



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Déclenchement en cas de retard de croissance intra utérin après 36 semaines d'aménorrhée : étude rétrospective bicentrique comparant l'usage des prostaglandines versus les méthodes de dilatation cervicale mécaniques**

Présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2022 à 14h  
au Pôle Formation  
par **Mathilde DEMEYÈRE**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN**

**Madame le Docteur Anne PINTON**

**Madame le Docteur Charlotte HOCEDEZ-MAILLARD**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Louise GHESQUIERE**

---

## **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

# **Table des matières**

<i>Liste des abréviations</i>	<b>1</b>
<i>Résumé</i>	<b>2</b>
<i>Introduction</i>	<b>3</b>
<i>Matériel et méthode</i>	<b>4</b>
1- Objectifs	<b>4</b>
2- Critères d'inclusion et d'exclusion	<b>5</b>
3- Protocole de déclenchement des RCIU	<b>6</b>
4- Données collectées	<b>7</b>
5- Analyses statistiques	<b>8</b>
<i>Résultats</i>	<b>9</b>
1- Caractéristiques de la population et du déclenchement (Tableau 1)	<b>10</b>
2- Issue périnatale (Tableau 2)	<b>12</b>
<i>Discussion</i>	<b>13</b>
1- Résultats principaux	<b>13</b>
2- Interprétation	<b>13</b>
3- Points forts et limites de l'étude	<b>17</b>
<i>Conclusion</i>	<b>18</b>
<i>Bibliographie</i>	<b>20</b>
<i>Figures et Tableaux</i>	<b>25</b>
<i>Annexe</i>	<b>28</b>

## Liste des abréviations

RCIU= retard de croissance in-utéro

PAG= petit poids pour l'âge gestationnel

FGR= foetal growth restriction

SA= semaine d'aménorrhée

EPF= estimation du poids foetal

CNGOF= collège national de gynécologie-obstétrique français

IRCP= inversion du rapport cérébro-placentaire

HTA= hypertension artérielle

PDN= poids de naissance

ARCF= anomalie du rythme cardiaque foetal

USIN= Unité de soin intensif néo-natal

CU= contraction utérine

DS= différence standardisée

DSP= différence standardisée après pondération

DM= différence de moyenne

DMP= différence de moyenne après pondération

OR= odds ratio

RR= risque relatif

## Résumé

**Contexte.** Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est une indication fréquente de déclenchement. Cependant à ce jour aucune méthode (mécanique ou hormonale) n'a fait la preuve de sa supériorité dans cette population. L'objectif de notre étude était de déterminer, quelle méthode de déclenchement serait la plus adaptée, après 36 SA, pour induire un accouchement par voie basse dans un contexte de RCIU.

**Matériel et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective bicentrique réalisée à la maternité de Port-Royal (Paris) et à la maternité de Jeanne de Flandre (Lille). Elle concernait toutes les patientes ayant été déclenchées, à partir de 36 semaines d'aménorrhée (SA), pour une suspicion de RCIU et dont le nouveau-né avait un poids de naissance <10<sup>ème</sup> percentile, entre janvier 2013 et décembre 2019 à Lille et entre janvier 2015 et décembre 2019 à Paris. Le critère de jugement principal était le succès du déclenchement, défini par un accouchement par voie basse.

**Résultats.** 389 patientes ont été incluses dans notre étude : 144 patientes dans le groupe « prostaglandine », 245 dans le groupe « ballon ». On retrouvait plus d'accouchements par voie basse dans le groupe « ballon » que dans le groupe « prostaglandine » (78.4% vs 61.3%) et ce de manière significative (Odds ratio (OR) = 2.21 [1.59 ; 3.06]).

**Conclusion.** Le déclenchement mécanique semblait plus efficace que les prostaglandines vaginales dans le déclenchement des RCIU après 36SA.

## Introduction

Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) désigne l'incapacité du fœtus à atteindre son potentiel de croissance. Il s'agit d'une pathologie fréquente puisqu'elle concerne environ 10% des naissances (1). Le RCIU est associé à une augmentation de la morbi-mortalité néonatale à court terme, avec notamment un risque d'hypoxie à la naissance et de décès néonatal plus important (2–4). Il aurait aussi des conséquences à plus long terme sur le développement neurologique de l'enfant et le risque cardio-vasculaire à l'âge adulte (5–7).

Le collège national des gynécologues et obstétriciens Français (CNGOF) distingue deux cas de figure (8) : d'une part le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), défini par un poids fœtal estimé ou un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile ; d'autre part le retard de croissance intra-utérin, correspondant à un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique (arrêt ou inflexion de la courbe de croissance, anomalies doppler). Les recommandations américaines regroupent quant à elles les notions de RCIU et de PAG sous le terme de « foetal growth restriction » (FGR) et réservent le terme de « small for gestational age » (SGA) aux nouveau-nés dont le poids de naissance est inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile (9).

La survenue d'un RCIU justifie une surveillance clinique et échographique rapprochée, afin de limiter le risque de complications néonatales (10). De même, l'organisation de la naissance d'un fœtus porteur d'un RCIU implique une temporalité et des mesures particulières. Avant 36SA, les risques liés à la prématurité induite doivent être mis en balance avec ceux de la poursuite de l'exposition du fœtus à un environnement intra-utérin défavorable. Le choix du terme le plus approprié est alors

un élément clé de la prise en charge obstétricale. Lorsqu'une décision de naissance prématurée est prise, les conditions obstétricales souvent défavorables et la relative urgence en rapport avec la naissance d'un fœtus à l'état hémodynamique altéré, font que la césarienne est la voie la plus souvent envisagée (11). Après 36SA, les conditions obstétricales plus favorables et une prématurité moindre font que l'accouchement par voie vaginale devient envisageable pour la plupart des équipes (12). Cependant, il n'existe aucune recommandation sur le type de déclenchement à privilégier dans ce contexte car aucun n'a fait la preuve de sa supériorité (13).

Ainsi, l'objectif principal de notre étude était de déterminer, quelle méthode de déclenchement (mécanique ou hormonale) serait la plus adaptée, après 36 SA, pour induire un accouchement par voie basse dans un contexte de retard de croissance intra-utérin.

