



HAL
open science

Surveillance foétale : limites actuelles et nouvelles pistes basées sur l'analyse du système nerveux autonome foetal

Charles Garabedian, Louise Ghesquière, Veronique Debarge, Dyuti Sharma, Laurent Storme, Kevin Le Duc, Pierre Charlier, Anne Wojtanowski, Laure Lacan, Julien de Jonckheere

► To cite this version:

Charles Garabedian, Louise Ghesquière, Veronique Debarge, Dyuti Sharma, Laurent Storme, et al.. Surveillance foétale : limites actuelles et nouvelles pistes basées sur l'analyse du système nerveux autonome foetal. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2024, *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, Online ahead of print. 10.1016/j.gofs.2024.09.001 . hal-04754340

HAL Id: hal-04754340

<https://hal.univ-lille.fr/hal-04754340v1>

Submitted on 6 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Surveillance fœtale : limites actuelles et nouvelles pistes basées sur l'analyse du système nerveux autonome fœtal

Fetal monitoring: Current limitations and new approaches based on analysis of the fetal autonomic nervous system

Charles Garabedian^{a,*,b}, Louise Ghesquière^{a,b}, Véronique Debarge^{a,b}, Dyuti Sharma^{b,c}, Laurent Storme^{b,d}, Kevin Le Duc^{b,d}, Pierre Charlier^e, Anne Wojtanowski^e, Laure Lacan^{b,f}, Julien De Jonckheere^{b,e}

^a Clinique d'obstétrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHU de Lille, avenue Eugène-Avinée, 59000 Lille, France

^b ULR 2694-METRICS, université de Lille, 59000 Lille, France

^c Service de chirurgie pédiatrique, CHU de Lille, 59000 Lille, France

^d Clinique de néonatalogie, CHU de Lille, 59000 Lille, France

^e CIC-IT, CHU de Lille, 59000 Lille, France

^f Service de neuropédiatrie, CHU de Lille, 59000 Lille, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 4 septembre 2024

Accepté le 5 septembre 2024

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Rythme cardiaque fœtal

Prélèvement au scalp

STAN

Physiologie

Travail

Keywords:

Fetal heart rate

Blood sample

STAN

Physiology

Labor

R É S U M É

Objectif. – Actuellement, la surveillance fœtale pendant le travail repose sur l'analyse visuelle du rythme cardiaque fœtal (RCF). Cet examen est imparfait avec une forte variabilité intra- et inter-observateur associée à une prédiction modérée, voire faible de la survenue d'une acidose néonatale ou d'une encéphalopathie anoxo-ischémique. En cas de situation à risque intermédiaire d'acidose, il est possible d'avoir recours à des examens dit de seconde ligne comme le prélèvement au scalp (avec mesure des pH ou des lactates) ou l'analyse du segment ST de l'ECG fœtal. Ces examens invasifs présentent toutefois de nombreuses limites et leur place est discutée. Ainsi, certains auteurs proposent une lecture du RCF avec une approche plus physiologique. L'acteur principal du maintien de l'homéostasie fœtale est le système nerveux autonome (SNA). Son activité peut être évaluée par l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). L'objectif est d'évaluer si la VFC peut être de dépister les situations à risque d'acidose.

Matériel et méthodes. – Notre équipe a développé un indice, le Fetal Stress Index, permettant la mesure cette VFC. Pour le tester dans une situation d'acidose, nous avons utilisé un modèle de brebis gestante. Nous avons développé en parallèle chez l'humain un système permettant de recueillir l'ECG fœtal.

Résultats. – Dans notre modèle expérimental, nous avons montré que le FSI reflétait les variations du système parasympathique et qu'il était corrélé à la survenue d'une acidose. Son utilisation en clinique nécessitant le recueil d'un signal RCF battement par battement, nous avons parallèlement développé un patch abdominal permettant l'analyse de l'ECG fœtal avec une très haute précision.

Conclusion. – Les perspectives sont la validation dans une cohorte prospective du FSI comme marqueur d'acidose analysé via le signal obtenu par notre patch. Il pourrait être une nouvelle aide à la surveillance fœtale pendant le travail.

© 2024 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A B S T R A C T

Objective. – Currently, fetal monitoring during labor is based on visual analysis of the fetal heart rate (FHR). This test is imperfect, with high intra- and inter-observer variability and a moderate to poor prediction of the occurrence of neonatal acidosis or anoxic-ischaemic encephalopathy. In situations where there is an intermediate risk of acidosis, it is possible to use second-line tests such as blood scalp sampling (with pH or lactate measurement) or ST segment analysis of the fetal ECG. However, these invasive tests have many limitations and their place is debated. Some authors suggest a more

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : Charles.garabedian@chu-lille.fr (C. Garabedian), laure.lacan@chu-lille.fr (L. Lacan), julien.dejonckheere@chu-lille.fr (J. De Jonckheere).

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2024.09.001>

2468-7189/© 2024 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Pour citer cet article : C. Garabedian, L. Ghesquière, V. Debarge et al., Surveillance fœtale : limites actuelles et nouvelles pistes basées sur l'analyse du système nerveux autonome fœtal, Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2024.09.001>

physiological approach to FHR assessment. The main actor in maintaining fetal homeostasis is the autonomic nervous system (ANS). Its activity can be assessed by analysing heart rate variability (HRV). The aim is to assess whether HRV can be used to identify situations at risk of acidosis.

Materials and methods. – Our team has developed an index, the Fetal Stress Index, to measure HRV. To test it in a situation of acidosis, we used a pregnant ewe model. We also developed in parallel a human fetal ECG recording system.

Results. – In our experimental model, we have shown that this index reflects variations in the parasympathetic system and correlates with the onset of acidosis. As its use in clinical practice requires the acquisition of a beat-to-beat FHR signal, we have also developed an abdominal patch that allows highly accurate analysis of the fetal ECG.

