

Retard de croissance intra-utérin

F. BOUFEROUA, K.N. BENHALLA,
Service de Pédiatrie A
CHU Issaad Hassani, Béni Messous, Alger.



Résumé

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est défini par un poids et/ou une taille < P10. Le diagnostic est basé sur la mesure précise du poids, de la taille et le périmètre crânien à la naissance. C'est la 3ème cause de mortalité périnatale, et à l'origine de complications à long terme, dominées par les atteintes neuro-développementales et le syndrome métabolique à l'âge adulte. Une surveillance clinique précoce de la croissance est recommandée pour les enfants qui n'ont pas rattrapé et qui gardent un retard de croissance afin de proposer le plutôt possible un traitement par hormone de croissance qui permet d'améliorer le pronostic statural.

>>> Mots-clés :

Retard de croissance intra-utérin, croissance, âge gestationnel, PAG (petits pour l'âge gestationnel), petite taille, hormone de croissance.

Introduction

La croissance intra-utérine est un reflet fidèle de l'état de santé du fœtus. Elle dépend de facteurs génétiques, de l'état nutritionnel de la mère, des facteurs circulatoires conditionnant la croissance, ainsi que des facteurs hormonaux.

Une anomalie de l'un de ces facteurs pourrait être à l'origine d'une évolution anormale de la croissance du fœtus avec, pour conséquence, soit une naissance prématurée, cette dernière pouvant être simple ou compliquée d'une restriction foetale, soit d'un nouveau-né, né à terme mais hypotrophique.

Les nouveau-nés atteints de retard de croissance intra-utérin (RCIU), appelés aussi, petits pour l'âge gestationnel (PAG), représentent un des problèmes majeurs de santé pour l'obstétricien et le pédiatre.

Dans le tiers-monde, 24% des nouveau-nés, tout âge gestationnel (AG) confondu, naissent avec un RCIU, soit trente millions des naissances, et cela est dû à la fréquence de la sous-nutrition maternelle d'origine socio-économique.

Les chiffres retrouvés à plus grande échelle sur le plan mondial sont des chiffres qui regroupent les RCIU à terme et les prématurés, ces derniers représentant selon les données de l'enquête périnatale française de 2010 ;

Abstract

Intrauterine growth retardation (IUGR) is defined by weight and/or height <P10. The diagnosis is based on the precise measurement of weight, height and head circumference at birth. It is the 3rd leading cause of perinatal mortality, and the source of long-term complications, dominated by neurodevelopmental damage and metabolic syndrome in adulthood. Early clinical monitoring of growth is recommended for children who have not caught up and are still stunted in order to offer growth hormone treatment as soon as possible, which improves the prognosis for height.

>>> Key-words :

Intrauterine growth retardation, growth, gestation, SGA, short stature, hormone growth.

8,9%. Dans les pays développés, elle est estimée à 10%. Dans les pays en voie de développement, la fréquence du RCIU reste peu connue. Selon les données de l'OMS, les chiffres les plus élevés ont été rapportés en Asie, 30 à 40% en Inde, 10 à 20% en Afrique de l'ouest, et 5 à 15% en Afrique du Nord. En Amérique centrale, la fréquence était de 10-18% et en Amérique du Sud à 9-12%.

Le RCIU est la troisième cause de mortalité néonatale après la prématurité et les malformations, il est également considéré comme la première cause de comorbidité en période périnatale, en rapport soit avec l'asphyxie néonatale, ou les complications métaboliques.

Grâce aux progrès médicaux dans les pays industrialisés, la prise en charge et le devenir des enfants nés avec un PPN (petit poids de naissance), ont été considérablement améliorés.

À l'inverse, la situation est complètement différente dans les pays en voie de développement (PED) où le PPN demeure un véritable problème de santé publique du fait de ses conséquences sur la morbidité et la mortalité néonatale, largement rapportées dans de nombreuses études à travers le monde.