## **Matériel et méthode**

Il s'agit d'une étude rétrospective, bicentrique, menée au centre hospitalo-universitaire de Lille à la maternité Jeanne de Flandre et à la maternité Port-Royal de l'assistance publique – hôpitaux de Paris entre janvier 2013 et décembre 2019. La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ainsi que le Comité d'Éthique de la Recherche en Obstétrique et en Gynécologique ont approuvé cette étude (CEROG 2021-OBST-0903).

### **1- Objectifs**

L'objectif de cette étude était de déterminer quelle méthode de déclenchement, entre le ballon de dilatation cervicale et les prostaglandines, était la plus efficace dans un

contexte de RCIU/PAG. Le critère de jugement principal était l'accouchement par voie basse, celui-ci définissant le succès du déclenchement, en opposition à l'accouchement par césarienne.

## 2- Critères d'inclusion et d'exclusion

Toutes les patientes ayant été déclenchées à partir de 36SA pour une suspicion de RCIU et/ou PAG avec un poids fœtal estimé inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile des courbes personnalisées (GARDOSI ou EPOPE) et dont le nouveau-né avait un poids de naissance < 10<sup>ème</sup> percentile (courbes AUDIPOG), entre janvier 2013 et décembre 2019 pour la cohorte lilloise, et entre janvier 2015 et décembre 2019 pour la cohorte parisienne, ont été incluses dans l'étude. Concernant la cohorte lilloise, seules les patientes ayant été déclenchées par un ballon de dilatation cervicale en première ligne ont été sélectionnées.

Dans notre étude nous n'avons pas fait de distinction entre les RCIU et les PAG. Nous utiliserons donc le terme de RCIU pour désigner les RCIU et PAG dans la suite du manuscrit. Un RCIU était suspecté quand le poids fœtal estimé selon la formule d'Hadlock (14) était inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, une fois celui-ci reporté sur une courbe personnalisée de type GARDOSI ou EPOPE (15).

Les patientes avec un antécédent de cicatrice utérine, les fœtus atteints d'un syndrome polymalformatif, les grossesses multiples et les présentations non céphaliques étaient exclus de notre étude.

### 3- Protocole de déclenchement des RCIU :

Les protocoles de suivi et de déclenchement dans nos deux centres étaient identiques et suivaient les recommandations du CNGOF (8).

Le suivi des fœtus RCIU était adapté en fonction de la sévérité du retard de croissance. Celui-ci se basait sur le monitoring fœtal et la mesure des dopplers fœtaux. L'estimation du poids fœtal était réalisée toutes les 2-3 semaines. Les anomalies des dopplers fœtaux étaient définies par un index de résistance ombilical  $> 95^{\text{ème}}$  percentile et/ou un index de résistance cérébrale  $< 5^{\text{ème}}$  percentile. Une inversion cérébro-placentaire (IRCP), était définie par un ratio  $< 1$ . Un oligoamnios était défini par une grande citerne  $< 2\text{cm}$ .

En l'absence d'anomalie doppler, d'oligoamnios et de cassure de courbe de croissance, la grossesse était poursuivie jusqu'au terme. Un déclenchement pouvait être décidé plus tôt en cas d'anomalie d'un ou plusieurs de ces critères.

Le déclenchement était, dans nos deux centres, initié en hospitalisation. L'évaluation cervicale était calculée par le score de Bishop (Annexe 1). Quand ce score était  $\geq 6$  une direction du travail en salle de naissance était possible.

Dans la cohorte lilloise, en cas de Bishop  $< 6$ , les méthodes mécaniques (ballon de COOK® ou sonde de Foley) étaient privilégiées en première ligne pour une durée allant de 12 à 24 heures. Les prostaglandines, à savoir dinoprostone 10mg (PROPESS®) ou prostaglandine E2 en gel de 1mg ou 2mg (PROSTINE®), pouvaient être utilisées en seconde ligne. Une 3<sup>ème</sup> ligne de déclenchement était possible, par une prostaglandine différente de celle utilisée en 2<sup>ème</sup> ligne. Si la patiente n'était toujours pas en travail après deux ou trois lignes de maturation

cervicale, un passage en salle de naissance pour poursuite du déclenchement par ocytocine et rupture artificielle des membranes était proposé en dernière ligne.

Dans la cohorte parisienne, en cas de Bishop < 6, une maturation cervicale par prostaglandine E2 en gel de 2mg (*PROSTINE®*) était initié en première ligne. Un second gel pouvait être administré 4h après si la patiente n'était pas en travail. Si la patiente n'était toujours pas en travail 4h après l'administration du second gel, le déclenchement était poursuivi par ocytocine et rupture artificielle des membranes.

Dans nos deux centres, à partir de 2016, l'ocytocine en salle de naissance était administrée en accord avec les dernières recommandations (16).

Le déclenchement pouvait être interrompu précocement si la patiente ne souhaitait plus poursuivre le déclenchement ou si le fœtus présentait des anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF). En fonction de leur sévérité, les équipes médicales décidaient d'un passage en salle de naissance ou d'une indication de césarienne.

Un échec de déclenchement était défini par une absence de modification cervicale après plus de 6 heures en salle de naissance avec une bonne dynamique utérine, après rupture des membranes et sous ocytocine.

#### 4- Données collectées

Les variables recueillies étaient :

- **Caractéristiques maternelles** : l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC) pré gestationnel, les facteurs de risques cardio-vasculaires (hypertension artérielle (HTA), diabète, tabac).
- **Caractéristiques de la grossesse** : diabète gestationnel, pré-éclampsie.

- **Caractéristiques du RCIU** : données échographiques du dernier examen avant déclenchement (PFE en grammes et percentile correspondant, quantité de liquide amniotique, dopplers fœtaux).
- **Caractéristiques de déclenchement** : le score de Bishop à l'admission, les techniques de déclenchement et le nombre de lignes, l'administration d'ocytocine.
- **Caractéristiques de l'accouchement** : le mode d'accouchement : voie basse ou césarienne, la durée totale du travail, le délai entre la rupture de la poche des eaux et la naissance.
- **Caractéristiques néonatales** : poids de naissance, pH artériel à la naissance, score d'Apgar à 5 minutes, admission en unité de soins intensifs néonataux (USIN).

