGA in the first trimester¹⁰⁰. Evaluation of the placental volume and vascularization using 3D power Doppler (3DPD) ultrasound has also been studied to characterize placental insufficiency^{85,101}. Currently, studies assessing the association between placental volume and its vascularisation and fetal growth are rare and contradictory.

The main objective of our study was to evaluate the performance of placental vascularity with 3DPD during first-trimester of pregnancy for the prediction of SGA at birth.

5.2 Materials and Methods

This is a nested case-control study within a prospective cohort of nulliparous women (GOS study) conducted at the CHU de Quebec-Université Laval between March 2011 and December 2014. Women with a singleton pregnancy were recruited between 11 0/7 and 13 6/7 weeks. Women with CRL below 45 mm or over 85 at the time of ultrasound examination were excluded. We excluded fetal demises up to 20 weeks of gestation, fetal structural anomalies or chromosomal anomalies leading to medical termination of pregnancy. Informed consent was obtained from all women prior to study participation. We randomly selected 281 women from the GOS cohort using a random sampling procedure without replacement in SAS. We also selected all women with infants who were small for gestational age at birth (<10th percentile according to Canadian reference curve) as cases. The study was approved by the ethics committee of the Centre Hospitalier Universitaire de Québec – Université Laval.

At the time of recruitment, women met with a research nurse and signed the informed consent. We collected by questionnaire and medical records patient characteristics including maternal age, tobacco use, method of conception, measured weight and height to calculate body mass index (BMI). Previous medical history (diabetes, chronic hypertension, kidney disease and rheumatoid arthritis disease) and actual obstetrical history (presence of gestational diabetes or high blood pressure) were later reviewed for perinatal data including birth weight, gestational age at delivery and any other relevant obstetrical diagnosis.

Two trained sonographers performed all the 3D power Doppler ultrasound scans using Voluson 730 Expert ultrasound equipment (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) equipped with a 4 to 8 MHZ transducer. Identical pre-established instrument power settings were used in all cases (angio mode: cent; smooth: 4/5; Frequency: normal quality; density: 7; enhance: 16; balance: 175; filter: 2; actual power: 100% dB; pulse repetition frequency: 0.6 kHz; gain color: 7.2 dB; wall motion filter ¼ low 1). All ultrasound data and images acquired during first-trimester ultrasound scans were later transferred to an ultrasound software system for further analysis. In cases of presence of artefacts during image acquisition, the sonographers were asked to repeat the recording until a good quality image was obtained.

Three authors blinded to all clinical data and pregnancy outcome made all the offline measurements using the virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) (K.P., A.G., M.G.). For each case and control, placental volume, spherical volume biopsy and their placental vascularization index (VI), flow index (FI), vascularization flow index (VFI) were measured. Each volume voxels contains information on the power Doppler signal with intensity ranging from 0 to 100. VI represents the ratio of color voxels in the studied volume (expressed as percentages). FI is the average color value of all color voxels, representing average blood flow intensity (expressed as an absolute value: 0 to 100). VFI is the average color value of all voxels of the studied volume, both grey and color (expressed as an absolute value: 0 to 100). To obtain the placental volume, we first traced manually the outline of the placenta excluding the myometrium in 6 successive planes obtained with a 30 degrees rotation horizontally in the A-plane. Similarly, we positioned the calipers one on the chorionic plate and the other one on the basal plate, in the midline of the placenta to obtain an ultrasonic sphere biopsy with its full thickness. The size of the sphere varied according to placental size. The vascular indices of the entire placental and sphere volume were automatically calculated by the software VOCAL.

The primary outcome was whether women gave birth to an SGA newborn. SGA is defined as a birth weight below the 10th percentile for gestational age. We considered it severe if it was below the 3rd percentile for the gestational age and mild if it was between the 3th and 9th percentile for the gestational age at delivery.

Statistical analysis

The distribution of each marker over gestational age was evaluated and transformed in multiple of median (MoM) when indicated. After confirmation of the normal distribution of each indices (with or without a log-transformation), we compared the placental volume and vascularization indices between participants who had fetuses with mild SGA and no SGA and between severe SGA and no SGA the Student t test. We analyzed the performance of these variables in predicting SGA using the receiver operating characteristic (ROC) curves. All statistical analyses were performed using SPSS 25. 0. We considered the tests significant with p values < 0.05.

5.3 Results

We compared the vascularity indices of 72 women with mild SGA and 85 with severe SGA to 238 women without SGA. Table 1 reports the characteristics of each group. We observed that women with SGA were more likely to give birth at a lower gestational age than control group. Moreover, women with severe SGA were older and their fetus had lower CRL than women in the control group. Figure 1a and 1b demonstrate the distribution of VFI according to the crown rump length at recruitment and show an absence of significant changes between 11 and 14 weeks of gestation. However, we observed that placental volume significantly changed with gestational age (figure 2).

Severe SGA is associated with a significantly lower placental vascularization indices (VI, FI, and VFI) in the first-trimester than controls (all $p < 0.05$). It is also associated with significantly lower USSB vascularization indices VI and VFI but not the FI. We observed a strong correlation between the entire placental VFI index and USSB VFI index (Pearson correlation test: $p < 0.0001$).

Figure 3a and 3b demonstrate that first-trimester VFI from the entire placenta or VFI from the USSB is lower in participants who will subsequently deliver a neonate with severe SGA than in participants who will deliver neonates ≥ 10 th centile. Figure 4 shows that first-trimester placental volume is lower in mild and severe SGA when compared with the group without SGA (both with $p < 0.01$). While the mean vascularization indices from the entire placenta and from the USSB are lower in mild SGA compared with no SGA, none of those differences are statistically significant (all $p > 0.05$).

ROC curves analyses demonstrated a low predictive value of placental vascularity indices measured from the entire placenta or from the USSB (figure 5a and 5b) and limited to the prediction of severe SGA. The predictive value of the entire placental VFI (AUC: 0.61; 95%CI: 0.56 – 0.67) was similar to those of UtA-PI (AUC: 0.58; 95%CI: 0.52 – 0.64). Placental volume in MoM remains the best ultrasound predictor in our study (AUC: 0.70; 95%CI: 0.65 – 0.75). In our optimal model of prediction, only placental volume and smoking remain significant predictors of SGA. In combination, they could lead to the prediction of about 47% of severe SGA at a 20% false-positive rate.

5.4 Discussion

Our findings report that pregnant women who will subsequently give birth to a neonate below the 10th centile demonstrate lower placental vascularity indices and lower placental volume between 11 and 14 weeks of gestation than women who will give birth of an appropriate size neonate. However, the predictive values are similar or lower than those obtained from UtA-PI and therefore the current clinical utility of first-trimester placental vascularity indices for the prediction of SGA remains low.