Définition

Définition du petit poids de naissance

L'OMS définit le petit poids de naissance par un poids inférieur à 2.500 g et le considère comme un indicateur clé de la santé du nouveau-né.

Ce seuil a été remis en cause en suite de la constatation de différences significatives, dues à l'effet de plusieurs facteurs, qui diffèrent d'une population à l'autre, sur la durée de la grossesse et du poids de naissance, rendant ainsi, le seuil du PN à retenir pour la définition du PPN, très variable. Parmi ces facteurs, nous avons l'ethnie, le sexe, le niveau socio-économique, l'accès au soin, l'état nutritionnel, et bien d'autres facteurs encore. Vient s'ajouter à cela, le facteur génétique en rapport avec la taille maternelle, expliquant ainsi les différences que nous observons sur les profils de croissance d'enfants dans les différentes populations, ce qui justifie l'utilisation de standards distincts selon la population.

Définition du RCIU

La définition du RCIU est variable d'un pays à un autre, et cela est fonction du seuil déterminé pour la courbe de référence de la population, à partir duquel le diagnostic de RCIU est retenu.

Le retard de croissance intra-utérin ou hypotrophie fœtale est défini au plan épidémiologique, par une croissance fœtale altérée, conduisant à un poids de naissance, à une taille ou à un périmètre crânien (PC) inférieur au 10^{ème}, ou bien au 5^{ème} percentile, ou bien au 3^{ème} percentile, ou bien inférieur à -2 SDS selon l'âge gestationnel et le sexe des courbes de référence d'une population.

Mais souvent, le seuil utilisé est le 10^{ème} percentile, définissant ainsi :

- L'hypotrophie comme une biométrie < 10^{ème} percentile
- L'hypotrophie sévère comme une biométrie < 3^{ème} percentile.

Nouveau-né petit pour l'âge gestationnel

Un terme beaucoup plus clair est actuellement utilisé pour désigner le RCIU, c'est le nouveau-né, né petit pour l'âge gestationnel ou PAG.

Cette classification est très importante, car elle a eu pour effet la réduction du nombre de nouveau-nés nécessitant véritablement des soins dans une unité d'hospitalisation de néonatalogie, et ainsi, de réduire le coût de la prise en charge, d'une part, et la surcharge du travail dans ces mêmes unités, d'autre part.

En effet, cette nouvelle définition est le résultat de plusieurs travaux sur la croissance des nouveau-nés durant la période fœtale, qui ont montré que ce ne sont pas

tous les nouveau-nés qui naissent avec un poids < 10^{ème} percentile qui ont subi une restriction de la croissance fœtale, c'est le cas des PAG qui naissent petits, parce qu'ils présentent une petite taille constitutionnelle déterminée génétiquement, et qui est le plus souvent en relation avec une petite taille maternelle.

Physiologie de la croissance fœtale

Le développement débute dès la fécondation. Chez le fœtus, la croissance pondérale est lente jusqu'à la 23^{ème} SA, puis elle s'accélère avant d'atteindre un pic survolant vers la 34^{ème} SA. Par contre, la vitesse de la croissance staturale est maximale vers la 20^{ème} SA, suivie d'un ralentissement progressif jusqu'au terme.

La régulation de la croissance fœtale est multifactorielle, caractérisée par le rôle majeur de l'apport nutritionnel maternel, mais aussi par l'action paracrine et autocrine des facteurs de croissance fœtaux et placentaires : l'insuline, l'hormone lacto-placentaire, les IGF (1 et 2), qui ne sont pas sous la dépendance de la GH hypophysaire, en effet cette dernière est indétectable chez le fœtus. Ainsi que le rôle de l'empreinte parentale.

Croissance post-natale

La croissance postnatale durant les deux premières années est une continuité de la croissance intra-utérine, et va donc être sous l'influence de facteurs nutritionnels majoritairement, sachant qu'il est universellement reconnu que la corpulence à la naissance est un indice important de la santé fœtale et néonatale.

