

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTE DE LILLE

Année : 2017

THESE D'UNIVERSITE

**Développement d'un nouvel indice reflet du bien être fœtal : le Fetal Stress Index.**

Présentée et soutenue publiquement le 26 septembre 2017 par

**Charles GARABEDIAN**

Thèse dirigée par Madame le Professeur Véronique Houfflin-Debargue  
Et co encadrée par Monsieur le Dr Julien De Jonckheere

Travail de recherche réalisé au sein de l'Unité EA 4489 – Environnement Périnatal et Santé  
Dirigée par Monsieur le Professeur Philippe Deruelle

---

**JURY**

Rapporteurs :

*Monsieur le Professeur Christophe Vayssière*

*Madame le Docteur Camille Le Ray*

Jury :

*Madame le Professeur Véronique Houfflin-Debargue*

*Monsieur le Professeur Laurent Storme*

Membre invité :

*Monsieur le Docteur Julien De Jonckheere*



## **A ma Directrice de Thèse**

Madame le Professeur Véronique Houfflin-Debargé  
Professeur de Gynécologie-Obstétrique de l'Université Lille Nord de France  
Centre Hospitalier Universitaire de Lille, France  
Hôpital Jeanne de Flandre - Clinique d'Obstétrique

*Merci Véronique, de m'avoir accompagné, fait progresser et encourager au cours de mon internat, de mon clinicat, de ma thèse de médecine, et de m'avoir proposé ce sujet passionnant qui me tient particulièrement à cœur et que j'espère nous mènerons à son application clinique.*

*Et merci pour ton compagnonnage quotidien fait de plein de bienveillance, d'humanité et de justice. J'apprends tous les jours à tes côtés et je suis ravi de faire partie de cette équipe.*

*Et le plus dur commence pour moi... Je vais devoir apprendre à voler de mes propres ailes pour l'HDR !*

## **A mon codirecteur de Thèse**

Monsieur le Docteur Julien de Jonckheere  
Ingénieur en mathématiques et bidouilleur professionnel  
Centre Hospitalier Universitaire de Lille, France  
CIC-IT 1403, Maison Régionale de la Recherche Clinique

*Merci Julien, de m'avoir accompagné, d'avoir supporté mon harcèlement et d'avoir tant échangé sur le sujet. Ce fut une belle rencontre chercheur-clinicien scellée un soir au Stout et qui, je pense, va durer de longues et belles années.*

*Et quel honneur d'avoir un codirecteur de Thèse ayant une chaire à l'Oxford !*

## Aux rapporteurs

Monsieur le Professeur Christophe Vayssière  
Professeur de Gynécologie-Obstétrique de l'Université de Toulouse  
CHU de Toulouse, France

*Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de partager vos commentaires en tant qu'expert du rythme cardiaque fœtal. J'ai apprécié nos échanges lors de notre rencontre à Göteborg au CTG Master Class et j'espère mener avec vous dans les années qui viennent des projets autour de cette thématique.*

Madame le Docteur Camille Le Ray  
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier de l'Université Paris V  
René Descartes  
Maternité Port Royal, Hôpital Cochin, Paris, France

*Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de partager tes commentaires qui enrichiront et feront progresser ce projet de recherche. Merci de m'avoir accompagné lors de mon passage devant le Conseil National des Universités. C'est un plaisir d'échanger avec toi et de mener des travaux de recherche ensemble.*

## Aux autres membres du jury

Monsieur le Professeur Laurent Storme  
Professeur de Pédiatrie de l'Université Lille Nord de France  
Centre Hospitalier Universitaire de Lille, France  
Hôpital Jeanne de Flandre - Clinique de Néonatalogie

*Merci Laurent, de m'avoir accompagné pendant tout ce travail et de m'avoir « forcé » à me plonger dans la physiologie fœtale pour pouvoir échanger avec vous ! Votre connaissance inégalable dans ce domaine a beaucoup fait avancer nos travaux de recherche et c'est un réel plaisir de discuter de nos protocoles et de nos résultats ensemble.*

**A tous ceux et celles qui m'ont accompagné pendant ce travail**

**Le Professeur Philippe Deruelle,**

Directeur de l'unité EA 4489– Environnement Périnatal et Santé

*Merci pour tes conseils tout le long de cette Thèse et merci de m'avoir appris la rigueur scientifique dès le premier travail universitaire que tu m'avais confié.*

**Les Docteurs Estelle Aubry et Dyuti Sharma,**

*Merci d'avoir opéré les brebis avec nous et de vous rendre si disponible. C'est grâce à vous que nous avons un modèle si robuste.*

**Elie Servan-Schreiber, Cécile Champion,**

**Yasmine Clermont-Hama,**

**Louise Ghesquière,**

*Merci sincèrement à vous quatre pour le travail accompli durant vos années de Master 2 respectives. J'ai beaucoup appris à vos côtés, notamment comment provoquer un accouchement de brebis le vendredi pour ne pas faire de manipulations le weekend...*

**Géraldine Bleu,**

*Merci d'avoir initié ce projet lors de ton année de Master 2.*

**Laura Butruille,**

*Merci à toi pour tout le travail réalisé et de m'avoir transmis ta rigueur et ta vision de chercheuse. Je ne te remercie pas de m'avoir abandonné par contre !*

**Capucine Besengez,**

*Merci pour ton implication dans l'unité et d'avoir assuré toute la logistique des brebis.*

**Le Docteur Thomas Hubert et les animaliers (Martin, Arnold et Michel),**

*Merci à vous pour les soins apportés aux brebis, pour votre disponibilité et vos conseils.*

**Les participants au Lab Meeting du mercredi midi,**

*Merci pour ces échanges qui font avancer le projet.*

**Mathilde Flocteil,**

*Merci de ton aide pour les études sur le FSI en clinique même si je râle quand tu me demandes de signer les consentements !*

**Le Professeur Bruno Carbonne et au Professeur Régis Logier,**

*Merci d'avoir participé à mes Comités de Suivi de Thèse et d'avoir ainsi enrichi de votre expérience notre réflexion tout au long du parcours de cette Thèse.*

**Au Docteur Mathieu Jeanne,**

*Merci pour votre Thèse qui m'a permis de comprendre le raisonnement du développement de l'ANI/NIPE/FSI.*

Et bien sûr **aux brebis** qui ont permis le développement et la compréhension de cet indice.

**A Claire et Sacha,**

**A nos familles, amis et collègues** *nous soutenant dans le long parcours qui nous attend,*

**A Erina,**

## Table des matières

<b>Abréviations.....</b>	<b>7</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>8</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>10</b>
<b>Partie 1 – Données générales.....</b>	<b>13</b>
1. Physiologie fœtale pendant le travail.....	13
a) <i>Les acteurs de l'homéostasie fœtale : le système nerveux autonome, les chémorécepteurs et le baroréflexe.....</i>	<i>13</i>
b) <i>Adaptation fœtale pendant le travail.....</i>	<i>14</i>
c) <i>Différentes situations d'hypoxie.....</i>	<i>18</i>
d) <i>Synthèse à partir des recommandations de la FIGO.....</i>	<i>21</i>
<i>Conclusion.....</i>	<i>22</i>
2. Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque fœtal.....	23
a) <i>Acquisition de l'ECG et création de la série RR.....</i>	<i>24</i>
b) <i>Analyse temporelle de la VFC.....</i>	<i>25</i>
c) <i>Analyse spectrale de la VFC.....</i>	<i>26</i>
d) <i>Autres méthodes.....</i>	<i>28</i>
e) <i>Corrélation entre méthodes temporelles et fréquentielles.....</i>	<i>28</i>
3. Travaux antérieurs du CIC-IT: l'ANI et le NIPE.....	28
a) <i>Analyse spectrale de la VFC.....</i>	<i>28</i>
b) <i>L'Analgesia Nociception Index (ANI).....</i>	<i>31</i>
c) <i>Le Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE).....</i>	<i>32</i>
4. Le Fetal Stress Index (FSI).....	33
<b>Partie 2 – Travaux expérimentaux.....</b>	<b>36</b>
1. Description du modèle animal.....	36
2. Etude du FSI comme reflet du système nerveux autonome parasympathique et comparaison aux autres méthodes classiques.....	42
3. Evaluation du Fetal Stress Index comme outil prédictif de l'état acido-basique fœtal.....	49
a) <i>1<sup>er</sup> protocole : occlusion continue partielle du cordon à 75%.....</i>	<i>49</i>
b) <i>2<sup>ème</sup> protocole : occlusions brèves répétées complètes du cordon.....</i>	<i>54</i>
<b>Partie 3 – Discussion.....</b>	<b>62</b>
<b>Partie 4 – Perspectives.....</b>	<b>70</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>75</b>
<b>Références.....</b>	<b>76</b>
<b>Publications.....</b>	<b>82</b>
1) Understanding fetal physiology and second line monitoring during labor.....	82
2) A new analysis of heart rate variability in the assessment of fetal parasympathetic activity: an experimental study in a fetal sheep model.....	82
3) Correlation of a new index reflecting parasympathetic tone and fetal acidosis in an experimental study in a sheep model.....	82

## Abréviations

CU	Contractions utérines
ECG	Electro cardiogramme
FC	Fréquence cardiaque
FSI	Fetal Stress Index
HF	High Frequencies – Hautes fréquences de la variabilité du rythme cardiaque
LF	Low Frequencies – Basses fréquences de la variabilité du rythme cardiaque
OCT	Occlusions cordoniales totales
PAM	Pression Artérielle Moyenne
RCF	Rythme cardiaque foetal
RMSSD	Racine Carrée de la moyenne des carrés des différences entre intervalles NN (« normal to normal ») successifs
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux central
VFC	Variabilité de la fréquence cardiaque foetal



## Résumé

La surveillance du bien-être fœtal pendant le travail repose essentiellement sur l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF). Celui-ci, même continu pendant le travail, ne permet pas d'évaluer parfaitement l'oxygénation du fœtus ni le risque d'asphyxie néonatale. En effet, cet outil est imparfait et son évaluation est subjective avec une importante variabilité d'interprétation inter et intra opérateur. Des examens dits de seconde ligne sont utilisés en pratique courante pour caractériser l'état fœtal : le prélèvement de sang fœtal au scalp pour l'étude de l'équilibre acido-basique du fœtus (pH ou lactates) ou la pose d'électrode au scalp pour étudier l'ECG fœtal (analyse du segment ST). Ces techniques sont néanmoins invasives et sont soumises à des contraintes techniques. Il y a donc un intérêt à développer des moyens d'évaluation du bien être fœtal à la fois objectifs et non invasifs afin de diminuer la survenue d'une asphyxie périnatale. A la naissance, elle se caractérise par une diminution du pH artériel ombilical. Cette mesure du pH sanguin est donc la mesure de référence pour déterminer la sévérité de l'asphyxie. Celle-ci touche 3 à 8 nouveaux nés pour 1000 naissances. La mortalité en période post-natale est de 25 à 50% des cas et ceux qui survivent développeront des troubles sévères (épilepsie, retard neuro-cognitif et comportemental, paralysie cérébrale...).

Une des voies étudiées pour améliorer le dépistage des fœtus à risque d'acidose est l'analyse des modifications du système nerveux autonome (SNA) par analyse de la variabilité du rythme cardiaque fœtal. En effet, la fréquence cardiaque fœtale est en permanence sous l'influence du système nerveux autonome et sa variabilité (VFC) est un reflet de la balance sympathique / parasympathique. 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. L'objectif de ce travail de Thèse est d'adapter cette technologie à

l'analyse du SNA fœtal pour obtenir un nouvel indice appelé Fetal Stress Index (FSI) et d'évaluer sa pertinence en situation d'acidose.

Cette preuve de concept a été effectuée de manière expérimentale chez le fœtus de brebis. Elle s'est réalisée en 2 temps. Nous avons tout d'abord évalué la performance du FSI par rapport aux méthodes classiques d'analyse de la VFC en termes d'aptitude à détecter les variations du SNA. Après injection d'Atropine, parasympatholytique, ou de Propranolol, sympatholytique, nous avons montré que le FSI était une méthode efficace et spécifique d'évaluation des variations du tonus parasympathique du SNA. Cette étude a également montrée la supériorité du FSI par rapport aux méthodes classiques d'analyse de la VFC en termes de sensibilité, de spécificité et de variabilité inter individuelle. Dans un second temps, nous avons évalué ce nouvel indice comme facteur prédictif de l'état acido basique du fœtus dans 2 modèles expérimentaux d'occlusion cordonale. Dans le premier modèle, l'acidose était obtenue par une occlusion continue du cordon avec une réduction de partielle du débit ombilical. Dans le second, nous réalisons des occlusions totales répétées à intervalles réguliers afin de mimer les contractions utérines lors du travail. Dans les 2 études, nous avons observé une hausse du FSI en cas d'acidose avec une corrélation significative entre le FSI et le pH, mais aussi entre le FSI et les lactates dans le second modèle.

En conclusion, le FSI constitue un bon reflet de l'activité parasympathique fœtale. Cet indice, numérique et obtenu en continu, permet d'étudier les variations du SNA fœtal avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité que les méthodes usuelles d'analyse de la VFC et semble bien corrélé à l'état acidobasique fœtal. Il s'agit donc d'un indice prometteur qu'il sera intéressant d'incorporer dans une analyse multi paramétrique du rythme cardiaque fœtal.

## Introduction

La surveillance du bien-être fœtal pendant le travail repose essentiellement sur l'analyse du rythme cardiaque fœtal (RCF). L'enregistrement du RCF, même continu pendant le travail, ne permet pas d'évaluer parfaitement l'oxygénation du fœtus ni le risque néonatal. En effet, cet outil est imparfait et subjectif avec une importante variabilité d'interprétation inter et intra opérateur, et ce malgré l'existence de classifications (1). Le RCF normal est aisément distingué du rythme très pathologique, mais les situations intermédiaires nécessitent souvent la réalisation d'un examen de seconde ligne pour caractériser l'état fœtal (2). Plusieurs techniques sont actuellement utilisées en pratique courante: le prélèvement de sang fœtal au scalp pour l'étude de l'équilibre acido-basique du fœtus (pH ou lactates) (3) ou la pose d'électrode au scalp pour étudier l'ECG fœtal (analyse du segment ST) (4,5). 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). Il y a donc un intérêt à développer des moyens d'évaluation du bien être fœtal à la fois objectifs, utilisables en continu et non invasifs afin de diminuer la survenue d'une asphyxie périnatale. En effet, celle-ci touche 3 à 8 nouveaux nés pour 1000 naissances (6). La mortalité en période post-natale est de 25 à 50% des cas et ceux qui survivent développeront des troubles sévères (épilepsie, retard neuro-cognitif et comportemental, paralysie cérébrale...). A la naissance, l'asphyxie périnatale se caractérise par une diminution du pH artériel ombilical. Cette mesure du pH sanguin est donc la mesure de référence pour déterminer la sévérité de l'asphyxie (7,8).

Une des pistes pour mieux dépister les fœtus à risque d'acidose est l'analyse des modifications du système nerveux autonome (SNA) en réponse à l'hypoxie (9,10). En effet, le SNA joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'homéostasie fœtale (11). Or, la

régulation de la fréquence cardiaque est sous la dépendance du SNA et, ainsi, sa variabilité (VFC) est un reflet de la balance sympathique / parasympathique et donc peut être de l'équilibre acidobasique. Actuellement, plusieurs méthodes d'étude de la VFC sont connues et les 2 principales utilisées en recherche chez le fœtus sont l'analyse temporelle (12) et l'analyse spectrale, méthode bien connue permettant de différencier les différentes composantes suivantes : très basses fréquences entre 0 et 0.04 Hz, basses fréquences (Low frequencies, LF) entre 0.04 et 0.15 Hz, et hautes fréquences (High frequencies, HF) supérieures à 0.15 Hz. Les HF sont liées spécifiquement à la fréquence respiratoire et la réponse parasympathique (13).

Plusieurs publications ont étudié les variations des LF et HF en cas d'acidose mais les résultats étaient discordants et ces travaux se heurtent à plusieurs limitations, en particulier le manque de validation des méthodes d'analyse des variations rapides de l'activité du SNA, l'absence d'indice permettant une expression simple des résultats et enfin des difficultés d'interprétation de variations multifactorielles notamment intra et inter individuelles (9,14,15).

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 (16–18). 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 HF. L'amplitude de ces oscillations est ensuite calculée dans le domaine temporel. Notre hypothèse est que cet indice permet, du fait de son reflet de l'activité parasympathique, un dépistage des fœtus à risque d'acidose.

L'objectif de ce travail de Thèse est d'adapter cette technologie à l'analyse du SNA fœtal pour obtenir un nouvel indice, appelé Fetal Stress Index (FSI), et d'évaluer sa pertinence en situation d'acidose. Ce travail portait 3 études expérimentales dont les objectifs étaient :

- a) Comparer notre indice aux méthodes usuelles d'analyse de la VFC en termes de

capacité à détecter l'activité parasympathique fœtale et de variabilité inter individuelle.

- b) Evaluer la corrélation entre le FSI et l'état acido-basique fœtal dans un modèle expérimental d'hypoxie fœtale par occlusion partielle continue du cordon puis c) dans un modèle d'occlusions totales répétées du cordon mimant le travail.

## Partie 1 – Données générales

### 1. Physiologie fœtale pendant le travail

La connaissance de la physiologie fœtale repose essentiellement sur des études expérimentales notamment sur le fœtus de brebis (19–23). Dans ce chapitre, seront abordés dans un premier les acteurs de régulation de l'homéostasie fœtale, la réponse physiologique fœtale pendant le travail et les différentes situations d'hypoxie. Enfin, en synthèse, à partir des recommandations récentes de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique sur l'analyse du RCF, seront repris les mécanismes physiologiques des anomalies vues lors du monitoring pendant le travail.

#### a) Les acteurs de l'homéostasie fœtale : le système nerveux autonome, les chémorécepteurs et le baroréflexe.

La fréquence cardiaque est sous la dépendance du SNA: le système sympathique augmente la fréquence cardiaque tandis que le parasympathique la diminue (24–26). La balance du SNA est elle-même en partie régulée par les chémo et barorécepteurs qui ont ainsi un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie.

Les chémorécepteurs périphériques sont situés au niveau de l'arche aortique et de la carotide et sont sensibles aux modifications de la  $pO_2$ . Les récepteurs centraux sont eux situés au niveau du tronc cérébral et sont sensibles à la  $pCO_2$  et à la modification du pH sanguin(27). Ils agissent sur les vaisseaux périphériques : quand la  $pO_2$  diminue, une vasoconstriction est observée tandis qu'une hausse de celle ci induit une vasodilatation (27,28).

Les barorécepteurs sont quant à eux situés au niveau du sinus carotidien et de l'arche aortique. Ils sont médiés par les variations de la pression artérielle (PA). Un de leurs effets est la stimulation de l'aire vasomotrice via le nerf glossopharyngien (nerve IX) en cas d'hypoxie

par exemple. Cela provoque une réponse parasympathique grâce au nerf vague (nerve X) entraînant une bradycardie et une vasodilatation artérielle (24).

### **b) Adaptation foetale pendant le travail**

Durant un déficit en oxygène, l'adaptation cardiovasculaire vise à maintenir un flux sanguin correct, une oxygénation optimale et ainsi un métabolisme cellulaire adapté au niveau des organes vitaux, notamment le cœur et le système nerveux central.

#### *Chémoréflexe, catécholamines et acidose métabolique*

La survenue d'une hypoxémie stimule les chémorécepteurs entraînant une vasoconstriction périphérique et une augmentation de la pression artérielle stimulant à son tour le baroréflexe. Cela résulte en un ralentissement de la fréquence cardiaque via la réponse parasympathique (19,21,29,30).

La vasoconstriction périphérique est accentuée par l'action directe de l'hypoxémie sur les cellules de la paroi du vaisseau et par la stimulation de la surrénale par action sympathique (27,31,32). Cela entraîne une production de catécholamines responsable d'un effet vasoconstricteur (26,30,33). Ces effets contre balancent l'effet chronotrope négatif induit par le système parasympathique et impacte ainsi la balance du SNA (34).

La persistance d'un déficit en O<sub>2</sub> active le métabolisme anaérobie dans les tissus périphériques permettant un maintien de la production d'ATP mais entraînant la production d'acide lactique résultant en une acidose métabolique (35). Cette acidose métabolique est majorée par l'accumulation de CO<sub>2</sub> liée à l'altération des échanges gazeux foeto maternels (acidose gazeuse). Cette acidose va stimuler les chémorécepteurs allant activer l'aire vasomotrice via le nerf sinocarotidien. Il en résulte une décharge sympathique qui agit directement sur la musculature des vaisseaux pour augmenter la vasoconstriction périphérique

et stimuler la médullosurrénale, augmentant les catécholamines circulantes. Ces catécholamines renforcent l'effet vasoconstricteur périphérique (27).

Cette décharge sympathique entraîne également une légère augmentation de la fréquence cardiaque soit directement par des fibres efférentes, soit par effet de la noradrénaline et de l'adrénaline circulante. Ces effets viennent contrebalancer l'effet chronotrope négatif du système parasympathique induit par la stimulation des barorécepteurs.

### *Equilibre acidobasique du fœtus*

Avant le travail, le pH artériel normal du fœtus est proche de 7.35 et la pO<sub>2</sub> artérielle est entre 20 et 30 mmHg (36). Durant le travail, on observe une baisse physiologique du pH et le pH moyen à la naissance est de 7.25, le 10<sup>ème</sup> percentile autour de 7.15 (37). 2 types d'acidose peuvent être observées comme chez l'adulte (8).

La première est l'acidose respiratoire due à l'accumulation de CO<sub>2</sub>. Elle est responsable de la production d'ions H<sup>+</sup> due au mouvement vers la droite de l'équation: CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O ↔ H<sup>+</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Son diagnostic est basé sur l'élévation de la pCO<sub>2</sub> au niveau du cordon ombilical (≥ 75 mmHg).

La seconde est l'acidose métabolique due à l'activation du métabolisme anaérobie lors d'une hypoxie prolongée. Son diagnostic repose sur la mesure des déficits de base (sévère si >12 mmol/L) et des lactates (sévère si >10 mmol/L). Dans la littérature, la définition d'un seuil de lactates pour le diagnostic est variable entre 4,5 et 5,2 mmol/l (8,38,39).