Several authors have studied first-trimester placental vascularization indices regarding SGA outcome. In agreement with our results, Leijnse et al.¹⁰² supposed that first-trimester placental vascularization and serum proteins related to inflammation and angiogenesis would differ significantly between pregnancies associated to placental dysfunction and uneventful pregnancies. They assessed placental volume and vascularization indices along with serum blood at 8, 10 and 12 weeks of pregnancy. They found that placental vascularization indices increased by about 50% between the 8th to 12th weeks of pregnancy for the healthy control group compared to the affected pregnancies. Especially, the placental volume for the uneventful pregnancy group was almost twice the placental volume of the adverse pregnancy group. The VFI was the most significant indice and placental volume significantly differed between the 2 groups at 8, 10 and 12 weeks.

Concerning studies that elaborated predictive models for SGA babies, González et al.⁵⁹ observed that placental volume and its vascularization indices were significantly lower in the SGA group compared with the control group. They reported that their most effective model was the one with maternal characteristics, first trimester uterine artery PI and placental volume with a DR of 33% for a 10% FPR. Papastefanou et al.¹⁰³ aimed to evaluate the predictive value of first-trimester placental volume regarding pregnancies with subsequent development of preeclampsia (PE) and SGA. They reported that placental volume z score was lower in the SGA group and also a significant predictor of SGA. Interestingly, their predictive model of SGA that included only z-PV achieved a DR of 45.7% for a 10% FPR. This model overcomes our model and even more when they added abnormal first-trimester uterine artery Doppler, which increased the DR to 88.8% for a 10% FPR^{77,104}.

In contrast with our results, Hoopmann et al.¹⁰⁵ showed that there were no differences for first-trimester placental volume between SGA and appropriate for gestational age (AGA)

neonates. Similarly, Rosner et al.⁶ with a sphere biopsy found that placental vascularization indices were similar in women who delivered SGA neonates and women with normally grown neonates. In a recent systematic review analyzing placental vascularization indices in the prediction or identification of IUGR, Farina et al.⁸⁴ reported that none of the 3 included studies who had taken their measurements during first-trimester had reached any significant value. In fact, he found only significant results for all three placental vascularization indices in the third trimester. Those results are in agreement with those of Quant et al.¹⁰⁶ and Molnár et al.¹⁰⁷ who also stated that placental volume and its vascularization were reduced during second and third trimester for pregnancies who will subsequently develop SGA.

There are some inconsistencies about placental vascularization indices. Some authors have found that only VI and VFI were reliable indices^{84,93,108,109}. In our study, all three indices were lower for the whole placenta but for the USSB, we obtained only lower vascularization for VI and VFI. This is in contrast with the results of Guiot et al.¹¹⁰ who reported high intraplacental variability among five sampling sites for VI and VFI. The coefficient of variation was lower for VF index. Raine-Fenning et al.¹¹¹ studied some confounders that can significantly alter vascularization indices. They demonstrated that VI and VFI increased linearly along with the increase of the perfusion contrary to VF who presented a cubic manner which was more unpredictable.

The strengths of our study include the prospective and blinded collection of the data with high follow-up of our participants (>95%). Moreover, we had enough participants and the statistical power to stratify our population into mild and severe SGA allowing a comprehensive approach and an estimation of the dose-response effect.

The major limitation of our study is the fact that maternal characteristics such as fat mass can influence our vascularization indices. It has been reported numerous times that 3DPD signal is affected by different factors such as machine settings and therefore, it does influence placental vascularization indices. The most influenced settings were the Doppler gain and signal power as well as the pulse repetition frequency¹¹². Other studies mentioned other sources of potential variability such as the distance between the transducer and the placenta, placenta location, erythrocyte density and woman body mass index^{82,113}.

In conclusion, our study demonstrated that placental volume and its vascularization were diminished in case of SGA and that it could be detected as soon as first-trimester. Somehow, we have not achieved significant results to surpass second trimester uterine artery Doppler. Nevertheless, as research keep going on, some new predictive models combining new biomarkers, specific maternal characteristics and placental vascularization will be able to reach sufficient detection rate and improve early screening in a low risk population.

Table 1: Characteristics of cases and controls

	Severe N=85	Non-severe N=72	Controls N=238	P value 1	P value 2
Maternal age (years)	29.97 (4.257)	28.66 (4.06)	28.829 (3.79)	<0.05	NS
Maternal body mass index (kg/m ²)	24.68 (4.87)	25.10 (5.70)	25.009 (4.54)	NS	NS
Crown-rump length at recruitment (mm)	64.91 (6.76)	65.90 (9.353)	68.09 (7.473)	<0.01	NS
Gestational age at birth (weeks)	38.975 (1.972)	38.86 (1.903)	39.476 (1.709)	<0.05	<0.01
Birth weight (percentile)	1.508 (0.7961)	6.785 (2,215)	47.51 (22.957)	<0.01	<0.01
Gestational age at ultrasound (days)	89.98 (3.532)	90.53 (4.91)	91.67 (3.99)	<0.01	NS

Values are reported in mean (standard deviation). P value 1 are for FGR severe versus controls and P value 2 are for FGR non-severe versus controls. NS: non-significant

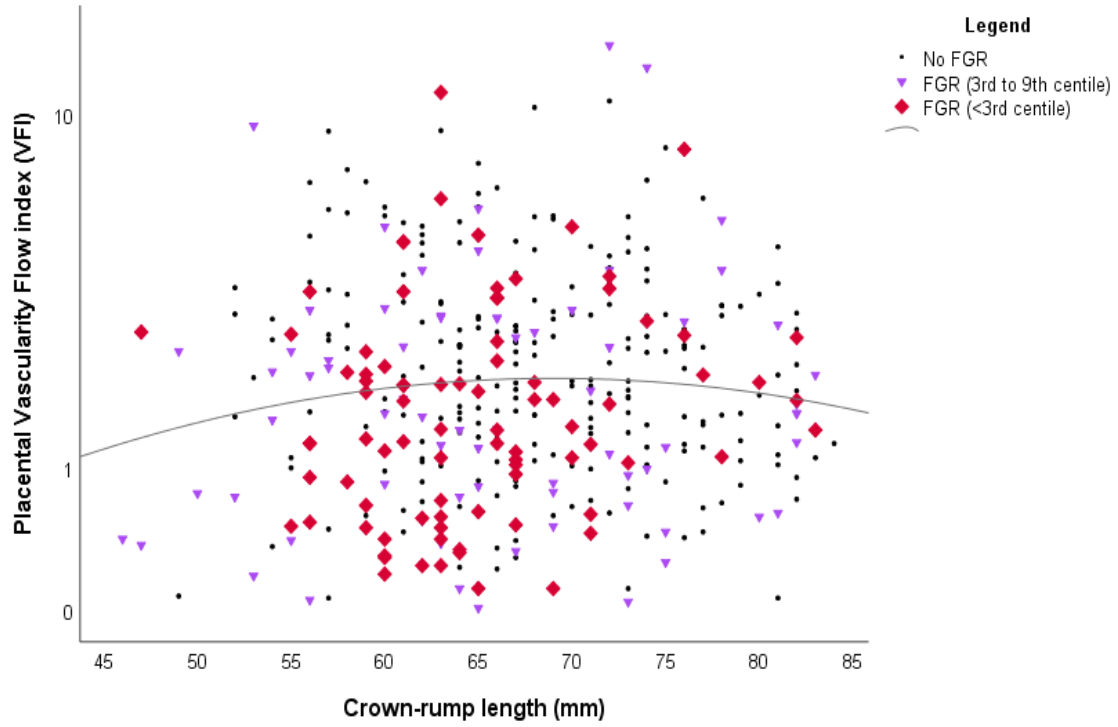


Figure 1a. Placental vascularity flow index (VFI) according to CRL (mm)

