



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Analyse automatisée de la variabilité du rythme cardiaque fœtal durant le travail et prédiction du pH néonatal

Présentée et soutenue publiquement le 5 mars 2020 à 16h
Au Pôle Formation
Par Marie-Anne Gatellier

JURY

Président :

Madame le Professeur V. HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur L. STORME

Monsieur le Docteur J. DE JONCKEERE

Madame le Docteur L. GHESQUIERE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur C. GARABEDIAN

AVERTISSEMENT

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

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	5
RESUME	6
MOTS CLEFS	7
INTRODUCTION.....	8
FETAL HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS FOR NEONATAL ACIDOSIS PREDICTION.	10
ABBREVIATIONS	10
ABSTRACT	11
INTRODUCTION.....	12
METHODS.....	14
RESULTS	17
DISCUSSION	21
CONCLUSION	24
DISCUSSION	25
BIBLIOGRAPHIE.....	29
ANNEXE - CLASSIFICATION FIGO DU RCF	32

LISTE DES ABREVIATIONS

RCF : Rythme Cardiaque Foetal

SNA : Système Nerveux Autonome

VFC : Variabilité de la Fréquence Cardiaque

FSI : Fetal Stress Index

FC : Fréquence Cardiaque

VCT : Variabilité à Court Terme

VLT : Variabilité à Long Terme

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

AUC : Area Under Curve (aire sous la courbe)

CTG : Cardiotocographe

ECG : Electrocardiogramme

RESUME

Contexte - Le bien-être fœtal pendant le travail est évalué par une analyse visuelle du rythme cardiaque fœtal (RCF). La fréquence cardiaque fœtale est sous l'influence du système nerveux autonome (SNA), qu'il est possible d'explorer par l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). Notre objectif principal est d'évaluer la capacité de différentes méthodes d'analyse automatisée du RCF, y compris notre nouvel indice le Fetal Stress Index (FSI), à prédire l'acidose néonatale.

Méthodes - 552 enregistrements tocographiques per-partum ont été obtenus par le biais d'une base de données en libre accès. L'analyse a eu lieu lors des 90 minutes précédant la naissance, et a été réalisée au cours de deux intervalles de 5 minutes; i) une période de stabilité du RCF sans accélérations ou décélérations, et ii) une période correspondant à la valeur maximale du FSI dans l'enregistrement. Pour chaque période, nous avons calculé la fréquence cardiaque moyenne (FC), le FSI, la variabilité à court terme (VCT) et la variabilité à long terme (VLT). L'interprétation visuelle du RCF a été réalisée à l'aide de la classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). La population a été séparée en deux groupes: i) un groupe acidose avec un pH artériel à la naissance inférieur à 7,10 et un groupe témoin avec un pH artériel à la naissance supérieur à 7,10. La capacité de prédiction d'un pH néonatal inférieur à 7,10 a été évaluée en calculant l'aire sous la courbe (AUC).

Résultats – Au cours de la période stable, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les groupes pour la FC, le FSI, la VCT et la VLT. Au cours de la période correspondant à la valeur maximale du FSI, une corrélation significative était retrouvée dans le groupe acidose pour la VLT et la VCT (respectivement $-5,85 \pm 2,19$, $p = 0,010$ et $-0,62 \pm 0,29$, $p = 0,037$). L'AUC pour la classification FIGO était de 0,569, alors que l'AUC pour la VCT était de 0,595 et de 0,622 pour la VLT. Lors de l'utilisation d'un modèle multi varié (FIGO, FSI, FC, VCT, VLT), la prédiction de l'acidose était meilleure (AUC = 0,719).

Conclusion - Probablement en raison de la faible qualité du signal du RCF obtenu par cardiotocographie, et utilisés séparément, les indices de VFC, avaient une faible valeur prédictive de l'acidose néonatale, tout comme l'analyse visuelle du RCF. La prise en compte de tous les index dans un modèle multivarié a augmenté cette capacité de prédiction. Il est nécessaire de développer de nouvelles méthodes d'enregistrement de l'ECG foetal pour améliorer la qualité du signal.

MOTS CLEFS

Fetal stress index ; acidose ; système nerveux parasympathique ; variabilité du rythme cardiaque foetal ; modèle multi varié

INTRODUCTION

Pendant le travail, une diminution de l'apport en oxygène au fœtus peut entraîner l'acidose fœtale, qui peut ensuite entraîner de graves complications néonatales et lésions neurologiques, telles que les déficiences intellectuelles ou motrices. La complication neurologique à long terme qui y est la plus souvent associée est la paralysie cérébrale (1) ; d'ailleurs 10 à 20% des paralysies cérébrales sont secondaires à une hypoxie per partum (2).

En pratique clinique, le bien-être fœtal est généralement évalué par l'analyse visuelle du tracé de la fréquence cardiaque fœtale (FC). Cette analyse est subjective et sujette à une variabilité intra- et inter-observateur élevée, ce qui conduit à de nombreux faux positifs (3–5), et cela malgré la publication de nouvelles recommandations visant à harmoniser l'interprétation du rythme cardiaque fœtal (RCF) (6). Des méthodes de deuxième intention peuvent également être utilisées, telles que le prélèvement de sang fœtal au scalp ou l'analyse du segment ST, mais ces méthodes invasives n'ont pas démontré la réduction du besoin d'extractions instrumentales, de césariennes, ou de la morbidité néonatale (7,8). Par conséquent, il semble important de développer de nouvelles méthodes d'analyse, automatisées et non invasives, afin d'éviter cette variabilité d'interprétation.

Une de ces nouvelles méthodes, est l'analyse du système nerveux autonome fœtal (SNA). La connaissance de la physiologie fœtale est cruciale afin d'améliorer l'interprétation des modifications du RCF pendant le travail (9). Le système sympathique augmente la FC, alors que le système parasympathique la diminue. Le RCF est affectée par le SNA via des chémorécepteurs et des barorécepteurs sensibles à l'hypoxie fœtale (10,11). L'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) explore les modifications de l'activité du SNA (12), qui régule le système cardiovasculaire. Il a été démontré qu'il existait un trouble dans l'activité du SNA dans les cas d'acidose fœtale (11).