### *Adaptation du métabolisme énergétique*

Le glucose, principale source d'énergie cellulaire, est mis à disposition grâce à l'induction de la glycogénolyse hépatique par la stimulation du système sympathique par l'hypoxie. L'adrénaline et la noradrénaline circulantes sécrétées par la médullosurrénale



agissent au niveau du foie pour augmenter la quantité de glucose disponible dans le sang, permettant de maintenir la production d'ATP (40).

Dans le myocarde, Hökegård et al. ont trouvé une relation significative entre les changements de l'ECG et la diminution du glycogène. Ainsi, la glycolyse s'accompagnerait d'une augmentation de l'amplitude de l'onde T (élevant le rapport T/QRS), dont l'origine pourrait être une augmentation de la kaliémie (41). La déplétion en glycogène, secondaire à un métabolisme anaérobie prolongé, entraîne un trouble de la repolarisation de la cellule myocardique qui nécessite une grande quantité d'ATP. Il en résulte une modification du segment ST qui représente la phase de repolarisation cellulaire. Ce mécanisme est la base des travaux sur l'analyse du segment ST comme marqueurs d'acidose fœtale ( STAN<sup>®</sup>) (42). Cet examen de seconde ligne est utilisé dans de nombreuses maternités à travers le monde et a pour objectif de prévenir le clinicien de modification de la morphologie de l'ECG fœtal (ST event) en cas d'acidose. Sa place est toutefois discutée du fait de la nécessité d'une bonne interprétation du rythme cardiaque fœtal avant la mise en route du STAN<sup>®</sup>, et de son bénéfice en termes de réduction d'interventions obstétricales et de devenir néonatal (43–46).

### *Maintien du débit cérébral*

Plusieurs mécanismes permettent de maintenir un flux cérébral normal durant une hypoxémie. Le premier est la baisse de la résistance vasculaire par l'effet local vasodilatateur du CO<sub>2</sub> (47,48). Un autre est lié à la redistribution vasculaire vers les organes dits nobles du sang oxygéné par notamment une hausse du débit cardiaque induits par les décharges du système sympathiques et des catécholamines circulantes (33). Enfin, on note une augmentation de la pression artérielle systémique due à la vasoconstriction périphérique. Dans un modèle expérimental d'occlusions cordoniales chez la brebis, Kaneko et al. ont observé une augmentation proche de 2,5 fois du débit cardiaque en cas d'hypoxémie (49).

*Synthèse*

La figure 1.1.1 reprend en synthèse la réponse fœtale à l'hypoxémie. Le SNA a un rôle majeur dans le contrôle de l'homéostasie et la VFC pourrait ainsi être un bon reflet de l'état acidobasique fœtal. De plus, lorsque le déficit en O<sub>2</sub> s'aggrave, l'hypercapnie, l'hypoxie et l'acidose perdurent. D'après Doret et al., les cellules composant les boucles du chémoréflexe et du baroréflexe ne sont dès lors plus aptes à produire la réponse adéquate aux stimuli et il en résulte une diminution des réponses sympathiques et parasympathiques aux variations de la pO<sub>2</sub> et de la pCO<sub>2</sub> avec des décharges du SNA plus lentes. En conclusion, on peut donc penser que dans un premier temps, l'activité du SNA (et donc du parasympathique) est augmentée en cas d'hypoxémie, puis est dépassée en cas d'aggravation et d'apparition d'une profonde acidose.

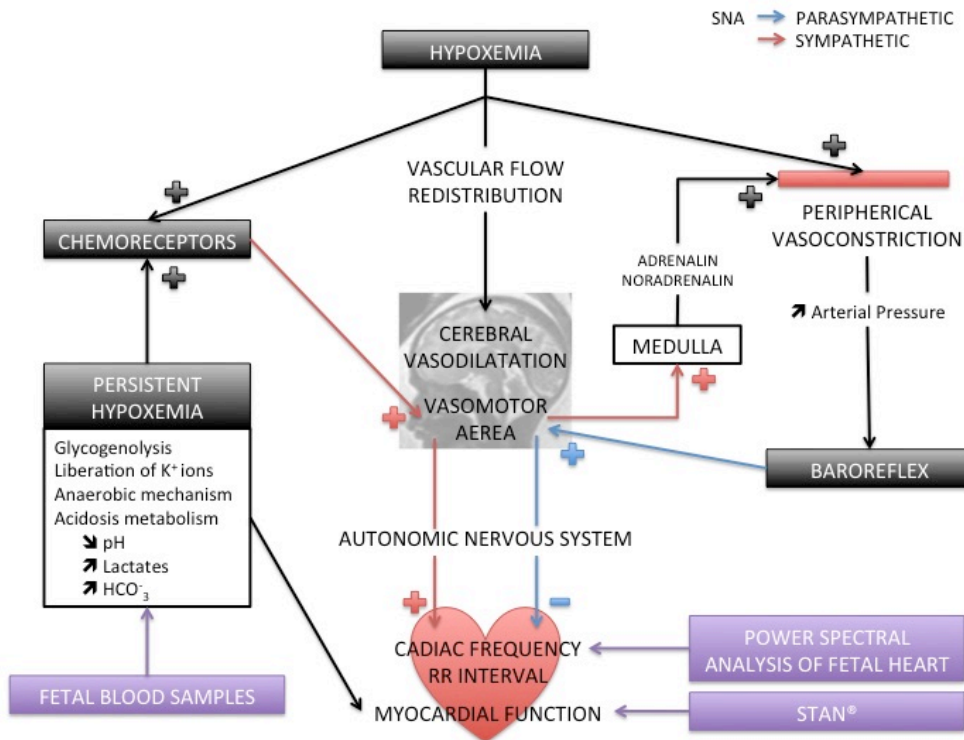


Figure 1.1.1 – Réponse fœtale à l'hypoxémie

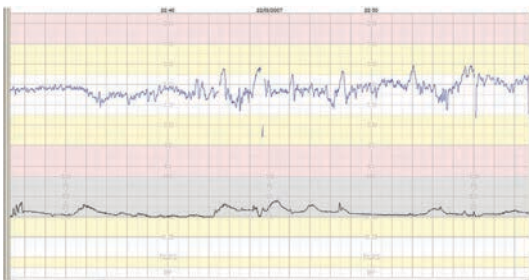
### c) Différentes situations d'hypoxie

Ces différentes situations sont décrites par A. Ugwumadu et l'iconographie est issue d'une de ses publications (50).

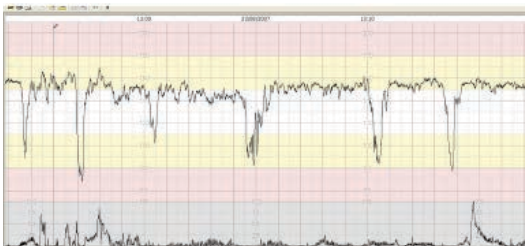
#### *1<sup>ère</sup> situation : hypoxie d'apparition progressive*

Le RCF initial est normal. Les contractions utérines (CU) pendant le travail compriment les vaisseaux maternels du myomètre diminuant ainsi la perfusion placentaire et peuvent résulter en une réduction temporaire des échanges gazeux materno foetaux. D'autre part, elles peuvent comprimer le cordon ombilical et ainsi interférer avec la circulation foetale. La fréquence, la durée et l'intensité de celles-ci sont les déterminants de ces éventuels changements (51). En cas de travail spontané, le temps de récupération d'une oxygénation normale après une CU est de 90 secondes, tandis qu'en cas de recours à l'ocytocine, ce temps passe à 138 secondes.

Du fait d'une baisse brève de son oxygénation, le fœtus va activer le chémoréflexe médié par le système parasympathique afin de réduire le travail myocardique et ainsi la demande en oxygène. Les ralentissements sont ainsi les premiers signes d'une réponse à une hypoxie.

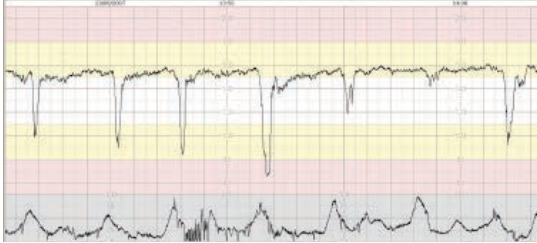


*RCF Normal*



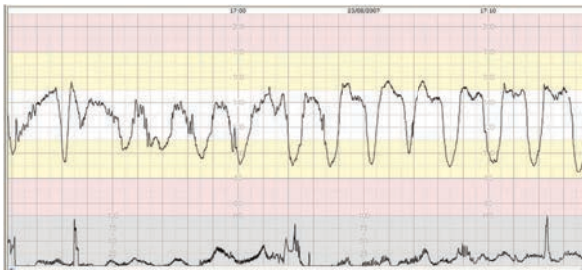
*1<sup>er</sup> temps : Apparition de ralentissements*

En cas de persistance ou même d'aggravation de l'hypoxie, apparaît ensuite une tachycardie afin d'augmenter le débit cardiaque suite à la stimulation adrénergique.

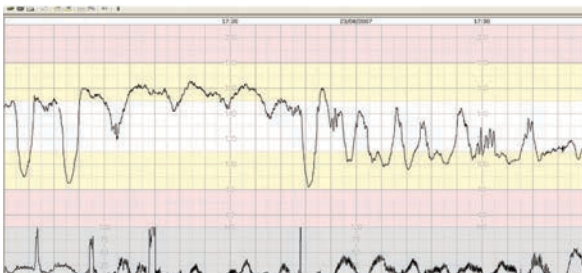


*2<sup>ème</sup> temps : Apparition d'une tachycardie*

La 3<sup>ème</sup> anomalie apparaissant dans cette séquence est la réduction voire l'absence de variabilité du RCF témoignant d'une diminution des réponses sympathiques et parasympathiques aux variations de la pO<sub>2</sub> et de la pCO<sub>2</sub> par inaptitude des cellules composant les boucles du chémoréflexe et du baroréflexe à produire la réponse adéquate aux stimuli (27). Finalement, la souffrance myocardique du fait de la privation en oxygène entraîne une bradycardie.



*3<sup>ème</sup> temps : Apparition d'une modification de la variabilité*



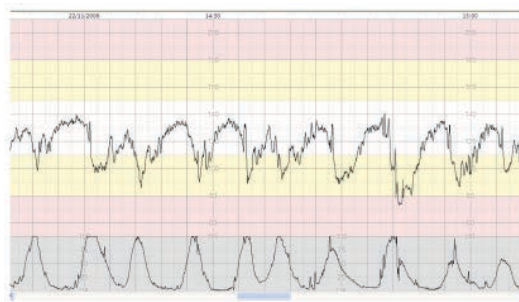
*4<sup>ème</sup> temps : Apparition d'une bradycardie terminale*

**2<sup>ème</sup> situation : Hypoxie d'apparition sub aigüe**

Elle survient de façon plus rapide que lors de la première situation. Elle peut être due à une hypercinésie liée au recours à l'ocytocine. Du fait de la présence de nombreuses CU, le

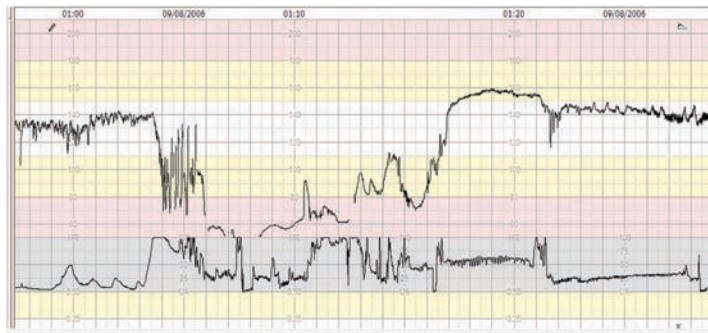
temps de récupération est trop court entraînant une accumulation de CO<sub>2</sub>. Celle-ci est responsable d'une acidose respiratoire dans un premier temps avant une rapide évolution vers une acidose métabolique.

Sur le tracé du cardiocotographe, cela se traduit par des ralentissements de plus en profonds et fréquents avec une durée augmentée. La ligne de base du rythme cardiaque fœtal reste quant à elle entre 110-160 bpm du fait d'une incapacité du fœtus à s'adapter. Dans cette situation, la baisse du pH est rapide (0.01/2-4mn).



### **3<sup>ème</sup> situation : hypoxie de survenue brutale**

Cela peut intervenir dans une situation de catastrophe obstétricale (rupture utérine, procidence du cordon, hématome rétro placentaire..) entraînant un arrêt brutal de l'oxygénation se manifestant par un ralentissement prolongé ou une bradycardie. Le RCF peut retrouver sa ligne de base initiale dans d'autres situations telles qu'une hypertonie utérine. La perte de variabilité peut alors être le signe d'une décompensation fœtale.

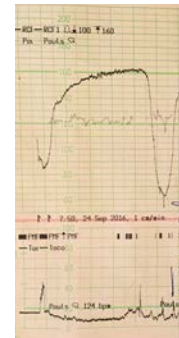


Durant cette asphyxie profonde et brutale, la  $pO_2$  fœtale chute rapidement entraînant un chémoréflexe rapide avec vasospasme afin de centraliser le flux sanguin vers les organes nobles. Le manque d'oxygène et les substrats métaboliques mènent rapidement à une défaillance énergétique, une décompensation hypoxique, une hypotension systémique profonde et un infarctus cérébral.

#### **4<sup>ème</sup> situation : hypoxie pré existante.**

Elle se retrouve dans des circonstances d'encéphalopathie sévère telle que l'anémie profonde par exemple.

L'hypoxie prolongée a entraîné des lésions cérébrales irréversibles avec lésions du SNA. L'analyse visuelle du rythme cardiaque fœtal montre une absence ou une réduction de la variabilité.

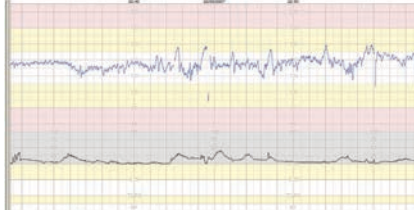
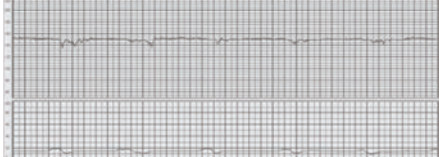
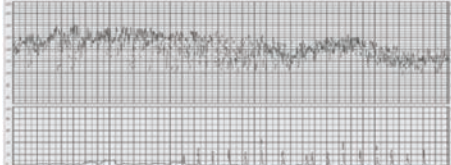
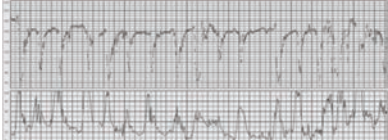
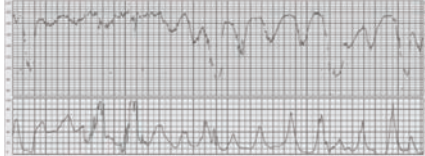
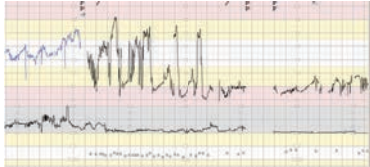


#### **d) Synthèse à partir des recommandations de la FIGO**

L'analyse du rythme cardiaque fœtal repose sur plusieurs éléments :

- ✓ Le rythme cardiaque de base
- ✓ La présence ou non d'accélération
- ✓ La présence ou non de ralentissements
- ✓ La variabilité du rythme cardiaque (à ne pas confondre avec l'analyse de la VFC décrite dans l'introduction qui elle n'est pas une analyse visuelle)
- ✓ L'analyse du tonus utérin.

Chaque modification d'un paramètre est associée à une réponse physiologique synthétisée dans ce tableau.

<p><b>« Cycling activity »</b>                  Reflet du bien être fœtal avec phases de variabilité réduite puis normale (sommeil-éveil)</p> <p><b>Accélération</b>                  Stimulation sympathique. Signe de bien être.</p>	
<p><b>Variabilité réduite</b>                  Hypoxie/acidose du SNC avec activité réduite du SNA</p>	
<p><b>Variabilité augmentée</b>                  Evolution rapide de l'hypoxie/acidose avec instabilité ou hyperactivité du SNA</p>	
<p><b>Ralentissements variables (V-Shaped)</b>                  Baroréflexe en réponse à une compression cordonale entraînant une hausse de la pression artérielle.</p>	
<p><b>Ralentissements tardifs (U-Shaped)</b>                  Chémoréflexe suite à l'hypoxémie.</p>	
<p><b>Ralentissement prolongé</b>                  Réponse en partie liée au chémoréflexe</p>	

*L'iconographie provient de l'article d'A. Ugwumadu (50) et d'Ayres del Campo et al. (52).*

Les ralentissements dits précoces sont rares et sont liés à une compression de la tête fœtale entraînant une activation du para  $\Sigma$  par le nerf vague. Ils n'indiquent pas la présence d'une hypoxie/acidose.

## Conclusion

En situation d'hypoxémie, le fœtus met en jeu plusieurs mécanismes d'adaptation afin de maintenir son homéostasie. Un des acteurs majeurs est le SNA sous la dépendance du baro et du chémo réflexe et il semble dès lors intéressant de développer de nouveaux outils d'évaluation du bien être fœtal.

## 2. Analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque fœtal

L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) est une méthode connue et non invasive de mesure de la régulation du système cardio-vasculaire par le SNA (53,54).

Elle est représentée par les variations de l'intervalle de temps entre 2 battements cardiaques (soit 2 ondes R sur l'électrocardiogramme). Elle implique le nœud sinusal, innervé et régulé par les fibres des systèmes nerveux sympathiques et para sympathiques qui se contrebalancent constamment et contrôlent ainsi le rythme cardiaque (figure 1.2.1).

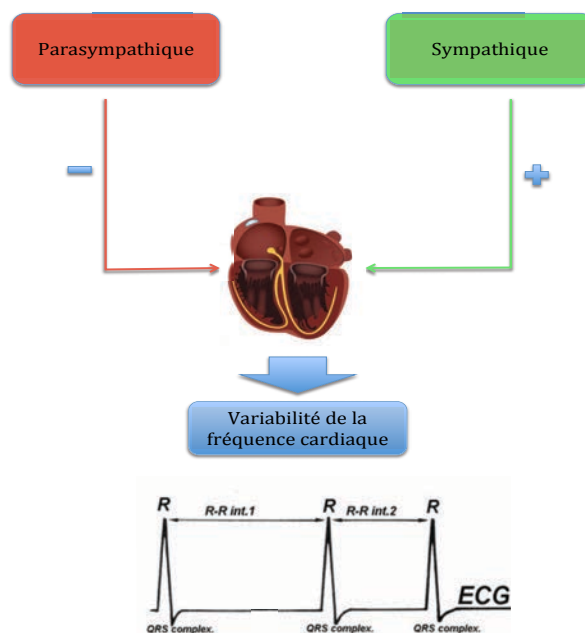


Figure 1.2.1: contrôle du nœud sinusal par le SNA. (Système Nerveux Autonome)  
+ : stimulation accélératrice, - : stimulation décélératrice.  
Schéma du CIC-IT.

L'analyse de la VFC peut se faire selon deux méthodes:

- ✓ par le calcul d'indices basés sur l'analyse de l'évolution des intervalles R-R (analyse temporelle),
- ✓ ou par l'analyse spectrale basée sur les l'analyse fréquentielle des oscillations du rythme cardiaque (55).



### a) Acquisition de l'ECG et création de la série RR

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. La série RR représente donc l'évolution des intervalles RR au cours du temps (figure 1.2.a.1).

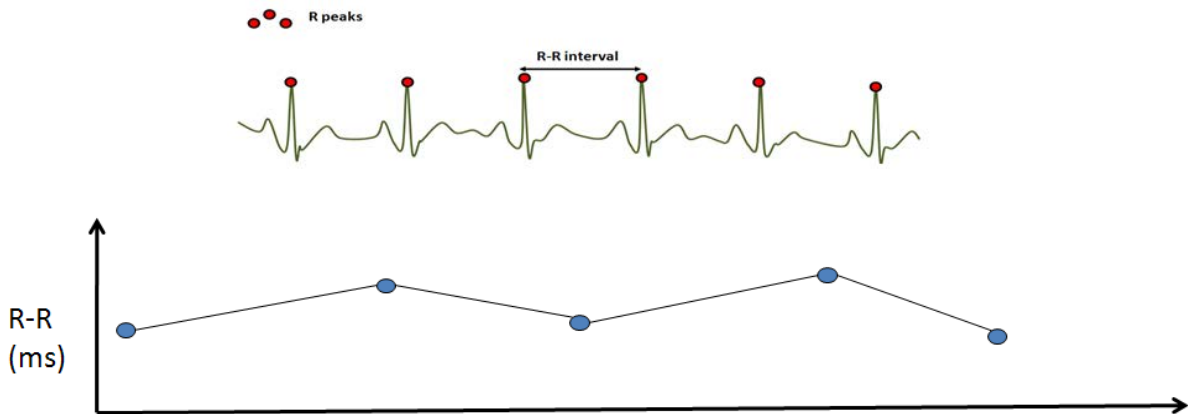


Figure 1.2.a.1- série R-R dans le temps

Ce type de détection nécessite une bonne qualité de signal ECG en termes de résolution et de fréquence d'échantillonnage. Certains auteurs préconisent une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz pour obtenir une précision de  $\pm 1$  ms sur le calcul de l'intervalle RR (55). En pratique, il est recommandé d'utiliser une fréquence d'échantillonnage d'au moins 250 Hz pour assurer une précision de  $\pm 4$  ms. Une fréquence d'échantillonnage inférieure à 250 Hz impliquerait l'utilisation de méthodes d'interpolation spécifique pour améliorer la précision des mesures (56).

La série RR, telle qu'obtenue à partir de l'ECG, est constituée d'une suite d'intervalles de temps irrégulier du fait de la variabilité du rythme cardiaque. Plusieurs outils d'analyse, notamment fréquentielle, ne fonctionnent que sur des signaux échantillonnés à intervalle régulier et il convient généralement de ré échantillonner la série RR. Ce genre d'algorithme consiste généralement à effectuer une interpolation, la plupart du temps linéaire, sur le signal RR brut (figure 1.2.a.2).