## 5- Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les caractéristiques des patients ont été décrites selon les deux groupes étudiés (ballon vs. prostaglandines) et l'ampleur des différences entre les groupes a été évaluée en calculant la différence standardisée absolue. Une différence standardisée absolue >10% a été interprétée comme une différence non négligeable (17).

Les analyses ont été réalisées en utilisant la méthode de la pondération par l'inverse de probabilité d'être traité par prostaglandines vs. par ballon, quantifiée par le score de propension (cohorte Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)). Le score de propension a été estimé par un modèle de régression logistique multivariée, avec le groupe comme variable dépendante et tous les facteurs de confusion prédéfinis (âge, IMC, parité, score de Bishop, terme, présence d'une anomalie doppler et indication de déclenchement) comme covariables. Pour évaluer le biais de réduction par la méthode de pondération par le score de propension, les différences standardisées absolues ont été calculées dans la cohorte IPTW.

Dans la cohorte non ajustée, les critères d'évaluation ont été comparés entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle de régression logistique pour les critères binaires et à l'aide d'un modèle d'analyse de la variance (ANOVA) pour les critères quantitatifs (après application d'une transformation log pour la dose d'ocytocine et le délai de rupture). Dans la cohorte IPTW, les critères d'évaluations ont été comparés entre les 2 groupes à l'aide des mêmes modèles pondérés par les poids. La magnitude des différences a été évaluée par le calcul des tailles d'effets (odds ratios (OR) pour les critères binaires et différences moyennes pour les critères quantitatifs) et leurs intervalles de confiance à 95%.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

## **Résultats**

Pendant la durée de l'étude, il y a eu 63 860 accouchements : 26 141 à l'hôpital Port-Royal, 37 719 à l'hôpital Jeanne de Flandre, dont 15 901 (24.9%) déclenchements (6

596 à l'hôpital Port-Royal, 9 305 à l'hôpital Jeanne de Flandre). Parmi ces patientes, 961 étaient éligibles, c'est-à-dire déclenchées après 36 SA pour un RCIU et avec un nouveau-né ayant un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile. Après application de nos critères d'exclusion, 387 patientes ont finalement été incluses : 142 patientes dans le groupe prostaglandine, cet effectif correspond à la cohorte parisienne ; 245 patientes dans le groupe ballon, cet effectif correspond à la cohorte lilloise. (Figure 1)

### 1- Caractéristiques de la population et du déclenchement (Tableau 1)

Notre population était constituée de 64% de nullipares. L'IMC moyen était de  $23.6 \pm 5.4$ . Une HTA préexistante ou gravidique était retrouvée chez 3.6% (n=14/387) des patientes. 5.7% (n=22/387) des patientes ont présenté une pré-éclampsie.

Après pondération, il persistait une différence significative entre les deux groupes sur l'âge maternel, la cohorte parisienne étant plus âgée (moyenne  $33.0 \pm 5.9$ ) que la cohorte lilloise ( $29.6 \pm 6.2$ ) avec une différence standardisée après pondération (DSP) égale à 12.3%. Il existait également une différence significative concernant le tabagisme avec 32.2% de patientes fumeuses dans le groupe « prostaglandine » versus 12.2% dans le groupe « ballon » (DSP= 47%). Les deux groupes ne présentaient pas de différence significative sur les autres caractéristiques maternelles.

Concernant les caractéristiques du RCIU, la proportion de PFE <3<sup>ème</sup> percentile était plus importante dans le groupe déclenchement par ballon (n=179/237 (75.5%)) que dans le groupe déclenchement par prostaglandines (n=93/142 (65.5%)), et ce de

façon statistiquement significative (DSP=75.0%). En revanche, il n'existait pas de différence significative sur le poids de naissance (DSP=5.8%).

Les anomalies doppler lors du suivi étaient plus fréquentes dans le groupe « prostaglandine » (n= 49/142 (34.5%)) que dans le groupe « ballon » (n= 24/245 (9.8%)), sans que cette différence ne soit significative après pondération (DSP=9.5%).

Concernant les caractéristiques du déclenchement, le terme d'accouchement médian était de 38 SA (37 ; 39) et le Bishop initial médian de 3 (2 ; 4). Ces derniers ne différaient pas de façon significative entre les deux groupes. En revanche, les indications de déclenchement étaient statistiquement différentes entre les deux groupes (DSP=30.2%). On observait plus de déclenchements pour cassure/stagnation de la courbe de croissance dans le groupe « ballon » que dans le groupe « prostaglandine » (respectivement n=176/245 (71.8%) contre n=83/142 (58.5%)). A l'inverse, dans le groupe « prostaglandine », on notait plus de déclenchements pour anomalies doppler (n=21/142 (14.8%) vs. n=17/245 (6.9%)), pour oligoamnios (n= 9/142 (6.3%) vs. n=3/245 (1.2%)) ou pour terme (n=15/142 (10.6%) vs. n=12/245 (4.9%)).

Le recours à une deuxième ligne de déclenchement par prostaglandines ne différait pas significativement entre les deux groupes (n= 47/142 (33.1%) dans le groupe « prostaglandine » vs. n=78/245 (31.8%) dans le groupe « ballon » ; DSP=7.9%).

## 2- Issue périnatale (Tableau 2)

Concernant notre critère de jugement principal, on retrouvait plus d'accouchements par voie basse dans le groupe « ballon ». Cette différence était significative avec 78.4% (n= 192/245) d'accouchements par voie basse dans le groupe « ballon » contre 61.3% (n= 87/142) dans le groupe « prostaglandine » avant (OR = 2.29 [1.45 ; 3.61]) et après pondération (OR = 2.21 [1.59 ; 3.06]).

Parmi les patientes ayant accouché par césarienne (n=108), on retrouvait plus de césariennes réalisées pour anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF) dans le groupe « prostaglandine » : cette indication concernait 89.1% des patientes de ce groupe (n=49/55) contre 41.5% dans le groupe « ballon » (n=22/53) (OR= 0.09 [0.03 ; 0.24]). En revanche, le risque de césarienne pour dystocie cervicale était plus important dans le groupe « ballon » (n= 31/53 (58.5%) vs. n=6/55 (10.9%) ; OR = 11.51 [4.19 ; 31.55]).