Plusieurs méthodes d'analyse de la VFC sont utilisées, telles que l'analyse spatiale (basée sur l'analyse de l'évolution des intervalles R-R) et temporelle (basée sur l'analyse fréquentielle des oscillations du rythme cardiaque) (13). L'analyse temporelle comprend des indices tels que la variabilité à long terme (VLT) et la variabilité à court terme (VCT), qui ont été élaborés spécifiquement afin d'analyser la VFC foetale (14). La VCT est définie comme la différence de fréquence cardiaque foetale moyenne entre des époques successives d'intervalles R-R de 3,75 secondes, sur 1 minute. La VLT fait référence aux fluctuations de la FC foetale sur quelques secondes, en analysant la différence entre la valeur minimale et maximale du rythme cardiaque moyen des différentes époques, sur 1 minute (15). Ces indices, qui sont des indices avec une analyse battement à battement, sont privilégiés en pratique clinique, et la VCT est largement reconnue comme un indice significatif pour évaluer le bien-être foetal (13,16). La VCT est principalement utilisée pour prédire l'hypoxie durant la période anténatale (17); quelques études ont analysé la VCT pendant le travail mais les résultats sont discordants (18,19).

Le SNA est l'un des principaux médiateurs de l'augmentation de la VFC foetale (20). Notre équipe a mis au point un nouvel indice, le Fetal Stress Index (FSI). Cet indice est basé sur une méthode originale d'analyse de la VFC. Dans de précédentes études expérimentales, nous avons démontré que cet indice était corrélé avec l'acidose foetale, et qu'il reflétait les fluctuations parasympathiques de manière plus spécifique que les marqueurs habituels de la VFC (11,21,22). Il nous semblait donc intéressant d'évaluer la capacité de prédiction du FSI ainsi que celle d'autres marqueurs pendant le travail.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la capacité du FSI à prédire l'acidose néonatale. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la capacité d'autres méthodes d'analyse de la VFC communément utilisées (VLT et VCT) à prédire l'acidose, ainsi que de mettre au point un modèle multiparamétrique afin d'améliorer cette capacité de prédiction.

FETAL HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS FOR NEONATAL ACIDOSIS PREDICTION.

Abbreviations

- FHR: Fetal Heart Rate
- ANS: Autonomic Nervous System
- HRV: Heart Rate Variability
- LTV: Long Term Variability
- STV: Short Term Variability
- FSI: Fetal Stress Index
- CTG: Cardiotocography
- FC: Cardiac Frequency
- FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics
- ROC: Receiver Operating Characteristic
- AUC: Area Under Curve
- ECG: Electrocardiogram

Abstract

Purpose – Fetal well-being during labor is usually assessed by visual analysis of a fetal heart rate (FHR) tracing. Our primary objective was to evaluate the ability of automated heart rate variability (HRV) analysis methods, including our new fetal stress index (FSI), to predict neonatal acidosis.

Methods –552 intrapartum recordings were analyzed. The analysis occurred in the last 90 min before birth and was conducted during two 5-min intervals: i) a stable period of FHR and ii) the period corresponding to the maximum FSI value. For each period, we computed the mean FHR, FSI, short-term variability (STV), and long-term variability (LTV). Visual FHR interpretation was performed using the FIGO classification. The population was separated into two groups: i) an acidotic group with an arterial pH at birth ≤ 7.10 and a control group. Prediction of a neonatal pH ≤ 7.10 was assessed by computing the receiver-operating characteristic area under the curve (AUC).

Results – FHR, FSI, STV, and LTV did not differ significantly between groups during the stable period. During the FSI max peak period, LTV and STV correlated significantly in the acidotic group (-5.85 ± 2.19 , $p = 0.010$ and -0.62 ± 0.29 , $p = 0.037$, respectively). The AUC values were 0.569 for FIGO classification, 0.595 for STV, and 0.622 for LTV. The multivariate model (FIGO, FSI, FC, STV, LTV) had the greatest accuracy for predicting acidosis (AUC = 0.719).

Conclusion – FSI was not predictive of neonatal acidosis probably because of the low quality of the FHR signal in cardiotocography. When used separately, HRV indexes and visual FHR analysis were poor predictors of neonatal acidosis. Including all indexes in a multivariate model increased the predictive ability.

Keywords Fetal stress index • Acidosis • Parasympathetic nervous system • Fetal heart rate variability • Multivariate analysis

Introduction

During labor, a decrease in fetal oxygen supply can lead to fetal acidosis, which can then lead to serious neonatal complications and neurological damage, such as intellectual or motor impairments. One such complication, cerebral palsy, is the most commonly associated long-term neurological complication (1), and 10–20% of the incidence of cerebral palsy is secondary to intrapartum hypoxia (2).

In clinical practice, fetal well-being is usually assessed through visual analysis of a fetal heart rate (FHR) tracing. This analysis is subjective and prone to high inter- and intraobserver variability, which results in frequent false-positive interpretations (3–5) despite the publication of new guidelines to harmonize FHR interpretation (6). Second-line methods can also be used, such as fetal blood sampling or ST analysis, but these invasive methods have not been shown to reduce the need for an operative delivery or neonatal morbidity (7,8). Therefore, it seems important to develop new noninvasive and automated methods to avoid interobserver variability.

One new method is the analysis of the fetal autonomic nervous system (ANS). Knowledge about fetal physiology is crucial for improving the interpretation of FHR changes during labor (9). The FHR is affected by the ANS through chemoreceptors and baroreceptors that are sensitive to fetal hypoxia (10,11). Analysis of heart rate variability (HRV) explores the changes in ANS activity (12) that regulate the cardiovascular system. Impairment of ANS activity in cases of fetal acidosis has been demonstrated (11).

Several HRV analysis methods are used, such as frequency- or time-domain analysis (13). Time-domain analysis includes indexes such as long-term variability (LTV) and short-term variability (STV), which have been specifically elaborated for fetal HRV analysis (14). These beat-to-beat indexes are favored in clinical practice, and STV is widely accepted as a significant index for assessing fetal well-being (13,16). STV is used mainly as a predictor of hypoxia during the antenatal period (17); a few studies have analyzed STV during labor but have produced discordant results (18,19).

The ANS is one of the main mediators of increased fetal HRV (20). Our team has developed a new index, the fetal stress index (FSI). This index is based on an original method of HRV analysis. In previous experimental studies, we have shown that this index correlated well with fetal acidosis and reflected parasympathetic fluctuations more specifically than the usual HRV markers (11,21,22). We were interested in evaluating the accuracy of the FSI and other markers during labor.

The primary objective of this study was to evaluate the ability of FSI to predict neonatal acidosis. Secondary objectives were to evaluate the ability of other commonly used HRV methods (LTV and STV) to predict acidosis and to develop a multiparameter model to improve this predictive ability.