Conclusion. – The future is therefore to validate the FSI as a marker of acidosis in a prospective cohort using the signal obtained from our patch. This could be a new tool for fetal monitoring during labor.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Surveillance fœtale pendant le travail : limites actuelles

La surveillance fœtale actuelle pendant le travail repose actuellement sur l'analyse visuelle du rythme cardiaque fœtal (RCF) [1]. Elle a pour objectif de dépister les situations à risque d'hypoxie à travers la description de différents éléments (ligne de base, accélérations, variabilité, ralentissements et dynamique utérine) avec le recours potentiel à une classification [2]. Cet examen présente toutefois de nombreuses limites. Il s'agit tout d'abord d'une analyse subjective avec une variabilité intra- et inter-observateur importante, et ce malgré l'utilisation de classification [3–5]. Son utilisation en continu est associée à une augmentation des accouchements opératoires (césarienne ou accouchement instrumental) sans réduction de la survenue d'encéphalopathie anoxo-ischémique ou de mortalité néonatale [6]. L'analyse du RCF a en effet une prédiction modérée pour la survenue d'une acidose néonatale [7] et faible pour l'encéphalopathie anoxo-ischémique [8]. L'interprétation du RCF est également dépendante de facteurs humains et organisationnels : Thellessen et al. dans une large étude au Danemark retrouvaient que l'analyse du RCF et les décisions prises étaient meilleures lorsque le participant avait moins de 15 ans d'expérience et travaillait dans une maternité faisant plus de 3000 naissances par an [9].

Pour pallier ces limites, des examens dit de seconde ligne sont proposés : le prélèvement au scalp pour la mesure du pH ou des lactates, et l'analyse du segment ST de l'ECG fœtal. Ces techniques sont néanmoins invasives et sont soumises à des contraintes techniques (patiente en travail, présentation céphalique, dilatation cervicale suffisante et rupture de la poche des eaux). L'analyse du sang fœtal prélevé au scalp a été proposée par Saling dès 1961, avant même le développement de l'enregistrement électronique du RCF [10], la méthode de surveillance fœtale de référence était alors l'auscultation intermittente. La micro-incision sur le scalp du fœtus permet d'évaluer l'équilibre acido-basique fœtal par la mesure du pH ou des lactates [11]. Il est actuellement l'examen de seconde ligne recommandé par le Collège national des gynécologues obstétriciens français. Cet examen a toutefois de nombreuses limites. Aucun essai randomisé n'a montré qu'il permettait une réduction des anoxies périnatales ni une diminution des accouchements opératoires [12]. Le dernier essai n'a pu se terminer faute de recrutement et d'un problème d'équipose [13]. Cet examen réalisé sur des capillaires périphériques nécessite un temps long avant d'avoir le résultat et peut être contaminé par le liquide amniotique basique ou le liquide méconial acide. Par ailleurs, il présente un risque d'échec conséquent et deux prélèvements réalisés au même instant peuvent être discordants [13–17]. L'analyse du segment ST de l'ECG fœtal est quant à elle réalisée via la pose d'une électrode au scalp du fœtus. Le moniteur délivre de

façon instantanée et continue la valeur du T/QRS et signale la présence d'anomalies sous forme d'un « ST event » en l'affichant sur l'écran. Le caractère décisionnel ou non des événements Stan se fait en tenant compte de l'analyse visuelle du RCF selon la classification de la FIGO remaniée [18]. Une méta-analyse de 2019 d'Amer-Wahlin et al. retrouvait une diminution d'acidose métabolique de 36 % (*odds ratio* = 0,64 ; 95 % IC 0,46–0,88) et de 8 % des accouchements instrumentaux (risque relatif : 0,92 ; 95 % IC 0,86–0,99) lors du recours à l'analyse du segment ST versus RCF seul [19]. Toutefois, un large essai américain évaluant sa pratique dans des centres non experts de la technique ne retrouvait pas de bénéfice à son utilisation [20]. D'autres méta-analyses ont également conclu à des résultats discordants avec une absence de bénéfice du recours à cette technique [21]. Plusieurs limites peuvent être relevées notamment la calibration lors de la pose dans une situation déjà pathologique. Par ailleurs, même s'il est observé une diminution de la variabilité inter-opérateur avec l'analyse du segment ST (versus le RCF seul) dans les décisions d'extractions, cette analyse ne montre pas de bénéfice majeur probablement en lien avec sa dépendance d'une bonne lecture visuelle du RCF qui peut faire varier le caractère décisionnel ou non d'un ST event [22].

Afin de s'affranchir de la variabilité inter-observateur dans l'analyse du RCF au cours du travail, plusieurs équipes ont développé des systèmes d'analyse automatisée du RCF ayant pour objectif une évaluation objective de paramètres du RCF difficiles à interpréter visuellement, telle que la variabilité. Le système repose sur l'utilisation d'alerte pour le praticien avec un code couleur en fonction de la gravité des anomalies du RCF. Parmi ceux développés, nous pouvons citer IntelliSpace Perinatal, utilisant OB TraceVue (Philips Healthcare, Eindhoven, Pays-Bas), Omni-view-SisPorto (Speculum, Lisbon, Portugal), PeriCALM (PeriGen, Cranbury, NJ, États-Unis), INFANT (K2 Medical Systems, Plymouth, Royaume-Uni) et Trium CTG Online (GE Healthcare, Little Chalfont, UK and Trium Analysis Online GmbH, Munich, Allemagne). Le système INFANT a été évalué dans un très large essai randomisé regroupant 24 maternités du Royaume-Uni et d'Irlande [23]. Étaient incluses les patientes avec un âge gestationnel supérieur à 35 SA, singleton ou gémellaire et avec indication de monitoring continu. Les patientes étaient randomisées en 2 groupes : surveillance classique par RCF seul versus RCF et analyse automatisée. Au total, 47 062 patientes ont été randomisées entre les 2 groupes. Les résultats ont montré à la fois une absence de différence quant à la survenue d'un état néonatal compliqué (risque relatif ajusté 1,01, 95 % IC 0,82–1,25) mais aussi un devenir à 2 ans similaire entre les 2 groupes. Le second système évalué dans un large essai randomisé est le Sis Porto [24]. L'étude a eu lieu également au Royaume-Uni et a inclus 7730 patientes

randomisées en 2 groupes selon le même principe que l'INFANT trial. L'acidose métabolique, définie par un pH < 7,05 et des base déficit supérieurs à 12 mmol/L, est survenue dans 0,4 % dans le groupe intervention versus 0,58 % dans le groupe contrôle (risque relatif 0,69 [0,36–1,31]). Les autres paramètres étaient également non significatifs. Ainsi, l'adjonction d'une analyse automatisée pourrait être un outil permettant de s'affranchir de la grande variabilité inter-opérateur d'interprétation du RCF. Deux essais randomisés avec un grand effectif n'ont toutefois pas permis de mettre en évidence un bénéfice à l'heure actuelle de ces systèmes.