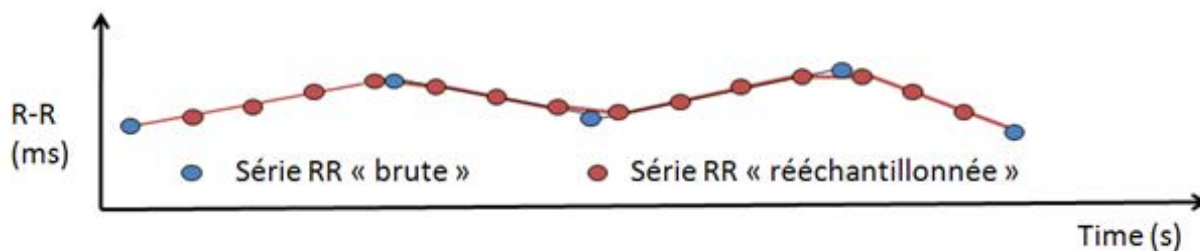


Figure 1.2.a.2 – Ré échantillonnage de la série R-R

En pratique, les guidelines internationales d'évaluation de la VFC recommande une fréquence d'échantillonnage de la série RR d'au moins 4 Hz pour pouvoir étudier la VFC entre 0 et 2 Hz (56).

#### b) Analyse temporelle de la VFC

Les mesures temporelles sont réalisées sur les intervalles de temps NN (Normal to Normal) séparant 2 ondes R. Ces intervalles forment une suite et sont mesurés sur l'ensemble de la durée d'enregistrement. Le tableau 1.2.a.1 représente les analyses temporelles les plus fréquemment utilisées pour l'analyse de la VFC.

SDNN	Déviati on standard des intervalles NN
SDANN	Déviati on standard des intervalles NN moyennés sur 5 min
ASDNN	Moyenne sur 24h des déviati ons standard des intervalles NN sur tous les segments de 5 min
RMSSD	Racine carrée de la moyenne des carrés des différences entre intervalles NN successifs
NN50	Nombre des intervalles NN différant de plus de 50 ms de l'intervalle précédant
pNN50	Pourcentage des intervalles NN différant de plus de 50ms de l'intervalle précédant.

Tableau 1.2.a.1 – Analyse temporelle de la VFC fréquemment utilisés  
(Tableau issu de la Thèse du Dr Mathieu Jeanne)

Ces différentes méthodes sont appliquées sur la série RR brute (avant rééchantillonnage). La méthode la plus couramment utilisée pour l'analyse en anténatal est la méthode du RMSSD établissant essentiellement l'évolution moyenne des différences entre deux intervalles R-R successif (Racine Carrée de la moyenne des carrés des différences entre intervalles NN successifs). Elle mesure la variabilité haute fréquence (HF) des espaces R-R.

D'autres méthodes d'analyse temporelle de la VFC ont été spécifiquement développées pour l'analyse du RCF, notamment, les variabilités court et long terme (VCT et VLT) (57). Ces méthodes sont appliquées sur la série RR ré échantillonnée à 4 Hz. Ces méthodes analysent le RCF époque par époque en calculant une valeur moyenne de la fréquence cardiaque pour chaque époque de 3.75 s.

La VCT analyse les différences de fréquence cardiaque moyenne entre 2 époques successives sur un intervalle d'une minute (soit 16 époques). La VCT représente alors la moyenne de la valeur absolue de ces différences divisée par 2.

$$VCT = \frac{1}{2 \times 16} \sum_{i=2}^{16} \text{abs}(FC_i - FC_{i-1})$$

En pratique, une valeur de VCT < 3ms est considéré comme pathologique en dehors du travail (58).

La VLT analyse quant à elle la différence entre les valeurs minimales et maximales des moyennes des différentes époques sur un intervalle d'une minute.

### c) Analyse spectrale de la VFC

L'analyse spectrale de la VFC consiste à décomposer les séries de R-R en une somme de fonctions sinusoidales de différentes amplitudes et fréquences. Cela permet d'exprimer l'amplitude de fluctuation du RCF à différentes fréquences d'oscillation (55). L'outil le plus fréquemment utilisé pour ce type d'analyse et la transformée de Fourier Rapide.

Ce type de transformation temps-fréquence permet d'obtenir le spectre de la VFC qui peut se décomposer en 3 composantes correspondant aux principales fluctuations périodiques du rythme cardiaque (Figure 1.2.c.1):

- Les Very Low Frequency (VLF) fluctuations: < 2.4 par minute, soit 0.04 Hz,
- Les Low Frequency (LF) fluctuations: 9 par minute, soit 0.04-0.15 Hz,

- Les High Frequency (HF) fluctuations: > 9 par minute, soit >0.15 Hz

Les fluctuations de la fréquence cardiaque dépendent de plusieurs facteurs selon les fréquences (59,60). En dessous de 0,04 Hz, elles sont sous contrôle de la thermorégulation et de 0,04 à 0,15 Hz du baroréflexe. La variabilité de la fréquence cardiaque dans les hautes fréquences, c'est à dire au-delà de 0.15Hz, est sous la dépendance du système parasympathique et des mouvements respiratoires (10).

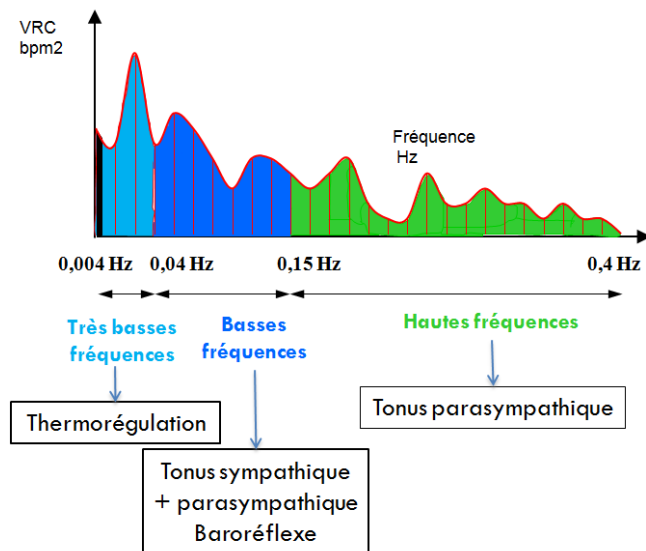


Figure 1.2.c.1 - Fréquences de fluctuation de la fréquence cardiaque. L'aire sous chaque fréquence correspond à l'amplitude de chaque fluctuation présente dans le RCF de base (figure du CIC-IT)

Ainsi, la VFC peut être exprimée en valeurs absolues numériques par zone de fréquence (LF ou HF). Il est aussi possible d'analyser les valeurs normalisées (LFn.u. et HFn.u.), obtenues respectivement par la division des LF et des HF par le spectre total moins les très basses fréquences (HF+LF).

$$\text{HFn.u.} = \text{HF}/(\text{HF}+\text{LF})$$

$$\text{LFn.u.} = \text{LF}/(\text{HF}+\text{LF})$$

$$\text{HFn.u.} + \text{LFn.u.} = 1.$$

En effet, il est possible qu'en utilisant les valeurs absolues, la survenue de changements dans le spectre total influence les HF et les LF, modifiant ainsi les résultats.

En théorie, la transformée de Fourier rapide ne permet de traiter que des signaux dit

stationnaires ce qui n'est pas le cas de la série RR notamment en cas d'apparition d'anomalie du rythme cardiaque fœtal. Certaines méthodes d'analyse spectrale plus récente, comme la transformée en ondelette type Daubechies 4 coefficients, permettent de s'affranchir de cette non stationnarité.

#### d) Autres méthodes

2 autres méthodes sont décrites mais peu utilisées notamment pour l'analyse de la VFC fœtale : méthode géométrique et la méthode non linéaire. Elles ne seront pas décrites dans ce manuscrit du fait de leur non utilisation en clinique.

#### e) Corrélation entre méthodes temporelles et fréquentielles

Le tableau 1.2.e.1 présente les méthodes fortement corrélées entre elles.

Domaine Temporel	Domaine Fréquentiel
SDNN	Spectre total
SDANN, VLT	LF
ASDNN	VLF
PNN50, RMSSD, VCT	HF

### 3. Travaux antérieurs du CIC-IT: l'ANI et le NIPE.

#### a) Analyse spectrale de la VFC

Le laboratoire INSERM CIC-IT 1403 du CHU de Lille travaille depuis plusieurs années sur l'analyse de la VFC pour la mesure de la balance analgesia/nociception en contexte chirurgical sous anesthésie générale. Au cours d'un premier travail, Jeanne et al. ont montré qu'une diminution du contenu spectral normalisé HF<sub>n.u.</sub> de la VFC (obtenu à partir d'une transformée en ondelette Daubechie 4 coefficients) était prédictive d'une analgésie insuffisante caractérisée par une augmentation de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque en réponse à un stimulus nociceptif (16).

Suite à ces travaux, Jeanne et al. ont analysé les variations des contenus spectraux HF et LF sur un modèle de simulation afin d'étudier l'influence des variations i) de la fréquence cardiaque basale, ii) de l'amplitude globale des variations et ii) de la fréquence d'oscillation des variations sur le contenu spectral de la VFC (61).

Pour cela, ils ont créé artificiellement une série R-R correspondant au pattern de l'arythmie sinusale respiratoire (principale composante du contenu HF) (figure 1.3.a.1) et y ont superposé une sinusoïde basse fréquence (0.04 Hz), représentative du contenu spectral LF. Enfin, ils ont étudié les variations des contenus HF, LF et HFn.u. en réponse aux variations du pattern respiratoire en amplitude (avec un facteur multiplicateur allant de 1 à 3) et en fréquence (pour des fréquences de 8, 10, 12 et 15 cycles/min) (figure 1.3.a.2).

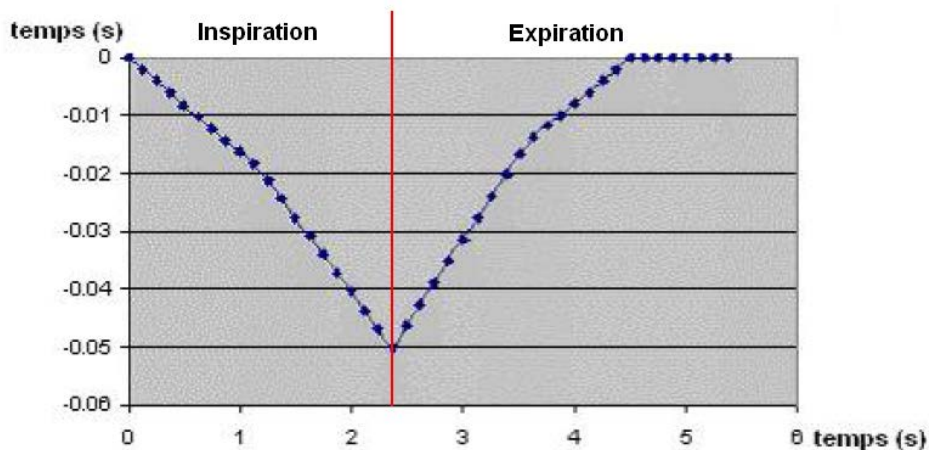


Figure 1.3.a.1 - Pattern de série R-R représentatif de l'arythmie sinusale respiratoire ; la fréquence cardiaque augmente à l'inspiration (le RR diminue) et diminue à l'expiration (le RR augmente).  
(Figure issue de la Thèse du Dr Mathieu Jeanne)

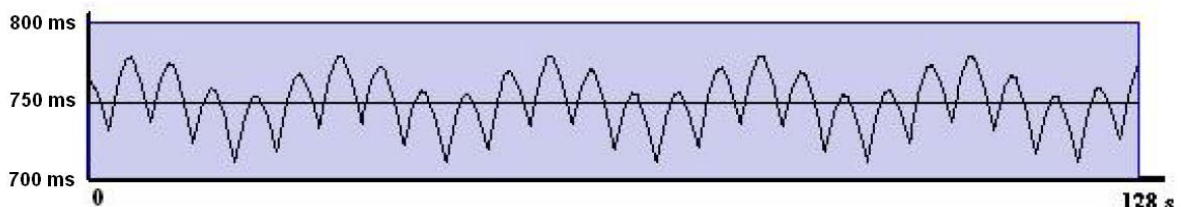


Figure 1.3.a.2 - Exemple de série RR simulée représentatif d'une ventilation à 12 cycles / min avec une amplitude de +/- 25 ms.  
(Figure issue de la Thèse du Dr Mathieu Jeanne)

Ils ont constaté que la variation de l'amplitude des oscillations HF influençait à la fois les contenus spectraux HF et LF. Logiquement, la normalisation des contenus spectraux ( $HF_{n.u.} = HF/(HF+LF)$ ) éliminait l'influence de ces variations d'amplitude. En revanche, les variations de fréquence de l'oscillation HF impliquaient des variations des contenus spectraux HF et LF qui se retrouvait également après normalisation (figure 1.3.a.3).

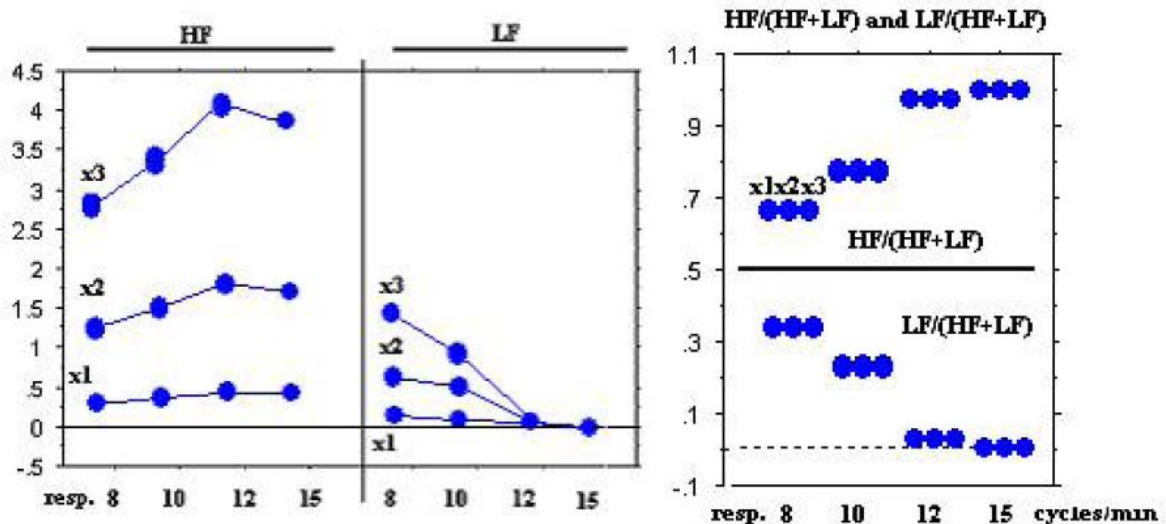


Figure 1.3.a.3 – A gauche HF et LF ; les contenus spectraux HF et LF sont influencés à fois par les variations d'amplitudes et de fréquences ventilatoires. L'influence est plus importante sur le contenu HF.

A droite  $HF_{n.u.}$  et  $LF_{n.u.}$ ; l'influence de l'amplitude disparaît sur les contenus normalisés ; seule la fréquence des oscillations garde une influence.

(Figure issue de la Thèse du Dr Mathieu Jeanne)

Suite à ces travaux, ils en ont déduit que la sensibilité de l'analyse spectrale aux changements d'amplitude et de fréquence du signal pouvait être une explication à l'importante variabilité inter et intra individuelle de ce genre de méthode d'analyse de la VFC. Ils ont donc mis au point une méthode de traitement du signal RR originale permettant de s'affranchir de ces variations et d'obtenir un indice significatif de la balance entre analgésie et nociception : l'ANI (Analgesia Nociception Index).

## b) L'Analgesia Nociception Index (ANI)

L'ANI est donc obtenu à partir du signal ECG. Comme indiqué dans les recommandations internationales, la série R-R est ré échantillonnée à 8 Hz (soit  $>4z$ ) et isolée dans une fenêtre de 64 secondes afin de conserver une bonne résolution fréquentielle permettant une séparation des zones LF et HF. Dans un premier temps, la moyenne des intervalles RR de la fenêtre est calculée et le signal est centré sur cette moyenne pour éliminer l'influence de la fréquence cardiaque basale.

La valeur moyenne M est donc calculée :

$$M = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (RR_i),$$

ou  $RR_i$  représente la valeur instantanée de l'échantillon et N le nombre total d'échantillon de la fenêtre. M est alors soustrait à chacun des échantillons de la fenêtre :  $RR'_i = (RR_i - M)$ .

Dans un second temps, le signal est normalisé pour réduire l'influence de l'amplitude globale des variations. La norme (S) est alors calculée :

$$S = \sqrt{\sum_{i=1}^N (RR'_i)^2}.$$

et chaque échantillon  $RR'_i$  est divisé par la norme :  $RR''_i = RR'_i / S$ .

La série  $RR''$  normalisée est alors filtrée entre 0.15 et 0.4 Hz à l'aide d'un filtre passe bande basé sur l'utilisation d'une ondelette de Daubechies à 4 coefficients pour ne garder que les oscillations hautes fréquences, significatives du tonus parasympathique.

Dans le but d'éliminer l'influence de la fréquence de ces oscillations, une aire sous la courbe de l'enveloppe du signal est calculée. Pour cela, les minimums et maximum locaux sont détectés et les enveloppes supérieures et inférieures sont tracées.

Afin d'accroître la sensibilité temporelle de la méthode, la fenêtre est divisée en 4 sous fenêtre et 4 aires sous la courbes des enveloppes sont calculées (A1, A2, A3 et A4) (figure



1.3.b.1).  $AUC_{\min}$  est alors définie comme la valeur minimum de ces 4 aires :  
 $AUC_{\min} = \min(A1, A2, A3, A4)$ .

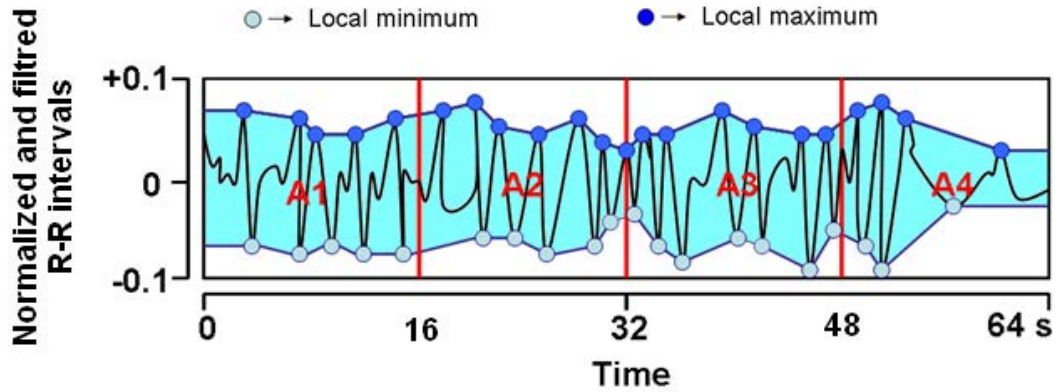


Figure 1.3.b.1 - Série RR filtrée et normalisée (courbe noire). Les aires A1, A2, A3, et A4 sont calculées entre les enveloppes supérieure et inférieure (aires en bleu). La plus petite aire est alors sélectionnée (A4).  
 (Figure du CIC-IT)

L'ANI est défini comme  $100 \times (a \times AUC_{\min} + b) / 12.8$ , où  $a = 5.1$  et  $b = 1.2$  ont été déterminés de manière empirique sur plus de 200 séries RR issues d'anesthésie générale dans le but de conserver une bonne cohérence entre l'indice numérique et la représentation graphique de la série RR normalisée et filtrée.

L'analyse continue de l'ANI est rendue possible par décalage successive de la fenêtre d'analyse (fenêtre « glissante ») avec un pas de 1 s.

### c) Le Newborn Infant Parasympathetic Evaluation (NIPE)

En 2010, une étude préliminaire, effectuée en collaboration entre le laboratoire INSERM CIC-IT 1403, l'équipe d'accueil universitaire EA4489 et le service de réanimation néonatale, a montré que la méthode d'analyse de la VFC développé au CHU de Lille permettait d'évaluer la douleur et l'inconfort du nouveau né en contexte postopératoire (18).

Suite à cette preuve de concept clinique, les trois équipes ont travaillé à l'adaptation des algorithmes aux particularités du nouveau né. Ainsi, un nouvel algorithme de détection

des battements cardiaque spécifique de la morphologie de l'ECG néonatal a été développé. Enfin, la zone de filtrage haute fréquence a été élargie pour permettre d'analyser des variations hautes fréquences représentatives de fréquence de ventilation plus élevées (entre 0.15 et 3 Hz soit entre 9 et 180 cycles/min).

Ces adaptations ont permis de développer un nouvel indice (Newborn Infant Parasympathetic Evaluation, NIPE) et un nouveau moniteur dédié à la néonatalogie (NIPE monitor).

#### 4. Le Fetal Stress Index (FSI)

Plusieurs auteurs ont exploré la VFC en situations d'acidose lors du travail. Siira et al. ont ainsi montré que lors de la dernière heure du travail, les LF et les HF augmentaient chez tous les fœtus (n=334), puis diminuaient proche de la naissance chez les fœtus dont le pH à la naissance était inférieur à 7,05 (62). Ces auteurs ont aussi évalué les variations en cas de pH in utero et ont montré une augmentation de la VFC dans le groupe  $\text{pH} < 7,20$ , avec toutefois une diminution pour les  $\text{pH} \leq 7,10$  en comparaison aux pH entre 7.11 et 7.20 (9). Van Laar et al. trouvaient eux des résultats discordants avec une hausse des LFn.u. et une baisse des HFn.u. en cas de  $\text{pH} < 7,05$  à la naissance (14).

Dès lors, nous nous sommes proposés d'étudier l'ANI et le NIPE en adaptant les algorithmes au fœtus. Un nouvel algorithme de détection des battements cardiaques, spécifique de la morphologie de l'ECG fœtal, a ainsi été développé. Enfin, comme pour le NIPE, la zone de filtrage haute fréquence a été élargie pour permettre d'analyser des variations hautes fréquences plus élevées (entre 0.15 et 3 Hz soit entre 9 et 180 cycles/min).