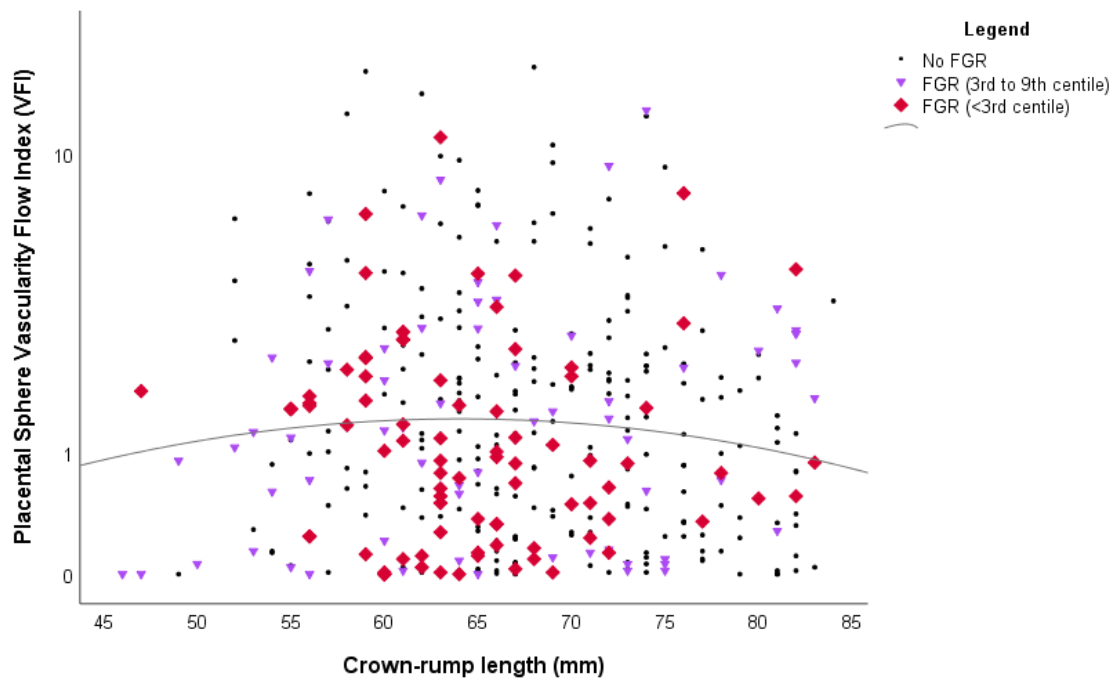


Figure 1b. Placental sphere vascularity flow index (VFI) according to CRL (mm)

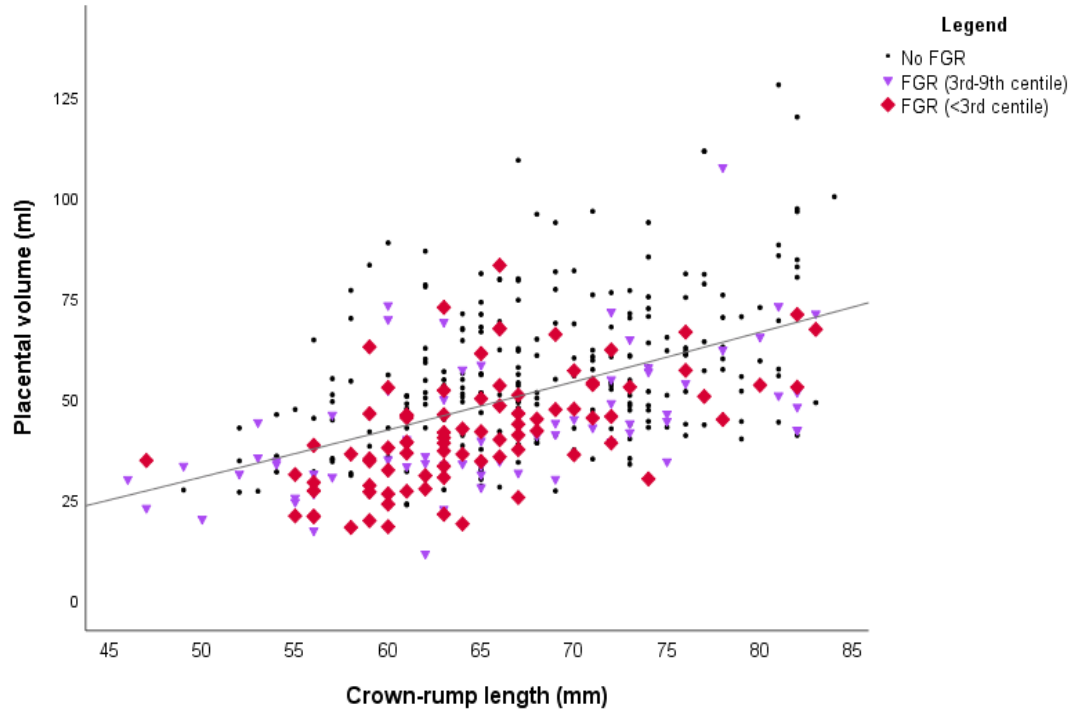


Figure 2. Placental volume (mL) according to CRL (mm)