Methods

Database

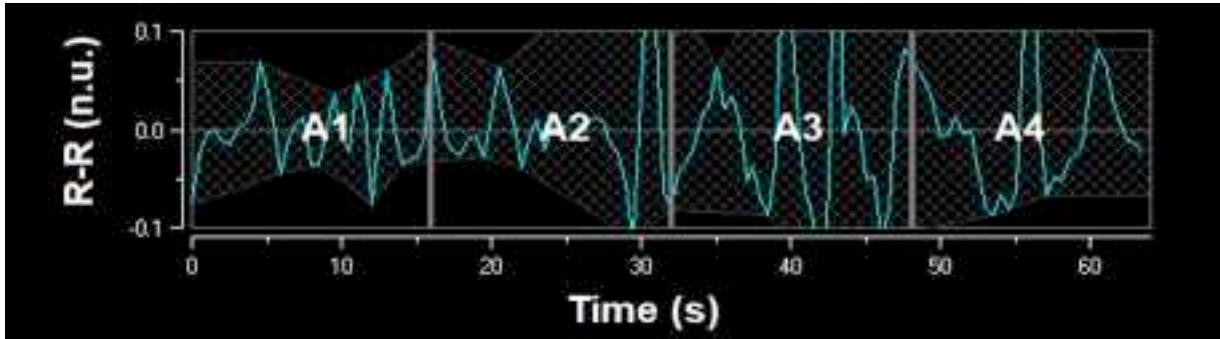
We used the open-access intrapartum cardiotocography (CTG) database published by Chudáček et al. (23). The database comprises 552 intrapartum recordings along with additional maternal and neonatal outcome data. The recordings started no more than 90 min before delivery and were at most 90 min long. The second stage of labor did not exceed 30 min.

The CTG data were recorded using Avalon FM40 and FM50 (Philips Healthcare, Andover, MA) and STAN S21 and S31 (Neoventa Medical, Mölndal, Sweden) fetal monitors (23). Each CTG record contains time information and signals for the FHR and uterine contractions, both of which were sampled at 4 Hz.

HRV analysis

We have previously described the algorithm used for the calculation of our new FSI index (24–26). It uses a spectral analysis (wavelet transform) to filter the signal and keeps only high-frequency oscillations. It then computes the magnitude of the oscillations in the time domain. The method includes detection of each heartbeat to construct the RR series, which is isolated in a 64-s moving window, normalized, and high-pass filtered above 0.15 Hz using a wavelet-based numerical filter. The remaining oscillation magnitudes are computed by plotting the local minima and maxima. The area between the upper and lower envelopes is divided into four subareas A1, A2, A3, and A4, and the area under the curve (AUC) minimum (AUC_{min}) is defined as the minimum of the four subareas. FSI is then computed as $FSI = a \times AUC_{min} + b$, where $a = 39.84$ and $b = 9.38$, and a and b are two constants determined using a dataset of 200 RR series records (Figure 1).

Fig. 1 FSI computation. Normalized and filtered RR series. Areas A1, A2, A3, and A4 are computed between the lower and upper envelopes (grid area). The smallest area is then selected (A1) and the FSI is computed



The STV and LTV indexes for HRV were calculated using the algorithm published by Dawes and Redman (27). STV is defined as the mean FHR difference between successive 3.75-s R–R interval epochs for 1 min. LTV, or mean minute range, refers to fluctuations in the FHR over seconds and is defined as the difference between the minimum and maximum value of the mean FHR of the different epochs for 1 min (15).

Continuous computation of the HRV indexes was assumed by sliding the moving window with a 1-s moving period. Indexes were then averaged over 3 min.

Data analysis

At the end of labor, uterine contractions are stronger and more frequent, which causes important FHR decelerations. To avoid any mathematical artifacts generated by those sudden and important FHR changes, we performed our analysis in the last hour before the beginning of maternal pushing during the second stage or before the decision to initiate cesarean delivery. Our analysis was performed for a 5-min uninterrupted stable period. The choice to use 5 min of continuous measurement was made based on other studies (28,29) and was

considered a necessity for reliable computation of HRV. The visual selection of the stable period aimed to exclude false identification of R peaks and to limit the poor signal quality. The stable period was defined as a period with no accelerations or decelerations in FHR and with an LTV < 50, which reflects the stability of FHR during the period.

We computed the mean FHR, FSI, STV, and LTV in this 5-min period. We also analyzed the maximum FSI peak in the record. In an experimental sheep model, the FSI increased during fetal acidosis because of increased parasympathetic nervous system activity (22,24). We, therefore, decided to compute the mean FHR, FSI, STV, and LTV at the FSI max peak to provide better discrimination. The FHR was also analyzed using the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification. The FIGO evaluator was blind to the neonatal outcomes. To evaluate the discriminative performance of the multivariate associations, we used a factorial discriminant analysis for both stable and FSI max periods.

Statistical analysis

Records were separated into two groups according to a pH threshold of 7.10. The data were compared between groups using Student's *t* test. A *p*-value <0.05 was considered significant. The area under the receiver-operating characteristic (ROC) curve was computed for variables showing significant differences. The data are presented as mean ± standard deviation.

Ethical approval

The ethics statement is explained in the paper by Chudáček et al. (23). The CTG recordings and clinical data were matched using anonymized unique identifiers generated by the hospital information system. The timings of the CTG records were matched to the stages of labor (first and second stage) and were made relative to the time of birth, and were also deidentified. This study was approved by the Institutional Review Board of University Hospital Brno, and all women signed an informed consent form.

Results

The database included 552 intrapartum recordings. Eighty (14.5%) were excluded because of poor FHR signal quality and 33 (6.0%) because of the absence of a 5-min stable period (i.e., without any acceleration/deceleration or with LTV < 50). The 439 (79.5%) remaining records were then separated into two groups based on the pH value. The group with a pH > 7.10 included 396 (90.2%) records, and the group with pH ≤ 7.10 included 43 (9.8%) records (Figure 2). Table 1 presents the patients' and infants' characteristics for the two groups.