Lors du travail, le recours à l'ocytocine était plus important dans le groupe « ballon » que dans le groupe « prostaglandine » (n=139/245 (58.4%) vs. n=77/142 (54.2%) ; OR= 1.86 [1.39 ; 2.50]). Le délai entre la rupture de la poche des eaux et la naissance était plus long dans le groupe « ballon » (318.5 min  $\pm$  380.3 versus 264.5 min  $\pm$  374.2) avant (DM= 0.59 [0.23 ; 0.94], p<0.05) et après pondération (Différence de moyenne après pondération (DMP) = 0.41 [0.09 ; 0.74], p<0.05).

Concernant l'état néo-natal, on ne retrouvait pas de différence significative sur l'Apgar à la naissance, avec 96.6% de score d'Apgar supérieur à 7. Le pH à la naissance était plus bas dans le groupe « ballon » (7.22  $\pm$  0.08 contre 7.25  $\pm$  0.08,

DMP = - 0.01 [-0.04 ; -0.01],  $p < 0,05$ ). Le nombre de pH inférieur à 7 était de 1.4% dans le groupe « prostaglandine » (2 nouveau-nés) et de 1.6% dans le groupe « ballon » (4 nouveau-nés). Enfin, il existait plus de transfert en USIN dans le groupe « prostaglandine » (22.7% contre 3.3% ; OR= 0.18 [0.09 ; 0.36]). Aucun décès néonatal n'était rapporté.

## Discussion

### 1- Résultats principaux

Dans notre étude sur le déclenchement des RCIU après 36 SA, la méthode mécanique par ballon était associée à une probabilité plus importante d'accoucher par voie basse en comparaison au déclenchement par prostaglandines en première ligne (78.4% vs 61.3% ; OR = 2.21 [1.59 ; 3.06]). Les césariennes pour ARCF étaient significativement moins fréquentes dans le groupe « ballon » que dans le groupe « prostaglandine », groupe dans lequel elles représentaient la principale indication. Concernant la morbidité néonatale, le pH artériel était plus bas à la naissance dans le groupe « ballon », mais sans différence entre les deux groupes sur l'Apgar à la naissance.

### 2- Interprétation

Récemment, Di Mascio *et al.* retrouvaient également une supériorité du déclenchement mécanique par rapport aux prostaglandines vaginales (respectivement 17.2% de césariennes vs. 25.6%;  $p=0.027$ ) dans une population de

571 RCIU (18). De façon similaire, dans une étude publiée en 2020, la méthode mécanique par sonde de Foley dans le déclenchement du RCIU conduisait à moins de césariennes que l'utilisation du PROPESS ® (38.2% vs. 60.8% ;  $p < 0.001$ ) (19). De plus, l'analyse multivariée retrouvait que l'utilisation d'une sonde de Foley était le seul facteur pronostic modifiable en faveur d'un succès d'un accouchement par voie basse chez ces fœtus RCIU.

La principale indication de césarienne dans notre groupe « prostaglandine » était la survenue d'ARCF (89.1% des patientes césarisées). Cette proportion de césariennes pour ARCF était significativement plus importante que dans le groupe « ballon ».

Les contractions utérines (CU) entraînent une hypoxémie transitoire. En effet, d'une part elles compriment les vaisseaux maternels du myomètre, diminuant ainsi la perfusion placentaire ; d'autre part elles peuvent comprimer le cordon ombilical et ainsi interférer avec la circulation fœtale (20,21). Chez les fœtus RCIU, cette hypoxémie transitoire serait moins bien tolérée car survenant dans un contexte d'hypoxie fœtale chronique et se traduirait par la survenue plus fréquente d'ARCF que chez les fœtus eutrophes (22–24).

Or, l'administration exogène de prostaglandines, en plus de contribuer à la maturation du col de l'utérus, stimule également le myomètre (25). Ces CU sont initialement inefficaces, mais pourraient être à l'origine d'une aggravation progressive de l'hypoxie fœtale chronique de ces fœtus RCIU, préalablement au début du travail. Cela expliquerait l'altération plus rapide et plus importante de leur rythme cardiaque une fois que le travail commence (24,26).

A contrario, il a été observé que la mise en place d'un ballon intra-cervical peut stimuler la production locale de prostaglandines endogènes, initiant des modifications cervicales mais sans associer de contractions utérines excessives (27). Par ailleurs, les prostaglandines sont également à l'origine d'un risque majoré d'hypercinésie en comparaison aux méthodes mécaniques. Dans une étude comparant 148 RCIU, Villalain *et al.* retrouvaient ainsi une proportion plus importante d'hypercinésie avec ARCF dans le groupe « prostaglandine » que dans le groupe « ballon » (16.9% vs 4.2%, Risque relatif (RR) =0.3 (0.1- 0.8)) (26). On retrouvait des résultats similaires dans l'étude de Fox *et al.* (RR=2.8 (1.4 - 5.8)) (28). De ce fait, le nombre plus important de césariennes pour ARCF chez les patientes déclenchées par prostaglandines pourrait aussi être la conséquence de la survenue plus fréquente d'hypercinésie induite par cette classe thérapeutique.

Les principaux inconvénients du déclenchement par méthode mécanique rapportés dans la littérature sont une durée de déclenchement allongée et un recours plus fréquent à l'ocytocine (29).

Nous n'avons pas recueilli la proportion de patientes ayant accouché dans les 24 heures comme cela est fait habituellement dans la littérature pour comparer les durées de déclenchement. Dans notre étude, il existait une différence significative entre les deux groupes concernant la durée entre la rupture de la poche des eaux et la naissance, en défaveur du groupe « ballon ». Cependant, on ne retrouvait pas de différence significative sur le temps passé en salle de naissance.