Plus récemment, plusieurs équipes ont développé des algorithmes en ayant recours à l'intelligence artificielle [25–27]. Par exemple, McCoy et al. ont analysé une base de données américaine de 10 182 patientes et crée un modèle permettant de prédire une acidose inférieure à 7,05 avec une aire sur la courbe à 0,85 (sensibilité 79 %, spécificité 78 %). Les résultats sont encourageants mais il faut toutefois noter que la base initiale contenait 124 777 patientes, seulement 77 132 ont pu être analysées car avaient moins de 30 % de perte de signal dans la dernière heure. Ensuite, seulement 21 041 avaient un résultat de gazométrie ombilicale et 10 182 ont pu être analysé avec un RCF dans les 30 minutes avant la naissance, soit 8 % de la base initiale.

Ainsi, l'analyse visuelle habituelle a des limites bien connues tout comme les examens de seconde ligne. L'adjonction d'une analyse automatisée n'a pas montré de bénéfice et l'utilisation d'algorithme de décision développé par intelligence artificielle n'a pas encore été évaluée en pratique courante.

Dès lors, plusieurs auteurs ont proposé une nouvelle approche pour l'analyse du RCF basé sur une meilleure compréhension de l'adaptation physiologique du fœtus pendant le travail [28,29]. Cette approche est intéressante car elle oblige à réfléchir aux mécanismes mis en place par le fœtus pour maintenir son homéostasie dont le gardien est le SNA fœtal.

2. Le rôle clé du SNA fœtal dans le maintien de l'homéostasie

Lors du travail, à chacune des contractions, une hypoxémie transitoire survient avec une contraction des vaisseaux utéro-placentaires entraînant une réduction de 60 % du débit, ainsi qu'une compression du cordon ombilical [30,31]. Le premier mécanisme d'adaptation fœtale est la survenue de ralentissements [29,32,33]. Leur physiopathologie est très discutée dans la littérature avec probablement différents acteurs : le baroréflexe, le chémoréflexe et le réflexe de Bezold Jarisch [29,34–37]. En revanche, la survenue du ralentissement est consensuellement médiée par l'activation du SNA et de sa branche parasympathique. Après cette première adaptation, la séquence « classique » est la perte des accélérations puis l'augmentation de la ligne de base sous l'effet des catécholamines [38]. Cela s'associe à une vasoconstriction périphérique permettant la redistribution du sang oxygéné vers les organes nobles, ainsi qu'à un passage en aérobie permettant par la glycogénolyse de fabriquer de l'énergie au détriment d'une production de lactates. Si la décompensation s'installe, une perte de variabilité peut être observée, indiquant une hypoxie au niveau du système nerveux central avec vasoconstriction cérébrale. La variabilité est diminuée par altération du SNA et la diminution de la balance sympathique/parasympathique. Enfin, si la décompensation fœtale persiste, une hypoxie myocardique se majore conduisant à une diminution progressive du rythme de base aboutissant à une bradycardie fœtale terminale.

Ainsi, le SNA a un rôle majeur dans l'adaptation fœtale. Son activité peut être mesurée par la mesure de la variabilité de fréquence cardiaque (VFC). Le terme de « variabilité » est identique à celui utilisé par les obstétriciens et les sages-femmes mais il n'a

pas la même signification. En effet, la VFC est représentée par les variations de l'intervalle de temps entre 2 battements cardiaques (soit 2 ondes R sur l'électrocardiogramme). L'analyse de la VFC nécessite l'acquisition et le traitement d'un signal permettant de détecter les cycles cardiaques. Habituellement, on utilise le signal électrocardiographique (ECG) pour détecter l'onde R du complexe QRS et créer la série RR. L'analyse se fait ensuite selon différentes méthodes : par le calcul d'indices basés sur des analyses statistiques des intervalles R-R (analyse temporelle comme par exemple la variation à court terme bien connue des obstétriciens et des sages-femmes), par l'analyse spectrale basée sur les fréquences des oscillations du rythme cardiaque, ou par des analyses mixtes comme par Fetal Stress Index (FSI) développé par notre équipe.

3. Développement d'un nouvel indice de surveillance fœtal : le Fetal Stress Index

Le CHU de Lille a développé une nouvelle méthode d'analyse continue de la VFC ayant montré son efficacité chez l'adulte et chez le nouveau-né pour l'évaluation du SNA [39,40]. Il s'agit d'une méthode originale utilisant une analyse spectrale de la VFC afin de filtrer le signal pour ne conserver que les oscillations hautes fréquences, représentative de l'activité parasympathique du SNA. L'amplitude de ces oscillations est ensuite calculée dans le domaine temporel. Cet indice est compris entre 0 et 100. Un indice supérieur à 50 est caractéristique d'une prédominance parasympathique. Plus la valeur augmente et plus le tonus parasympathique relatif est important.

La série R-R obtenue à partir de l'ECG est ré-échantillonnée, normalisée (afin de réduire l'influence de l'amplitude globale des variations) et filtrée au-delà de 0,15 Hz sur une fenêtre de 64 secondes pour ne garder que les oscillations hautes fréquences (reflet du parasympathique) (Fig. 1). Les minimums et maximums locaux sont détectés sur la série RR normalisée et filtrée et l'enveloppe du signal est tracée. Pour accroître la sensibilité temporelle, la fenêtre est divisée en 4 sous-fenêtres et 4 aires sous la courbe des enveloppes minimum et maximum sont calculées (A1, A2, A3, A4) (figure 10 : 3^e graphe). AUCmin est définie comme la valeur minimum de ces 4 aires. Le FSI est alors défini comme $100 \times (a \times \text{AUCmin} + b) / 12,8$, où $a = 5,1$ et $b = 1,2$ ont été déterminés de manière empirique sur plus de 200 séries RR issues d'anesthésie générale chez l'adulte.

Notre hypothèse était que cet indice permet, du fait de son reflet de l'activité parasympathique, un dépistage des fœtus à risque d'acidose. Nous avons donc mené un travail expérimental sur un modèle animal.