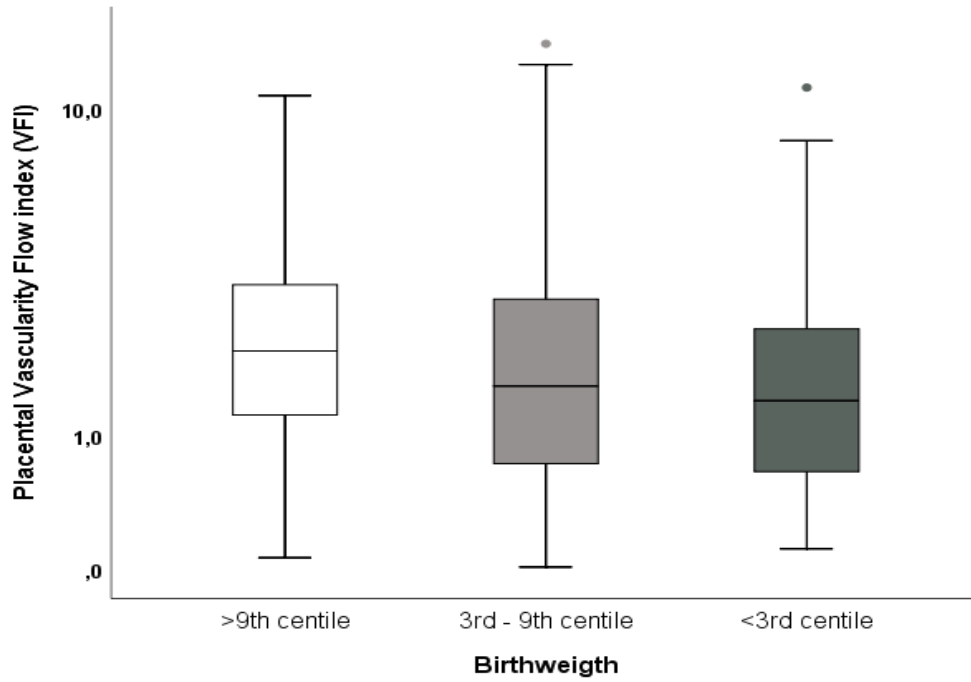


Figure 3a. Placental vascularity flow index (VFI) according to birthweight

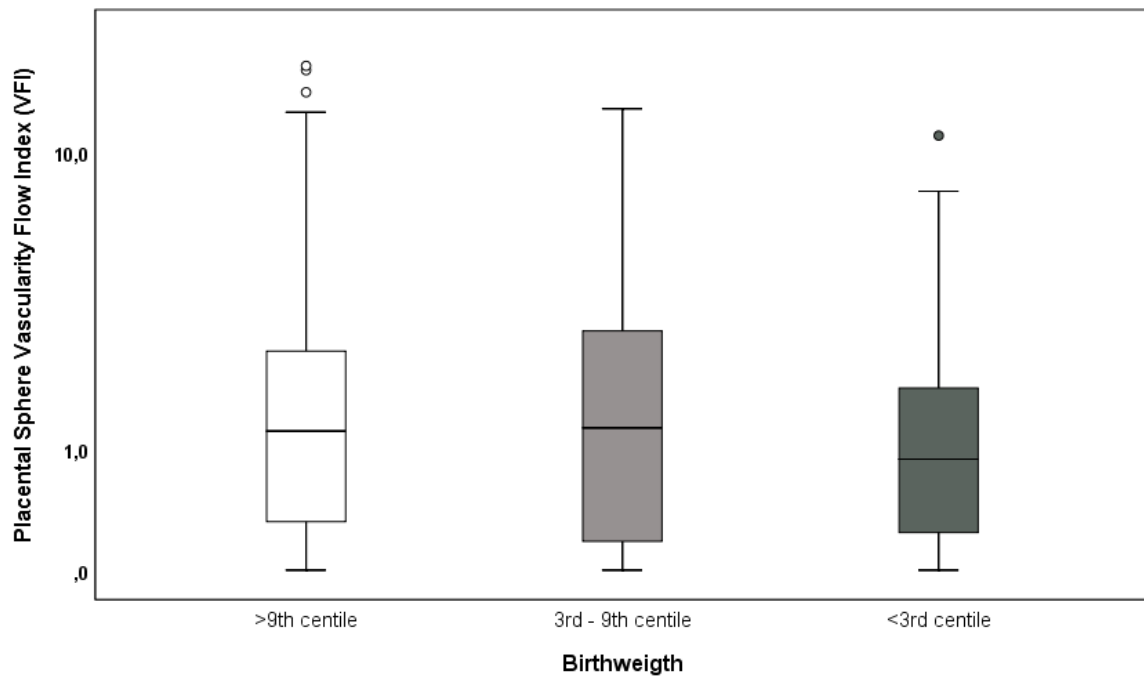


Figure 3b. Placental sphere vascularity flow index (VFI) according to birthweight