En revanche, le recours à l'ocytocine était effectivement plus fréquent dans le groupe « ballon », ce qui pourrait exposer les patientes de ce groupe à un risque plus important d'hémorragie du post-partum (HPP). Nous ne disposions pas du nombre

d'HPP dans le groupe « prostaglandine », nous n'avons donc pas pu comparer les deux cohortes. Cependant, seules 13 patientes (5.3%) dans le groupe « ballon » ont présenté une HPP, soit un risque de survenue identique à celui de la population générale (30). Si l'utilisation d'ocytocine en lien avec la méthode mécanique était plus fréquente, celle-ci ne semblait donc pas associée à un sur-risque d'HPP.

Le taux d'admission en USIN était significativement plus élevé dans le groupe « prostaglandine ». Ce résultat doit être interprété avec prudence car les protocoles diffèrent entre l'hôpital Port-Royal et l'hôpital Jeanne de Flandre concernant le lieu de surveillance des nouveau-nés.

Il semble donc préférable de se fier aux paramètres néonataux objectifs comme l'Apgar ou le pH artériel au cordon pour mieux évaluer les complications néo-natales. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les scores d'Apgar inférieur à 7. Concernant le pH à la naissance, celui-ci était inférieur dans le groupe « ballon ». Cependant, le retentissement clinique d'une si faible différence de moyenne (DM= - 0.01 [-0.04 ; -0.01],  $p < 0.05$ ) semble limité. De plus, la proportion de pH<7 semblait similaire (1.6% dans le groupe « ballon » vs. 1.4% dans le groupe « prostaglandine »), bien qu'il n'y ait pas eu de test statistique réalisé du fait d'un effectif trop faible. Il est aussi intéressant de souligner que ces taux étaient comparables au taux habituellement retrouvé dans la population générale (31,32). On peut donc retenir que dans notre population de foetus fragiles, l'état néonatal était rassurant, et ce quelle que soit la méthode de déclenchement utilisée.

### 3- Points forts et limites de l'étude

La principale force de notre étude réside dans le recrutement de patientes appartenant à deux centres de références. Le caractère bi-centrique et la longue période de recueil nous ont permis d'inclure un nombre important de patientes.

De plus, en choisissant d'inclure uniquement les patientes dont le col était défavorable et les nouveau-nés dont le poids de naissance était inférieur au 10<sup>ième</sup> percentile, nous avons sélectionné une population plus à risque que dans les autres essais.

D'autre part, nous avons pris le parti de ne pas exclure les patientes ayant nécessité une seconde ligne de déclenchement, afin de se rapprocher le plus possible de la pratique quotidienne. Dans le groupe « ballon », nous avons donc inclus les patientes ayant nécessité le recours aux prostaglandines en seconde intention. Enfin, nous nous sommes efforcés de confirmer nos résultats en utilisant un modèle de régression logistique multivariée, afin de s'affranchir le plus possible des éventuels biais inhérents à ce type d'étude.

Dans notre étude, les deux groupes n'étaient pas comparables sur certains critères avant déclenchement.

Ainsi, il existait une différence significative entre les deux groupes sur le percentile du PFE. Cependant, la proportion de fœtus estimés inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile était plus importante dans le groupe « ballon » (75.5%) que dans le groupe « prostaglandine » (65.5%). Or il a été démontré que ces fœtus estimés inférieurs au 3<sup>ème</sup> percentile sont plus fragiles et donc plus à risque de naître par césarienne (33). De façon intéressante, ceci n'a pas été constaté dans notre étude, avec plus

d'accouchements par voie basse dans le groupe « ballon », alors même que la proportion de RCIU sévères y était donc plus importante.

D'autre part, le motif de déclenchement n'était pas le même dans les deux groupes. Les déclenchements pour anomalies doppler étaient plus fréquents dans le groupe « prostaglandine » (14.8% vs. 6.9%). Il est donc possible que les fœtus de ce groupe étaient plus fragiles avant que le déclenchement ne soit initié. En effet, un doppler anormal avant le déclenchement chez un fœtus présentant un RCIU est un facteur de risque de césarienne (34,35)..

Enfin, nous avons associé à chaque centre une méthode de déclenchement différente : par ballon à Jeanne de Flandre, par prostaglandines à Port-Royal. Nous nous étions assurés que les protocoles de surveillance et d'indication de déclenchement des RCIU étaient identiques. Toutefois, il est possible que certaines des différences observées entre les deux techniques soient liées à des hétérogénéités de pratique entre les deux centres.

## **Conclusion**

Dans notre étude, nous avons montré que le déclenchement par ballon des patientes dont la grossesse est compliquée d'un RCIU était associé à une probabilité plus importante d'accouchements par voie basse par rapport au déclenchement par prostaglandines vaginales en première ligne. Ainsi cette méthode mécanique pourrait être celle à privilégier en première intention en présence d'un RCIU après 36 SA.

Récemment, plusieurs études ont déjà montré que les prostaglandines *per os* (ANGUSTA ®) pourraient avoir un meilleur profil de tolérance que les

prostaglandines vaginales (36,37). Cette alternative n'a été mise en place dans nos services qu'en 2019, et n'a donc pas été analysée dans notre étude. A l'avenir, il serait intéressant de comparer le déclenchement par ballon aux prostaglandines *per os*.

## Bibliographie

1. Gaudineau A. Prévalence, facteurs de risque et morbi-mortalité materno-fœtale des troubles de la croissance fœtale. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2013;42(8):895-910.
2. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 16 avr 2011;377(9774):1331-40.
3. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 22 avr 1999;340(16):1234-8.
4. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* mai 2013;208(5):376.e1-7.
5. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2009;33(1):44-50.
6. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review: Neurodevelopmental delay in small babies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* sept 2012;40(3):267-75.
7. Colella M, Frérot A, Novais ARB, Baud O. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Curr Pediatr Rev.* 21 déc 2018;14(4):212-8.