La figure 1.4.1 reprend l'ensemble des étapes de calcul du FSI. Comme pour l'ANI, une analyse continue du FSI est rendu possible par décalage successive de la fenêtre d'analyse (fenêtre « glissante ») avec un pas de 1 s.

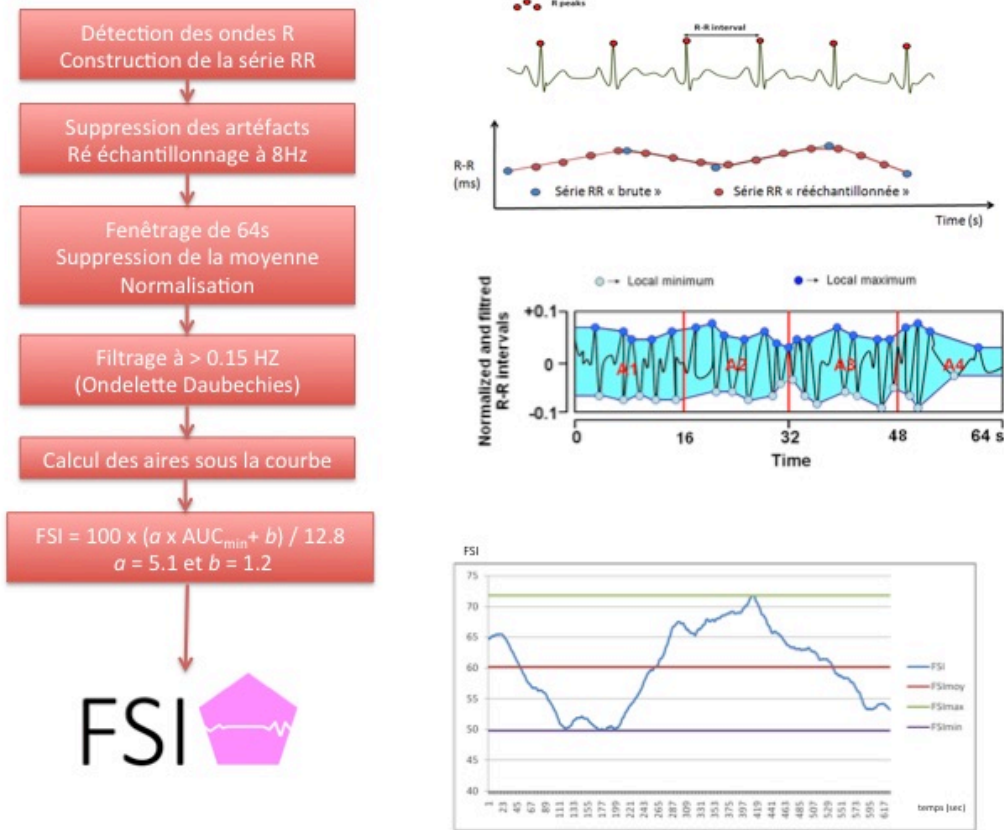


Figure 1.4.1 – Calcul du FSI à partir de l’analyse des intervalles R-R

Pour nos expérimentations, le FSI a été étudié sur des périodes de 5 ou 10 minutes avant et/ou après des événements particuliers comme l’injection d’un produit, la survenue d’une occlusion cordonale ou la mesure d’un pH. Dans ces fenêtres, les valeurs moyennes mais aussi les valeurs maximum et minimum du FSI sont étudiées afin d’analyser le signal en termes de moyenne et d’amplitude de variations (figure 1.4.2).

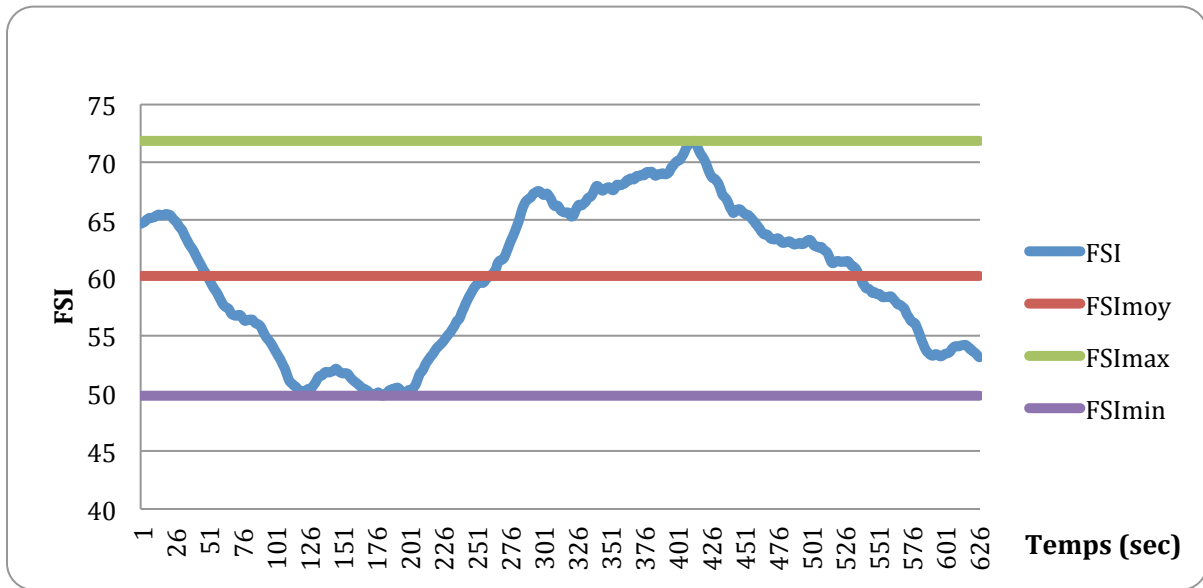


Figure 1.4.2 – Exemples de valeurs du FSI

**Au final, le FSI est une nouvelle méthode originale utilisant une analyse spectrale de la VFC pour filtrer le signal et ne conserver que les oscillations HF. L'amplitude de ces oscillations HF est ensuite calculée dans le domaine temporel.**

## Partie 2 – Travaux expérimentaux

### 1. Description du modèle animal

Le protocole expérimental a été effectué au sein du Département Hospitalier et Universitaire de Recherche Expérimentale (DHURE) de la Faculté de Médecine de Lille (agrément N°59 286). Les animaux provenaient de l'Institut Régional de la Recherche Agronomique (race INRA 401), domaine de Bressonvilliers.

L'anesthésie, le protocole chirurgical et les expérimentations étaient en accord avec les recommandations du Ministère de l'Education Supérieure et de la Recherche ainsi que du ministère de l'Agriculture. Les études expérimentales ont été approuvées par le Comité d'Ethique d'Expérimentation Animale (CEEA75 #2015120811341994 et CEEA75 #2016121312148878).

Le paragraphe suivant décrit les modalités anesthésiques et les différentes techniques chirurgicales utilisées en fonction des protocoles.

#### *Anesthésie et 1<sup>er</sup> temps opératoire*

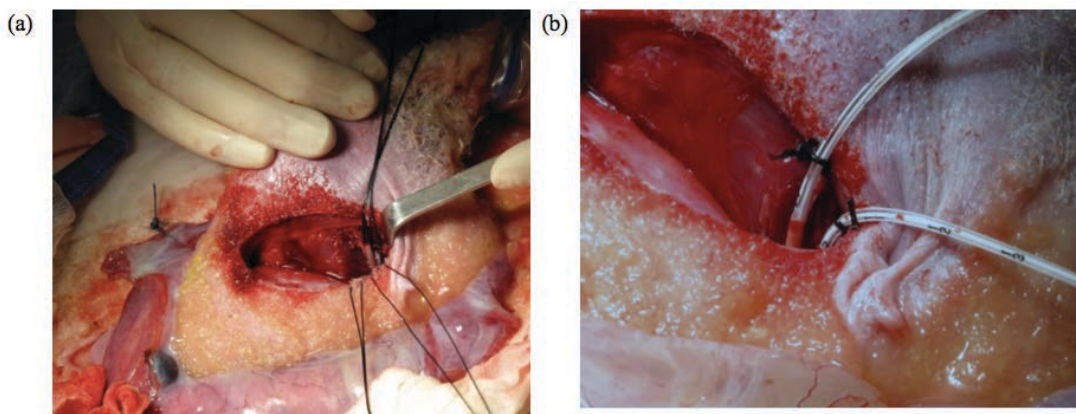
Les brebis gestantes ont été opérées en moyenne à 123 jours de gestation pour un terme de 145 jours. Un jeûne préalable de 24 heures était imposé. Après une prémédication réalisée par une injection de 0,1mL/10kg de Xylazine (Sedaxylan®, CEVA Santé Animale, Libourne, France), les brebis étaient ventilées au masque avec des gaz halogénés (Isoflurane, Aerrane®, Baxter, Maurepas, France). Une intubation permettait une ventilation assistée durant le geste chirurgical (sonde intubation endo-trachéale n°9), et une sonde naso-gastrique était mise en place pour diminuer le risque d'inhalation per ou postopératoire. La sédation était entretenue par les gaz halogénés. L'analgésie peropératoire maternelle était assurée par une injection intramusculaire de 0,1mL/10kg de Buprénorphine (Buprénodale®, Rechra Veterinary Products, France) en début d'intervention. En peropératoire, une

antibioprophylaxie intramusculaire par 1mL/10kgd' Amoxicilline (Clamoxyl®, GSK, France) était administrée à la mère.

Dans des conditions d'asepsie chirurgicale, une laparotomie puis une hystérotomie étaient pratiquées afin de pouvoir accéder au fœtus.

#### *Mise en place des cathéters fémoraux*

La patte fœtale postérieure gauche était extraite. Préalablement à l'abord fémoral, une anesthésie locale fœtale était pratiquée par une injection sous-cutanée de 2mL de chlorhydrate de Lidocaïne à 20mg/1mL (Xylocaïne®, Astrazeneca, Reuil-malmaison, France) associée à une analgésie fœtale par une injection intramusculaire de 1mL de Buprénorphine (Buprénodale®, Rechra Veterinary Products, France). Un cathéter de 4Fr de diamètre (Arrow, USA) était introduit dans l'artère et la veine fémorale (Figure 2.1.1). Le cathéter artériel était introduit jusqu'à l'aorte abdominale pour l'enregistrement des paramètres hémodynamiques, et les prélèvements sanguins fœtaux. Le cathéter veineux était placé dans la veine cave inférieure pour les prélèvements veineux.



*Figure 2.1.1: Vue per opératoire de l'abord fémoral de la patte arrière gauche du fœtus : dissection de l'artère et de la veine fémorales (a) et mise en place des cathéters artériel et veineux (b).*

*Mise en place des cathéters axillaires*

La patte fœtale antérieure droite était extraite. Préalablement à l'abord axillaire, une anesthésie locale fœtale était pratiquée par une injection sous-cutanée de 2mL de chlorhydrate de lidocaïne à 10mg/mL (Xylocaïne<sup>®</sup>, Astrazeneca, Reuil-malmaison, France) associée à une analgésie fœtale par une injection intramusculaire de Buprénorphine (Buprénodale<sup>®</sup>, Rechra Veterinary Products, France). Un cathéter de 4Fr de diamètre (Arrow, USA) était introduit dans l'artère et la veine axillaire à droite. Puis on répétait la même procédure au niveau axillaire gauche pour introduire un cathéter de 4Fr de diamètre (Arrow, USA) au niveau de l'artère axillaire (pas de mise en place de cathéter veineux). Le cathéter artériel était introduit jusqu'à l'aorte pour l'enregistrement des paramètres hémodynamiques et les prélèvements sanguins fœtaux. Le cathéter veineux était placé dans la veine cave supérieure. Il était nécessaire d'avoir 2 cathéters artériels afin de prévenir une éventuelle thrombose d'un, empêchant dès lors l'expérimentation par non réalisation possible des prélèvements artériels.

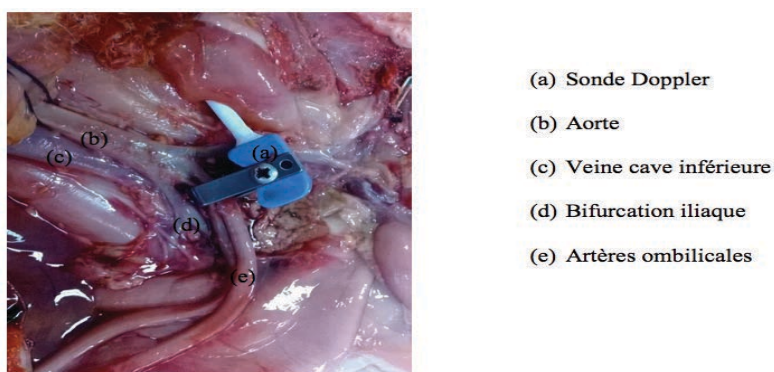
*Mise en place des électrodes thoraciques pour recueil de l'ECG*

4 électrodes (MYWIRE 10, MAQUET, Allemagne) précordiales étaient placées au niveau des muscles intercostaux pour recueil d'un signal ECG. Le signal ECG était testé en peropératoire.

L'ECG fœtal était récupéré via la station d'acquisition PhysioTrace (63) développé par le laboratoire INSERM CIC-IT 1403. Cette station permet l'acquisition et l'enregistrement des ECG via la sortie analogique des scopes multiparamétrique (Merlin, Hewlett Packard). Les ECG ainsi enregistrés étaient traités *a posteriori* à l'aide des algorithmes décrits précédemment et adaptés aux particularités du signal cardiaque fœtal.

### *Mise en place d'une sonde Doppler*

L'artère ombilicale commune (union des deux artères ombilicales s'abouchant au niveau de la portion terminale de l'aorte, au niveau de la bifurcation iliaque) était abordée par voie rétro-péritonéale para lombaire, puis la sonde doppler (Perivascular flowprobe PS series - Transonic Systems Inc®- Ithaca, NY) était placée autour de celle-ci (Figure 2.1.2). La bonne qualité du signal doppler était testée en peropératoire.



*Figure 2.1.2: dissection des gros vaisseaux et vérification du positionnement de la sonde Doppler*

### *Mise en place de l'occluteur*

Le cordon ombilical du fœtus était abordé afin de placer autour de celui-ci un occluteur relié à un prolongateur permettant d'effectuer la compression cordonale par injection de sérum physiologique (OC16 - In Vivo Metric - Healdsburg, California) (Figures 2.1.3 et 2.1.4). Le volume maximal injectable pour obtenir une occlusion totale était testé avant la mise en place.



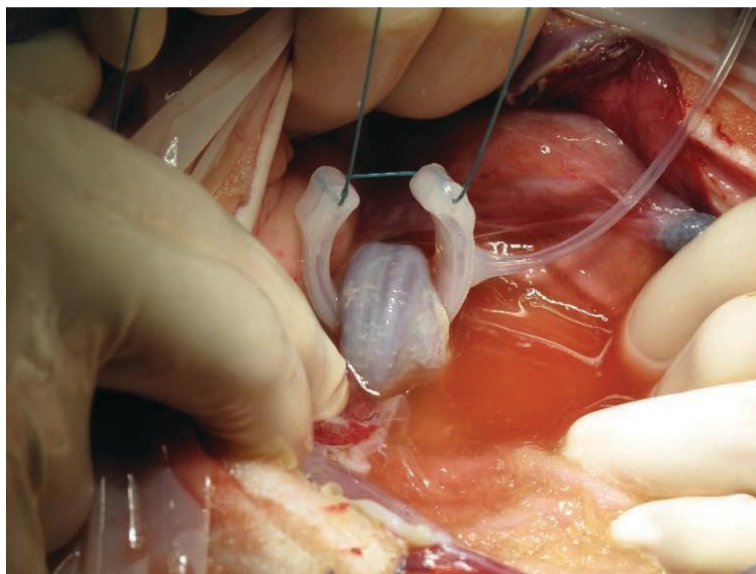


Figure 2.1.3: mise en place de l'occluteur autour du cordon ombilical

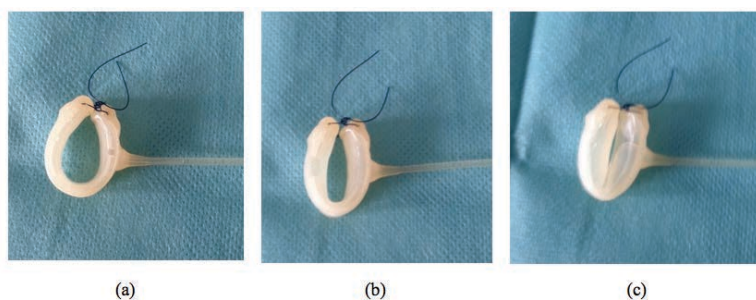


Figure 2.1.4: occluteur non gonflé (a), partiellement gonflé (b) ou totalement (c)

#### *Fin de l'intervention*

La circulation placentaire était gardée intacte et le fœtus replacé dans l'utérus. Un cathéter supplémentaire de 5Fr de diamètre (Arrow, USA) était placé dans la cavité amniotique pour mesurer la pression de référence, permettant également une instillation de 500 mg d'amoxicilline-acide clavulanique (Amoxicilline-acide clavulanique SANDOZ<sup>®</sup>, Sandoz, Levallois-Perret, France) dans le liquide amniotique avant la fermeture de la cavité utérine. L'utérus et la paroi abdominale étaient refermés. Les cathéters fœtaux et intra-amniotique étaient reliés à des prolongateurs et extériorisés au niveau du flanc latéral droit de la brebis à travers une tunnelisation sous-cutanée.

### *Soins post opératoires*

Après l'intervention, les brebis étaient autorisées à boire et manger. Elles se levaient généralement dans les 2 heures suivant la chirurgie. La perméabilité des cathéters fœtaux et de la voie jugulaire maternelle était entretenue par une injection quotidienne de sérum salé isotonique hépariné 10UI/mL (Héparine CHOAY®500UI/mL, Sanofi-aventis France, Paris). L'analgésie postopératoire était assurée par une injection intraveineuse maternelle de 0,1mL/10kg de Buprénorphine (Buprénodale®, Rechra Veterinary Products, France) 24 et 48 heures après l'intervention. L'expérimentation ne débutait que 48h après la chirurgie, afin que l'agneau soit stable au niveau hémodynamique.

### *Euthanasie et autopsie*

En cas de décès du fœtus ou d'arrêt du protocole expérimental, les brebis étaient sacrifiées par une injection intra veineuse d'un anesthésique vétérinaire : 0,3 ml/kg de T61®(embutramide 20g, mebezonium iodure 5g, tetracaïne chlorhydrate 0.5g, diméthyl formamide 60ml) (Intervet, Angers, France). Une autopsie permettait de vérifier la position des cathéters et de rechercher, en cas de décès du fœtus, les causes de celui-ci. Les agneaux étaient pesés lors des autopsies. L'arrêt du protocole expérimental n'était réalisé qu'en cas de mise en travail de la brebis et/ou de mauvais état maternel.

## 2. Etude du FSI comme reflet du système nerveux autonome parasympathique et comparaison aux autres méthodes classiques.

### *Objectif*

L'analyse de la variabilité du rythme cardiaque (VRC) est une méthode connue et non invasive de mesure de la régulation du système cardio-vasculaire par le SNA comme décrit dans la première partie. Deux méthodes chez le fœtus sont classiquement utilisées :

✓ L'analyse temporelle par le calcul d'indices basés sur les variations des intervalles R-R dans le temps. Il s'agit notamment de la méthode RMSSD établissant l'évolution moyenne de la différence entre les intervalles R-R successif (racine carrée de la moyenne des carrés des différences entre intervalles NN successifs). Elle mesure la variabilité HF (High frequencies) des espaces R-R.

✓ L'analyse spectrale basée sur l'étude fréquentielle des oscillations du rythme cardiaque. Elle consiste à décomposer la série R-R en une somme de fonctions sinusoïdales de différentes amplitudes et fréquences, par une transformée de Fourier.

Ainsi l'objectif de cette étude était de comparer notre indice FSI par rapport aux méthodes usuelles i) au niveau de la capacité à détecter les variations de l'activité parasympathique fœtal et ii) au niveau de la variabilité inter individuelle.

### *Méthodologie*

#### *Modèle*

Le modèle utilisé est celui tel que décrit précédemment avec mise en place de cathéters fémoraux et de 4 électrodes précordiales placées au niveau des muscles intercostaux pour le recueil d'un signal ECG fœtal.

### *Protocole expérimental*

Les expérimentations débutaient 48 heures après la chirurgie. Avant l'injection (une par 24 heures par animal), une période de 30 minutes dite de stabilité était enregistrée. Les paramètres fœtaux hémodynamiques étaient enregistrés toutes les 5 minutes durant l'expérimentation. L'enregistrement du signal ECG était continu. Les paramètres gazométriques étaient analysés au début et à la fin de chaque protocole afin de s'assurer du bien être fœtal.

### *Molécules utilisées*

2 molécules ont été testées du fait de leur effet sur le système nerveux autonome : injection directe IV d'Atropine 2.5 mg (ATROPine, Aguetant, France) pour son effet d'inhibition du système nerveux parasympathique, et l'injection directe IV de Propanolol 5mg (Karnodyl®, Primius Lab, France), bêtabloquant non sélectif avec un effet sympatholytique (25).

### *Analyse de la variabilité du rythme cardiaque foetal*

Le FSI a été analysé sur deux périodes prédéfinies : i) entre 10 et 5 minutes avant l'injection et ii) entre 5 et 10 minutes après l'injection. La période de 10 minutes autour de l'injection n'a pas été étudiée afin d'éviter tout artefact mathématique provoqué par les augmentations ou diminutions rapides de la fréquence. Du fait de l'analyse sur un plateau avec une fréquence cardiaque stable, nous avons étudié dans cette étude seulement le  $FSI_{moy}$ .

Analyse temporelle et spectrale – Les composantes spectrales LF, HF et HF normalisés ( $HF_{n.u.} = HF/(HF+LF)$ ), obtenues via une transformée de Fourier, ainsi que le RMSSD ont été calculés sur les mêmes périodes.