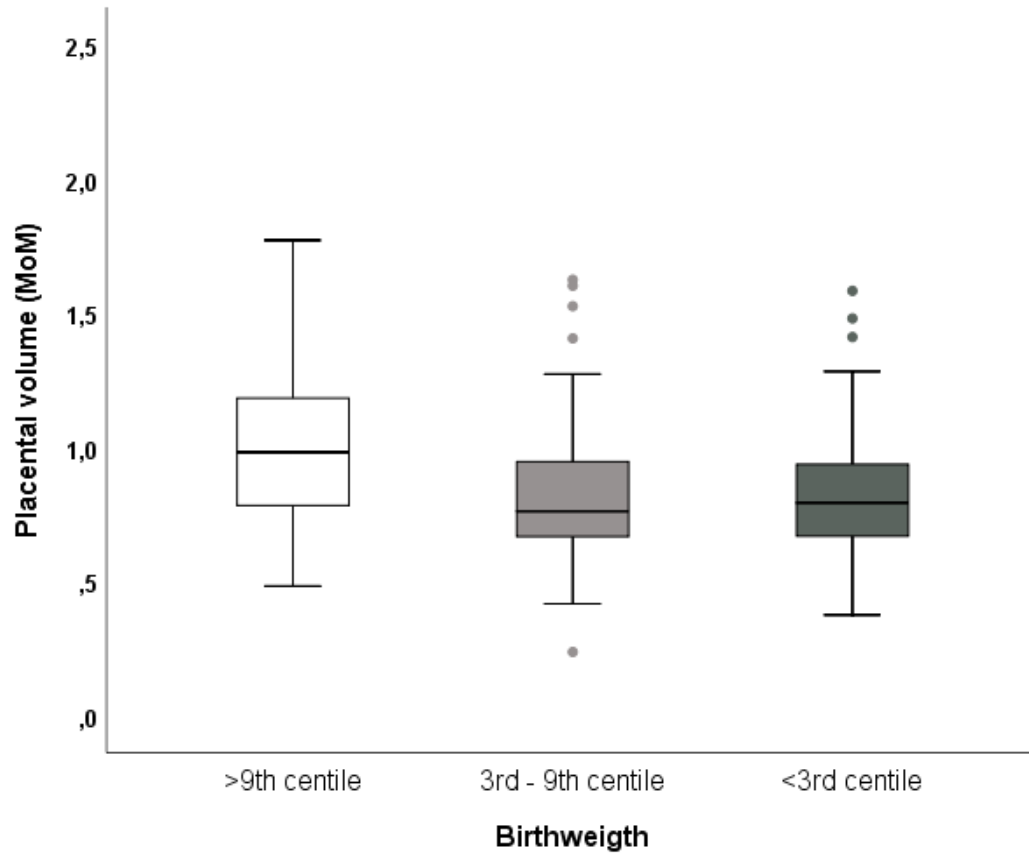


Figure 4. Placental volume (MoM) according to birthweight

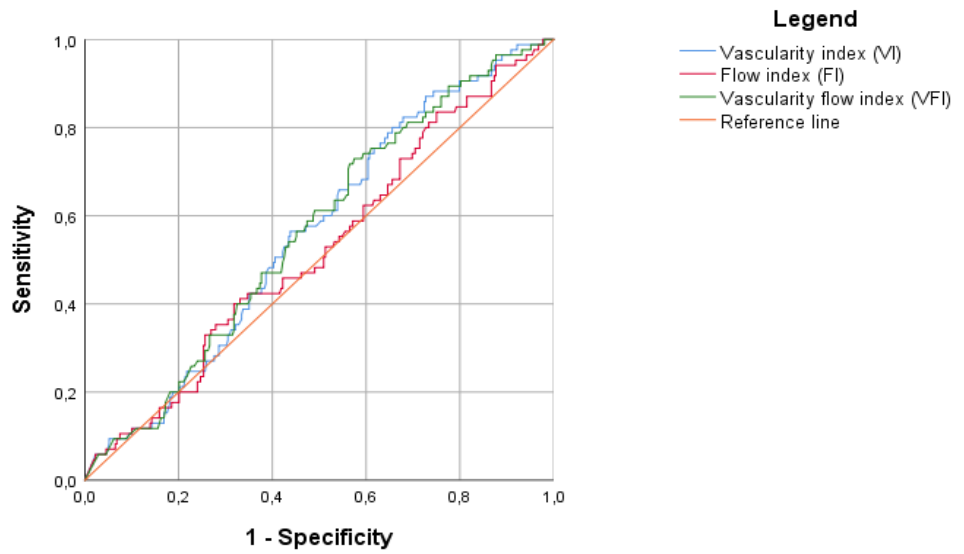


Figure 5a. ROC curve for severe fetal growth restriction (FGR)

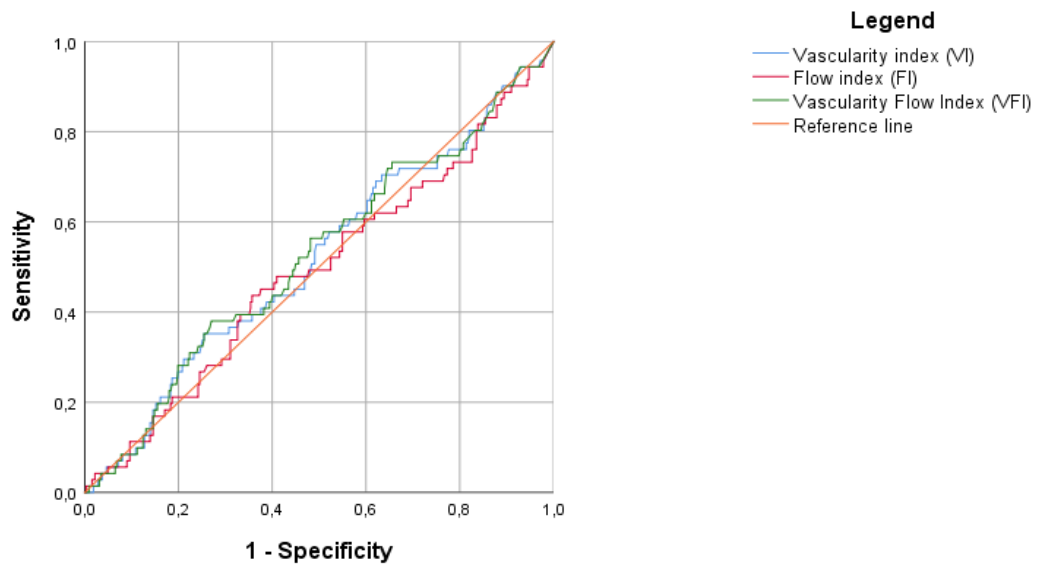


Figure 5b. ROC curve for mild fetal growth restriction (FGR)

Discussion

Les résultats de cette recherche suggèrent que le volume et la vascularisation placentaire mesurés au 1^{er} trimestre de la grossesse sont associés de façon significative avec le retard de croissance intra-utérin. Néanmoins, cette association s'avère malheureusement peu utile d'un point de vue clinique lorsque comparée à l'utilisation déjà employée du Doppler des artères utérines.

Conformément à notre première hypothèse de recherche, nous avons observé que le volume du placenta et ses indices de vascularisation (VI, VFI et FI) sont significativement diminués chez les femmes qui développeront un RCIU sévère. Cette association n'était pas significative dans le cas du RCIU non sévère. En accord avec nos résultats, une étude d'Effendi et al. avait pour objectif d'estimer s'il y avait une corrélation entre le volume placentaire et le poids de naissance au 1^{er} trimestre de la grossesse. Ils ont observé que le volume placentaire était fortement associé au poids de naissance et aussi qu'il était diminué de façon significative chez les femmes avec un nouveau-né PAG alors que le volume était plus grand chez les femmes avec un nouveau-né GAG¹¹⁴. Plus récemment, une étude de Papastefanou et al. a évalué la valeur prédictive du volume placentaire au 1^{er} trimestre chez les grossesses compliquées d'une dysfonction placentaire. Dans une étude cas-contrôle, ils ont démontré que le volume du placenta était plus petit dans le groupe PAG vs le groupe contrôle. Parmi les différents modèles prédictifs qu'ils ont construits, le volume placentaire en score z, la moyenne de l'IP des artères utérines en score z et le log10 en MoM du β -hCG étaient les variables les plus significatives dans la prédiction d'une naissance de petit poids. Par contre, un modèle avec seulement le volume placentaire comme valeur prédictive avait une aire sous la courbe très près de celle du modèle multiple (0.8396 vs 0.8766). Cependant, leurs modèles prédictifs ont atteint de meilleurs taux de détection par rapport à notre modèle avec un plus faible taux de faux positifs¹⁰³.

À l'inverse, Odibo et son équipe n'ont pas pu établir d'une façon significative que le volume placentaire et ses indices pouvaient prédire le RCIU au 1^{er} trimestre, bien que les valeurs moyennes fussent plus basses dans ce groupe comparativement au groupe contrôle¹¹⁵. De même, Hoopmann et al., dans une étude cas-contrôle, n'ont pas trouvé de différences significatives dans le volume placentaire au 1^{er} trimestre entre le groupe PAG et le groupe AAG après avoir contrôlé pour la variable CRL. Toutefois, ils ont observé des

taux significativement bas de PAPP-A et un IP plus élevé des artères utérines chez le groupe PAG¹⁰⁵.