8. Masson E. Retard de croissance intra-utérin : recommandations pour la pratique clinique – Texte court [Internet]. EM-Consulte.
9. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* févr 2019;133(2):e97-109.
10. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, Post JAM van der, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.* 21 déc 2010;341:c7087.
11. Perrotin F, Simon EG, Potin J, Laffon M. Modalités de naissance du fœtus porteur d'un RCIU. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 déc 2013;42(8):975-84.
12. Pinton A, Lemaire Tomzack C, Merckelbagh H, Goffinet F. Induction of labour with unfavourable local conditions for suspected fetal growth restriction after 36 weeks of gestation: Factors associated with the risk of caesarean. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* sept 2021;50(7):101996.
13. Familiari A, Khalil A, Rizzo G, Odibo A, Vergani P, Buca D, et al. Adverse intrapartum outcome in pregnancies complicated by small for gestational age and late fetal growth restriction undergoing induction of labor with Dinoprostone, Misoprostol or mechanical methods: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* sept 2020;252:455-67.
14. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1 févr 1985;151(3):333-7.
15. Ego A, Prunet C, Lebreton E, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, et al. [Customized and non-customized French intrauterine growth curves. I - Methodology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* févr 2016;45(2):155-64.
16. Dupont C, Carayol M, Le Ray C, Barasinski C, Beranger R, Burguet A, et al.

Recommandations pour l'administration d'oxytocine au cours du travail spontané.

Texte court des recommandations. Rev Sage-Femme. févr 2017;16(1):111-8.

17. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. Stat Med. 10 nov 2009;28(25):3083-107.

18. Di Mascio D, Villalain C, Rizzo G, Morales-Rosello J, Sileo FG, Maruotti GM, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnancies complicated by late fetal growth restriction undergoing induction of labor with dinoprostone compared with cervical balloon: A retrospective, international study. Acta Obstet Gynecol Scand. juill 2021;100(7):1313-21.

19. Villalain C, Quezada MS, Gómez-Arriaga P, Simón E, Gómez-Montes E, Galindo A, et al. Prognostic Factors of Successful Cervical Ripening and Labor Induction in Late-Onset Fetal Growth Restriction. Fetal Diagn Ther. 2020;47(7):536-44.

20. Berveiller P, Garabedian C, Maisonneuve E. Différents types d'hypoxie ante- et per-partum. In: Analyse Pratique du RCF : Rythme Cardiaque Foetal [Internet]. Elsevier; 2020. p. 7-9.

21. Ayres-de-Campos D, Arulkumaran S, FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. Int J Gynecol Obstet. oct 2015;131(1):5-8.

22. Houfflin-Debarge V, Closset E, Deruelle P. Surveillance du travail dans les situations à risque. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 févr 2008;37(1, Supplement):S81-92.

23. Nieto A, Matorras R, Serra M, Valenzuela P. Fluctuation of cardiotocographic

tracings during labor in fetal growth retardation. Zentralbl Gynakol.

1996;118(12):655-8.

24. Parisi S, Monzeglio C, Attini R, Biolcati M, Masturzo B, Mensa M, et al.

Evidence of lower oxygen reserves during labour in the growth restricted human foetus: a retrospective study. BMC Pregnancy Childbirth. 1 juill 2017;17(1):209.

25. Yount SM, Lassiter N. The Pharmacology of Prostaglandins for Induction of Labor. J Midwifery Womens Health. mars 2013;58(2):133-44.

26. Villalain C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez Arriaga P, Simón E, Gómez-Montes E, et al. Labor Induction in Late-Onset Fetal Growth Restriction: Foley Balloon versus Vaginal Dinoprostone. Fetal Diagn Ther. 2019;46(1):67-74.

27. Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, Mol BWJ, Irion O, Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2012 ;(3).

28. Fox NS, Saltzman DH, Roman AS, Klauser CK, Moshier E, Rebarber A. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. BJOG Int J Obstet Gynaecol. mai 2011;118(6):647-54.

29. Vaknin Z, Kurzweil Y, Sherman D. Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. nov 2010;203(5):418-29.

30. Subtil D, Sommé A, Ardiet E, Depret-Mosser S. [Postpartum hemorrhage: frequency, consequences in terms of health status, and risk factors before delivery]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). déc 2004;33(8 Suppl):4S9-16.

31. B. CARBONNE. Le pH au cordon reste-t-il le gold standard pour l'évaluation du nouveau-né ? J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept 2005;34(5):513.

32. Wayenberg J, Vermeylen D, Damis E. Définition de l'asphyxie à la naissance

et incidence des complications neurologiques et systémiques chez le nouveau-né à terme. Arch Pédiatrie. 1 oct 1998;5(10):1065-71.

33. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):86-98.

34. Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsál K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. juin 2001;17(6):466-76.