### *Analyse statistique*

Un test de Wilcoxon a été utilisé pour comparer les périodes avant et après injection. Le seuil de significativité retenu était un  $p < 0,05$ . Afin de comparer la capacité des

différentes méthodes à détecter l'activité parasympathique, nous avons estimé l'effect size pour chaque paramètre d'analyse de la VRC avant et après injection. Il s'agit d'une analyse de puissance destinée à établir si un protocole expérimental est adapté pour mesurer le phénomène que l'on cherche à étudier. Il est évalué à l'aide du coefficient d de Cohen défini par :

$$d = \frac{\bar{D}}{\sqrt{\frac{SS_D}{n-1}}}$$

ou SD représente l'écart type et M la valeur moyenne.

Le coefficient d autour de 0.2 est décrit comme un effet « faible », 0.5 « moyen », 0.8 comme « fort » et « très fort au delà de 1,3 » (64).

La variabilité inter individuelle était estimée par le calcul du coefficient de variation (%CV), défini par: %CV = 100\*SD/M. Le coefficient de variation est une mesure relative de la dispersion des données autour de la moyenne. Plus la valeur du coefficient de variation est faible, plus l'estimation est précise et la variabilité inter individuelle faible.

Le logiciel utilisé était SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Les données sont présentées en médiane (1<sup>er</sup> quartile – 3<sup>ème</sup> quartile).

## ***Résultats***

7 brebis ont été opérées et instrumentées pour ce protocole.

### *Atropine:*

7 expérimentations ont été réalisées. Le tableau 2.2.1 montre les différents paramètres avant et après injection. Dans les suites de l'administration d'Atropine IV, la fréquence cardiaque augmentait significativement de 156 bpm (140.2–168.2) à 190 bpm (181.2–199.2)

( $p=0.028$ ), tandis que la pression artérielle moyenne restait stable (47 (45–59) vs 52 (49–59),  $p=0.225$ ).

L'analyse de la variabilité du rythme cardiaque foetal montrait une baisse significative des HF (52.9 (37.2–75) vs 25.4 (21.1–39.1),  $p=0.043$ ) et des HFn.u. (60.68 (0.61-0.78) vs 0.53 (0.47-0.65)). Le RMSSD diminuait également de 8.7 (6.3–9.2) à 4 (3–6.5) ( $p=0.018$ ) ainsi que le FSI (57.3 (52.4–61.2) vs 40.4 (36–46.2),  $p=0.018$ ). Les HF, HFn.u. et le RMSSD étaient associés à un fort effect size ( $>0.8$ ) et le FSI à un très fort effect size. Le %CV était important pour les HF, LF et pour le RMSSD (respectivement 33.4%, 35.2% et 49.3% avant l'injection), et était nettement plus bas pour le FSI (%CV=9.9) et les HFn.u. (%CV=11.6).

	Avant	%CV avant	Après	%CV après	<i>p</i>	Effect size
<b>HF</b>	52.9 (37.2–75)	33.4	25.4 (21.1–39.1)	30.2	0.043	1.13
<b>LF</b>	22.3 (16–31.1)	35.2	18.1 (14–41.8)	51.1	0.398	0.35
<b>HFn.u.</b>	0.68 (0.61-0.78)	11.6	0.53(0.47-0.65)	18.3	0.018	0.92
<b>RMSSD</b>	8.7 (6.3–9.2)	49.3	4.0 (3–6.5)	37.6	0.018	1.13
<b>FSI</b>	57.3 (52.4–61.2)	9.9	40.4 (36–46.2)	17.3	0.018	1.49

Table 2.2.1: HF, high frequency; LF, low frequency, RMSSD, root mean square of the successive differences; Résultats présentés en médiane (1<sup>er</sup>-3<sup>ème</sup> quartiles)

La figure 2.2.1 montre les variations sous forme de box plots des différents paramètres avant et après injection d'Atropine.

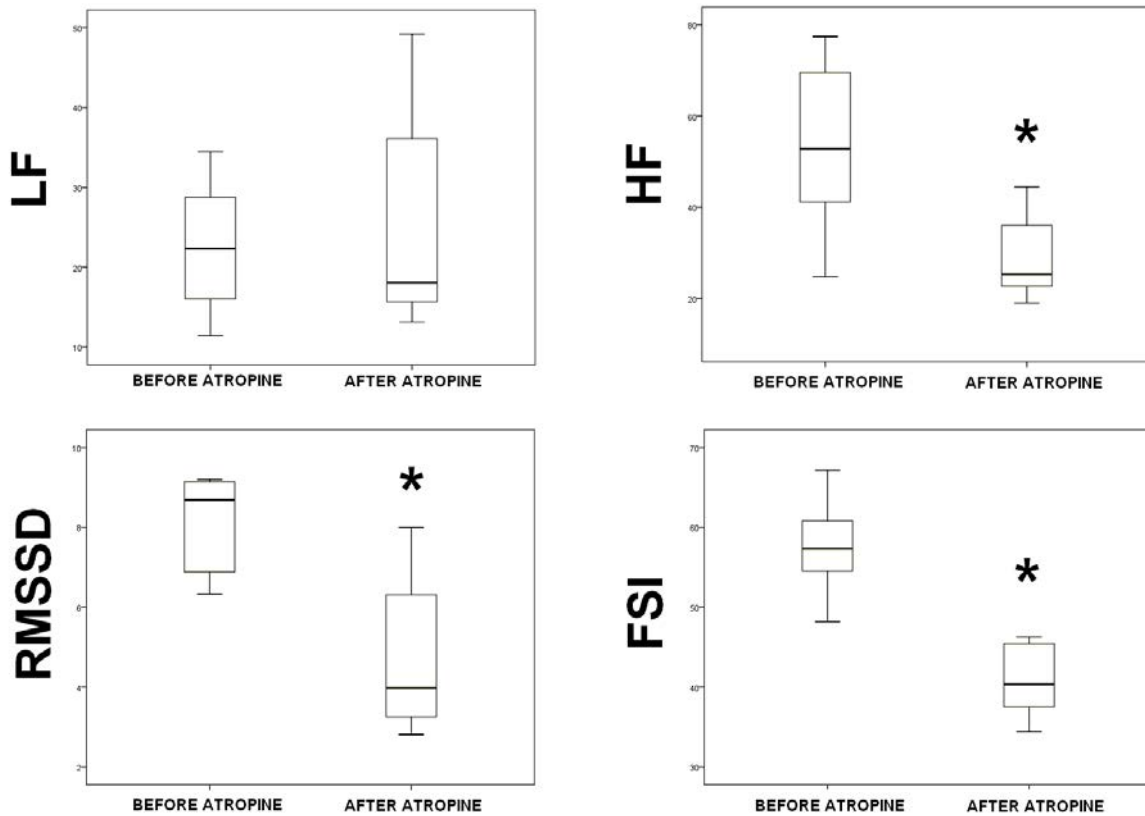


Figure 2.2.1: High frequency, low frequency, Root mean square of the successive differences et fetal stress index avant et après administration de 2.5 mg atropine. \* →  $p < 0.05$  versus avant atropine.

Propranolol:

7 expérimentations ont été réalisées mais une a été exclue du fait d'un signal ECG de mauvaise qualité. Le tableau 2.2.2 montre les données avant et après injection. Dans les suites de l'administration, la pression artérielle moyenne restait stable (40 (36–44) vs 42(39–45),  $p=0.092$ ) tandis que la fréquence cardiaque diminuait (161(155–165) vs 147(143–155),  $p = 0.046$ ). Les HF, HFn.u., le FSI et le RMSSD et ne variaient pas tandis que les LF diminuait (28(20.9–33.6) vs 12.7(6–16.2),  $p = 0.046$ ).

L'effect size était faible pour les HFn.u., le RMSSD et le FSI mais était fort pour les LF. Le %CV était faible pour les HFn.u. et pour le FSI et plus important pour les autres paramètres.

	Avant	%CV avant	Après	%CV après	p	Effect size
<b>HF</b>	52.3(34.8–78.1)	53.5	25.4(17.5–42.6)	43.1	0.075	0.81
<b>LF</b>	28(20.9–33.6)	35.4	12.7(6–16.2)	51.8	0.046	1.25
<b>HFn.u.</b>	0.66(0.64–0.76)	9.22	0.70(0.65–0.79)	10.9	0.345	0.38
<b>RMSSD</b>	6.7(3.5–13.5)	73.6	6.4(4.1–18.6)	91.7	0.917	0.39
<b>FSI</b>	56.5(48.25–59.25)	10.9	61.5(51–76)	21.9	0.599	0.45

Tableau2.2.2: Root mean square of the successive differences, RSSMD; analyse spectrale (high frequency and low frequency) et fetal stress index avant et après injection de 5 mg de propranolol. Résultats présentés en médiane (1<sup>er</sup>–3<sup>ème</sup> quartiles)

Enfin les paramètres gazométriques étaient comparables avant et après injection dans les 2 protocoles (Tableau2.2.3).

	Atropine			Propranolol		
	Avant	Après	p	Avant	Après	p
<b>pH</b>	7.39 (7.37–7.41)	7.40 (7.38–7.41)	0.39	7.38 (7.26–7.40)	7.37 (7.27–7.39)	0.22
<b>pO2(mmHg)</b>	15,0 (15.0–17.0)	16,00 (15.0–16.0)	0.26	16.0 (14.5–17.5)	16.0 (14.7–17.2)	1
<b>pCO2(mmHg)</b>	45.1 (42.5–47.9)	46.5 (41.4–47.1)	0.87	41.0 (39.3–45.7)	40.7 (39.1–43.9)	0.67
<b>Lactates (mmol/l)</b>	1.2 (1.1–1.3)	1.2 (1.1– 1.3)	0.25	1.1 (1.0–1.5)	1.1 (0.5–1.4)	0.34

Tableau2.2.3 – Gaz du sang avant et après injection d'Atropine et de Propranolol. Résultats présentés en médiane (1<sup>er</sup>–3<sup>ème</sup> quartiles)

## Conclusion

L'objectif de cette étude était d'étudier les réponses du FSI aux modifications du SNA obtenues pharmacologiquement, et de le comparer aux méthodes classiques d'analyse de la VFC (analyse temporelle ou spectrale). Dans les suites de l'injection d'Atropine, bloquant le système parasympathique, nous avons observé une baisse du FSI et des autres paramètres attendus (HF, HFn.u. et RMSSD), avec toutefois un effect size plus fort et un coefficient de variation plus faible. Dans les suites de l'injection de Propranolol aux effets



sympatholytiques, le FSI n'était pas modifié avec un effect size faible, tandis que les LF, étudiant la part sympathique en cas d'analyse spectrale, diminuaient.

Au final, la réponse du FSI à ces deux molécules témoigne d'une bonne sensibilité et d'une bonne spécificité de notre indice au système parasympathique, avec en plus une variabilité inter individuelle moindre que les méthodes classiquement utilisées.

### 3. Evaluation du Fetal Stress Index comme outil prédictif de l'état acido-basique fœtal

#### a) 1<sup>er</sup> protocole : occlusion continue partielle du cordon à 75%

##### *Objectif*

Evaluer la corrélation entre le FSI et l'état acido-basique fœtal dans un modèle expérimental d'hypoxie fœtale par occlusion partielle continue du cordon.

##### *Méthodologie*

##### *Modèle*

Le modèle est tel que celui décrit auparavant avec mise en place d'un occluseur au niveau du cordon ombilical, mise en place de cathéters fémoraux et d'une sonde Doppler permettant aussi le recueil du signal ECG. La baisse du débit ombilical était ainsi objectivée via l'enregistrement Doppler afin de vérifier la reproductibilité de l'occlusion partielle à 75% (figure 2.3.a.1).

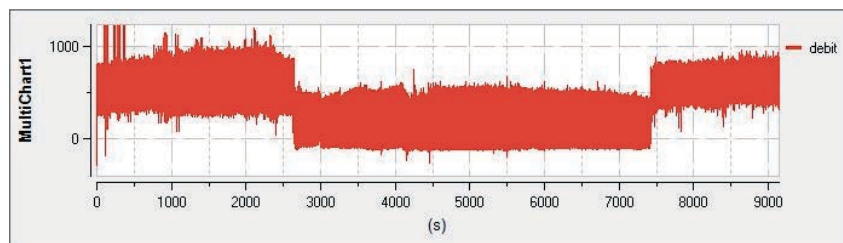


Figure 2.3.a.1 : Exemple de courbe du débit ombilical pour une manipulation 75%

##### *Procédure expérimentale*

Les expérimentations débutaient 48h après la chirurgie et 1 seule expérimentation était réalisée par animal. Avant l'occlusion, une période de 30 mn, dite période de stabilité, était enregistrée afin de s'assurer du bien être fœtal.

L'occlusion était ensuite réalisée afin d'obtenir une baisse du débit ombilical de 75% et durait jusqu'à obtention d'un pH inférieur à 7,20 ou était arrêtée au bout de 2 heures. Les

paramètres fœtaux hémodynamiques (fréquence cardiaque, pression artérielle, pression intra amniotique, débit de l'artère ombilicale) et les paramètres gazométriques étaient enregistrés toutes les 20 minutes. Une seule manipulation était réalisée par animal afin d'éviter un biais sur de possibles séquelles de l'acidose.

#### *Analyse statistique*

Afin de démontrer la validité du modèle d'hypoxie, nous avons d'abord comparé les paramètres hémodynamiques et gazométriques entre les périodes avant et 15, 30 et 45 minutes après occlusion à l'aide d'un test de Friedman. Le seuil de significativité retenu était un  $p < 0,05$ .

Afin d'homogénéiser les résultats, du fait d'une durée variable d'occlusion permettant l'obtention d'un  $\text{pH} \leq 7,20$ , nous avons choisi de présenter les résultats par catégorie de pH. Le seuil de 7,20 a donc été retenu conformément à ceux déjà utilisés dans la littérature (8,65). Les données de chaque catégorie de pH pendant l'occlusion ( $\text{pH} > 7,20$  et  $\text{pH} \leq 7,20$ ) ont été comparées 2 à 2 en mesure répétée. L'intérêt du dépistage précoce de l'hypoxie fœtale étant de pouvoir intervenir avant la survenue d'une asphyxie, et d'éviter ainsi d'éventuelles séquelles cérébrales néonatales, nous avons choisi d'étudier les variations du FSI pendant les 10 minutes précédant le prélèvement du pH. Les différentes valeurs du FSI (min, moy et max) ont été étudiées durant cette période de 10 minutes afin d'explorer la sensibilité des différents composants de notre indice à l'acidose.

Les paramètres hémodynamiques, gazométriques et le FSI étaient exprimés en médiane et interquartiles (1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> inter quartile). La comparaison entre les différentes mesures ( $\text{pH} > 7,20$  et  $\text{pH} \leq 7,20$ ) était réalisée grâce au test non paramétrique de Wilcoxon. Le seuil de significativité retenu était un  $p < 0,05$ . Les corrélations entre les  $\text{FSI}_{\text{min}}$ ,  $\text{FSI}_{\text{max}}$  et  $\text{FSI}_{\text{moy}}$  et les paramètres hémodynamiques et gazométriques ont été ensuite étudiées grâce aux

coefficients de corrélation Rho de Spearman. Le logiciel utilisé était SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

### **Résultats**

11 manipulations ont été réalisées. 3 ont été exclues pour données non utilisables (1 chute trop rapide du pH et 2 absences de  $\text{pH} \leq 7.20$  après 120 minutes). Le tableau 2.3.a.1 montre les données physiologiques en mesures répétées. Avant l'occlusion, les fœtus présentaient un état stable et normal avec un pH normal ( $\text{pH} = 7.40$ ). A T=15mn d'occlusion, nous observions une bradycardie (106 vs 162 bpm avant occlusion) et une hypertension artérielle (58 vs. 43 mmHg). Les paramètres gazométriques montraient un pH médian à 7.23 associé à une hypoxémie ( $\text{pO}_2 = 11.5\text{mmHg}$ ), à une augmentation des lactates, de la  $\text{pCO}_2$  et du déficit de base. Tous les pH étaient supérieurs à 7.20. A T=30mn d'occlusion, les paramètres hémodynamiques étaient stables. Dans 6 expérimentations, le pH était inférieur à 7.20. A T=45mn, le pH médian était de 7.12 (7.12-7.14) et tous étaient inférieurs à 7.20. Nous observions une acidose métabolique avec des lactates à 5.83 mmol/l (5.34-6.60) et des bases excess à -11 mmol/l (9.0-11.0).

	Avant occlusion	Après occlusion		
		T15mn	T30mn	T45mn
Fréquence cardiaque (bpm)	162 (156-164)	106 (102-112)*	103 (95-117)*	99 (93-107)*
Pression artérielle (mmHg)	43 (41-44)	58 (56-60) *	57 (55-57) *	59 (56-63) *
pH	7.40 (7.40-7.40)	7.23 (7.23-7.23) *	7.18 (7.16-7.18) *	7.12 (7.12-7.14) *
$\text{pO}_2$ (mmHg)	16 (15-16)	11.5 (11-12) *	13 (12-13) *	13 (12-14) *
$\text{pCO}_2$ (mmHg)	36.1 (33.7-37.5)	48.1 (45.6-54.9) *	53.7 (49.5-58.9) *	59.4 (57.3-64.0) *
Lactates (mmol/l)	0.89 (0.77-0.96)	2.57 (2.19-3.45) *	4.47 (3.95-4.66) *	5.83 (5.34-6.60) *
Déficit de base (-mmol/l)	3.5 (3.0-6.0)	6.5 (5.0-9.0)	7.5 (4.0-10.0) *	11 (9.0-11.0)*

\*  $p < 0,05$

Tableau 2.3.a.1 – Paramètres hémodynamiques et gazométriques en mesure répétée

Le tableau 2.3.a.2 montre les variations hémodynamiques, gazométriques et du FSI en fonction des catégories de pH pendant l'occlusion ( $\text{pH} > 7,20$  ou  $\text{pH} \leq 7.20$ ). Les lactates

étaient augmentés en cas de  $\text{pH} \leq 7.20$  tandis que les autres paramètres gazométriques ne se modifiaient pas. Les paramètres hémodynamiques ne variaient pas de manière significative entre les 2 groupes.

	$\text{pH} > 7.20$	$\text{pH} \leq 7.20$	<i>p</i>
Fréquence cardiaque (bpm)	106 (101-120)	106 (97-129)	0.499
Pression artérielle (mmHg)	57.5 (55.25-62.25)	57 (55.5-64.25)	1.000
pH	7.23 (7.22-7.27)	7.17 (7.14-7.18)	<b>0.012</b>
pO <sub>2</sub> (mmHg)	11.5 (10.25-12.75)	13 (11.25-13.75)	0.356
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	48.1 (40.2-57.9)	50.8 (38.9-63.6)	1.000
Lactates (mmol/l)	2.57 (1.94-3.62)	4.47 (2.92-5.57)	<b>0.012</b>
Base deficit (-mmol/l)	6.5 (2.25-9.75)	9.5 (6.25-14.5)	0.058
FSI <sub>min</sub>	38.6 (35.2-43.3)	46.5 (43.3-52.0)	<b>0.012</b>
FSI <sub>max</sub>	64.6 (61.4-74.9)	67.7 (58.7-73.2)	0.779
FSI <sub>moy</sub>	52.1 (47.8-59.4)	56.4 (51.9-63.2)	0.123

Tableau 2.3.a.2 -Paramètres hémodynamiques, gazométriques et FSI en fonction des groupes de pH

La figure 2.3.a.3 montre les variations du FSI<sub>min</sub> en fonction des groupes de pH. Le FSI<sub>min</sub> était de 38.6 (35.2-43.3) dans le groupe  $\text{pH} > 7.20$  et était plus élevé dans le groupe  $\text{pH} \leq 7.20$  (46.5 (43.3-52.0),  $p = 0.012$ ).

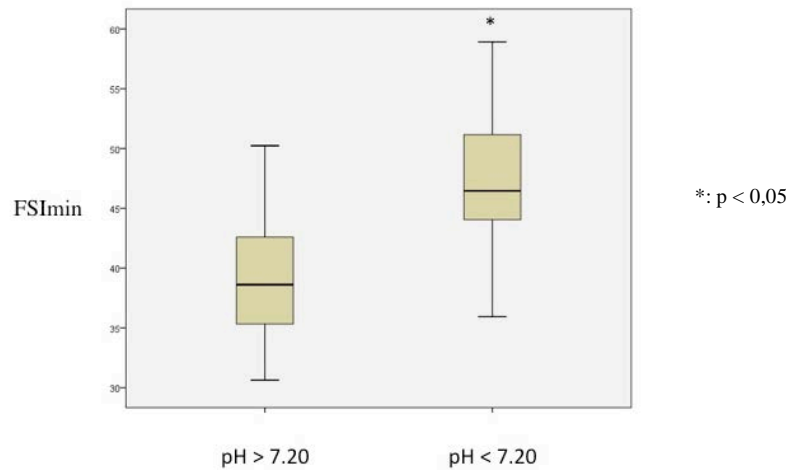


Figure 2.3.a.3 – Fetal Stress Index en fonction des groupes de pH

L'étude de la corrélation du FSI<sub>min</sub> aux différents paramètres hémodynamiques et gazométriques est présentée dans le tableau 2.3.a.3. La corrélation était significative pour le pH artériel (coefficient de -0.671 ;  $p=0.004$ ) (figure 2.3.a.4) et le déficit de base (coefficient

de -0.632;  $p=0.009$ ). Les coefficients étaient non significatifs pour les autres paramètres gazométriques et pour les paramètres hémodynamiques.