Notre deuxième hypothèse de recherche stipulait que la biopsie virtuelle du placenta était un bon outil prédictif du placenta. Toutefois, bien que nos résultats suggèrent que la biopsie virtuelle puisse permettre d'identifier les femmes à risque de développer ultérieurement un RCIU sévère, cet outil a une moins bonne valeur prédictive que le volume entier du placenta de même que le Doppler des artères utérines. Peu d'études se sont véritablement penchées sur la valeur de la biopsie virtuelle pour la prédiction du RCIU au premier trimestre. Dans un premier temps, Rosner et al., après avoir démontré des résultats positifs de la sphère pour la prédiction de la PE¹¹⁶, ont évalué la valeur de la sphère virtuelle comme outil de dépistage pour les PAG. Ils n'ont pas trouvé de corrélation entre les indices de vascularisation et le poids de naissance. Ils n'ont pas non plus trouvé de différences dans les VI, FI et VFI entre les deux groupes de nouveau-nés, malgré l'utilisation d'une courbe de croissance personnalisée comparée à une courbe de croissance populationnelle⁶. Plus tard, González-González et al. ont analysé comme 1^{er} objectif la vascularisation et le volume placentaire chez les femmes présentant une grossesse avec un fœtus atteint de RCIU et comme 2^e objectif, ils ont évalué la valeur prédictive de ces paramètres. Des premiers résultats ont démontré que les indices de vascularisation, le volume placentaire ainsi que l'IP DAU sont significativement plus bas dans le groupe RCIU. Puis, en utilisant différents modèles de régressions linéaires multiples, ils ont trouvé que le modèle prédictif le plus efficace était celui qui combinait les caractéristiques maternelles (diabète pré-gestationnel et le tabagisme actif), le volume placentaire et l'IP du DAU⁵⁹. Toutefois, la revue systématique réalisée par Fariña en 2015 a suggéré que le premier trimestre serait peut-être trop tôt pour détecter les cas de RCIU puisque certains fœtus évolueront naturellement avec une taille de petite constitution normale alors que d'autres évolueront de façon pathologique. Il ajoute qu'il n'existe toujours pas de preuves satisfaisantes démontrant qu'il est possible de prédire les vrais cas de RCIU dès le premier trimestre⁸⁴.

Plusieurs auteurs ont rapporté que l'étude de la vascularisation par échographie 3D power Doppler serait limitée par de nombreux facteurs^{82,84,110}. Raine-Fenning et al. ont réalisé deux études sur le sujet^{111,112}. Ils ont démontré que le gain et le signal puissance du Doppler puis par la suite le *pulse repetition frequency* (PRF) seraient les réglages qui auraient le plus d'influence sur les indices de vascularisation. Ainsi, les indices de

vascularisation seraient influencés par la profondeur du placenta, la grosseur du placenta et l'endroit où la mesure est prise dans le placenta. D'autres variables auraient aussi un effet sur les résultats malgré un réglage gardé constant, par exemple la localisation antérieure, au fundus ou postérieur du placenta, l'indice de masse corporelle de la patiente, la densité des érythrocytes et la longueur des artères spiralées, ce qui pourrait entraîner une grande variabilité et une hétérogénéité des résultats.

Concernant la biopsie virtuelle, des études antérieures ont confirmé la reproductibilité de la biopsie virtuelle par échographie 3DPD en tant que représentativité de la vascularisation du placenta entier^{93,117,118}. Cependant, une limite possible de nos résultats peut être due à l'hétérogénéité de la vascularisation placentaire. À cet effet, différents auteurs affirment que la vascularisation est très hétérogène à l'intérieur d'un placenta et particulièrement lorsqu'il est affecté par une insuffisance placentaire comme c'est le cas dans le RCIU^{82,110}. Il a donc été suggéré de prendre des biopsies à différents endroits au niveau du placenta pour avoir une meilleure représentativité^{94,110}. Dans notre étude, nous n'avons pris qu'une seule biopsie, en plein centre du placenta, là où il est rapporté que c'est la région la plus vascularisée.^{107,119} Nous avons procédé comme tel puisque nous voulions trouver un outil efficace et rapide pour analyser la vascularisation et prédire le RCIU.

Les études sont aussi contradictoires en ce qui concerne lesquels des indices de vascularisation existants seraient les plus fiables pour bien évaluer et être représentatifs de la vascularisation intra-placentaire. Une étude de Guiot et al. conclut que l'indice FI est le plus fiable puisque c'est celui qui varie le moins en intra-placentaire¹¹⁰. À l'opposé, d'autres études ont plutôt observé une meilleure corrélation des indices pour le VI et le VFI^{93,94,108,109,120}. Farina et al. dans sa revue systématique a aussi trouvé que ces deux indices avaient un meilleur taux de détection pour le RCIU⁸⁴.

Une force de notre étude est que nous avons pris nos mesures à l'aveugle, c'est-à-dire en prenant soin de ne pas utiliser le mode couleur afin de ne pas être influencé par la vascularisation du placenta et du myomètre. Ceci est différent de certaines études qui regardaient quelle était la région la plus vascularisée du placenta ou bien incluaient l'épaisseur du myomètre dans le volume ou la sphère. Cela avait pour effet d'influencer leurs résultats possiblement à la hausse, étant donné la plus grande vascularisation dans le myomètre^{6,59,116}. De plus, nous avons gardé constants les réglages sur les deux machines échographiques utilisées pour chaque patiente incluse dans notre étude. Seulement deux techniciens ont réalisé toutes les mesures échographiques et ces

derniers avaient les mêmes directives de passation de l'examen afin d'avoir le moins de biais possible.

En conclusion, l'évaluation de la vascularisation placentaire à l'aide de la biopsie virtuelle du placenta au premier trimestre de la grossesse ne s'avère pas être un bon outil prédicteur du RCIU pour la pratique clinique. En dépit de sa faible valeur prédictive, elle confère néanmoins, avec le volume total, des informations pertinentes à propos du développement vasculaire de l'espace utéro-placentaire ce qui pourrait permettre éventuellement d'élucider de façon encore plus précise les mécanismes déficients qui se produisent au tout début de l'implantation du placenta. Comprendre de façon absolue les dysfonctions précoces au moment de l'implantation permettra de trouver un moyen pour le contrer le plus tôt possible. Les nouvelles recherches pour la prédiction des grands syndromes obstétricaux continuent de se concentrer sur l'étude de nouveaux marqueurs biochimiques et échographiques combinés afin de permettre le développement de meilleurs modèles prédictifs le plus tôt possible en grossesse.