3.1. Choix du modèle

Le modèle animal se rapprochant le plus de la physiologie humaine est la brebis gestante [41]. Le protocole de recherche s'est déroulé au sein du département hospitalo-universitaire de recherche expérimentale (DHURE), appartenant à la faculté de médecine de Lille. Après une semaine d'acclimatation, les brebis de race « Île-de-France » provenant de l'Institut national de recherche agronomique (Inra, Tours) étaient opérées entre 125 jours de gestation \pm 3 jours, pour un terme théorique de 140 jours, afin d'éviter tout risque de mise en travail spontané proche du terme. L'intervention se déroulait sous anesthésie générale. Après une laparotomie médiane chez la brebis, deux cathéters de 4French (Arrow, États-Unis) étaient mis en place chez le fœtus au niveau de l'artère axillaire jusqu'à l'aorte (sur environ 6–7 cm) et dans la veine axillaire jusqu'à la veine cave supérieure (sur environ 6–7 cm) (Fig. 2). Deux électrodes précordiales (MYWIRE 10, MAQUET, Allemagne) étaient mises en place au niveau des muscles intercostaux du thorax

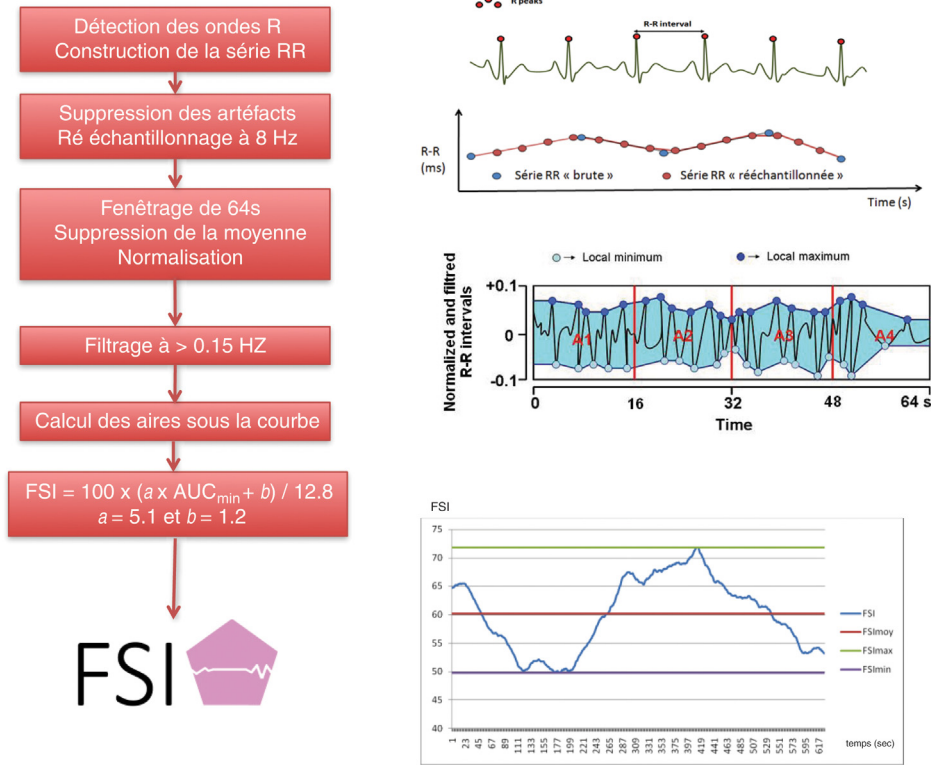


Fig. 1. Mode de calcul du FSI.

afin de recueillir le signal électrocardiographique (ECG). Au niveau du crâne fœtale, trois paires d'électrodes (MYWIRE 10, MAQUET, Allemagne) étaient mises en place sous le périoste, de part et d'autre de la ligne médiane pour recueillir le signal EEG [42]. Le cordon

ombilical du fœtus était abordé afin de placer autour de celui-ci un occluteur permettant d'effectuer la compression cordonale par injection de sérum physiologique (OC VO-16HD – DOCXS Biomedical Products – Ukiah, Californie). L'ensemble des cathéters et des fils des

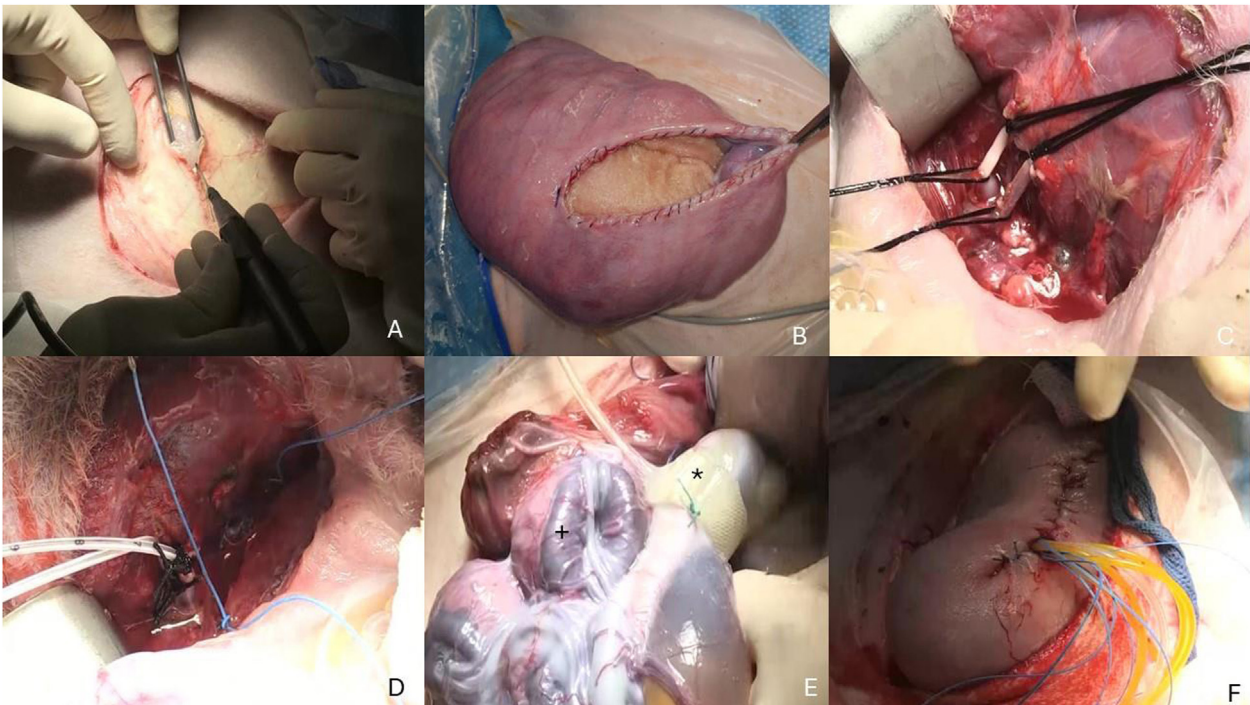


Fig. 2. Création chirurgicale du modèle expérimental. A. Laparotomie médiane. B. Hystérotomie et fixation des membranes. C. Dissection des vaisseaux axillaires. D. Cathéters artériels et veineux, électrodes ECG fixées sur le thorax fœtal. E. * : occluteur posé autour du cordon, + : cotylédons formant le placenta chez la brebis. F. Fermeture de l'hystérotomie avec extériorisation des différents cathéters.