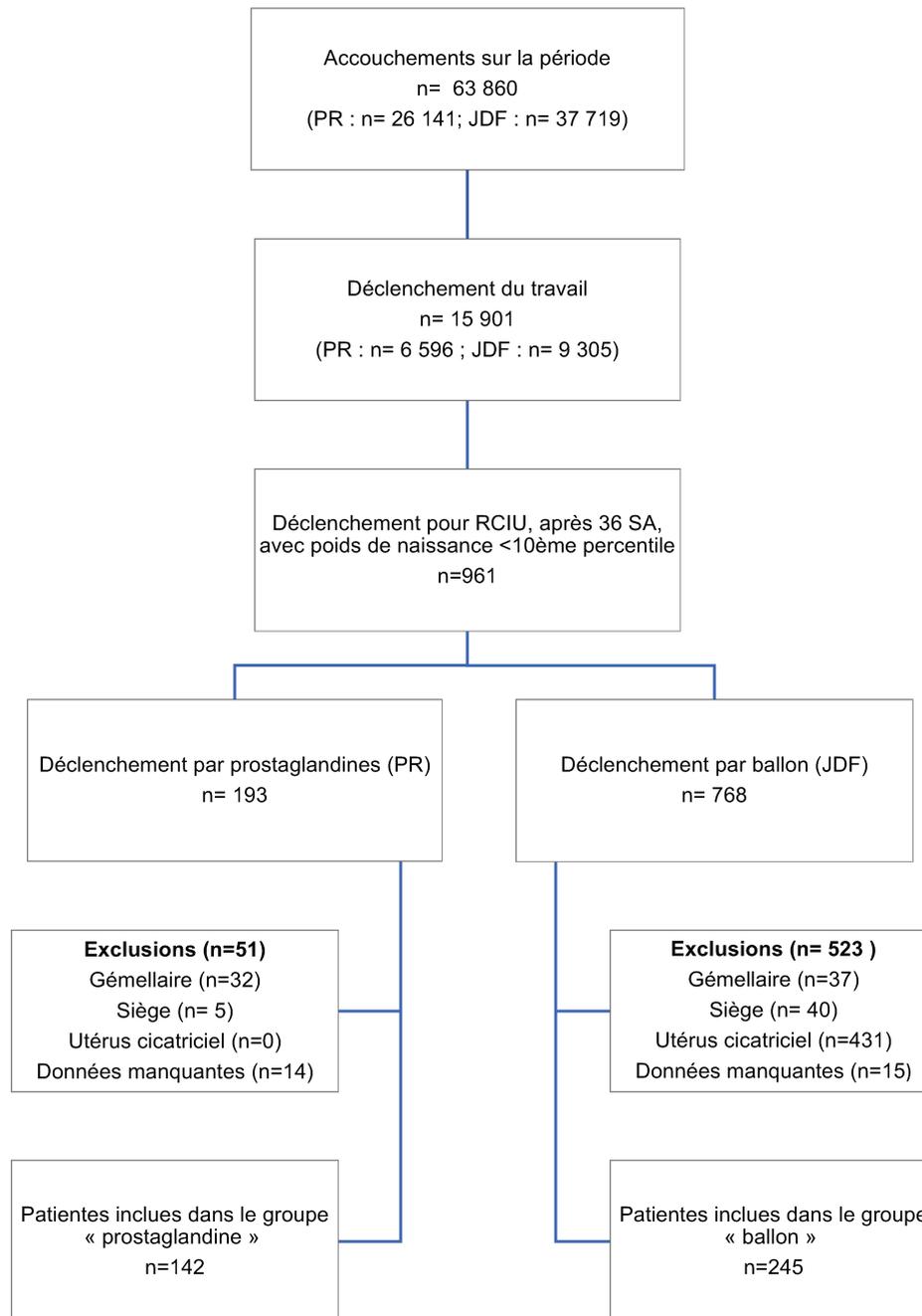
35. Garcia-Simon R, Figueras F, Savchev S, Fabre E, Gratacos E, Oros D. Cervical condition and fetal cerebral Doppler as determinants of adverse perinatal outcome after labor induction for late-onset small-for-gestational-age fetuses: Determinants for late-IUGR induction. Ultrasound Obstet Gynecol. déc 2015;46(6):713-7.

36. Bagory H, De Broucker C, Tourneux P, Balcaen T, Gondry J, Foulon A, et al. [Efficacy and safety of oral misoprostol 25µg vs. vaginal dinoprostone in induction of labor at term]. Gynecol Obstet Fertil Senol. mars 2022;50(3):229-35.

37. Dällenbach P, Boulvain M, Viardot C, Irion O. Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: A randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 1 janv 2003;188(1):162-7.

# Figures et Tableaux

Figure 1: Flow chart



Abréviations : PR : Hôpital Port-Royal ; JDF : Hôpital Jeanne de Flandre ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SA : semaine d'aménorrhée

**Tableau 1: Comparaison des caractéristiques initiales entre les deux groupes**

	Groupe "prostaglandine" n= 142	Groupe "ballon" n=245	Différence standardisée absolue (%)	Différence standardisée absolue après pondération (%)
<b>Caractéristiques générales</b>				
- Age*, moyenne ± DS	33.0 ± 5.9	29.6 ± 6.2	55.5	12.3
- BMI**, moyenne ± DS	22.2 ± 3.7	24.4 ± 6.1	43.4	8.2
- Nulliparité	106/142 (74.6)	141/244 (57.8)	36	3.4
- Tabagisme	17/139 (12.2)	79/245 (32.2)	49.6	47
- Diabète	11 (7.7)	26 (10.6)	9.9	16
- HTA	5 (3.5)	9 (3.7)	0.8	0.6
- Pré-éclampsie	10 (7.0)	12 (4.9)	9.1	0.4
<b>Caractéristiques du RCIU</b>				
- percentile selon courbe personnalisée			70.4	75
o <3ème	93/142 (65.5)	179/237 (75.5)		
o 3ème-10ème	47/142 (33.1)	50/237 (21.1)		
o >10ème	2/142 (1.4)	8/237 (3.4)		
- anomalies doppler	49 (34.5)	24 (9.8)	62.3	9.5
o Doppler ombilical augmenté	14 (9.9)	5 (2.1)	NA	NA
o IRCP/DN	35 (24.7)	19 (7.8)	NA	NA
- oligoamnios	33 (23.2)	46 (18.9)	10.8	2.5
<b>Caractéristiques du déclenchement</b>				
- Terme (en SA), médiane (IIQ)	38 (37 ; 39)	38 (37 ; 39)	37.3	2.8
- Bishop initial, médiane (IIQ)	3 (2 ; 4)	2 (2 ; 4)	6.3	3.4
- Indication du déclenchement			51.9	30.2
o Terme	15 (10.6)	12 (4.9)		
o ARCF	7 (4.9)	27 (11.0)		
o Cassure / Stagnation courbe de croissance	83 (58.5)	176 (71.8)		
o Anomalies dopplers	21 (14.8)	17 (6.9)		
o Oligoamnios	9 (6.3)	3 (1.2)		
o Pré-éclampsie	7 (4.9)	10 (4.1)		
- Anesthésie loco-régionale	139/142 (97.9)	219/238 (92.0)	27.1	15.5
- Deuxième ligne de déclenchement par prostaglandine	47 (33.1)	78 (31.84)	1.8	7.9
<b>Caractéristiques néonatales</b>				
- Poids de naissance, moyenne ± DS	2375 ± 336	2483 ± 331	32.2	5.8

Les valeurs sont exprimées en nombre/nombre total (%) sauf mention contraire

Différence significative entre les deux groupes si différence standardisée absolue > 10%

\* Sur 386 patientes (142 vs. 244)

\*\* Sur 382 patientes (137 vs. 245)

Abbreviations : DS = déviation standard, IIQ = intervalle interquartile, IMC = indice de masse corporelle, HTA: Hypertension artérielle,

RCIU = retard de croissance intra-utérin, IRCP = inversion du rapport cérébro-placentaire, DN= diastole nulle, SA= semaine d'amnéorrhée,