Fig. 2 Flow chart

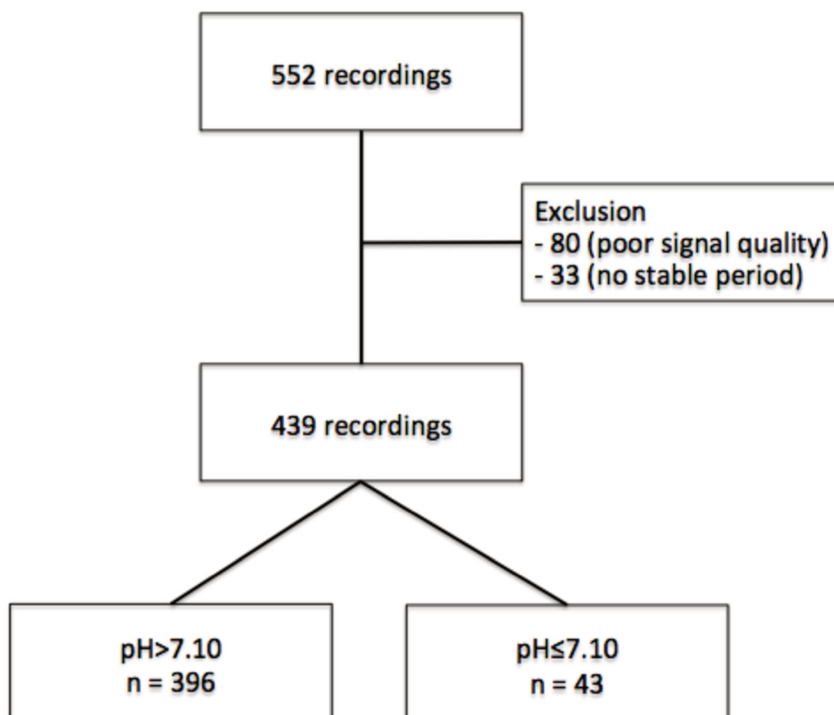


Table 1 Characteristics of the two pH groups

	pH \leq 7.10 n = 43	pH $>$ 7.10 n = 396	<i>p</i>
pH	7.02 \pm 0.05	7.26 \pm 0.07	<0.001
Bdefc	10.93 \pm 4.81	3.83 \pm 2.35	<0.001
pCO ₂	9.3 \pm 2.28	6.84 \pm 1.21	<0.001
BE	-13.87 \pm 4.52	-5.48 \pm 2.47	<0.001
Apgar score 1 min	6.88 \pm 1.93	8.38 \pm 1.54	<0.001
Apgar score 5 min	8.21 \pm 1.37	9.12 \pm 1.12	<0.001
Apgar $<$ 7	0.19 \pm 0.39	0.08 \pm 0.28	0.028
Gestation, weeks	39.91 \pm 1.15	39.98 \pm 1.17	0.706
Infant weight, g	3322.33 \pm 463.77	3424.41 \pm 461.44	0.176
Maternal age, yr	31.05 \pm 5.35	29.63 \pm 4.54	0.102
Gravidity	1.35 \pm 0.81	1.43 \pm 1.05	0.567
Parity	0.21 \pm 0.51	0.43 \pm 0.71	0.045
Presentation	1.16 \pm 0.53	1.16 \pm 0.50	0.929
Second stage	14.67 \pm 10.97	12.44 \pm 7.94	0.093
Diabetes	1/43	25/396	0.496
Hypertension	2/43	34/396	0.560
Preeclampsia	1/43	13/396	1.000
Meconium	6/43	49/396	0.808
Induced	12/43	161/396	0.138
Cesarean	10/43	22/396	<0.001
Infant sex, male/female	20/23	198/198	0.749

Numerical values are expressed as mean \pm standard deviation.

Bdefc: base deficit in extracellular fluid; pCO₂: partial pressure of CO₂; BE: base excess

FHR, FSI, STV, and LTV did not differ significantly between the two groups when calculated during the 5-min stable period (Table 2). At the FSI max peak, FHR, LTV, and STV were significantly higher for the group with pH \leq 7.10 ($p = 0.012$, $p = 0.010$, and $p = 0.037$, respectively). FSI at the FSI max peak did not differ significantly between groups (Table 3).

Table 2 Comparison between HRV markers and pH groups during the stable period

	pH \leq 7.10	pH $>$ 7.10	<i>p</i>
FHR (bpm)	142.8 \pm 26.2	140.5 \pm 14.1	0.364
FSI	52.7 \pm 8.4	51.7 \pm 8.7	0.461
LTV (ms)	33.6 \pm 19.6	31.4 \pm 12.3	0.291
STV (ms)	3.5 \pm 2.5	3.1 \pm 1.4	0.116

Values are expressed as mean \pm standard deviation.

FHR = fetal heart rate; FSI = fetal stress index; LTV = long-term variability; STV = short-term variability

Table 3 Comparison between HRV markers and pH groups during FSI max peak

	pH \leq 7.10	pH $>$ 7.10	<i>p</i>
FHR (bpm)	143.9 \pm 19.4	137.5 \pm 15.6	0.012
FSI	72.1 \pm 8.1	71.8 \pm 7.3	0.838
LTV (ms)	30.4 \pm 13.8	24.6 \pm 12.4	0.010
STV (ms)	3.7 \pm 1.8	3.0 \pm 1.6	0.037

Values are expressed as mean \pm standard deviation.

FHR = fetal heart rate; FSI = fetal stress index; LTV = long-term variability; STV = short-term variability

The AUC for FIGO to distinguish between the pH \leq 7.10 and pH $>$ 7.10 groups was 0.569.

The AUC values were 0.595 for STV and 0.622 for LTV.

A factorial discriminant analysis was also conducted to seek a better predictor of acidosis.

The combination FHR, FSI, LTV, and STV at the FSI max had an AUC of 0.713 for the prediction of acidosis (Figure 3). Adding the FIGO score to this multivariate model increased the AUC to 0.719 (Figure 4).

Fig. 3 ROC curve analysis in the multivariable model (FSI, FHR, LTV, STV) to predict acidosis for $\text{pH} \leq 7.10$ vs $\text{pH} > 7.10$