Paramètres gazométriques	PAM	FC	pH	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	Lact.	BD
Coefficient de corrélation	0.38	0.049	-0.671	0.142	0.311	0.024	-0.63
p	0.15	0.86	0.004	0.60	0.24	0.931	0.009

FC : Fréquence Cardiaque; PAM : pression Artérielle Moyenne; Lact: Lactates; BD: Base deficit

Tableau 2.3.a.3 – Corrélation entre les paramètres hémodynamiques, gazométriques et le  $FSI_{min}$

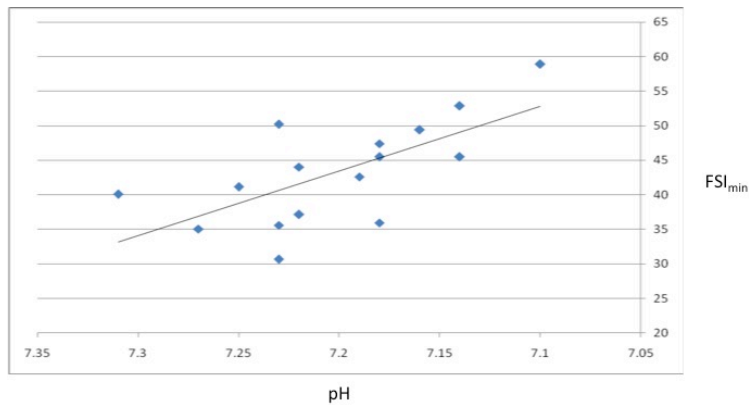


Figure 2.3.a.3 – Courbe de corrélation entre le  $FSI_{min}$  et le pH artériel

### Conclusion

L'occlusion partielle continue du cordon nous a permis d'obtenir une acidose rapide et sévère. Ce modèle permet ainsi d'étudier les variations du FSI en fonction du pH sans modification possible lié au baroréflexe du fait d'une occlusion continue. Nous montrons dans cette étude que le FSI est corrélé au pH in utero et au déficit de base (donc à l'acidose métabolique) avec une augmentation progressive de sa valeur.

## **b) 2<sup>ème</sup> protocole : occlusions brèves répétées complètes du cordon**

### ***Objectif***

Evaluer le FSI comme facteur prédictif de l'état acido-basique fœtal dans un modèle d'occlusions totales répétées du cordon mimant le travail.

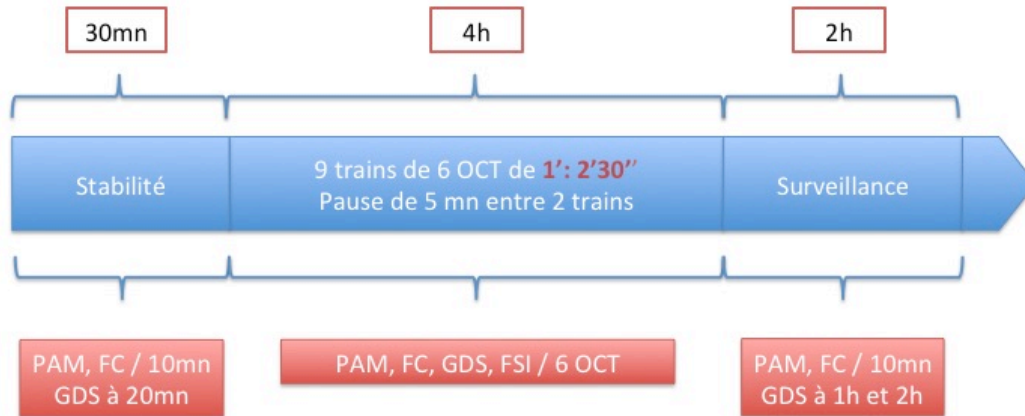
### ***Méthodologie***

#### *Modèle*

Le modèle est tel que celui décrit auparavant avec mise en place d'un occluteur au niveau du cordon ombilical, mise en place de cathéters au niveau axillaire et d'électrodes ECG au niveau de la paroi thoracique.

#### *Procédure expérimentale*

Le protocole démarrait 48h après la chirurgie. 1 seule manipulation était réalisée par animal. Après stabilité hémodynamique fœtale et maternelle sur une durée de 30 minutes, l'occlusion du cordon était réalisée par injection d'une solution isotonique dans l'occluteur afin d'obtenir une occlusion totale (volume nécessaire calculé préalablement lors de la chirurgie). Les occlusions cordonales totales (OCT) duraient 1 minute et étaient répétées toutes les 2,5 minutes pendant 3h. Après chaque train de 6 occlusions, une pause de 5 minutes dans les OCT était respectée afin de permettre le calcul du FSI sur une période stable. A la fin des occlusions, une période de surveillance de 2 heures avait lieu (figure 2.3.b.1).



OCT= occlusion cordonale totale, GDS = Gaz du sang, PAM = Pression artérielle moyenne, FC = fréquence cardiaque, FSI= Fetal Stress Index

Figure 2.3.b.1 – Protocole expérimental

Les enregistrements des paramètres hémodynamiques (pression artérielle moyenne et fréquence cardiaque) et le FSI étaient relevés lors du plateau entre 2 trains d'occlusion (figure 2.3.b.2). Le pH était réalisé à la fin de la 6<sup>ème</sup> occlusion du train. En accord avec le modèle décrit par Bennet et al., les OCT étaient arrêtées au 9<sup>ème</sup> train ou si le pH artériel était inférieur à 7.0 (19).



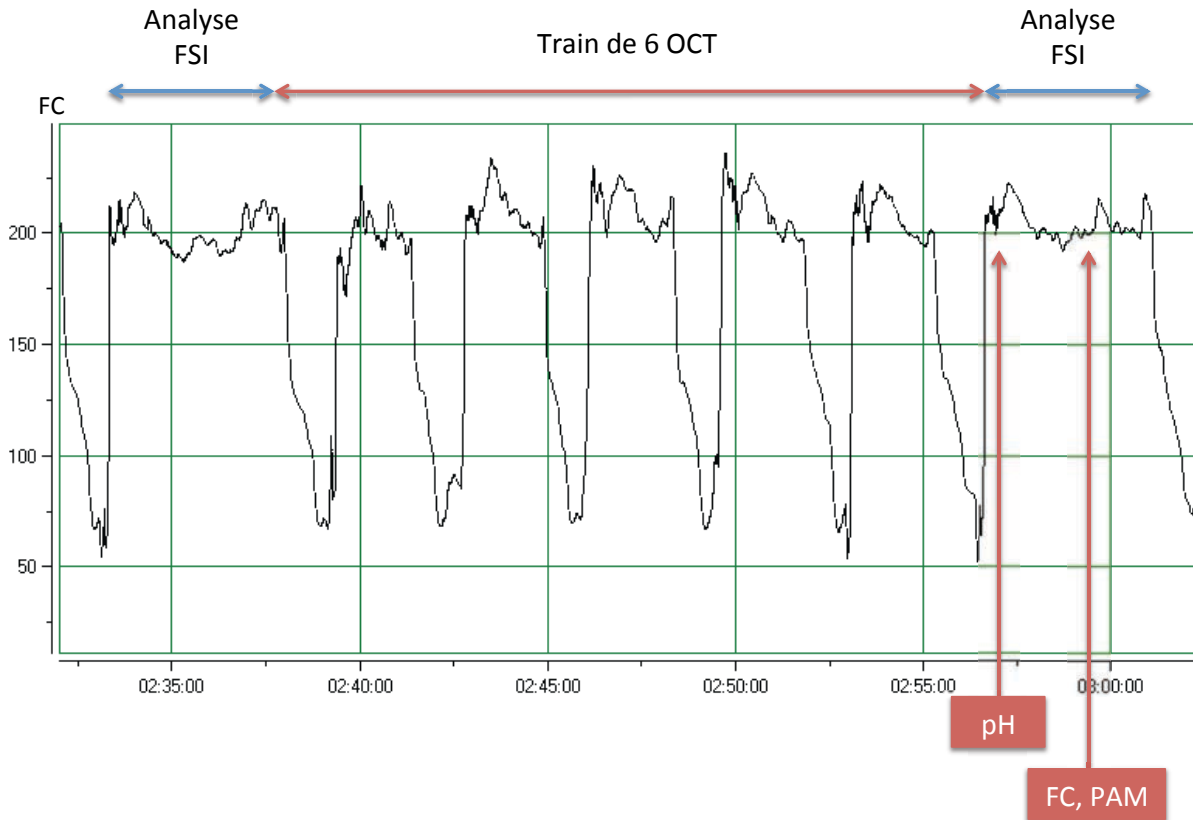


Figure 2.3.b.2 – Protocole expérimental – Enregistrement des paramètres – Exemple sur un train de 6 occlusions totales d'une minute avec un plateau de 5 minutes

1 seule manipulation était réalisée par animal afin d'éviter un biais sur de possibles séquelles de l'acidose.

#### Analyse statistique

Afin d'harmoniser les résultats à nos pratiques de prélèvement foetal au scalp pendant le travail, nous avons choisi comme seuil de pH 7,25 et 7,20, et de lactates 4,8 mmol/l (8). Les données de chaque catégorie ont été comparées 2 à 2.

Les paramètres hémodynamiques, gazométriques et le FSI étaient exprimés en médiane et interquartiles (1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> inter quartile). La comparaison entre les catégories était réalisée grâce au test non paramétrique de Mann-Whitney. Le seuil de significativité retenu était un  $p < 0,05$ . Les corrélations du FSI avec les paramètres hémodynamiques et

gazométriques ont été ensuite étudiées grâce aux coefficients de corrélation Rho de Spearman. Le logiciel utilisé était SPSS 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

### Résultats

12 brebis ont été opérées. Une a présenté une fausse couche dans les suites de la chirurgie sur une probable chorioamniotite, et dans un autre cas le signal ECG était de mauvaise qualité rendant le calcul du FSI impossible. 10 brebis ont ainsi pu être analysées dans ce protocole.

Les figures 2.3.b.3 et 2.3.b.4 présentent l'évolution des paramètres hémodynamiques en fonction du nombre d'occlusions. Dès les premiers trains d'occlusion, nous observons l'apparition d'une tachycardie associée à une hypertension artérielle. L'acmé de la tachycardie, pendant la période d'occlusion, était observée après la 42<sup>ème</sup> occlusion (204 bpm vs 142 bpm à l'état de base) avec une baisse progressive ensuite ( $p < 0,05$ ). L'acmé de l'hypertension artérielle était elle obtenue à la 18<sup>ème</sup> occlusion (60,0 mmHg vs 43,5 mmHg à l'état de base,  $p < 0,05$ ) avec une baisse également ensuite progressive (53 mmHg après la 54<sup>ème</sup> occlusion).

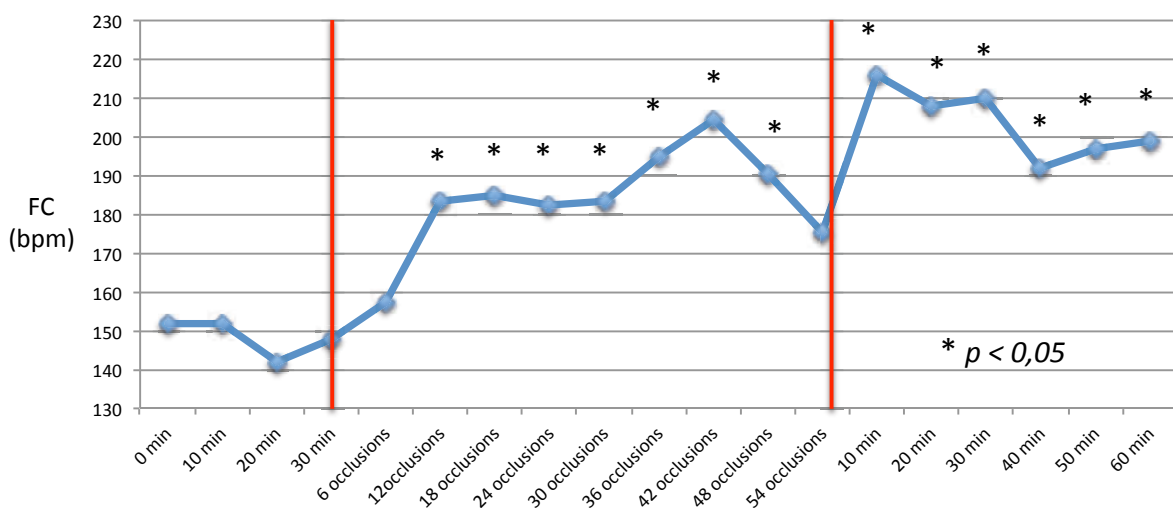


Figure 2.3.b.3 – Evolution de la fréquence cardiaque (FC) en fonction des occlusions

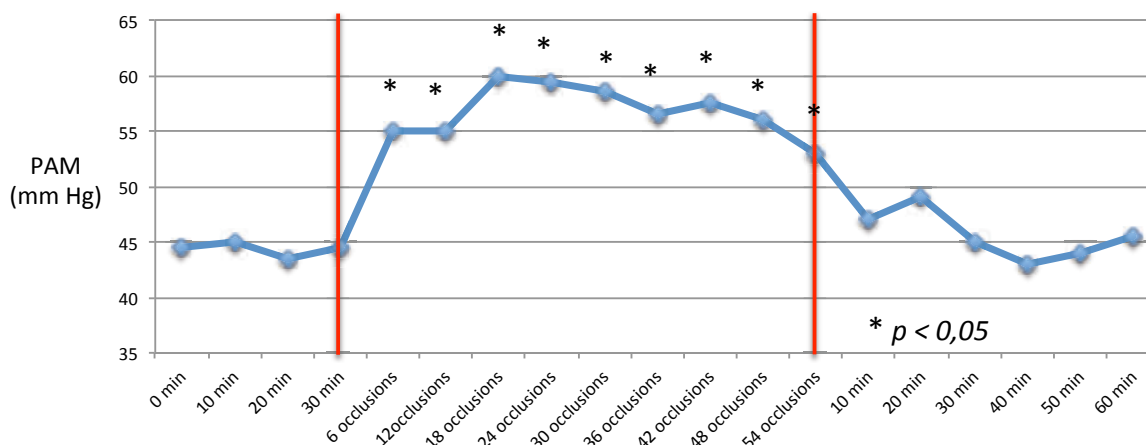


Figure 2.3.b.3– Evolution de la pression artérielle moyenne (PAM) en fonction des occlusions

D'un point de vue gazométrique, tous les fœtus présentait des valeurs de pH et de lactates normaux à l'état de base. On observait une baisse progressive significative lors des occlusions du pH (tableau 2.3.b.1). La  $pO_2$  n'était pas modifiée tandis que la  $pCO_2$  et le déficit de base augmentaient progressivement. Enfin, les lactates augmentaient progressivement avec dépassement du seuil de 4,8 mmol/l entre la 6<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> occlusion.

Le  $FSI_{moy}$  lui augmentait de manière significative pendant la période des occlusions à partir du 4<sup>ème</sup> train d'occlusions, puis revenait aux valeurs de base lors de la période de récupération ( $p=0,441$ ) (tableau 2.3.b.1).

	Base	Nombre d'occlusions cordonales totales répétées 1:2'30									Récup
		6	12	18	24	30	36	42	48	54	1h
<b>pH</b>	7,40 (7,37-7,41)	<b>7,31*</b> (7,27-7,33)	<b>7,27*</b> (7,20-7,32)	<b>7,24 *</b> (7,19-7,30)	<b>7,22 *</b> (7,17-7,27)	<b>7,19 *</b> (7,15-7,24)	<b>7,19 *</b> (7,14-7,21)	<b>7,16 *</b> (7,13-7,18)	<b>7,17 *</b> (7,12-7,17)	<b>7,14 *</b> (7,09-7,16)	<b>7,25*</b> (7,24-7,27)
<b>P02</b> mmHg	15,5 (12,5-20,3)	13,5 (11,5-18,3)	14,0 (13-17,8)	14,0 (12,3-17,8)	14,5 (12,3-17,5)	15,0 (13,0-15,0)	15,0 (13,35-19,0)	13,5 (13,0-15,0)	15,0 (13,3-16,8)	14,0 (12,0-17,3)	15 (13-15,75)
<b>PC02</b> mmHg	34,6 (28-36,5)	<b>42,7*</b> (37,2-45,5)	<b>42,8*</b> (37,4-46,0)	<b>42,0*</b> (37,1-46,7)	<b>37,9*</b> (35,9-45,2)	<b>41,8*</b> (39,4-43,4)	<b>42,0*</b> (37,4-44,5)	<b>46,2*</b> (43,6-48,9)	<b>42,0 *</b> (39,2-44,3)	<b>42,7*</b> (39,9-50,5)	36,3 (31,85-39,38)
<b>BE</b> mmol/l	-2,0 (-5,25-2,0)	-3,5 (-7,5-1,8)	<b>-6,0*</b> (-9,5-1,3)	<b>-7,5*</b> (-12,3-4,5)	<b>-9,5*</b> (-13,3-7,5)	<b>-10,5*</b> (-12,8-7,3)	<b>-11,5*</b> (-13,5-9,3)	<b>-10,0*</b> (-12,5-7,3)	<b>-12,5*</b> (-15-10,3)	<b>-12,5*</b> (-15,8-11,3)	<b>-10*</b> (-12-9)
<b>Lact</b> mmol/l	1,0 (0,9-1,5)	<b>3,4 *</b> (2,8-4,4)	<b>5,3 *</b> (3,6-6,9)	<b>7,0 *</b> (4,6-8,2)	<b>8,3 *</b> (5,2-9,0)	<b>9,7 *</b> (5,6-11,4)	<b>10,4 *</b> (7,3-12,8)	<b>11,6 *</b> (9,3-14,3)	<b>11,6 *</b> (9,7-12,3)	<b>12,6 *</b> (9,8-14,7)	<b>10,56*</b> (8,66-12,51)
<b>FSI<sub>moy</sub></b>	51 (43,5-62)	54 (45,5-58,4)	57 (49,7-60,5)	57 (50,8-57,9)	<b>60*</b> (57,2-67,1)	<b>58,9*</b> (54,5-61,1)	69,3 (56,3-71,5)	<b>63*</b> (58,7-67)	<b>61,6*</b> (58,6-71,5)	72 (59,7-79)	55 (51,5-69)

\* : p<0,05 versus base

Résultats présentés en médiane (1<sup>er</sup> quartile-3<sup>ème</sup> quartile)

Tableau 2.3.b.1 – Evolution des paramètres gazométriques en fonction des occlusions

L'étude des corrélations du FSI<sub>moy</sub> par rapport aux autres paramètres montre une corrélation au pH (coefficient de -0,326) et aux lactates (0,343) (tableau 2.3.b.2).

	PAM	FC	pH	pO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	Lact.	BD
Coefficient de corrélation	0,196	-0,086	<b>-0,326</b>	-0,027	0,127	<b>0,343</b>	-0,052
p	0,060	0,438	<b>0,001</b>	0,800	0,225	<b>0,001</b>	0,618

Tableau 2.3.b.2 – Corrélation du FSI<sub>moy</sub> en fonction des paramètres hémodynamiques et gazométriques

Le FSI<sub>min</sub> était corrélé au pH (p=0,004, coefficient de 0,304), à la FC (p=0,005, coefficient de -0,310), à la PAM (p=0,005, coefficient de -0,292) et à la pO<sub>2</sub> (p=0,023, coefficient de 0,240). Le FSI<sub>max</sub> était lui corrélé uniquement à la FC (p=0,011, coefficient de -0,277).

Les figures 2.3.b.4 et 2.3.b.5 montrent les variations du  $FSI_{moy}$  en fonction du pH. Dans le groupe  $pH > 7,25$ , le  $FSI_{moy}$  était de 57,1 (53-59,9) versus 61,1(54,5-70,5) dans le groupe  $pH \leq 7,25$  ( $p = 0,009$ ). Dans le groupe  $pH > 7,20$ , le  $FSI_{moy}$  était de 57,8 (54,2-61,3) versus 62 (53-71) dans le groupe  $pH \leq 7,20$  ( $p = 0,038$ ). Le  $FSI_{min}$  était quant à lui de 29 (25-35) dans le groupe  $pH > 7,20$  versus 26 (24-32) dans le groupe  $pH \leq 7,20$  ( $p=0,043$ ). Le  $FSI_{max}$  était de 68 (64-77) dans le groupe  $pH > 7,20$  versus 71 (64,3-82) dans le groupe  $pH \leq 7,20$  ( $p=0,248$ ).

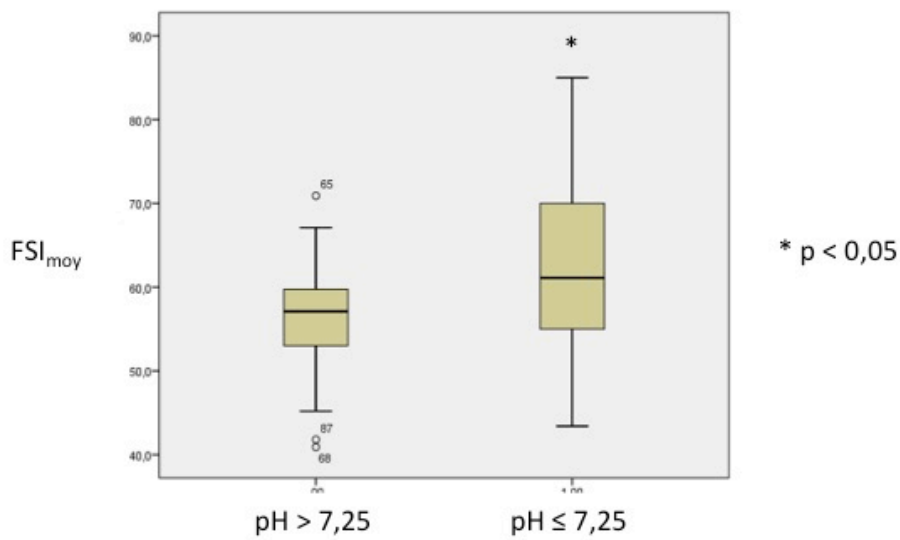


Figure 2.3.b.3 –  $FSI_{moy}$  en fonction du pH (seuil à 7,25).

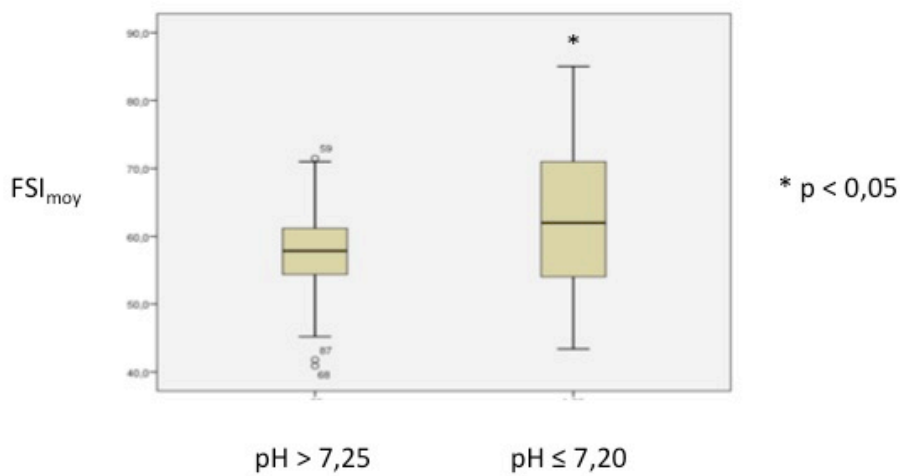


Figure 2.3.b.5–  $FSI_{moy}$  en fonction du pH (seuil à 7,20).