L'influence génétique apparaît entre 12 et 24 mois, où l'enfant va suivre son centile génétique, et rejoindre la taille parentale en période pré-pubertaire, et tout cela est réalisé sous le contrôle du système endocrinien, impliquant l'hormone de croissance et les facteurs de croissance associés tel que l'IGF1.

Facteurs de risque du petit poids pour l'âge gestationnel

Les facteurs de risque sont nombreux, parmi lesquels nous avons l'âge maternel, l'origine ethnique, la parité, grossesse multiple, le statut social et facteurs nutritionnels, la prise de toxique et le tabagisme, les maladies chroniques et les antécédents de RCIU.

Étiologies

De multiples causes sont à l'origine du RCIU, elles peuvent être fœtales en rapport avec une malformation, ou une anomalie chromosomique, d'origine infectieuse, grossesse multiple. Les causes placentaires représentent près de 80 à 90%, elles sont liées à une insuffisance d'apport de nutriments et d'oxygène au fœtus à travers

le placenta, et la reconnaissance du RCIU d'origine placentaire est essentielle, car elle va expliquer les anomalies biométriques observées et va également permettre d'individualiser le fœtus RCIU qui nécessitera une surveillance et une prise en charge urgente et adéquate. Il peut s'agir d'une anomalie d'implantation du placenta ou placenta prævia, une hypo-vascularisation ou ischémie, une anomalie du cordon ou un choriangiome unique ou multiple.

Les causes maternelles sont en rapport avec l'âge maternel et primiparité, le niveau socio-économique défavorisé et malnutrition maternelle chronique, les causes toxiques, les maladies chroniques, la toxémie gravidique et les causes utérines. Le RCIU est idiopathique dans 30% des cas, il est le plus souvent modéré et dysharmonieux.

Aspects cliniques

Plusieurs publications ont développé les concepts de retard de croissance proportionné ou symétrique, et non proportionné ou asymétrique, même si l'importance d'une telle distinction fait encore l'objet de discussions.

RCIU harmonieux ou symétrique

Sa fréquence est de 30%, et se caractérise par une atteinte proportionnelle du poids, de la taille et du PC. La proportionnalité à la naissance peut permettre de recueillir des informations sur le moment de l'installation du retard de croissance, ainsi que sur l'état nutritionnel du nouveau-né.

RCIU dysharmonieux ou asymétrique

Sa fréquence est de 70%, il se caractérise par une atteinte préférentielle de la croissance pondérale avec conservation, au moins relative de la croissance staturale et surtout de celle du PC.

Cette différence tient, d'une part, au facteur causal, d'autre part, à la période de gestation à partir de laquelle s'est installée la pathologie responsable de l'anomalie de la croissance fœtale. On considère que les RCIU harmonieux reflètent une installation précoce du retard de croissance, leur pronostic est plus sévère. Les RCIU asymétriques, seraient eux, d'installation plus tardive et concerneraient principalement le dernier tiers de la gestation. C'est le type le plus fréquent, il constitue les 2/3 des RCIU.

Les étiologies de ces RCIU sont très variables, et parfois mal identifiées. Il est classiquement enseigné qu'un RCIU asymétrique serait de constitution tardive, et d'origine vasculaire maternelle, alors qu'un RCIU symétrique serait précoce, plus sévère, et souvent en rapport avec une infection materno-fœtale, une prise de toxique, ou une anomalie fœtale constitutionnelle (génétique, métabolique ou malformative).

Diagnostic du RCIU

Le diagnostic à la naissance est théoriquement simple lorsque la datation de grossesse est connue avec précision, basé sur la confrontation de l'AG du nouveau-né (fondée sur une échographie précoce) avec son poids et ses mensurations sur une courbe de population de référence ; mais souvent la situation est tout autre. Il existe une incertitude sur le terme lorsque l'AG est estimé sur la DDR, ce qui est le cas le plus fréquent dans les pays en voie de développement, parfois même, cette DDR n'est pas connue, ce qui nous amène à nous référer pour l'appréciation de l'AG à l'examen clinique, en utilisant des critères morphologiques et neurologiques de maturation (score de Ballard ou de Dubowitz), avec une précision de plus ou moins quinze jours. Comme il existe d'autres indicateurs complémentaires tels que l'index pondéral.