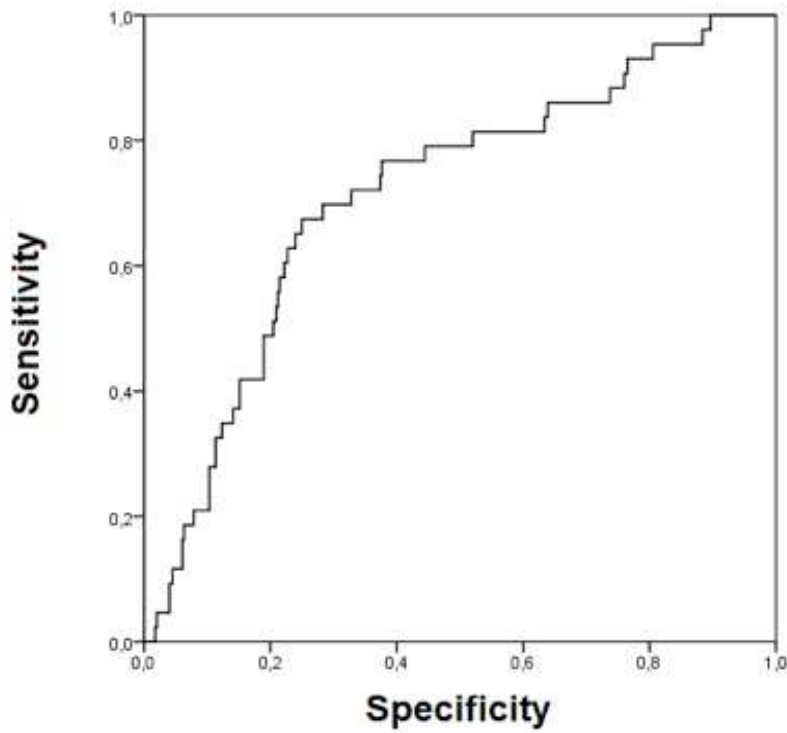
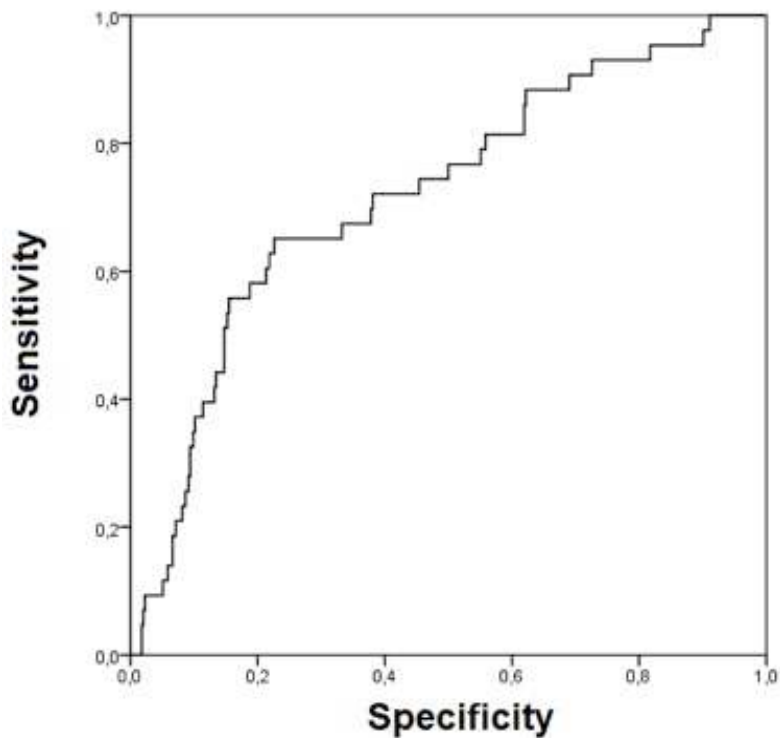


Fig. 4 ROC curve analysis in the multivariable model (FIGO, FSI, FHR, LTV, STV) to predict acidosis for $\text{pH} \leq 7.10$ vs $\text{pH} > 7.10$



Discussion

Fetal monitoring during labor aims to detect fetuses at risk of acidosis. Analysis of the ANS using HRV is one promising solution. We evaluated our new index based on the analysis of ANS activity and other different automated HRV analysis methods. We found no significant differences in the FSI between pH groups. Although we found no significant differences between pH groups for the different analysis methods when calculated during the stable period, we found that the FHR, LTV, and STV calculated during FSI max peak were significantly higher for the group with $\text{pH} \leq 7.10$ and had a better ability to predict acidosis than the FIGO. The multiparametric model that included FHR, FSI, STV, and LTV provided even better discrimination.

These results for our new index were disappointing. In previous experimental studies in a sheep model, we showed that FSI correlated strongly with fetal acidosis (22,24). The main reason for this lack of conclusive results in our current data may be the lack of precision in the FHR signal. The FSI evaluates high-frequency content, which requires highly accurate beat-to-beat data and FHR series (30). However, most of the analyzed records were from the CTG (320/439), which provide averaged and resampled FHR values (averaged over 3–5 beats and sampled at 4 Hz). Van Laar et al. stated that complete spectral information about HRV is reliable only if FHR data are acquired on a beat-to-beat basis and from direct fetal electrocardiogram (ECG) signals measured with a scalp electrode (30). It appears that it may be necessary to obtain a reliable beat-to-beat measurement of FHR to study the FSI fully.

STV and LTV are commonly used during the antenatal period to monitor growth-restricted fetuses. STV's interest during labor is debated (31). Our study showed no significant differences between groups when the indexes were calculated during the stable period. When calculated during the FSI max peak, STV and LTV were significantly higher in the $\text{pH} \leq 7.10$ group and had a better ability to predict acidosis than the FIGO classification. These results are consistent with the study by Lu et al., which reported an STV elevation when lactate level

increased (18). In their study, they used a modified algorithm, which excluded decelerations because they hypothesized these would affect the results. We found significant results only during the FSI max period, which reflects the peak of ANS parasympathetic activity. This may explain why we found significant results only during the FSI max period, especially for STV, which also reflects high-frequency variability.

In another study with FHR signals obtained with CTG, Butruille et al. compared the FSI between infants with normal and low pH values at birth. Even with its low predictive capacity, the FSI was significantly lower in the group with the lower pH, which may be interpreted to indicate a decrease in parasympathetic tone in the acidotic fetus (25). These results were consistent with those of Van Laar et al. who reported a decrease in the normalized high-frequency content in acidotic fetuses (11). These two studies were performed during the final 30 min of labor, which usually includes many instances of FHR deceleration, especially in the acidotic fetus, and may explain the decrease of the normalized high-frequency content. By contrast, we found an increase in STV, which is also a marker of high-frequency variability (i.e., parasympathetic tone) in the acidotic fetus. However, our analysis was performed during an earlier stage of labor, which does not normally include any heart rate deceleration or acceleration. This result suggests that the HRV indexes should be interpreted carefully in the context of the period of measurement and that HRV analysis may be more relevant physiologically when evaluated during periods without FHR deceleration or acceleration.

One way to improve the precision of neonatal acidosis may be the use of a multiparametric model. By combining FHR, FSI, STV, and LTV, with or without the FIGO classification, we observed a better prediction of neonatal acidosis than with the use of the FIGO classification, STV, or LTV alone. Signorini et al. proposed a multiparametric FHR analysis that included spectral parameters from autoregressive models and nonlinear algorithms, and found that their model was better for distinguishing normal from abnormal fetuses in the antenatal period (32). The use of a multiparametric model seems to improve the prediction of acidosis. However,

these results should be confirmed in a larger population with additional HRV analysis methods such as spectral and nonlinear methods.