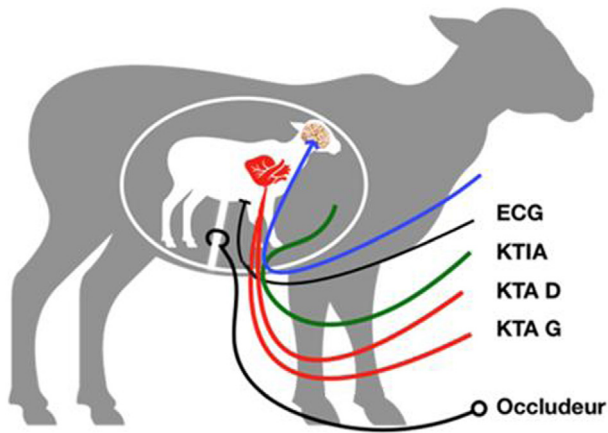


Fig. 3. Schéma reprenant les différents cathéters et électrodes mis en place.

électrodes étaient ensuite tunnélisés en sous-cutané pour être extériorisés au niveau du flanc droit de la brebis pour avoir accès pour les protocoles expérimentaux (Fig. 3).

Grâce à ce modèle animal, plusieurs expérimentations, détaillées ci-dessous, ont été réalisées pour évaluer notre indice, le FSI, comme outil de surveillance du bien-être fœtal.

3.2. Le FSI, reflet de l'activité parasympathique

Notre premier protocole a consisté en l'injection au fœtus d'atropine (bloquant le système nerveux parasympathique) et de propranolol (bloquant le système nerveux sympathique) [43]. Nous avons montré que le FSI baissait significativement après injection d'atropine avec une valeur médiane de 57,3 (52,4–61,2) avant injection versus 40,4 (36–46,2) après injection ($p = 0,018$) alors qu'il n'était pas modifié par l'injection de propranolol. Cela nous permettait de conclure que le FSI est sensible aux variations du système nerveux parasympathique uniquement.

3.3. Modification en cas de la survenue d'une acidose fœtale

Nous avons ensuite réalisé plusieurs protocoles expérimentaux pour évaluer les modifications du FSI en cas d'acidose fœtale. La première étude de preuve de concept consistait en une occlusion longue permettant une réduction de 75 % du débit ombilical [44]. Nous avons observé une corrélation inverse significative entre le pH et le FSI ($r = -0,671$; $p = 0,004$) : plus le pH diminuait, plus le FSI augmentait témoignant ainsi d'une activation du système nerveux parasympathique.

Après cette preuve de concept, nous avons évalué l'évolution du FSI dans des modèles d'occlusion répétées totales (OCT) du cordon à des fréquences variables afin de mimer les conditions du travail obstétrical [45,46]. Un des modèles consistait à la réalisation de 3 phases : la phase légère (phase A) correspondait à des OCT répétées toutes les 5 minutes, la phase dite modérée (phase B) à un rythme d'une OCT toutes les 3 minutes, et enfin la dernière phase (phase C) dite intense correspondait à une OCT toutes les 2 minutes. Trois groupes de pH ont été créés en fonction du degré d'acidose : $> 7,20$, $7,10-7,20$ (acidose modérée) et $< 7,10$ (acidose sévère). Le FSI s'élevait progressivement de $61,4 (\pm 3,8)$ à $65,3 (\pm 3,7)$ pour atteindre $77,1 (\pm 3,9)$ en cas de $pH < 7,10$ ($p < 0,001$). Il était corrélé avec le pH et les lactates ($p < 0,001$ et $0,015$). Le FSI permettait de prédire un $pH < 7,20$ avec une aire sous la courbe ROC de $0,711$ et un $pH < 7,10$ avec une aire sous la courbe ROC de $0,903$. L'augmentation était certes significative mais la différence en valeur absolue entre les groupes absence d'acidose ($pH > 7,20$) versus

acidose modérée (pH entre $7,10-7,20$) était limitée. Dès lors nous sommes intéressés à la création d'un algorithme décisionnel prenant en compte notre marqueur, le FSI, mais également les autres marqueurs de VFC comme la VCT par exemple.

3.4. Création d'un algorithme décisionnel

À partir de toutes les données recueillies au cours de ces modèles expérimentaux, nous avons pu obtenir 132 couples analyse du rythme cardiaque fœtal/pH fœtal, dont 29 dans le groupe acidose ($pH < 7,10$) et 103 dans le groupe non acidose. Notre objectif de ce travail était alors d'évaluer l'utilisation des différents marqueurs du rythme cardiaque fœtal (FSI, VCT et autres marqueurs tels que le SDNN, le RMSSD, les marqueurs d'analyse spectrale tels que les HF et LF) dans des systèmes automatisés (*machine learning*) pour mieux prédire l'acidose fœtale [47]. Un modèle de régression logistique, avec une sélection « backward » des variables. Seule la variable FSI était sélectionnée par cette méthode et permettait d'obtenir une AUC de $0,81$ avec une sensibilité à $0,66$ et une spécificité à $0,88$ pour un seuil à $67,8$. En utilisant les arbres décisionnels CHAID et CART, on obtenait une spécificité de $0,94$ et une sensibilité de $0,48$ à $0,59$ respectivement. La première variable sélectionnée pour classer les enregistrements en acidose ou non acidose était le FSI. Les variables principales sélectionnées automatiquement dans ces modèles étaient celles de la VFC dont le FSI comme variable d'entrée dans les modèles. En conclusion, les modèles de *machine learning* présentaient tous une bonne spécificité et une sensibilité moyenne ou faible. Leurs performances en termes de prédiction de l'acidose étaient toutefois meilleurs que celle de l'analyse visuelle du RCF (AUCROC = $0,63$) [48].