ARCF= Anomalie du rythme cardiaque fœtal

**Tableau 2: Comparaison entre le groupe « prostaglandine » et le groupe « ballon » concernant la voie d'accouchement, le déroulement du travail et les données néo-natales**

	Groupe "prostaglandine" n= 142 (%)	Groupe "ballon" n=245 (%)	Taille d'effet [IC 95%]	p value	Taille d'effet après pondération [IC 95%]	p value (après pondération)
<b>Voie d'accouchement:</b>						
Accouchement par voie basse	87 (61.3)	192 (78.4)	OR = 2.29 [1.45 ; 3.61]	<b>0.0004</b>	OR = 2.21 [1.59 ; 3.06]	<b>&lt;.0001</b>
Accouchement par césarienne	55 (38.5)	53 (21.6)	OR= 0.44 [0.27 ; 0.69]	0.0004	OR= 0.45 [0.33 ; 0.63]	<b>&lt;.0001</b>
- Césarienne pour ARCF	49/55 (89.1)	22/53 (41.5)	OR= 0.09 [0.03 ; 0.24]	NA	NA	NA
- Césarienne pour dystocie	6/55 (10.9)	31/53 (58.5)	OR = 11.51 [4.19 ; 31.55]	NA	NA	NA
<b>Déroulement du travail:</b>						
Utilisation d'ocytocine	77 (54.2)	139 (58.4)	OR= 1.19 [0.78 ; 1.80]	0.4265	OR= 1.86 [1.39 ; 2.50]	<b>&lt;.0001</b>
Durée du travail (en heures)	5.6 ± 3.4	5.5 ± 3.2	DM= -0.11 [-0.79 ; 0.55]	0.76	DM= 0.14 [-0.54 ; 0.81]	0.69
Délai rupture / naissance (en min)	264.5 ± 374.2	318.5 ± 380.3	DM= 0.59 [0.23 ; 0.94]*	<b>&lt;0.05*</b>	DM= 0.41 [0.09 ; 0.74]*	<b>&lt;0.05*</b>
<b>Données néo-natales:</b>						
Apgar inférieur à 7	7 (4.9)	6 (2.4)	OR= 0.48 [0.16 ; 1.47]	0.2005	OR= 0.49 [0.21 ; 1.17]	0.1073
pH à la naissance **	7.25 ± 0.08	7.22 ± 0.08	DM= -0.03 [-0.05 ; -0.01]	<b>&lt;0.05</b>	DM= - 0.01 [-0.04 ; -0.01]	<b>&lt;0.05</b>
pH <7 à la naissance	2/140 (1.4)	4/245 (1.6)	NA	NA	NA	NA
Transfert en USIN	32 (22.7)	8 (3.3)	OR= 0.12 [0.05 ; 0.26]	<b>&lt;.0001</b>	OR= 0.18 [0.09 ; 0.36]	<b>&lt;.0001</b>

Les valeurs sont exprimées en nombre/nombre total (%), sauf indication contraire. Les tailles d'effets sont exprimées pour le groupe 2 par rapport au groupe 1.

p significatif si <0,05.

\* calculé sur les données log-transformées

\*\*Sur 385 patientes (140 vs 245)

Abbreviations : DM = différence moyenne ; IC = intervalle de confiance ; OR = odds ratio ; ARCF = anomalie du rythme cardiaque fœtal ; USIN = unité de soin intensif néo-natal

## Annexe

### Score de Bishop (Annexe 1)

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Position du col	Postérieur	Intermédiaire	Antérieur	
Effacement du col	0-30%	40-50%	60-70%	>80%
Consistance du col	Ferme	Moyenne	Souple	
Dilatation cervicale	0	1-2cm	3-4cm	$\geq 5$
Hauteur du mobile foetale	Mobile	Amorcée	Fixée	Engagée

**AUTEURE : Demeyère Mathilde**

**Date de soutenance : 15/09/2022**

**Titre de la thèse : Déclenchement en cas de retard de croissance intra utérin après 36 semaines d'aménorrhée : étude rétrospective bicentrique comparant l'usage des prostaglandines versus les méthodes de dilatation cervicale mécaniques**

**Thèse - Médecine - Lille 2022**

**Cadre de classement : gynécologie-obstétrique**

**DES + FST/option : gynécologie-obstétrique**

**Mots-clés : retard de croissance intra utérin, déclenchement**

**Contexte.** Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) est une indication fréquente de déclenchement. Cependant à ce jour aucune méthode (mécanique ou hormonale) n'a fait la preuve de sa supériorité dans cette population. L'objectif de notre étude était de déterminer, quelle méthode de déclenchement serait la plus adaptée, après 36 SA, pour induire un accouchement par voie basse dans un contexte de RCIU.

**Matériel et méthodes.** Il s'agit d'une étude rétrospective bicentrique réalisée à la maternité de Port-Royal (Paris) et à la maternité de Jeanne de Flandre (Lille). Elle concernait toutes les patientes ayant été déclenchées, à partir de 36 semaines d'aménorrhée (SA), pour une suspicion de RCIU et dont le nouveau-né avait un poids de naissance <10ème percentile, entre janvier 2013 et décembre 2019 à Lille et entre janvier 2015 et décembre 2019 à Paris. Le critère de jugement principal était le succès du déclenchement, défini par un accouchement par voie basse.

**Résultats.** 389 patientes ont été incluses dans notre étude : 144 patientes dans le groupe « prostaglandine », 245 dans le groupe « ballon ». On retrouvait plus d'accouchements par voie basse dans le groupe « ballon » que dans le groupe « prostaglandine » (78.4% vs 61.3%) et ce de manière significative (Odds ratio (OR) = 2.21 [1.59 ; 3.06]).

**Conclusion.** Le déclenchement mécanique semblait plus efficace que les prostaglandines vaginales dans le déclenchement des RCIU après 36SA.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Véronique HOUFFLIN-DEBARGE**

**Assesseurs : Pr Charles GARABEDIAN, Dr Anne PINTON, Dr Charlotte HOCEDEZ-MAILLARD**

**Directeur de thèse : Dr Louise GHESQUIERE**