This study has some limitations. The FIGO classification of FHR tracings was performed by only one observer. However, this observer was blind to the gasometric and neonatal outcomes. Ayres de Campos et al. showed that knowledge of an adverse neonatal outcome leads to significantly more frequent identification of abnormal CTG features and therefore to a more severe classification in the intrapartum CTG (33). For the HRV computation period, the indexes were measured during a 5-min period without any deceleration or acceleration to eliminate any risk of a mathematical artifact. In our study, we selected the stable period visually, and it would be interesting to implement a new algorithm that could automatically detect these periods and to automate the computation process fully. However, the need for 5-min periods without decelerations is a major limitation in terms of the clinical usefulness, especially during the second stage of labor and should be reduced to 2–3 min.

Conclusion

Although we found no differences in the FSI between acidotic and control fetuses, this study suggests that measuring fetal HRV provides relevant information about acidosis during labor and that a multiparametric approach combining several indexes significantly increases the ability to predict acidosis. The commonly used Doppler ultrasound technique does not reflect the real beat-to-beat variability, which must be known for efficient HRV analysis. The use of scalp electrodes or noninvasive transabdominal fetal ECG allowing beat-to-beat HRV analysis may improve the ability to monitor fetal pH (34).

DISCUSSION

La surveillance fœtale pendant le travail vise à détecter les fœtus présentant un risque d'acidose. L'analyse du SNA à l'aide de la VFC est une solution prometteuse. Nous avons évalué notre nouvel indice basé sur l'analyse de l'activité du SNA, ainsi que d'autres méthodes d'analyse automatisée de la VFC. Nous n'avons trouvé aucune différence significative concernant le FSI entre les deux groupes de pH. Lorsque les indices étaient calculés lors de la période stable, nous n'avons pas non plus retrouvé de différence significative entre les deux groupes de pH ; en revanche, nous avons constaté que la FC, la VLT, et la VCT calculées pendant la période du FSI max étaient significativement plus élevées dans le groupe avec un $\text{pH} \leq 7,10$, et avaient une meilleure capacité à prédire l'acidose que la FIGO. Le modèle multiparamétrique incluant la FC, le FSI, la VCT, et la VLT était encore plus discriminant.

Les résultats concernant notre nouvel indice ont été décevants. Dans des études expérimentales antérieures sur modèle animal de mouton, nous avons démontré que le FSI était fortement corrélé à l'acidose fœtale (22,24). Le manque de résultats concluants dans notre étude actuelle est probablement dû au manque de précision des données issues du signal cardiotocographique. En effet, le FSI évalue le contenu haute fréquence, ce qui nécessite des données très précises, battement à battement (30). Cependant, la plupart des enregistrements analysés proviennent du CTG (320/439) qui fournit des valeurs du RCF moyennées et ré-échantillonnées (moyennées sur 3 à 5 battements et échantillonnées à 4 Hz). Van Laar et al. ont déclaré que les informations spectrales complètes de la VFC n'étaient fiables que si les données du RCF étaient acquises battement à battement, et à partir de signaux d'électrocardiogramme fœtal (ECG) direct, mesurés avec une électrode au scalp (30). Il semble donc nécessaire d'obtenir une mesure fiable du RCF, c'est-à-dire battement à battement, pour pouvoir étudier correctement le FSI.

La VCT et la VLT sont couramment utilisés pendant la période anténatale pour surveiller les fœtus de petit poids. L'intérêt de l'analyse de la VCT pendant le travail n'est pas consensuel (31). Notre étude n'a révélé aucune différence significative entre les groupes lorsque les indices étaient calculés au cours de la période stable. Lorsqu'ils étaient calculés pendant la période du pic maximal de FSI, les valeurs de VCT et de VLT étaient significativement plus élevées dans le groupe $\text{pH} \leq 7,10$, et avaient une meilleure capacité à prédire l'acidose que la classification FIGO. Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Lu et al., qui a rapporté une augmentation de la VCT lorsque le taux de lactate augmentait (18). Dans cette étude, ils ont utilisé un algorithme modifié, qui excluait les décélérations car ils supposaient que cela affecterait les résultats.

Nous avons obtenu des résultats significatifs pendant la période du FSI max, période qui reflète le pic d'activité parasympathique du SNA. Ceci pourrait expliquer pourquoi nous n'avons trouvé des résultats significatifs que pendant cette période, en particulier pour la VCT, qui reflète également la variabilité haute fréquence.

Dans une autre étude, avec des signaux de RCF obtenus par CTG, Butruille et al. ont comparé le FSI entre des nouveau-nés présentant un pH normal et ceux présentant un pH faible à la naissance. Même avec sa faible capacité prédictive, le FSI était significativement plus faible dans le groupe à pH bas, ce qui peut être interprété comme indiquant une diminution du tonus parasympathique chez le fœtus en acidose (25). Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Van Laar et al. qui a retrouvé une diminution du contenu normalisé haute fréquence chez les fœtus en acidose (11). Ces deux études ont été réalisées au cours des 30 dernières minutes du travail, avec dans de nombreux cas des décélérations du RCF, en particulier chez le fœtus en acidose, ce qui peut donc expliquer la diminution du contenu normalisé haute fréquence. A contrario, nous avons constaté une augmentation de la VCT, qui est également un marqueur de la variabilité haute fréquence (c'est-à-dire du tonus parasympathique), chez le fœtus en acidose. Cependant, notre analyse a été réalisée à un stade plus précoce du travail, qui n'inclut normalement pas de décélération ou d'accélération

de la fréquence cardiaque. Ce résultat suggère que les indices de VFC doivent être interprétés avec précaution par rapport au contexte et au moment de la mesure, et que l'analyse de la VFC serait peut être plus pertinente sur le plan physiologique lorsqu'elle est évaluée pendant des périodes sans ralentissement ni accélération du RCF.

L'utilisation d'un modèle multiparamétrique pourrait être un moyen d'améliorer la prédiction de l'acidose néonatale. En combinant la FC, le FSI, la VCT et la VLT, plus ou moins la classification FIGO, nous avons observé une meilleure prédiction de l'acidose néonatale que lors de l'utilisation de la classification FIGO, de la VCT, ou de la VLT seule. Signorini et al. ont proposé une analyse multiparamétrique de la VFC, incluant des paramètres spectraux issus de modèles autorégressifs et d'algorithmes non linéaires, et ont découvert que leur modèle permettait de distinguer les fœtus normaux des anormaux pendant la période anténatale (32). L'utilisation d'un modèle multiparamétrique semble améliorer la prédiction de l'acidose. Cependant, ces résultats doivent être confirmés à une échelle plus large, avec des méthodes supplémentaires d'analyse de la VFC, telles que les méthodes spectrales et non linéaires.