3.5. Corrélation avec la survenue de lésions anoxo-ischémiques

Enfin, nous avons analysé 9 cerveaux fœtaux de brebis suite à nos protocoles expérimentaux d'OCT répétées en trois phases [49]. Les pH médians dans les différentes phases étaient de $7,28$ ($7,23-7,35$) en phase A, $7,10$ ($7,07-7,27$) en phase B et enfin $6,98$ ($6,84-7,08$) en phase C. Tous avaient un pH inférieur à $7,10$. Des lésions cérébrales d'encéphalopathie anoxo-ischémique étaient présentes chez $7/9$ fœtus avec des lésions du tronc cérébral observées chez $3/9$ fœtus. Dans cette étude, on ne retrouvait pas de corrélation entre les paramètres gazométriques et le nombre total de lésions cérébrales, les lésions des noyaux gris centraux et les lésions du tronc cérébral, quelle que soit la phase. Le FSI, la variabilité à long terme (VLT) et la variabilité à court terme (VCT) étaient significativement corrélés au nombre de lésions du tronc cérébral en phase C pour le FSI ($r = -0,784$; $p = 0,021$) et en phase B pour la VLT ($r = -0,677$; $p = 0,045$) et la VCT ($r = -0,837$; $p = 0,005$). Ainsi, dans ce modèle d'acidose fœtale sévère chez le fœtus de brebis à terme, des lésions cérébrales anoxo-ischémiques étaient observées, notamment au niveau du cortex cérébral, sans corrélation entre le pH artériel et les lésions cérébrales. À l'inverse, nous avons observé une corrélation entre les lésions cérébrales avec certains paramètres de la VFC.

L'extrapolation de nos résultats doit toutefois être prudente. Seuls deux fœtus n'avaient pas de lésions cérébrales, ce qui limite l'interprétation des résultats en termes de puissance. Une autre limite de l'étude est l'utilisation de nombreux tests de corrélation au niveau statistique. Les résultats obtenus devraient être confirmés dans une plus grande population pour une validation externe. En effet, la petite taille de notre population peut constituer un biais dans l'interprétation de ces tests de corrélation. Enfin, même si la brebis reste le modèle le plus utilisé pour comprendre les mécanismes physiologiques mis en jeu par le fœtus pour répondre à une situation de stress, cette réponse n'est proba-

blement pas exactement la même que chez le fœtus humain du fait de la différence de placentation et de maturation du SNA. On ne peut exclure non plus des lésions survenues lors de la création du modèle chirurgical.

3.6. Conclusion

Au total, le FSI reflète les modifications du SNA et augmente en cas d'acidose. Il semble être un marqueur intéressant. Son utilisation en clinique nécessite toutefois d'être validée.

4. Développement d'un capteur abdominal permettant l'acquisition de l'ECG fœtal

L'utilisation clinique du FSI passe nécessairement par l'obtention d'une mesure fiable et battement à battement du RCF. Cependant, les cardiocardiogrammes (CTG) utilisés en routine clinique ne permettent pas d'obtenir la fréquence cardiaque fœtale instantanée battement à battement. En général, ces appareils fournissent une fréquence cardiaque moyennée sur 3 à 4 battements et ré-échantillonnée à 4 Hz. Or, ce type de moyennage/échantillonnage supprime une partie du contenu fréquentiel haute fréquence nécessaire au calcul du FSI. Des systèmes non invasifs d'ECG trans-abdominaux permettent aujourd'hui une détection précise des battements cardiaques fœtaux par analyse de l'ECG (Fig. 4). À partir d'électrodes ECG positionnées sur l'abdomen maternel, ces systèmes récupèrent un signal composite de l'ECG maternel, de l'ECG fœtal et du myogramme abdominal (mouvements maternels et fœtaux, contraction utérine...).

Des algorithmes d'extractions permettent ensuite de séparer les différents signaux et d'extraire l'ECG fœtal. Cependant, bien que plusieurs outils de ce genre soient d'ores et déjà commercialisés (<http://monicahealthcare.com>, <http://www.mindchild.com/>), ils ont pour revendication principale de permettre une surveillance fœtale chez les femmes enceintes obèses (plus difficile avec le CTG)

et ne permettent pas d'obtenir le RCF battement à battement nécessaire à l'analyse du FSI.

Pour lever ces différents verrous, le CHU de Lille, l'université de Lille et la société Bioserenity ont obtenu un financement de l'ANR pour développer une nouvelle technologie permettant l'acquisition et le traitement continu du signal cardiaque fœtal (projet PrevAP – ANR-18-CE19-0015-01). Ce projet a débuté en janvier 2019 et a permis de développer un prototype permettant l'acquisition non invasif du RCF par voie trans-abdominale. Cette technologie se base sur l'utilisation de plusieurs électrodes ECG positionnées sur l'abdomen maternel. Au cours d'une première étude clinique (RCF-abdo), nous avons récupéré les signaux trans-abdominaux chez 90 femmes enceintes de la maternité Jeanne-de-Flandre. Cette base de données de signaux a permis, dans un premier temps, de développer les algorithmes nécessaires à l'extraction des signaux de RCF battement à battement et des contractions utérines. À partir de ces travaux, nous avons développé un nouveau dispositif capable de mesurer en continu et en temps réel le RCF et les contractions utérines via une électrode ECG et une électronique spécifique développée par la société Bioserenity ; le TOCONAUTE (Fig. 5).

Ce dispositif a été validé pour la détection des battements cardiaques fœtaux au cours d'un essai clinique (MoMa, NCT05263427) chez 60 patientes de la maternité Jeanne-de-Flandre du CHU de Lille pendant le travail. Cet essai clinique a montré la très bonne sensibilité et valeur prédictive positive de la technologie TOCONAUTE pour la détection des battements cardiaques fœtaux démontrant ainsi la faisabilité du calcul en routine clinique du FSI avec cette technologie.

5. Perspectives

La prochaine étape de ces travaux est de valider l'aptitude du FSI à prédire l'acidose néonatale en contexte clinique réel. Ainsi, nous allons constituer une cohorte multicentrique de plus de 700 patientes pendant le travail obstétrical. Cette cohorte permettra de

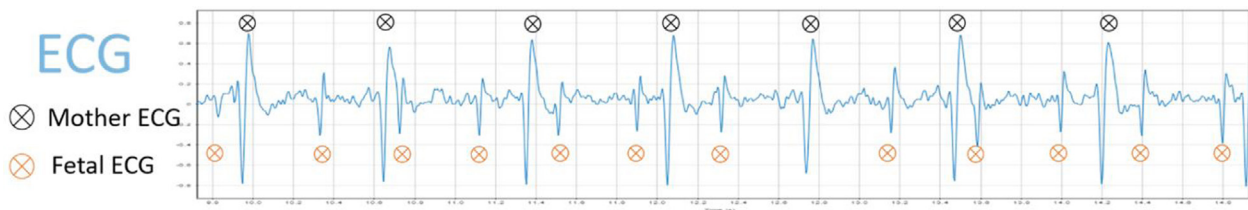


Fig. 4. Exemple de signal trans-abdominal.