Courbes de croissance

La fréquence du RCIU est liée en amont au choix de la courbe de la population de référence : ancienneté de la courbe et facteurs méthodologiques (datation clinique ou échographique de la grossesse, gestion des aberrations dans l'AG et le poids, et lissage des courbes).

L'utilisation de courbes regroupant filles et garçons conduit à méconnaître un RCIU chez des garçons et à en diagnostiquer à tort chez des filles en bonne santé.

L'absence de prise en compte des facteurs constitutionnels va omettre de distinguer le petit poids constitutionnel du pathologique, d'où l'intérêt de disposer de données anthropométriques de référence provenant d'une population appropriée. A défaut d'en avoir, il serait plus intéressant de privilégier les courbes fœtales ajustées individuelles, qui prennent en compte les critères anthropométriques influençant le poids de naissance, tout en éliminant les biais liés aux caractéristiques des populations observées dans les courbes de population.

Chaque nouveau-né devient sa propre référence, le poids de l'enfant est comparé à son poids optimal théorique obtenu en fonction de son potentiel individuel de croissance. Ce modèle de courbe a permis de distinguer au sein de la population hypotrophique définie par un poids < 10ème percentile, les nouveau-nés de petit poids constitutionnel, des nouveau-nés ayant subi une restriction fœtale et donc pathologique.

Les courbes de population qui pourraient se rapprocher le plus de notre population sont celles d'AUDIPOG du fait que la population maghrébine représente 20% du recrutement. Le programme français AUDIPOG est disponible gratuitement sur internet que ce soit pour la population de référence selon le sexe ou les courbes personnalisées.

Comme il existe également des courbes universelles réalisées par l'OMS « Intergrowth 21st » qui peuvent également s'adapter à notre population du fait que le recrutement s'est fait sur différentes populations à travers le monde.

Diagnostic étiologique

L'étiologie du RCIU est importante pour la prise en charge fœtale et maternelle. Un élément important pour l'orientation étiologique est le moment de survenue du RCIU. En effet, une apparition précoce oriente d'avantage le diagnostic vers une anomalie chromosomique, un syndrome malformatif ou une infection intra-utérine sévère. Lorsque l'apparition est tardive, elle oriente vers une pathologie vasculaire.

Il est important de mener un interrogatoire maternel complet comprenant la recherche d'une intoxication alcoolique ou un tabagisme, ainsi que différents examens à la recherche d'une pathologie vasculaire, infectieuse, nutritionnelle ou d'une anomalie morphologique.

Devenir du RCIU

Dans l'immédiat, le risque de mortalité est augmenté dans les pays en voie de développement. La littérature rapporte 52 à 80% de décès durant la période néonatale, prématurés et RCIU confondus.

Les comorbidités sont nombreuses pouvant être en rapport avec une anoxo-ischémie périnatale, hypothermie, complications métaboliques, respiratoires, digestives, hématologiques ou neurologiques.

A moyen terme, les enfants nés PAG ont un risque accru d'altérations du développement neurologique, des fonctions cognitives et des performances scolaires.

La surveillance de la croissance postnatale est un élément important dans le suivi des enfants qui sont nés avec un RCIU.

La majorité de ces enfants font un rattrapage spontané de leur croissance staturo-pondérale, et le plus souvent rattrapent d'abord sur le PC, le poids et enfin la taille.

Dans les années 1990, les études réalisées sur l'évaluation de la croissance postnatale avaient montré que 30 à 35% des enfants ne rattrapaient pas leur taille, mais les progrès réalisés en néonatalogie avec l'amélioration de la prise en charge nutritionnelle, ont permis d'améliorer la croissance post-natale dite de rattrapage spontané de ces enfants lors des deux premières années de vie.