Enfin, le  $FSI_{moy}$  était de 56,5 (50,8-58,3) dans le groupe Lactates < 4,8 mmol/l et de 61,3 (55-70) dans le groupe Lactates > 4,8 mmol/l ( $p = 0,001$ ) (figure 2.3.b.6). Le  $FSI_{min}$  était de 29 (26,8-36,5) dans le groupe < 4,8 mmol/l versus 26 (24-32) dans le groupe  $\geq 4,8$  mmol/l ( $p=0,018$ ). Le  $FSI_{max}$  était de 66 (62,8-76,3) dans le groupe Lactates < 4,8 mmol/l versus 71 (65-80,8) dans le groupe Lactates  $\geq 4,8$  mmol/l ( $p=0,128$ ).

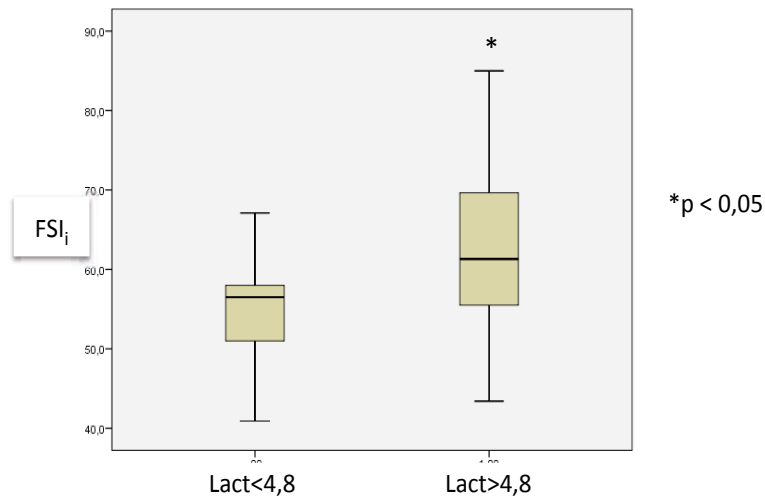


Figure 2.3.b.6 –  $FSI_{moy}$  en fonction des lactates (seuil à 4,8 mmol/l).

### Conclusion

Notre modèle avait pour but de se rapprocher de la physiologie du travail avec un rythme de décélérations rapprochées afin d'obtenir une acidose progressive. L'objectif était ainsi de pouvoir étudier les variations du FSI en fonction des seuils de pH et de lactates utilisés en pratique courante comme seuil d'alerte. Nous montrons une augmentation de notre indice ( $FSI_{moy}$ ) comme précédemment observé dans le premier protocole avec une corrélation intéressante avec à la fois le pH et les lactates. Le  $FSI_{min}$  baissait quant à lui du fait d'un probable artéfact mathématique lié à la phase ascendante de la FC post ralentissement.

## Partie 3 – Discussion

La surveillance pendant le travail a pour objectif de dépister les fœtus à risque de développer une acidose métabolique qui pourrait mener à la constitution de lésions cérébrales, ou au décès perpartum. Cette surveillance repose en premier lieu sur l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal qui ne permet toutefois pas une évaluation parfaite de l'oxygénation du fœtus, et dont les limites d'interprétation sont bien connues (66). Les examens de seconde ligne actuels sont invasifs et ne sont réalisables que dans certaines conditions, avec une efficacité controversée (67,68). Dès lors, de nouvelles pistes de recherche ont été proposées dont l'étude du SNA. Fort l'expérience du CHU de Lille chez l'adulte et le nouveau né, nous avons pour objectif de développer un nouvel outil d'évaluation du bien être fœtal, le FSI, basé sur l'analyse du SNA. Dans ces travaux expérimentaux, nous avons montré dans un premier temps que cet index était une méthode efficace d'évaluation des variations du tonus parasympathique, supérieure aux méthodes classiques d'analyse de la VFC en termes de sensibilité et de spécificité. Dans un second temps, nous avons montré qu'il était corrélé à l'état acidobasique fœtal avec une hausse du FSI en cas d'acidose.

### *Comparaison du FSI aux autres méthodes d'évaluation de la variabilité de la fréquence cardiaque*

L'analyse de la variabilité du rythme cardiaque fœtal est une méthode bien connue d'évaluation du système nerveux autonome (56). En pratique courante, les obstétriciens connaissent bien la VCT développée par l'équipe d'Oxford (58,69–71). Les autres méthodes les plus utilisées consistent en une analyse temporelle comme le RMSSD ou une analyse spectrale. Nous avons donc souhaité dans un premier temps analyser la réponse de notre

nouvel indice aux modulations du système nerveux autonome et le comparer aux 2 méthodes usuelles décrites dans la littérature.

Afin d'évaluer l'inhibition du système parasympathique sur la VFC, nous avons injecté en IV direct 2,5 mg d'Atropine tel que décrit dans plusieurs études (12,25). En effet, Frasch et al. ont observé une hausse de la fréquence cardiaque chez la brebis dans les suites d'injection d'Atropine (181 vs 236 bpm,  $p < 0.05$ ) (12). De plus, ils observaient une diminution à la fois du RMSSD et des HF suggérant ainsi une modulation vagale du rythme cardiaque fœtal. Dans notre étude, nous avons observé une diminution du FSI indiquant ainsi que notre indice est un excellent reflet de l'activité parasympathique.

Nous avons ensuite évalué l'inhibition du système sympathique par l'utilisation d'un  $\beta$ -bloquant, le Propranolol. Dans une étude expérimentale sur 7 brebis, Frasch et al. ont montré l'effet de l'injection sur le rythme cardiaque fœtal (baisse de 30 bpm du rythme de base) et l'absence d'effet sur le RMSSD (25). Comme attendu, nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de variation du FSI, RMSSD et des HF suivant l'injection de Propranolol, tandis que les LF ont diminué suggérant le blocage sympathique. Ces résultats confirment ainsi que le FSI n'est pas le reflet du système sympathique et est spécifique des variations du système parasympathique.

Enfin, nous avons montré que notre indice permettait une meilleure détection du système nerveux parasympathique et avait une variabilité inter individuelle moindre que les autres méthodes classiques d'analyse de la VFC (RMSSD, analyse spectrale), rendant plus pertinent son utilisation clinique. Cette étude était donc une étape préliminaire indispensable avant de le tester en situation pathologique.



### ***Evaluation du FSI en situation d'acidose***

L'analyse du SNA durant le travail semble être un outil intéressant dans la prédiction de la survenue d'une acidose fœtale (72). Dans un modèle d'occlusions cordoniales répétées chez la brebis, une augmentation du RMSSD était associée aux décélérations du rythme cardiaque fœtal, reflétant ainsi l'activation vagale initiale en cas d'acidose (12). Chez l'Homme, Chung et al. ont évalué la VFC par analyse spectrale (VLF, LF et HF) durant les 2 dernières heures avant la naissance et ont observé une diminution des différents paramètres chez les fœtus en acidose (15). Siira et al. ont eux montré que, lors de la dernière heure du travail, les LF et les HF augmentaient chez tous les fœtus ( $n=334$ ), puis diminuaient proche de la naissance chez les fœtus dont le pH à la naissance était inférieur à 7,05 (62). Ces auteurs ont aussi évalué la VFC en cas de pH in utero et ont montré une augmentation de la VFC dans le groupe  $pH \leq 7,20$ , avec toutefois une diminution pour les  $pH \leq 7,10$  en comparaison aux pH entre 7.11 et 7.20 (9). Enfin, Van Laar et al. trouvaient eux une hausse des LFn.u. et une baisse des HFn.u. lors des 30 dernières minutes du travail en cas de  $pH < 7,05$  à la naissance (14). Ces différentes études sont donc intéressantes car elles montrent une modification du marqueur du système parasympathique (HF) en cas d'acidose, mais avec toutefois des résultats discordants.

La seconde étape de développement de notre indice consistait ainsi à étudier ses variations en cas d'acidose obtenue dans un modèle expérimental d'occlusion cordonale. Différents protocoles sont proposés dans la littérature avec des variations de la durée d'occlusion, du type d'occlusion (complète ou partielle) et de la fréquence de répétition (73). Bennet et al. ont comparé 2 types de protocole d'occlusion complète (OCT) d'une minute : un groupe avec une occlusion toutes les 5 min (1:5), et 1 toutes les 2.5 mn (1:2.5) (19). Ils ont constaté une absence d'acidose dans le groupe 1 :5 tandis qu'une acidose sévère apparaissait dans le groupe 1 :2.5 ( $pH \text{ minimum} = 6.92 \pm 0.04$ ) avec une part métabolique importante

(lactates maximaux = 14.8 +/- 1.2 mmol/l). D'autres auteurs ont préféré une variation sur 3 périodes pour essayer de mimer les différentes phases du travail. Ainsi, Prout et al. ont défini 3 périodes (risque d'acidose faible, modéré et sévère) avec la réalisation d'OCT avec un temps de récupération variable (22). Durant la 1<sup>ère</sup> heure, les OCT étaient réalisées toutes les 5 minutes, puis toutes les 3 minutes durant la seconde période et enfin toutes les 2 minutes durant la dernière période. Le pH artériel diminuait entre chaque période avec une chute importante lors de la dernière période (respectivement 7.32+/-0.03, 7.19+/-0.04 et 6.90+/-0.05 pour un pH initial à 7.36+/-0.01). Ross et al. ont quant à eux proposé un autre protocole faisant varier cette fois ci le degré d'occlusion avec par contre la même fréquence d'occlusion (1 :2.5 mn): une première heure avec une occlusion à 50% (correspondant à une baisse de 30 bpm de la fréquence cardiaque), puis une deuxième heure avec une occlusion à 75% (baisse de 50 bpm), et enfin une troisième heure avec une occlusion totale. Leur objectif étant de mimer les ralentissements tels que décrit durant le travail par Kubli et al. (74). Leurs résultats ont montré la survenue d'une acidose sévère durant la dernière heure, avec au contraire une bonne tolérance fœtale durant les occlusions à 50 et 75%. D'autres auteurs ont enfin proposé des protocoles moins proches de la physiologie du travail comme par exemple la réalisation de 3 OCT de 4 minutes répétées toutes les 30 minutes (12) ou encore une OCT continue (75). Ainsi, nous nous sommes inspirés des différents protocoles publiés pour évaluer notre indice en condition d'acidose.

Dans un premier temps, afin de prouver notre concept, nous avons choisi un modèle d'occlusion partielle continue pour obtenir une acidose progressive tout en s'affranchissant des variations liées à des occlusions répétées. D'un point de vue hémodynamique, nous avons observé une bradycardie brutale associée à une hypertension artérielle fœtale. Afin d'étudier les variations du FSI en fonction du pH, nous avons retenu dans ce protocole un seuil de pH in utero de 7,20, seuil d'acidose retenu en pratique courante nécessitant une naissance en

urgence (65). Les résultats ont montré une augmentation de notre indice en cas d'acidose et une bonne corrélation avec les variations du pH. Dans un second temps, nous avons souhaité voir son évolution dans un modèle plus proche de la physiologie du travail et décrit précédemment par Bennet et al. (19). Dans ces conditions, nous retrouvions à nouveau une corrélation significative avec le pH mais aussi avec les lactates. Afin d'envisager une utilisation en clinique ultérieure, nous avons choisi en plus dans ce modèle un seuil d'analyse du pH à 7,25, seuil retenu pour la définition d'une pré acidose lors de la réalisation d'un pH in utero. Le FSI était augmenté dans le groupe  $\text{pH} \leq 7,25$ , mais aussi dans le groupe  $\text{pH} \leq 7,20$ .

Ainsi, ces 2 protocoles expérimentaux mettent en évidence une corrélation significative du FSI avec le pH et les lactates, prouvant ainsi notre hypothèse initiale. Par ailleurs, ces protocoles nous ont permis de mieux comprendre les résultats discordants dans la littérature. Au cours de nos expérimentations, nous avons observé qu'un grand nombre de ralentissements répétés sur une courte période avait tendance à provoquer une baisse du contenu spectral HF ( $\text{FSI}_{\text{min}}$ ) alors même que ce contenu spectrale HF était plus élevé sur les phases de plateau en cas d'acidose ( $\text{FSI}_{\text{moy}}$ ). Nous émettons donc l'hypothèse que la présence de variations (décélérations ou accélérations) brutales de la fréquence cardiaque perturbe les algorithmes mathématiques de calcul et provoque une sous estimation des contenus spectraux. Ainsi, les diminutions des HF mesurées par Chung et al. et Siira et al. au cours de la dernière heure de travail (incluant donc les efforts expulsifs) pourrait s'expliquer par une augmentation des phénomènes de ralentissement/accélération en amplitude et en nombre (15,62).

### ***FSI instantané, min, moy ou max ?***

Comme décrit auparavant, la valeur du FSI peut être exprimée de différentes façons. Chez l'adulte, l'ANI est utilisé au cours d'une anesthésie générale. 2 valeurs sont utilisées en pratique courante : l'ANI instantané, dont la valeur minimum permet d'évaluer la réponse

immédiate à un stimulus douloureux (exemple : l'incision chirurgicale), et l'ANI moyen représentatif de la balance entre analgésie et nociception permettant d'optimiser l'administration des morphiniques (76,77).

Dans nos expérimentations, le FSI minimum apparaissait intéressant lors d'une occlusion continue sans variation de la fréquence cardiaque et servait de valeur d'alerte. En revanche, dans le protocole d'occlusions répétées, plus proche de la réalité, le FSI moyen, évalué lors d'une phase de plateau entre 2 ralentissements, était un reflet de l'état acido/basique du fœtus. Il apparaît donc que le système de diagnostic à développer devra, comme pour l'ANI, intégrer les deux mesures. Par ailleurs, il apparaît également que le FSI doit être calculé lors de périodes de stabilité (plateau) afin de ne pas être impacté par les artefacts mathématiques provoqués par les ralentissements/accélération brutales du RCF. L'implémentation du FSI passe donc par le développement d'algorithmes de détection des périodes de stabilité. Ce type d'algorithme est utilisé dans les logiciels d'analyse automatisé du RCF type SisPorto<sup>®</sup> (78).

### ***Critique du modèle animal et des protocoles***

#### *Choix de l'espèce*

La brebis est le modèle classiquement utilisé pour étudier la physiologie fœtale. Le poids de l'agneau est proche de celui d'un nouveau-né à terme. Le système placentaire est toutefois très différent avec la présence de multiples cotylédons. D'autre part, du fait du mode de procréation, nous avons eu de nombreuses grossesses gémellaires voire triples.

Au final, même s'il est le modèle le plus classiquement utilisé, la réponse physiologique n'est probablement pas exactement la même que chez un fœtus humain, du fait de possible différence de maturation du SNA notamment, et l'extrapolation des résultats en clinique devra être prudente.

### *Technique chirurgicale*

Le choix du modèle est primordial en cas d'expérimentation animale. L'équipe de l'unité EA 4489 a une longue expérience de modèles chez la brebis (79–81).

Lors des deux premiers protocoles, la voie d'abord était fémorale afin de positionner les cathéters artériels et veineux au niveau des vaisseaux fémoraux et d'avoir accès l'artère ombilicale pour mettre la sonde Doppler dans le protocole occlusion continue. Pour le protocole occlusions répétées, nous avons modifié l'approche en disposant les cathéters au niveau axillaire. Cela simplifiait le geste chirurgical avec accès au thorax plus simple pour mettre les électrodes.

Au final, dans notre expérience, la voie fémorale et la pose d'une sonde Doppler est plus difficile, semble subjectivement plus longue (durée des interventions non relevées) et est source de plus de complications (saignement, déplacement de la sonde Doppler pouvant couder le cordon ombilical).

### *Délai entre chirurgie et expérimentation*

Le délai entre la chirurgie et la réalisation de l'expérimentation était de 48 heures. Or certains auteurs préconisent un délai plus long (5 jours) afin de permettre au fœtus une récupération plus optimale (73). Cela a été une des remarques d'un reviewer et nous avons décidé pour les prochains protocoles de respecter un délai plus long entre la chirurgie et l'expérimentation. Il est toutefois à noter que les paramètres hémodynamiques et gazométriques montraient des fœtus en bonne santé avant le début des expérimentations.

### *Protocoles d'occlusion*

Le premier protocole permettant l'évaluation de la corrélation du FSI à l'état acidobasique est critiquable par son absence d'intérêt en pratique clinique. En effet, devant une bradycardie, tout obstétricien prendrait une décision de césarienne en urgence sans nécessité d'argument de seconde ligne. Toutefois, nous avons choisi ce modèle afin d'obtenir

une acidose avec une stabilité hémodynamique (bradycardie et hypertension artérielle) et valider notre preuve de concept.

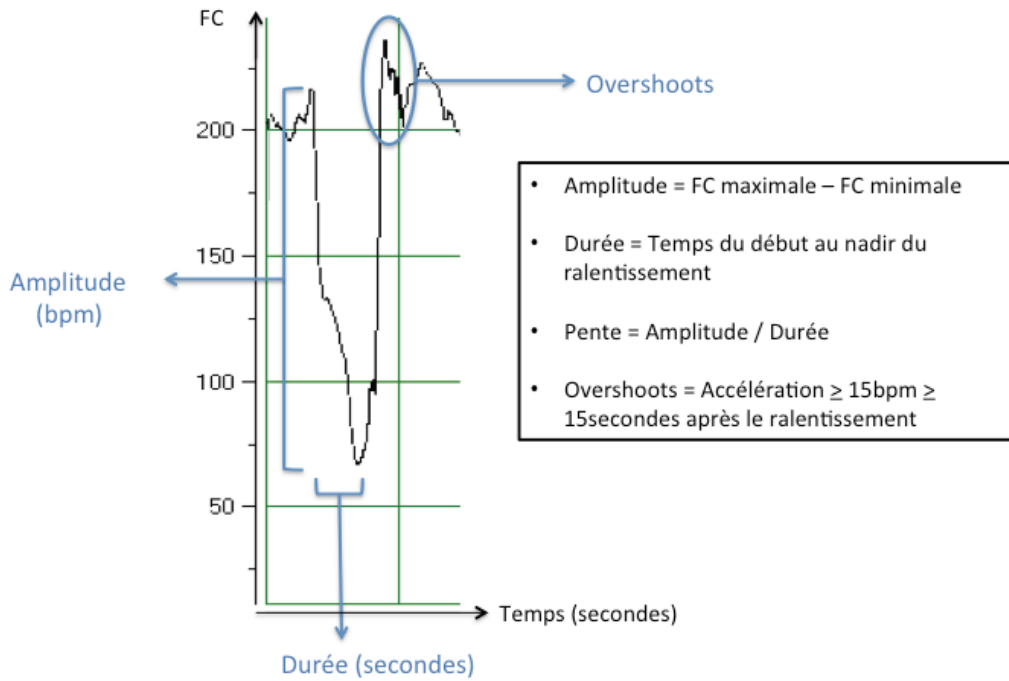
Le second protocole se rapproche plus du travail même s'il est rare d'avoir un rythme si régulier de ralentissements. La fréquence des contractions varie aussi entre la phase de latence et la phase active du travail.

## Partie 4 – Perspectives

A la suite de ces travaux expérimentaux, plusieurs perspectives se dégagent tant au niveau expérimental, clinique que technique.

### *Développement d'une analyse multiparamétrique du rythme cardiaque fœtal*

Plusieurs auteurs (notamment l'équipe du Pr Laura Bennet) se sont intéressés dans des études expérimentales sur la brebis à la morphologie du ralentissement et à la présence d'overshoot (accélération  $\geq 15$  bpm pendant plus de 15 secondes après le ralentissement) pour prédire la survenue d'une acidose (19,28,32,73). Lear et al. critiquent notamment la description des ralentissements selon la FIGO (baroréflexe/chémoréflexe) et proposent la « cumulative deceleration area » : la gravité est liée à la fréquence des ralentissements, leur durée et leur profondeur (73). Il nous semble dès lors intéressant de poursuivre nos travaux en faisant varier la fréquence ou la profondeur des ralentissements dans des modèles précédemment décrits (22,30). L'objectif étant de mieux comprendre les variations de notre indice, mais aussi d'améliorer la prédiction de l'acidose en utilisant un modèle multiparamétrique. La figure 4.1 décrit les différentes analyses morphologiques possibles d'un ralentissement (exemple issu du protocole expérimental « OCT répétées »).



FC = Fréquence Cardiaque – bpm = battement par minute

Figure 4.1 – Analyse morphologique d'un ralentissement

Le couplage du FSI aux autres paramètres (fréquence cardiaque, fréquence et amplitude des ralentissements, présence d'overshoots) permettrait ainsi d'augmenter la sensibilité et la spécificité du dépistage de l'acidose au cours du travail. Ce projet pourrait être mené en collaboration avec d'autres équipes travaillant sur la thématique de l'analyse automatisée du rythme cardiaque fœtal.

#### *Analyse expérimentale des variations du FSI en cas d'acidose dans un contexte de prématurité*

La balance sympathique/parasymphatique varie au cours de la grossesse avec une prédominance sympathique en cas d'âge gestationnel bas (82–84). Il sera intéressant d'étudier expérimentalement les variations du FSI en cas de prématurité (chirurgie vers 99-103 jours chez la brebis pour un terme de 145 jours) dans un contexte d'acidose afin d'anticiper son utilisation clinique.



### *Développement technique*

Une autre étude préliminaire rétrospective a été réalisée pour évaluer la faisabilité de la mesure chez le fœtus humain (85). Ainsi, nous avons calculé le FSI sur 300 enregistrements de rythme cardiaque fœtaux issus de cardiocographe. Les enregistrements étaient ensuite classés selon leur pH comme normal ou acidotique. Les valeurs maximum, minimum et moyenne du FSI étaient étudiées pendant les 30 minutes précédant la délivrance (pendant les efforts expulsifs). Nous avons montré des variations du FSI plus importantes chez les fœtus présentant une acidose. Cependant, même si cette différence était significative, la différence entre les deux groupes était mitigée et ne permettait pas d'établir un seuil de prédiction de l'acidose.