Références

1. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(3):193-201.
2. Gaudineau A. [Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013;42(8):895-910.
3. Canada S. Tableau 13-10-0395-01 Les principales causes de décès, infants. Gouvernement du Canada. <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310039501>. Published 2012-2016. Accessed 2018.
4. Canada S. Tableau 13-10-0404-01 Bébés de faible poids à la naissance, par province et territoire. Gouvernement du Canada. <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310040401>. Published 2013-2017. Accessed 2018.
5. Gardosi J. Clinical strategies for improving the detection of fetal growth restriction. *Clin Perinatol.* 2011;38(1):21-31, v.
6. Rosner M, Dar P, Reimers LL, McAndrew T, Gebb J. First-trimester 3D power Doppler of the uteroplacental circulation space and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):521.e521-528.
7. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002;99(3):490-496.
8. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333-339.
9. Longo S, Bollani L, Decembrino L, Di Comite A, Angelini M, Stronati M. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):222-225.
10. Hammad IA, Chauhan SP, Mlynarczyk M, et al. Uncomplicated Pregnancies and Ultrasounds for Fetal Growth Restriction: A Pilot Randomized Clinical Trial. *AJP Rep.* 2016;6(1):e83-90.
11. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340(16):1234-1238.
12. Gynecologists ACoOa. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1122-1133.
13. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(2):130.e131-136.
14. Barker DJ, Bagby SP. Developmental antecedents of cardiovascular disease: a historical perspective. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2537-2544.
15. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011;41(6):158-176.
16. Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med.* 1998;339(25):1817-1822.
17. Yoshida SH, Unno N, Kagawa H, Shinozuka N, Kozuma S, Taketani Y. Sonographic determination of fetal size from 20 weeks of gestation onward correlates with birth weight. *J Obstet Gynaecol Res.* 2001;27(4):205-211.

18. Gynaecologists GCotRCoOa. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus In. 2e ed: Green-top Guideline No. 31; 2013:1-34.
19. Lausman A, Kingdom J, COMMITTEE MFM. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(8):741-748.
20. Kingdom JC, Audette MC, Hobson SR, Windrim RC, Morgen E. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S803-S817.
21. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290.e291-296.
22. Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400-408.
23. Nawathe A, Lees C. Early onset fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:24-37.
24. Sankaran S, Kyle PM. Aetiology and pathogenesis of IUGR. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(6):765-777.
25. Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S725-S737.
26. Ghidini A, Gratacos E. Can prenatal screening reduce the adverse obstetric outcomes related to abnormal placentation? *Prenat Diagn.* 2014;34(7):613-617.
27. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S745-S761.
28. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967;93(2):569-579.
29. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* 2010;30(4):293-308.
30. McLeod L. How useful is uterine artery Doppler ultrasonography in predicting pre-eclampsia and intrauterine growth restriction? *CMAJ.* 2008;178(6):727-729.
31. Hirsch L, Melamed N. Fetal growth velocity and body proportion in the assessment of growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S700-S711.e701.
32. Gardosi J. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Hormone Research.* 2006.
33. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, 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(1):e1002220.
34. 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(2S):S855-S868.
35. Cohen JM, Hutcheon JA, Kramer MS, Joseph KS, Abenhaim H, Platt RW. Influence of ultrasound-to-delivery interval and maternal-fetal characteristics on validity of estimated fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(4):434-441.
36. Figueras F, Gratacos E. An integrated approach to fetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;38:48-58.

37. Vila-Candel R, Martin-Moreno JM, Alamar S, Soriano-Vidal FJ, Naranjo de la Puerta FG, Murillo M. Can we improve the birth weight prediction? The effect of normal BMI using a multivariate model. *Nutr Hosp.* 2014;31(3):1345-1351.
38. Schild RL. Three-dimensional volumetry and fetal weight measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(6):799-803.
39. Nawathe A, David AL. Prophylaxis and treatment of foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;49:66-78.
40. Taubert D, Berkels R, Grosser N, Schröder H, Gründemann D, Schömig E. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action. *Br J Pharmacol.* 2004;143(1):159-165.
41. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):491-499.
42. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S829-S840.
43. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110-120.e116.
44. Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):121-128.e122.
45. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):296.e291-296.e214.
46. 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.
47. Ghidini A. Overview of low molecular weight heparin for preventative treatment of adverse obstetric outcomes related to abnormal placentation. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):649-654.
48. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood.* 2014;123(6):822-828.
49. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2016;388(10060):2629-2641.
50. Pels A, Kenny LC, Alfirevic Z, et al. STRIDER (Sildenafil TheRapy in dismal prognosis early onset fetal growth restriction): an international consortium of randomised placebo-controlled trials. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):440.
51. von Dadelszen P, Dwinnell S, Magee LA, et al. Sildenafil citrate therapy for severe early-onset intrauterine growth restriction. *BJOG.* 2011;118(5):624-628.
52. Frusca T, Todros T, Lees C, Bilardo CM, Investigators T. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2S):S783-S789.
53. Monier I, Blondel B, Ego A, Kaminiski M, Goffinet F, Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric

- management and neonatal outcomes: a French national study. *BJOG*. 2015;122(4):518-527.
54. Conde-Agudelo A, Papageorghiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2013;120(6):681-694.
 55. McCowan LM, Roberts CT, Dekker GA, et al. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG*. 2010;117(13):1599-1607.
 56. Campbell MK, Cartier S, Xie B, Kouniakakis G, Huang W, Han V. Determinants of small for gestational age birth at term. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(6):525-533.
 57. Andzane D. Intrauterine growth restriction: distribution, risk factors, management of labour and outcome. In: Gapatins I, Miskova A, eds. Vol 4. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol: Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*; 2015:1117-1121.
 58. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;116(2):164-169.
 59. González-González NL, González-Dávila E, González Marrero L, Padrón E, Conde JR, Plasencia W. Value of placental volume and vascular flow indices as predictors of intrauterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;212:13-19.
 60. Gagnon A, Wilson RD, COMMITTEE SOOAGOCG. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(10):918-932.
 61. Carbone JF, Tuuli MG, Bradshaw R, Liebsch J, Odibo AO. Efficiency of first-trimester growth restriction and low pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small for gestational age at delivery. *Prenat Diagn*. 2012;32(8):724-729.
 62. Costa SL, Proctor L, Dodd JM, et al. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta*. 2008;29(12):1034-1040.
 63. Schwartz N, Sammel MD, Leite R, Parry S. First-trimester placental ultrasound and maternal serum markers as predictors of small-for-gestational-age infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):253.e251-258.
 64. Åsvold BO, Vatten LJ, Romundstad PR, Jenum PA, Karumanchi SA, Eskild A. Angiogenic factors in maternal circulation and the risk of severe fetal growth restriction. *Am J Epidemiol*. 2011;173(6):630-639.
 65. Benton SJ, Hu Y, Xie F, et al. Can placental growth factor in maternal circulation identify fetuses with placental intrauterine growth restriction? *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):163.e161-167.
 66. Odibo AO, Patel KR, Spitalnik A, Odibo L, Huettner P. Placental pathology, first-trimester biomarkers and adverse pregnancy outcomes. *J Perinatol*. 2014;34(3):186-191.
 67. Yu J, Wang Y, Chen P. Fetal weight estimation using the evolutionary fuzzy support vector regression for low-birth-weight fetuses. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2009;13(1):57-66.
 68. Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. *Placenta*. 2011;32(2):105-115.
 69. N M. Maternal-Fetal work-up and management
in IUGR *Donald School Journal of Ultrasound in obstetrics and Gynecology*. 2010;4(4):427-432.
 70. Bolz N, Kalache KD, Proquitte H, et al. Value of Doppler sonography near term: can umbilical and uterine artery indices in low-risk pregnancies predict perinatal outcome? *J Perinat Med*. 2013;41(2):165-170.