Cette étude présente certaines limites. La classification FIGO des tracés du RCF a été effectuée par un seul observateur. Cependant, l'analyse était effectuée en aveugle vis-à-vis des données gazométriques et de l'état néonatal. Ayres de Campos et al. ont montré que la connaissance d'une issue néonatale défavorable conduisait à une identification significativement plus importante des caractéristiques anormales du CTG et donc à une classification plus sévère du RCF (33). Concernant la période de calcul du RCF, les indices ont été mesurés sur une période de 5 minutes, sans décélération ni accélération, afin d'éliminer tout risque d'artefact mathématique. Dans notre étude, nous avons sélectionné visuellement la période stable, il serait intéressant d'implémenter un nouvel algorithme capable de détecter automatiquement ces périodes afin d'automatiser complètement le processus de calcul. Cependant, la nécessité de périodes de 5 min sans décélération est une limitation majeure en termes d'utilité clinique, en particulier au cours du deuxième stade du travail, et devrait être réduite à 2–3 min.

CONCLUSION

Bien que nous n'ayons pas montré de différence entre les fœtus en acidose et les fœtus témoins concernant le FSI, cette étude suggère que l'analyse de la variabilité du rythme cardiaque foetal fournit des informations pertinentes sur l'acidose pendant le travail, et qu'une approche multiparamétrique combinant plusieurs indices augmente considérablement la capacité à prédire l'acidose. La technique couramment utilisée par ultrasons Doppler ne reflète pas la variabilité réelle, c'est-à-dire battement à battement, qui doit être connue pour une analyse efficace de la VFC. L'utilisation d'électrodes au scalp, ou d'un ECG foetal transabdominal non invasif, permettant une analyse battement à battement de cette variabilité, pourraient améliorer la capacité de surveillance du pH foetal (34).

BIBLIOGRAPHIE

1. Rei M, Ayres-de-Campos D, Bernardes J. Neurological damage arising from intrapartum hypoxia/acidosis. *Best Pr Res Clin Obstet Gynaecol* 2016 Jan;30:79-86.
2. Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Pater EA, Karchmar EJ. Factors associated with motor and cognitive deficits in children after intrapartum fetal hypoxia. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Mar 1;148(5):533-9.
3. Paneth N, et al. Electronic fetal monitoring and later outcome. *Clin Invest Med* 1993 Apr;16:2159-65.
4. Spencer JA. Clinical overview of cardiotocography. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1993;100:4-7.
5. Blackwell SC, Grobman WA, Antoniewicz L, Hutchinson M, Bannerman CG. Interobserver and intraobserver reliability of the NICHD 3-Tier Fetal Heart Rate Interpretation System. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Oct 1;205(4):378.e1-378.e5.
6. Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandrharan E, FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynecol Obstet*. 2015 Oct;131(1):13-24.
7. Chandrharan E. Fetal scalp blood sampling during labour: is it a useful diagnostic test or a historical test that no longer has a place in modern clinical obstetrics? *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2014 Aug;121(9):1056-62.
8. 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.
9. Pinas A, Chandrharan E. Continuous cardiotocography during labour: Analysis, classification and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jan;30:33-47.
10. 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 01;594(17):4711-25.
11. Van Laar J, Peters C, Vullings R, Houterman S, Bergmans J, Oei S. Fetal autonomic response to severe acidaemia during labour: Fetal autonomic stress response during labour. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010 Mar;117(4):429-37.
12. Van Ravenswaaij-Arts CM, Kollée LA, Hopman JC, Stoelinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med*. 1993 Mar 15;118(6):436-47.
13. Romano M, Iuppariello L, Ponsiglione AM, Improta G, Bifulco P, Cesarelli M. Frequency and Time Domain Analysis of Foetal Heart Rate Variability with Traditional Indexes: A Critical Survey. *Comput Math Methods Med*. 2016;2016:9585431.

14. 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.
15. 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.
16. Chaffin DG, Goldberg CC, Reed KL. The dimension of chaos in the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1425–9.
17. Street P, Dawes GS, Moulden M, Redman CWG. Short-term variation In abnormal antenatal fetal heart rate records. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Sep 1;165(3):515–23.
18. Lu K, Holzmann M, Abtahi F, Lindecrantz K, Lindqvist PG, Nordstrom L. Fetal heart rate short term variation during labor in relation to scalp blood lactate concentration. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Oct;97(10):1274–80.
19. 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.
20. Lear CA, Galinsky R, Wassink G, Mitchell CJ, Davidson JO, Westgate JA, et al. Sympathetic neural activation does not mediate heart rate variability during repeated brief umbilical cord occlusions in near-term fetal sheep. *J Physiol*. 2016 Mar 1;594(5):1265–77.
21. Garabedian C, Champion C, Servan-Schreiber E, Butruille L, Aubry E, Sharma D, et al. A new analysis of heart rate variability in the assessment of fetal parasympathetic activity: An experimental study in a fetal sheep model. Tolkacheva E, editor. *PLOS ONE*. 2017 Jul 10;12(7):e0180653.
22. Ghesquière L, De Jonckheere J, Drumez E, Sharma D, Aubry E, Deruelle P, et al. Parasympathetic nervous system response to acidosis: evaluation in an experimental fetal sheep model. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Dec 19;
23. Chudáček V, Spilka J, Burša M, Janků P, Hruban L, Huptych M, et al. Open access intrapartum CTG database. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Jan 13;14:16.
24. Garabedian C, Clermont-Hama Y, Sharma D, Aubry E, Butruille L, Deruelle P, et al. Correlation of a new index reflecting the fluctuation of parasympathetic tone and fetal acidosis in an experimental study in a sheep model. *PloS One*. 2018;13(1):e0190463.
25. 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*. 2017 Dec;31(6):1197–202.
26. Garabedian C, Butruille L, Servan-Schreiber E, Ficheur G, Storme L, Deruelle P, et al. Fetal Heart-Rate Variability: Validation of a New Continuous, Noninvasive Computerized Analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(5):500–7.
27. Dawes GS, Moulden M, Redman CW. System 8000: computerized antenatal FHR analysis. *J Perinat Med*. 1991;19(1-2):47–51.