L'explication de cette faible différence peut s'expliquer par les spécificités techniques du cardiocographe. En effet, ce dernier ne permet pas d'obtenir la fréquence cardiaque fœtale instantanée battement à battement. En général, ce type d'appareil fournit une fréquence cardiaque moyennée sur 3 à 5 battements et ré-échantillonnée à 4 Hz. Or, ce type de moyennage/échantillonnage supprime une partie du contenu fréquentiel HF nécessaire à notre analyse. Suite à cette étude, il apparaît clairement que l'implémentation clinique du FSI passe aussi par l'obtention d'une mesure fiable et battement à battement de la fréquence cardiaque fœtale.

Des systèmes non invasifs d'ECG transabdominal permettent aujourd'hui une détection précise des battements cardiaques fœtaux par analyse de l'ECG (83). A partir d'électrodes ECG classiques 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'extraction permettent ensuite de séparer les différents signaux et d'extraire l'ECG fœtal.

Cependant, bien que plusieurs outils de ce genre soit d'hors et déjà commercialisés (<http://monicahealthcare.com>, <http://www.mindchild.com/>), ils ne fournissent pas un signal cardiaque fœtal de qualité suffisante, notamment entre 28 et 34 semaines d'aménorrhée, du fait d'artefacts provoqués par les mouvements fœtaux ou la présence de vernix.

Pour lever ces différents verrous, le CIC-IT développe actuellement une nouvelle technologie permettant l'acquisition et le traitement du signal cardiaque fœtal battement à battement quel que soit le terme. Cette technologie se base sur l'utilisation de plusieurs capteurs de natures différentes (ECG transabdominal, Doppler, Acoustique...). Ainsi, un algorithme permet d'analyser chacun des signaux en temps réel et battement à battement afin de déterminer lequel présente la meilleure qualité de signal. Cette technologie permet donc de switcher d'un capteur à l'autre en cas de survenue d'un artefact sur l'un des capteurs. Elle utilise ainsi la fusion de données multicapteurs devant permettre d'améliorer la qualité du signal cardiaque fœtal source et de garantir la continuité des données en ce qui concerne le calcul de la fréquence cardiaque fœtale et du FSI. Un premier essai clinique visant à optimiser et valider le système débutera fin 2017.

Enfin, l'autre développement technique consistera en la mise au point d'un moniteur, tel que développé pour l'ANI et le NIPE, afin d'avoir en direct l'analyse du FSI.

### *Utilisation du FSI en clinique*

Via un enregistrement en salle de naissance après extraction du signal via un cardiotocographe (avec les limites citées ci-dessus), notre équipe travaille sur des projets cliniques autour du FSI. Le premier projet consiste à évaluer les modifications du système nerveux autonome au moment de la pose de la péridurale. En effet, environ 15% d'anomalies du rythme surviennent lors de l'analgésie loco régionale et il serait intéressant de les prédire

par la variation du FSI et ainsi de les anticiper et de proposer des thérapeutiques adaptées (86–88).

Un second projet est de corréler le FSI aux pH in utero comme dans l'étude de Siira et al. (9) ou de Van Laar et al. (89). Il est en effet intéressant de savoir si une variation du FSI pourrait prédire la catégorie de valeur du pH in utero.

#### *A moyen terme*

Une fois le moniteur disponible et les premières études cliniques pilotes réalisées, nous souhaitons mener un projet plus ambitieux afin de définir les seuils de FSI ou de  $\Delta$ FSI prédisant la survenue d'une acidose.

## Conclusion

Le FSI est un indice spécifique du système parasympathique ayant une variabilité inter individuelle moindre et une meilleure détection des modifications du système parasympathique que les méthodes classiquement utilisées. Dans nos modèles expérimentaux d'occlusion cordonale, il est corrélé à l'état acido basique fœtal. Ainsi, le FSI semble être un indice prometteur et il sera intéressant de l'intégrer dans une analyse automatique multiparamétrique du rythme cardiaque fœtal.

## Références

1. Bernardes J, Costa-Pereira A, Ayres-de-Campos D, van Geijn HP, Pereira-Leite L. Evaluation of interobserver agreement of cardiotocograms. *Int J Gynaecol Obstet*. 1997 Apr;57(1):33–7.
2. Doret M, Constans A, Gaucherand P. [Physiologic basis for fetal heart rate analysis during labour]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2010 Jun;39(4):276–83.
3. Choserot M, Lamy C, Perdriolle-Galet E, Behm-Gauchotte E, Coevet V, Morel O. [Correlation between fetal scalp samples and umbilical cord samples]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2014 Apr;43(4):300–6.
4. Rosén KG, Luzietti R. The fetal electrocardiogram: ST waveform analysis during labour. *J Perinat Med*. 1994;22(6):501–12.
5. Salmelin A, Wiklund I, Bottinga R, Brorsson B, Ekman-Ordeberg G, Grimfors EE, et al. Fetal monitoring with computerized ST analysis during labor: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Jan;92(1):28–39.
6. Rei M, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. Neurological damage arising from intrapartum hypoxia/acidosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jan;30:79–86.
7. Sabol BA, Caughey AB. Acidemia in neonates with a 5-minute Apgar score of 7 or greater – What are the outcomes? *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;215(4):486.e1–486.e6.
8. Carbonne B, Pons K, Maisonneuve E. Foetal scalp blood sampling during labour for pH and lactate measurements. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jan;30:62–7.
9. Siira SM, Ojala TH, Vahlberg TJ, Rosén KG, Ekholm EM. Do spectral bands of fetal heart rate variability associate with concomitant fetal scalp pH? *Early Hum Dev*. 2013 Sep;89(9):739–42.
10. Van Laar JOEH, Porath MM, Peters CHL, Oei SG. Spectral analysis of fetal heart rate variability for fetal surveillance: review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(3):300–6.
11. Garabedian C, De Jonckheere J, Butruille L, Deruelle P, Storme L, Houfflin-Debargue V. Understanding fetal physiology and second line monitoring during labor. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Feb;46(2):113–7.
12. Frasch MG, Müller T, Weiss C, Schwab K, Schubert H, Schwab M. Heart rate variability analysis allows early asphyxia detection in ovine fetus. *Reprod Sci*. 2009 May;16(5):509–17.
13. Akselrod S, Amitayt Y, Lang RM, Mor-Avi V, Keselbrener L. Spectral analysis of left ventricular area variability as a tool to improve the understanding of cardiac autonomic control. *Physiol Meas*. 2000 May;21(2):319–31.
14. Van Laar JOEH, Peters CHL, Vullings R, Houterman S, Bergmans JWM, Oei SG. Fetal autonomic response to severe acidaemia during labour. *BJOG*. 2010 Mar;117(4):429–37.
15. Chung DY, Sim YB, Park KT, Yi SH, Shin JC, Kim SP. Spectral analysis of fetal heart rate variability as a predictor of intrapartum fetal distress. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 May;73(2):109–16.
16. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci*. 2009 May 11;147(1–2):91–6.
17. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste J-Y, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective

observational study. *Br J Anaesth*. 2014 Apr 1;112(4):715–21.

18. 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 Dec;26(9):777–82.
19. Bennet L, Westgate JA, Liu Y-CJ, Wassink G, Gunn AJ. Fetal acidosis and hypotension during repeated umbilical cord occlusions are associated with enhanced chemoreflex responses in near-term fetal sheep. *J Appl Physiol*. 2005 Oct;99(4):1477–82.
20. Frasch MG, Mansano RZ, Gagnon R, Richardson BS, Ross MG. Measures of acidosis with repetitive umbilical cord occlusions leading to fetal asphyxia in the near-term ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Feb;200(2):200.e1–200.e7.
21. Keunen H, Hasaart THM. Fetal arterial pressure and heart rate changes in surviving and non-surviving immature fetal sheep following brief repeated total umbilical cord occlusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 Dec;87(2):151–7.
22. Prout AP, Frasch MG, Veldhuizen RAW, Hammond R, Ross MG, Richardson BS. Systemic and cerebral inflammatory response to umbilical cord occlusions with worsening acidosis in the ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jan;202(1):82.e1–82.e9.
23. Westgate JA, Bennet L, Gunn AJ. Fetal heart rate variability changes during brief repeated umbilical cord occlusion in near term fetal sheep. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Jul;106(7):664–71.
24. Booth LC, Malpas SC, Barrett CJ, Guild S-J, Gunn AJ, Bennet L. Is baroreflex control of sympathetic activity and heart rate active in the preterm fetal sheep? *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Mar 1;296(3):R603–9.
25. Frasch MG, Müller T, Hoyer D, Weiss C, Schubert H, Schwab M. Nonlinear properties of vagal and sympathetic modulations of heart rate variability in ovine fetus near term. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Mar;296(3):R702–7.
26. Galinsky R, Jensen EC, Bennet L, Mitchell CJ, Gunn ER, Wassink G, et al. Sustained sympathetic nervous system support of arterial blood pressure during repeated brief umbilical cord occlusions in near-term fetal sheep. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2014 Jun 1;306(11):R787–95.
27. Doret M, Constans A, Gaucherand P. Bases physiologiques de l'analyse du rythme cardiaque fœtal au cours du travail. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2010 Jun;39(4):276–83.
28. Bennet L, Gunn AJ. The Fetal Heart Rate Response to Hypoxia: Insights from Animal Models. *Clin Perinatol*. 2009 Sep;36(3):655–72.
29. Min S-W, Ko H, Kim C-S. Power spectral analysis of heart rate variability during acute hypoxia in fetal lambs. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Nov 1;81(11):1001–5.
30. Ross MG, Jessie M, Amaya K, Matuszewski B, Durosier LD, Frasch MG, et al. Correlation of arterial fetal base deficit and lactate changes with severity of variable heart rate decelerations in the near-term ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Apr;208(4):285.e1–285.e6.
31. Clerici G, Luzietti R, Di Renzo GC. Monitoring of antepartum and intrapartum fetal hypoxemia: pathophysiological basis and available techniques. *Biol Neonate*. 2001;79(3-4):246–53.
32. Wassink G, Bennet L, Booth LC, Jensen EC, Wibbens B, Dean JM, et al. The ontogeny of hemodynamic responses to prolonged umbilical cord occlusion in fetal sheep. *J Appl Physiol*. 2007 Oct;103(4):1311–7.
33. Jensen A, Garnier Y, Berger R. Dynamics of fetal circulatory responses to hypoxia and asphyxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 Jun;84(2):155–72.
34. Yu Z-Y, Lumbers ER. Effects of birth on baroreceptor-mediated changes in heart rate

- variability in lambs and fetal sheep. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002 Jun;29(5-6):455–63.
35. Uzan S, Berkane N, Verstraete L, Mathieu E, Bréart G. [Acid base balance in the fetus during labor: pathophysiology and exploration methods]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2003 Feb;32(1 Suppl):1S68–78.
  36. Nicolaidis KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Oct;161(4):996–1001.
  37. Maisonneuve E, Audibert F, Guilbaud L, Lathelize J, Jousse M, Pierre F, et al. Risk factors for severe neonatal acidosis. *Obstet Gynecol*. 2011 Oct;118(4):818–23.
  38. Carbone B, Nguyen A. Surveillance fœtale par mesure du pH et des lactates au scalp au cours du travail. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2008 février;37(1, Supplement):S65–71.
  39. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB, Lau R. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 1;(5):CD006174.
  40. Rosén KG, Dagbjartsson A, Henriksson BA, Lagercrantz H, Kjellmer I. The relationship between circulating catecholamines and ST waveform in the fetal lamb electrocardiogram during hypoxia. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 May 15;149(2):190–5.
  41. Hökegård KH, Eriksson BO, Kjellmer I, Magno R, Rosén KG. Myocardial metabolism in relation to electrocardiographic changes and cardiac function during graded hypoxia in the fetal lamb. *Acta Physiol Scand*. 1981 Sep;113(1):1–7.
  42. Rosén KG. Alterations in the fetal electrocardiogram as a sign of fetal asphyxia--experimental data with a clinical implementation. *J Perinat Med*. 1986;14(6):355–63.
  43. Greene KR, Dawes GS, Lilja H, Rosén KG. Changes in the ST waveform of the fetal lamb electrocardiogram with hypoxemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Dec 15;144(8):950–8.
  44. 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 Aug 13;373(7):632–41.
  45. Amer-Wählin I, Hellsten C, Norén H, Hagberg H, Herbst A, Kjellmer I, et al. Cardiotocography only versus cardiotocography plus ST analysis of fetal electrocardiogram for intrapartum fetal monitoring: a Swedish randomised controlled trial. *The Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):534–8.
  46. Vayssière C, David E, Meyer N, Haberstich R, Sebahoun V, Roth E, et al. A French randomized controlled trial of ST-segment analysis in a population with abnormal cardiotocograms during labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Sep;197(3):299.e1–6.
  47. Richardson BS, Rurak D, Patrick JE, Homan J, Carmichael L. Cerebral oxidative metabolism during sustained hypoxaemia in fetal sheep. *J Dev Physiol*. 1989 Jan;11(1):37–43.
  48. Richardson BS, Carmichael L, Homan J, Johnston L, Gagnon R. Fetal cerebral, circulatory, and metabolic responses during heart rate decelerations with umbilical cord compression. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Oct;175(4 Pt 1):929–36.
  49. Kaneko M, White S, Homan J, Richardson B. Cerebral blood flow and metabolism in relation to electrocortical activity with severe umbilical cord occlusion in the near-term ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Apr;188(4):961–72.
  50. Ugwumadu A. Understanding cardiotocographic patterns associated with intrapartum fetal hypoxia and neurologic injury. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013 Aug;27(4):509–36.
  51. Ayres-de-Campos D, Arulkumaran S. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal

- monitoring. *Int J Gynecol Obstet.* 2015 Oct;131(1):5–8.
52. Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandrharan E. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynecol Obstet.* 2015 Oct;131(1):13–24.
53. Benarroch EE. Pain-autonomic interactions. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2006 May;27 Suppl 2:S130–3.
54. Oberlander TF, Grunau RE, Pitfield S, Whitfield MF, Saul JP. The developmental character of cardiac autonomic responses to an acute noxious event in 4- and 8-month-old healthy infants. *Pediatr Res.* 1999 Apr;45(4 Pt 1):519–25.
55. Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollee LAA, Hopman JCW, Stoelinga GBA, van Geijn HP. Heart Rate Variability. *Ann Intern Med.* 1993 Mar 15;118(6):436–47.
56. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996 Mar;17(3):354–81.
57. Cesarelli M, Romano M, Bifulco P. Comparison of short term variability indexes in cardiotocographic foetal monitoring. *Comput Biol Med.* 2009 Feb;39(2):106–18.
58. Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CWG. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG.* 2008 Aug;115(9):1101–7.
59. Verklan MT, Padhye NS. Spectral analysis of heart rate variability: an emerging tool for assessing stability during transition to extrauterine life. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2004 Apr;33(2):256–65.
60. Oppenheimer LW, Lewinsky RM. Power spectral analysis of fetal heart rate. *Baillières Clin Obstet Gynaecol.* 1994 Sep;8(3):643–61.
61. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009;2009:1840–3.
62. Siira SM, Ojala TH, Vahlberg TJ, Jalonen JO, Välimäki IA, Rosén KG, et al. Marked fetal acidosis and specific changes in power spectrum analysis of fetal heart rate variability recorded during the last hour of labour. *BJOG.* 2005 Apr;112(4):418–23.
63. De Jonckheere J, Logier R, Dassonneville A, Delmar G, Vasseur C. PhysioTrace: An efficient toolkit for biomedical signal processing. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE.* 2005;7:6739–41.
64. Sullivan GM, Feinn R. Using Effect Size-or Why the P Value Is Not Enough. *J Grad Med Educ.* 2012 Sep;4(3):279–82.
65. Alfircvic 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.
66. Carbonne B, Gougeul V, Fekih K-M. [Intrapartum fetal monitoring: old or new techniques?]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2003 Feb;32(1 Suppl):1S79–84.
67. Belfort MA, Saade GR. ST segment analysis (STAN) as an adjunct to electronic fetal monitoring, Part II: clinical studies and future directions. *Clin Perinatol.* 2011 Mar;38(1):159–67, vii.
68. Aernout EM, Devos P, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, Subtil D. Short-Term Variation of the Fetal Heart Rate for Predicting Neonatal Acidosis in Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2015 Apr 17;
69. Garcia GS, Mariani Neto C, Araujo Júnior E, Garcia RL, Nardoza LMM, Moron AF. Fetal acidemia prediction through short-term variation assessed by antepartum computerized cardiotocography in pregnant women with hypertension syndrome. *Arch Gynecol Obstet.*



2008 Aug;278(2):125–8.

70. Wretler S, Holzmann M, Graner S, Lindqvist P, Falck S, Nordström L. Fetal heart rate monitoring of short term variation (STV): a methodological observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Mar 16;16:55.
71. Van Laar J o. e. h., Porath M m., Peters C h. l., Oei S g. Spectral analysis of fetal heart rate variability for fetal surveillance: review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008 Mar 1;87(3):300–6.
72. 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 Sep 1;594(17):4711–25.
73. Kubli FW, Hon EH, Khazin AF, Takemura H. Observations on heart rate and pH in the human fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1969 Aug 15;104(8):1190–206.
74. Bennet L, Peebles DM, Edwards AD, Rios A, Hanson MA. The cerebral hemodynamic response to asphyxia and hypoxia in the near-term fetal sheep as measured by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res*. 1998 Dec;44(6):951–7.
75. Morel O, Richard F, Thiébauges O, Malartic C, Clément D, Akerman G, et al. pH au scalp fœtal : intérêt pratique en salle de naissance. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2007 Nov;35(11):1148–54.
76. Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Toker K, Solak M. Analgesia nociception index (ANI) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *J Clin Monit Comput*. 2017 Jun 19;
77. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative “Analgesia Nociception Index”-Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg*. 2017 Jul;125(1):81–90.
78. Ayres-de-Campos D, Rei M, Nunes I, Sousa P, Bernardes J. SisPorto 4.0 - computer analysis following the 2015 FIGO Guidelines for intrapartum fetal monitoring. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2017 Jan;30(1):62–7.
79. Aubry E, Fayoux P, Jani J, Deprest J, Deruelle P, Houfflin-Debarge V, et al. Tracheal occlusion alters pulmonary circulation in the fetal lamb with normally developing lungs. *J Pediatr Surg*. 2013 Mar;48(3):481–7.
80. Houfflin-Debarge V, Sabbah-Briffaut E, Aubry E, Deruelle P, Alexandre C, Storme L. Effects of environmental tobacco smoke on the pulmonary circulation in the ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 May;204(5):450.e8–450.e14.
81. Debarge VH, Sicot B, Jaillard S, Gueorgiva I, Delelis A, Deruelle P, et al. The Mechanisms of Pain-Induced Pulmonary Vasoconstriction: An Experimental Study in Fetal Lambs. *Anesth Analg* April 2007. 2007;104(4):799–806.
82. Schneider U, Schleussner E, Fiedler A, Jaekel S, Liehr M, Haueisen J, et al. Fetal heart rate variability reveals differential dynamics in the intrauterine development of the sympathetic and parasympathetic branches of the autonomic nervous system. *Physiol Meas*. 2009 Feb;30(2):215–26.
83. Van Laar JOEH, Warmerdam GJJ, Verdurmen KMJ, Vullings R, Peters CHL, Houterman S, et al. Fetal heart rate variability during pregnancy, obtained from non-invasive electrocardiogram recordings. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Jan;93(1):93–101.
84. Van Leeuwen P, Geue D, Lange S, Hatzmann W, Grönemeyer D. Changes in the frequency power spectrum of fetal heart rate in the course of pregnancy. *Prenat Diagn*. 2003 Nov 1;23(11):909–16.
85. Butruille L, De Jonckheere J, Flocteil M, Garabedian C, Houfflin-Debarge V, Storme L, et al. Parasympathetic tone variations according to umbilical cord pH at birth: a

- computerized fetal heart rate variability analysis. *J Clin Monit Comput.* 2016 Nov 15;
86. Korb D, Bonnin M, Michel J, Oury J-F, Sibony O. [Analysis of fetal heart rate abnormalities occurring within one hour after laying of epidural analgesia]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013 Oct;42(6):564–9.
87. Hattler J, Klimek M, Rossaint R, Heesen M. The Effect of Combined Spinal-Epidural Versus Epidural Analgesia in Laboring Women on Nonreassuring Fetal Heart Rate Tracings: Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg.* 2016 Oct;123(4):955–64.
88. Valensise H, Lo Presti D, Tiralongo GM, Pisani I, Gagliardi G, Vasapollo B, et al. Foetal heart rate deceleration with combined spinal-epidural analgesia during labour: a maternal haemodynamic cardiac study. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2016;29(12):1980–6.
89. Laar JOEH van, Peters CHL, Houterman S, Wijn PFF, Kwee A, Oei SG. Normalized spectral power of fetal heart rate variability is associated with fetal scalp blood pH. *Early Hum Dev.* 2011 Apr 1;87(4):259–63.

## Publications

### **1) Understanding fetal physiology and second line monitoring during labor.**

Garabedian C, De Jonckheere J, Butruille L, Deruelle P, Storme L, Houfflin-Debarge V.  
J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2017 Feb;46(2):113-117.

### **2) A new analysis of heart rate variability in the assessment of fetal parasympathetic activity: an experimental study in a fetal sheep model.**

C. Garabedian, C. Champion, E. Servan-Schreiber, L. Butruille, E. Aubry, D. Sharma, R. Logier, P. Deruelle, L. Storme, V. Houfflin-Debarge, J. De Jonckheere.  
PLoS One (définitivement accepté le 27/06/2017).

### **3) Correlation of a new index reflecting parasympathetic tone and fetal acidosis in an experimental study in a sheep model.**

C. Garabedian, Y. Clermont- Hama, D. Sharma, E. Aubry, L. Butruille, P. Deruelle, L. Storme, J. De Jonckheere, V. Houfflin-Debarge.  
PLoS One (soumis le 01/07/2017).