Fig. 5. TOCONAUTE (à gauche). Signaux cardiaques maternels (en bleu) et fœtaux (en rouge). Contractions utérine (en bas de l'écran).

confronter les mesures du FSI obtenues à partir du TOCONAUTE aux valeurs du pH artériel à la naissance. Un financement de l'Inserm a été obtenu dans le cadre de l'appel à projet MESSIDORE 2024 pour constituer cette cohorte. Cette base de données croisées de signaux physiologiques et de paramètres gazométriques et cliniques nous permettra également de tester l'efficacité du FSI dans d'autres situations pathologiques comme par exemple l'infection intra-utérine.

6. Conclusion

Actuellement, la surveillance fœtale pendant le travail repose sur l'analyse visuelle du rythme cardiaque fœtale qui est un examen imparfait. La place des examens de seconde ligne (prélèvement au scalp, analyse du segment ST de l'ECG fœtal) est également discutée. Il y a donc intérêt à développer de nouveaux indices. Le Fetal Stress Index, indice basé sur l'analyse de l'activité du système nerveux autonome, semble prometteur avec une augmentation en cas de survenue d'une acidose dans des modèles expérimentaux chez la brebis. Son utilisation en clinique nécessitant le recueil d'un signal RCF battement par battement, nous avons parallèlement développé un patch abdominal permettant l'analyse de l'ECG fœtal avec une très haute précision. Ainsi, les perspectives sont la validation dans une cohorte prospective du FSI comme marqueur d'acidose analysé via le signal obtenu par notre patch. Il pourrait être une nouvelle aide à la surveillance fœtale pendant le travail.

Déclaration de liens d'intérêts

Charles Garabedian a participé durant les 3 dernières années à des symposiums pour Ferring et General Electrics et est membre du board scientifique d'Organon. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs remercient Capucine Besengez et l'ensemble du personnel du DHURE pour les soins apportés aux animaux et leur expertise dans la chirurgie vétérinaire. Nous remercions également tous les étudiants en Master 2 ayant participé à ce projet: Elie Servan Schreiber, Yasmine Clermont-Hama, Roxane Vanspranghels et Yasmine Ould Hamoud. Enfin, nous remercions l'ANR (PREVAP – ANR-18-CE19-0015-01), le CHU de Lille et l'université de Lille pour les financements obtenus.

Références

- [1] Martin A. Rythme cardiaque fœtal pendant le travail : définitions et interprétation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37(1, Supplement):S34–45.
- [2] Carbonne B, Dreyfus M, Schaal JP. Classification CNGOF du rythme cardiaque fœtal : obstétriciens et sages-femmes au tableau ! *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42(6):509–10.
- [3] Rhöse S, Heinis AMF, Vandenbussche F, van Drongelen J, van Dillen J. Inter- and intra-observer agreement of non-reassuring cardiotocography analysis and subsequent clinical management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(6):596–602.
- [4] Garabedian C, Butruille L, Drumez E, Servan Schreiber E, Bartolo S, Bleu G, et al. Inter-observer reliability of 4 fetal heart rate classifications. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46(2):131–5.
- [5] Blackwell SC, Grobman WA, Antoniewicz L, Hutchinson M, Gyamfi Bannerman C. Interobserver and intraobserver reliability of the NICHD 3-tier fetal heart rate interpretation system. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4):378e1–5.
- [6] Alfrevic Z, Devane D, Gyte GML. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD006066.
- [7] Clark SL, Hamilton EF, Garite TJ, Timmins A, Warrick PA, Smith S. The limits of electronic fetal heart rate monitoring in the prevention of neonatal metabolic acidemia. *Am J Obstet Gynecol* 2016;216(2):163.e1–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.10.009>.
- [8] Graham EM, Adami RR, McKenney SL, Jennings JM, Burd I, Witter FR. Diagnostic accuracy of fetal heart rate monitoring in the identification of neonatal encephalopathy. *Obstet Gynecol* 2014;124(3):507–13.
- [9] Thellessen L, Sorensen JL, Hedegaard M, Rosthøj S, Colov NP, Andersen KS, et al. Cardiotocography interpretation skills and the association with size of maternity unit, years of obstetric work experience and healthcare professional background: a national cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(9):1075–83.
- [10] Saling E. [New procedures for the study of the neonate during birth. Introduction, techniques and basics. 1962]. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):895 [discussion 896].
- [11] Carbonne B, Nguyen A. Surveillance fœtale par mesure du pH et des lactates au scalp au cours du travail. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37(1, Supplement):S65–71.
- [12] Haverkamp AD, Orleans M, Langendoerfer S, McFee J, Murphy J, Thompson HE. A controlled trial of the differential effects of intrapartum fetal monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134(4):399–412.
- [13] East CE, Davey MA, Kamlin COF, Davis PG, Sheehan PM, Kane SC, et al. The addition of fetal scalp blood lactate measurement as an adjunct to cardiotocography to reduce caesarean sections during labour: the Flamingo randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2021;61(5):684–92.
- [14] Chandraran E. Fetal scalp blood sampling should be abandoned: FOR: FBS does not fulfil the principle of first do no harm. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2016;123(11):1770.
- [15] Lösch A, Kainz C, Kohlberger P, Heinze G, Hefler L, Lahodny J, et al. Influence on fetal blood pH when adding amniotic fluid: an in vitro model. *BJOG* 2003;110(5):453–6.
- [16] Tuffnell D, Haw WL, Wilkinson K. How long does a fetal scalp blood sample take? *BJOG* 2006;113(3):332–4.
- [17] O'Brien YM, Murphy DJ. The reliability of foetal blood sampling as a test of foetal acidosis in labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167(2):142–5.
- [18] Amer-Wählin I, Ingemarsson I, Marsal K, Herbst A. Fetal heart rate patterns and ECG ST segment changes preceding metabolic acidemia at birth. *BJOG* 2005;112(2):160–5.
- [19] Amer-Wählin I, Ugwumadu A, Yli BM, Kwee A, Timonen S, Cole V, et al. Fetal electrocardiography ST-segment analysis for intrapartum monitoring: a critical appraisal of conflicting evidence and a way forward. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(6):577–601.e11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.003>.
- [20] Belfort MA, Saade GR, Thom E, Blackwell SC, Reddy UM, Thorp JM, et al. A randomized trial of intrapartum fetal ECG ST-segment analysis. *N Engl J Med* 2015;373(7):632–41.
- [21] Blix E, Brurberg KG, Reiherth E, Reinart LM, Øian P. ST waveform analysis vs. cardiotocography alone for intrapartum fetal monitoring: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2024;103(3):437–48.
- [22] Vayssière C, Tsatsaris V, Pirrello O, Cristini C, Arnaud C, Goffinet F. Inter-observer agreement in clinical decision-making for abnormal cardiotocogram (CTG) during labour: a comparison between CTG and CTG plus STAN. *BJOG* 2009;116(8):1081–8.
- [23] INFANT Collaborative Group. Computerised interpretation of fetal heart rate during labour (INFANT): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389(10080):1719–29.
- [24] Nunes I, Ayres-de-Campos D, Ugwumadu A, Amin P, Banfield P, Nicoll A, et al. Central fetal monitoring with and without computer analysis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2017;129(1):83–90.
- [25] Melaet R, de Vries IR, Kok RD, Guid Oei S, Huijben IAM, van Sloun RJG, et al. Artificial intelligence based cardiotocogram assessment during labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2024;295:75–85.
- [26] McCoy JA, Levine LD, Wan G, Chivers C, Teel J, LA Cava WG. Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring to predict acidemia at birth with the use of deep learning. *Am J Obstet Gynecol* 2024. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2024.04.022>. S0002-9378(24)00528-3.
- [27] Francis F, Luz S, Wu H, Stock SJ, Townsend R. Machine learning on cardiotocography data to classify fetal outcomes: a scoping review. *Comput Biol Med* 2024;172:108220.
- [28] Ugwumadu A. Are we (mis)guided by current guidelines on intrapartum fetal heart rate monitoring? Case for a more physiological approach to interpretation. *BJOG* 2014;121(9):1063–70.
- [29] Jia YJ, Ghi T, Pereira S, Gracia Perez-Bonfils A, Chandraran E. Pathophysiological interpretation of fetal heart rate tracings in clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228(6):622–44.
- [30] Turner JM, Mitchell MD, Kumar SS. The physiology of intrapartum fetal compromise at term. *Am J Obstet Gynecol* 2019;222(1):17–26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.032>.
- [31] Garabedian C, De Jonckheere J, Butruille L, Deruelle P, Storme L, Houfflin-Debarge V. Understanding fetal physiology and second line monitoring during labour. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2017;46(2):113–7.
- [32] Descourvieres L, Ghesquiere L, Drumez E, Martin C, Sauvage A, Subtil D, et al. Types of intrapartum hypoxia in the newborn at term with metabolic acidemia: a retrospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101(11):1276–81.
- [33] Westgate JA, Wibbens B, Bennet L, Wassink G, Parer JT, Gunn AJ. The intrapartum deceleration in center stage: a physiologic approach to the interpretation of fetal heart rate changes in labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(3):236e1–e2411.
- [34] Heuser CC. Physiology of fetal heart rate monitoring. *Clin Obstet Gynecol [Internet]* 2020;63(3):607–15. <http://dx.doi.org/10.1097>