28. Van Leeuwen P, Werner L, Hilal Z, Schiermeier S, Hatzmann W, Grönemeyer D. Fetal electrocardiographic measurements in the assessment of fetal heart rate variability in the antepartum period. *Physiol Meas*. 2014 Mar;35(3):441–54.
29. Grimm B, Haueisen J, Huotilainen M, Lange S, Van Leeuwen P, Menendez T, et al. Recommended standards for fetal magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol PACE*. 2003 Nov;26(11):2121–6.
30. 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 Jan;87(3):300–6.
31. Schiermeier S, Reinhard J, Hatzmann H, Zimmermann RC, Westhof G. Fetal short time variation during labor: a non-invasive alternative to fetal scalp pH measurements? *J Perinat Med*. 2009;37(5):529–33.
32. Signorini MG, Magenes G, Cerutti S, Arduini D. Linear and nonlinear parameters for the analysis of fetal heart rate signal from cardiotocographic recordings. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2003 Mar;50(3):365–74.
33. Ayres-de-Campos D, Arteiro D, Costa-Santos C, Bernardes J. Knowledge of adverse neonatal outcome alters clinicians' interpretation of the intrapartum cardiotocograph. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011 Jul;118(8):978–84.
34. Clifford G, Sameni R, Ward J, Robinson J, Wolfberg AJ. Clinically accurate fetal ECG parameters acquired from maternal abdominal sensors. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jul;205(1):47.e1–5.

ANNEXE - CLASSIFICATION FIGO DU RCF

	RCF Normal	RCF Suspect	RCF Pathologique
Rythme de base	110-160	Absence de critère pathologique mais au moins un des critères de normalité fait défaut	<100
Variabilité	5-25		Diminuée Augmentée Tracé sinusoidal
Décélérations	Pas de décélération répétée*		Décélérations répétées* tardives ou prolongées, pendant plus de 30 minutes (ou 20 minutes si variabilité diminuée) Une décélération >5 minutes
Interprétation	Pas d'acidose	Faible risque d'acidose	Fort risque d'acidose

* Les décélérations sont dites répétées lorsqu'elles concernent plus de 50% des contractions

L'absence isolée d'accélération pendant le travail n'est pas un critère pathologique, mais leur présence est un critère rassurant.

La tachycardie est définie par un rythme de base >160 bpm pendant >10 min, la bradycardie par un rythme de base <110 bpm pendant >10 min.

Une ligne de base comprise entre 100 et 110 bpm est possible pour un fœtus normal, surtout dans les cas de terme dépassé.

Une variabilité diminuée est définie par une variation de la ligne de base <5 bpm pendant >50 min, ou pendant >3 min pendant une décélération.

Une variabilité augmentée (tracé saltatoire) est définie par une variation de la ligne de base >25 bpm pendant >30 min.

Une décélération, ou ralentissement, est une diminution de >15 bpm pendant >15 sec.

- Les ralentissements précoces sont peu profonds, brefs, avec une variabilité normale, et coïncident avec les contractions utérines.
- Les ralentissements variables ont une pente raide, avec une atteinte du nadir dans les 30 secondes après leur début, une bonne variabilité, un retour rapide à la ligne de base, ont une forme de V, mais peuvent varier en taille, en forme, et dans leur relation avec les contractions utérines.
- Les ralentissements tardifs ont une forme de U, une variabilité diminuée, commencent plus de 20 secondes après le début de la contraction utérine, avec une pente lente, un délai de plus de 30 secondes jusqu'à leur nadir, le nadir est après l'acmé de la contraction utérine, et le retour à la ligne de base est lent et dure plus de 30 secondes.
- Les ralentissements prolongées durent >3 min. Les ralentissements <80 bpm pendant >5 min avec une variabilité diminuée sont définis comme sévères.

Un tracé sinusoïdal est un tracé régulier, lisse, ondulatoire, avec une amplitude de 5 à 15 bpm et une fréquence de 3-5 cycles/min, durant >30 min et coïncidant avec une absence d'accélération.

AUTEUR : Nom : GATELLIER Prénom : Marie-Anne

Date de Soutenance : 05/03/2020

Titre de la Thèse : Analyse automatisée de la variabilité du rythme cardiaque fœtal durant le travail et prédiction du pH néonatal

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie - Obstétrique

Mots-clés : Fetal stress index ; acidose ; système nerveux parasympathique ; variabilité du rythme cardiaque fœtal ; modèle multi varié

Résumé :

Contexte - Le bien-être fœtal pendant le travail est évalué par une analyse visuelle du rythme cardiaque fœtal (RCF). La fréquence cardiaque fœtale est sous l'influence du système nerveux autonome (SNA), qu'il est possible d'explorer par l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). Notre objectif principal est d'évaluer la capacité de différentes méthodes d'analyse automatisée du RCF, y compris notre nouvel indice le Fetal Stress Index (FSI), à prédire l'acidose néonatale. Méthodes - 552 enregistrements tocographiques per-partum ont été obtenus par le biais d'une base de données en libre accès. L'analyse a eu lieu lors des 90 minutes précédant la naissance, et a été réalisée au cours de deux intervalles de 5 minutes; i) une période de stabilité du RCF sans accélérations ou décélérations, et ii) une période correspondant à la valeur maximale du FSI dans l'enregistrement. Pour chaque période, nous avons calculé la fréquence cardiaque moyenne (FC), le FSI, la variabilité à court terme (VCT) et la variabilité à long terme (VLT). L'interprétation visuelle du RCF a été réalisée à l'aide de la classification FIGO. La population a été séparée en deux groupes: i) un groupe acidose avec un pH artériel à la naissance inférieur à 7,10 et un groupe témoin avec un pH artériel à la naissance supérieur à 7,10. La capacité de prédiction d'un pH néonatal inférieur à 7,10 a été évaluée en calculant l'aire sous la courbe (AUC). Résultats – Au cours de la période stable, nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les groupes pour la FC, le FSI, la VCT et la VLT. Au cours de la période correspondant à la valeur maximale du FSI, une corrélation significative était retrouvée dans le groupe acidose pour la VLT et la VCT (respectivement $-5,85 \pm 2,19$, $p = 0,010$ et $-0,62 \pm 0,29$, $p = 0,037$). L'AUC pour la classification FIGO était de 0,569, alors que l'AUC pour la VCT était de 0,595 et de 0,622 pour la VLT. Lors de l'utilisation d'un modèle multi varié (FIGO, FSI, FC, VCT, VLT), la prédiction de l'acidose était meilleure (AUC = 0,719). Conclusion - Probablement en raison de la faible qualité du signal du RCF obtenu par cardiotocographie, et utilisés séparément, les indices de VFC avaient une faible valeur prédictive de l'acidose néonatale, tout comme l'analyse visuelle du RCF. La prise en compte de tous les index dans un modèle multi varié a augmenté cette capacité de prédiction. Il est nécessaire de développer de nouvelles méthodes d'enregistrement de l'ECG fœtal pour améliorer la qualité du signal.

Composition du Jury :

Président : Pr V. HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs : Pr L. STORME, Dr J. DE JONCKEERE, Dr L. GHESQUIERE

Directeur de thèse : Pr C. GARABEDIAN