Ainsi, le pourcentage d'enfants présentant un retard statural à l'âge de deux ans, est passé au cours des 20 dernières années de 35 à 10%, sachant que cette fréquence varie d'un pays à l'autre de 8 à 13% dans le monde développé, elle était de 10% dans notre étude, soit sept fois plus élevé que dans la population générale, rendant ainsi

nécessaire l'évaluation de la croissance à deux ans.

Les enfants nés RCIU présentent le plus souvent des modifications de la composition corporelle qui commencent après la naissance et se poursuivent durant toute la période post-natale, cela intéresse surtout le tissu adipeux qui est en excès au niveau de l'abdomen, avec un déficit relatif de la masse maigre. Il a également été décrit une diminution de la minéralisation osseuse.

A long terme la plupart des études réalisées, concernant l'âge de survenue de la puberté chez les enfants nés avec un RCIU montrent que celle-ci survient à un âge normal avec un pic de croissance pubertaire normal. Par contre, la survenue de « puberté avancée » (définie par un début de puberté entre 8 et 10 ans), est beaucoup plus fréquente chez l'enfant né RCIU que dans la population générale.

Ces enfants ont également la particularité de présenter de façon beaucoup plus fréquente, des signes d'hyperrandrogénie, « prématurité pubarche », ou « prématurité adrénarche ».

Les études ont également montré le risque de survenue du syndrome métabolique, qui est expliqué par l'existence d'une programmation fœtale de certaines maladies de l'adulte, liée à la malnutrition maternelle en cours de grossesse, restriction de l'apport énergétique global ainsi que la restriction de l'apport protéique.

D'autres études plus récentes incriminent la croissance postnatale de rattrapage trop rapide dans les deux premières années dans la survenue de ces maladies à l'âge adulte, ainsi que le développement de l'obésité.

Traitement par hormone de croissance

Les essais thérapeutiques dans les années 1970, et toutes les études réalisées à ce jour ont montré l'efficacité de la GH avec un gain statural définitif satisfaisant, sachant que cette dernière est d'autant plus efficace que le traitement a été commencé précocement.

L'objectif du traitement par GH est d'induire une accélération de la vitesse de croissance staturale pour permettre une vitesse de croissance de rattrapage afin de normaliser la taille le plus rapidement possible et d'améliorer la taille définitive.

Les enfants nés avec un RCIU forment un groupe hétérogène, les autres causes ou traitements pouvant expliquer le retard de croissance devront être éliminés avant de proposer le traitement par GH.

Le pronostic statural à l'adolescence est fonction du gain statural en âge pré pubère. Les études réalisées à la recherche d'effets néfastes du traitement, sont restées négatives jusqu'à ce jour, rendant son utilisation de plus en plus répandue, et sa prescription est encore plus

encouragée devant les résultats d'étude sur ses bienfaits sur le gain pondéral dans le RCIU.

Les doses de GH utilisées varient de 0,033 à 0,067 mg/kg/jour. Cependant, un effet dose a été clairement démontré durant les premières années de traitement, avec une accélération de la vitesse de croissance significativement plus forte chez les sujets traités avec des doses plus importantes que celles utilisées dans l'insuffisance somatotrope, et sans effets secondaires indésirables. Le consensus européen de 2007 recommande l'utilisation d'une forte dose de GH lors de l'induction du traitement les premières années si le retard de croissance est sévère (< - 3 SDS) jusqu'à ce que l'enfant rejoigne la courbe, puis passer à une dose plus faible dite de maintenance afin d'assurer une vitesse de croissance régulière jusqu'en début de la puberté.

Les facteurs prédictifs d'une bonne réponse au traitement sont liés à la précocité du traitement, la dose utilisée et la taille cible parentale.