- [GRF.0000000000000553](https://journals.lww.com/10.1097/GRF.0000000000000553) [cited 2020 Aug 31. Publish Ahead of Print. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/GRF.0000000000000553>].
- [35] Lear CA, Galinsky R, Wassink G, Yamaguchi K, Davidson JO, Westgate JA, et al. The myths and physiology surrounding intrapartum decelerations: the critical role of the peripheral chemoreflex. *J Physiol* 2016;594(17):4711–25.
- [36] Lear CA, Kasai M, Booth LC, Drury PP, Davidson JO, Maeda Y, et al. Peripheral chemoreflex control of fetal heart rate decelerations overwhelms the baroreflex during brief umbilical cord occlusions in fetal sheep. *J Physiol [Internet]* 2020;598(20):4523–36. <http://dx.doi.org/10.1113/jp279573> [cited 2020 Sep 1, available from: <http://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jp279573>].
- [37] Lear CA, Bennet L, Lear BSA, Westgate JA, Gunn AJ. Lack of evidence for impaired preload or Bezold-Jarisch activation during brief umbilical cord occlusions in fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol [Internet]* 2021;320(4):R532–40. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00357.2020> [cited 2021 Mar 7; available from: <http://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpregu.00357.2020>].
- [38] Jones CT, Robinson RO. Plasma catecholamines in foetal and adult sheep. *J Physiol* 1975;248(1):15–33.
- [39] Jeanne M, Clément C, Jonckheere JD, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012;26(4):289–94.
- [40] Faye PM, De Jonckheere J, Logier R, Kuissi E, Jeanne M, Rakza T, et al. Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis. *Clin J Pain* 2010;26(9):777–82.
- [41] Garabedian C, Aubry E, Sharma D, Bleu G, Clermont-Hama Y, Ghesquière L, et al. Exploring fetal response to acidosis in ewes: choosing an adequate experimental model. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018;47(8):397–403.
- [42] Lacan L, Hamoud Y, Nguyen S, De Jonckheere J, Storme L, Houfflin-Debarge V, et al. Fetal sheep cerebral electrical activity: a new technique to record EEG. *J Neurosci Methods* 2020;345:108888.
- [43] Garabedian C, Champion C, Servan-Schreiber E, Butruille L, Aubry E, Sharma D, et al. A new analysis of heart rate variability in the assessment of fetal parasympathetic activity: an experimental study in a fetal sheep model. *PLoS One* 2017;12(7):e0180653.
- [44] Garabedian C, Clermont-Hama Y, Sharma D, Aubry E, Butruille L, Deruelle P, et al. Correlation of a new index reflecting parasympathetic tone and fetal acidosis in an experimental study in a sheep model. *PLoS One* 2018;13(1):e0190463. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190463>.
- [45] Vanspranghels R, De Jonckheere J, Drumez E, Lauriot dit Prevost A, Sharma D, Ghesquière L, et al. Autonomic response to fetal acidosis using an experimental sheep model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;246:151–5.
- [46] Ghesquière L, Jonckheere JD, Drumez E, Sharma D, Aubry E, Deruelle P, et al. Parasympathetic nervous system response to acidosis: evaluation in an experimental fetal sheep model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98(4):433–9.
- [47] Ghesquière L, Ternynck C, Sharma D, Hamoud Y, Vanspranghels R, Storme L, et al. Heart rate markers for prediction of fetal acidosis in an experimental study on fetal sheep. *Sci Rep* 2022;12(1):10615.
- [48] Martí Gamboa S, Giménez OR, Mancho JP, Moros ML, Sada JR, Mateo SC. Diagnostic accuracy of the FIGO and the 5-tier fetal heart rate classification systems in the detection of neonatal acidemia. *Am J Perinatol* 2017;34(5):508–14.
- [49] Ghesquière L, Perbet R, Lacan L, Hamoud Y, Stichelbout M, Sharma D, et al. Associations between fetal heart rate variability and umbilical cord occlusions-induced neural injury: an experimental study in a fetal sheep model. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101(7):758–70.