71. Tchirikov M, Rybakowski C, Hüneke B, Schoder V, Schröder HJ. Umbilical vein blood volume flow rate and umbilical artery pulsatility as 'venous-arterial index' in the prediction of neonatal compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(6):580-585.
72. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):288-300.
73. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):135-140.
74. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, et al. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Pt 2):1208-1212.
75. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(5):490-494.
76. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500-507.
77. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* 2008;178(6):701-711.
78. Morris RK, Malin G, Robson SC, Kleijnen J, Zamora J, Khan KS. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2):135-142.
79. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD007529.
80. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A, Committee SfM-FMP. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):300-308.
81. Bromley B, Shipp TD, Benacerraf B. Assessment of the third-trimester fetus using 3-dimensional volumes: a pilot study. *J Clin Ultrasound.* 2007;35(5):231-237.
82. Duan J, Perdrille-Galet E, Chabot-Lecoanet AC, et al. [Placental 3D Doppler angiography: current and upcoming applications]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015;44(2):107-118.
83. Guimarães Filho HA, da Costa LL, Araújo Júnior E, et al. Placenta: angiogenesis and vascular assessment through three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(3):195-200.
84. Farina A. Placental vascular indices (VI, FI and VFI) in intrauterine growth retardation (IUGR). A pooled analysis of the literature. *Prenat Diagn.* 2015;35(11):1065-1072.
85. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta.* 2010;31(9):756-763.
86. Demers S, Girard M, Roberge S, et al. First-Trimester Placental and Myometrial Blood Perfusion Measured by Three-Dimensional Power Doppler in Preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2015;32(10):920-926.
87. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2):147-151.

88. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional power Doppler ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(16):1616-1622.
89. Markey S, Demers S, Girard M, Tétu A, Gouin K, Bujold E. Reliability of First-Trimester Ultrasonic Biopsy for the Evaluation of Placental and Myometrial Blood Perfusion and the Prediction of Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(11):1003-1008.
90. Hafner E, Metzenbauer M, Höfner D, et al. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(6):652-657.
91. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Arduini D. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein a levels. *J Ultrasound Med.* 2009;28(12):1615-1622.
92. Merce LT, Barco MJ, Bau S, Kupesic S, Kurjak A. Assessment of placental vascularization by three-dimensional power Doppler "vascular biopsy" in normal pregnancies. *Croat Med J.* 2005;46(5):765-771.
93. Tuuli MG, Houser M, Odibo L, Huster K, Macones GA, Odibo AO. Validation of placental vascular sonobiopsy for obtaining representative placental vascular indices by three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Placenta.* 2010;31(3):192-196.
94. Noguchi J, Hata K, Tanaka H, Hata T. Placental vascular sonobiopsy using three-dimensional power Doppler ultrasound in normal and growth restricted fetuses. *Placenta.* 2009;30(5):391-397.
95. Crovetto F, Triunfo S, Crispi F, et al. First-trimester screening with specific algorithms for early- and late-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):340-348.
96. Lee AC, Katz J, Blencowe H, et al. National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health.* 2013;1(1):e26-36.
97. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(3):258-264.
98. Robert Peter J, Ho JJ, Valliapan J, Sivasangari S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):CD008136.
99. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet.* 2015;386(10008):2089-2097.
100. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):52-59.
101. Schwartz N, Coletta J, Pessel C, et al. Novel 3-dimensional placental measurements in early pregnancy as predictors of adverse pregnancy outcomes. *J Ultrasound Med.* 2010;29(8):1203-1212.
102. Leijnse JEW, de Heus R, de Jager W, et al. First trimester placental vascularization and angiogenetic factors are associated with adverse pregnancy outcome. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:87-94.

103. Papastefanou I, Chrelias C, Siristatidis C, Kappou D, Eleftheriades M, Kassinou D. Placental volume at 11 to 14 gestational weeks in pregnancies complicated with fetal growth restriction and preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2018;38(12):928-935.
104. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications. *Placenta*. 2013;34(10):892-898.
105. Hoopmann M, Schermuly S, Abele H, Zubke W, Kagan KO. First trimester pregnancy volumes and subsequent small for gestational age fetuses. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(1):41-46.
106. Quant HS, Sammel MD, Parry S, Schwartz N. Second-Trimester 3-Dimensional Placental Sonography as a Predictor of Small-for-Gestational-Age Birth Weight. *J Ultrasound Med*. 2016;35(8):1693-1702.
107. Molnár A, Surányi A, Nyári T, Németh G, Pál A. Examination of placental three-dimensional power Doppler indices and perinatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;129(1):5-8.
108. Pomorski M, Zimmer M, Florjanski J, et al. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(2):331-337.
109. Morel O, Pachy F, Chavatte-Palmer P, et al. Correlation between uteroplacental three-dimensional power Doppler indices and true uterine blood flow: evaluation in a pregnant sheep model. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(5):635-640.
110. Guiot C, Gaglioti P, Oberto M, Piccoli E, Rosato R, Todros T. Is three-dimensional power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(2):171-176.
111. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, et al. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(4):540-550.
112. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, et al. Evaluation of the effect of machine settings on quantitative three-dimensional power Doppler angiography: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(4):551-559.
113. Collins SL, Stevenson GN, Noble JA, Impey L, Welsh AW. Influence of power Doppler gain setting on Virtual Organ Computer-aided AnaLysis indices in vivo: can use of the individual sub-noise gain level optimize information? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1):75-80.
114. Effendi M, Demers S, Giguère Y, et al. Association between first-trimester placental volume and birth weight. *Placenta*. 2014;35(2):99-102.
115. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta*. 2011;32(3):230-234.
116. Dar P, Gebb J, Reimers L, Bernstein PS, Chazotte C, Merkatz IR. First-trimester 3-dimensional power Doppler of the uteroplacental circulation space: a potential screening method for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(3):238.e231-237.
117. Mercé LT, Barco MJ, Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional power Doppler. *J Perinat Med*. 2004;32(3):228-233.
118. Cabezas López E, Martínez-Payo C, Engels Calvo V, San Frutos Llorente L, Pérez-Medina T. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;201:156-160.
119. Morel O, Grangé G, Fresson J, et al. Vascularization of the placenta and the sub-placental myometrium: feasibility and reproducibility of a three-dimensional power Doppler

- ultrasound quantification technique. A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(2):284-290.
120. Pomorski M, Zimmer M, Fuchs T, et al. Quantitative assessment of placental vasculature and placental volume in normal pregnancies with the use of 3D Power Doppler. *Adv Med Sci.* 2014;59(1):23-27.