Indications

Selon le consensus européen de 2007 :

- Taille et/ou poids de naissance < P10 ou - 2 SDS
- Il n'y a pas de consensus sur la limite de taille pour débiter le traitement (< -2,5 SDS ou < -2 SDS) bien que la majorité soit en faveur d'une limite < -2 SDS, dans le cas où le traitement est débuté après 4 ans, ce qui est le plus souvent le cas
- Age chronologique: \geq 4 ans
- Absence de vitesse de croissance (VC) de rattrapage

En Algérie, nous avons l'AMM pour le traitement du RCIU par la GH à partir de l'âge de 4 ans, mais malheureusement nous n'avons toujours pas le remboursement jusqu'au jour où nous avons élaboré ce manuscrit, ce qui rend très difficile son utilisation sachant que c'est un traitement très coûteux.

Surveillance

La GH induit également de façon habituelle un certain degré d'insulino-résistance. Ce dernier paramètre doit être particulièrement surveillé en regard de l'augmentation spontanée du risque d'insulino-résistance chez les sujets nés avec un petit poids de naissance.

- **Avant traitement :** mesure de la glycémie, insuliniémie, lipides, IGF1, tension artérielle
- **Pendant le traitement :** taille, poids, glycémie, insuliniémie, IGF1, tension artérielle

Aucun effet métabolique indésirable à long terme lié au traitement par la GH n'a été observé chez ces sujets. Néanmoins, la poursuite de la surveillance à plus long terme reste nécessaire.

Conduite pratique

Tout enfant né RCIU âgé de plus de 3 ans qui présente une taille \leq - 2,5 SDS doit être adressé à une consultation d'endocrinologie pédiatrique ; et ce, après avoir recherché les autres causes ou traitements pouvant être à l'origine du retard de croissance.

Le traitement doit être commencé dès l'âge de 4 ans avec une surveillance régulière de la croissance et des effets secondaires. Le gain statural est de + 0,5 SDS la 1ère année, dans le cas contraire, le diagnostic doit être reconsidéré. L'arrêt du traitement se fait lorsque la VC < 2 cm / an.

Conclusion

Le diagnostic de RCIU doit être basé sur la mesure précise du poids, de la taille et le périmètre crânien à la naissance. Une surveillance clinique précoce de la croissance est recommandée pour les enfants qui n'ont pas rattrapé et qui gardent un retard de croissance, afin de proposer le plutôt possible un traitement par hormone de croissance avec une surveillance à long terme.

L'enfant né RCIU peut avoir également des anomalies cognitives, justifiant une évaluation sur le plan neurologique de façon systématique. Les complications métaboliques sont reconnues, mais il n'est pas recommandé de faire des explorations systématiques.

Date de soumission

26 février 2021

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Saleem T, Sajjad N, Sanna F, Nida H1, Syed R A and Maqbool Q.- Intra-uterine growth retardation - small events, big consequences. Italian J Pediatr 2011; 37:1-4
2. Blondel B, et coll.- La santé périnatale en France Métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des Enquêtes Nationales Périnatales. HAL 2012; 41 (2): 151-66
3. France-Périnat, Réseau National d'Information sur la Naissance La Santé Périnatale en 2004-2005.Évaluation des pratiques médicales. AUDIPOG 2007.
4. Ego A. - Le retard de croissance intra-utérin. Définitions : petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin. J Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2013; 42: 872-94
5. Mamelle N, Cochet V, Claris O. - Definition of fetal growth restriction according to constitutional growth potential. Biol Neonate 2001; 80: 277-85
6. Leger J and al. - Prediction Factors in the Determination of Final Height in Subjects Born Small for Gestational Age. Pediatr. Res 1998; 43:808-12
7. Saenger P. - US experience in evaluation and diagnosis of GH therapy of intra-uterine growth retardation/Small-for-Gestational-Age Children. Horm. Res 2002; 58(3): 27-29
8. Chatelain P, and al. - Growth Hormone Therapy for Short Children Born Small for Gestational Age. Horm. Res 2007; 68: 300-9
9. Clayton PE and al. Consensus statement: Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the international societies of pediatric endocrinology and the growth hormone research society. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:804-10