



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Type d'hypoxie per partum en cas d'acidose néonatale sévère : une étude rétrospective.

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 2022 à 16h00

Au Pôle Formation

Par Léa DESCOURVIÈRES

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Assesseurs :

Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI

Madame le Docteur Louise GHESQUIERE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN

AVERTISSEMENT

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

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABBRÉVIATIONS	- 4 -
RÉSUMÉ	- 5 -
ABSTRACT	- 6 -
INTRODUCTION GÉNÉRALE	- 7 -
ARTICLE	- 8 -
INTRODUCTION	- 9 -
MATERIAL AND METHODS	- 10 -
<i>STATISTICAL ANALYSIS</i>	- 12 -
<i>ETHICAL APPROVAL</i>	- 12 -
RESULTS	- 13 -
FIGURE 1. FLOW CHART	- 13 -
TABLE 1. MATERNAL, LABOUR, AND NEONATAL CHARACTERISTICS OF THE GLOBAL POPULATION	- 15 -
TABLE S1. MATERNAL, LABOUR, AND NEONATAL CHARACTERISTICS IN GRADUALLY EVOLVING HYPOXIA POPULATION.	- 17 -
FIGURE 2. SCHEMATIC DIAGRAM OF THE ORDER OF APPEARANCE OF THE FHR ABNORMALITIES	- 18 -
TABLE S2. SEQUENCES FOUND WITH THEIR FREQUENCY	- 19 -
DISCUSSION	- 21 -
<i>PRINCIPAL RESULTS</i>	- 21 -
<i>INTERPRETATION</i>	- 21 -
<i>STRENGTHS AND LIMITATIONS</i>	- 22 -
CONCLUSION	- 24 -
DISCUSSION GÉNÉRALE	- 25 -
CONCLUSION GÉNÉRALE	- 28 -
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 29 -

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

ARCF : anomalies du rythme cardiaque fœtal

BMI : body mass index

CEROG : comité d'éthique de la recherche en gynécologie obstétrique

CTG: cardiotocography

FHR: fetal heart rate

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

IMC : indice de masse corporelle

RCF : Rythme cardiaque fœtal

RÉSUMÉ

Introduction : Dans les dernières recommandations de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), un chapitre a été consacré à l'approche physiologique, et à la description des mécanismes fœtaux développés pour répondre à l'hypoxie. Notre objectif était de classer le type d'hypoxie en cas d'acidose néonatale sévère et de décrire l'ordre d'apparition des anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) en cas d'hypoxie évoluant progressivement.

Matériel et méthodes : 132 nouveau-nés nés entre 2018 et 2020 avec un $\text{pH} < 7$ ont été inclus. Ont été exclus les naissances prématurées, les fœtus présentant une anomalie congénitale et les grossesses gémellaires. Les enregistrements du rythme cardiaque fœtal per partum ont été assignés à l'un de ces quatre types d'hypoxie : hypoxie aiguë, subaiguë, progressivement évolutive et chronique. Pour l'hypoxie progressive, les anomalies du RCF ont été décrites selon la classification de la FIGO.

Résultats : 36 tracés (27,3 %) ont été classés en hypoxie aiguë, 14 (10,6 %) en hypoxie subaiguë, trois (3,2 %) en hypoxie chronique et une hypoxie évoluant progressivement est survenue dans 62 cas (47 %). Dans 77,4 % des cas d'hypoxie évolutive, la décélération était la première anomalie à apparaître, 40,3 % d'entre elles étant des ralentissements de type baroréflexe. Les ralentissements de type chémorécepteur étaient le deuxième type d'anomalie à apparaître (40,7 %), tandis que la perte de variabilité et la bradycardie sont apparues plus tard. Une augmentation du RCF a été observée immédiatement après une décélération de type chémorécepteur dans 46,8 % des cas, et a été suivie d'une perte de variabilité ou d'un rythme saltatoire dans 37,1 % des cas.

Conclusion : En cas d'acidose métabolique sévère à terme, la situation la plus fréquemment observée était une hypoxie évoluant progressivement, avec une apparition initiale de décélération. La séquence des modifications du RCF était variable.

ABSTRACT

Introduction: In the most recent recommendations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), a chapter was dedicated to the physiological approach, and to the description of fetal mechanisms developed to respond to hypoxia. Our objective was to classify the type of hypoxia in case of metabolic acidaemia and describe the order of appearance of fetal heart rate (FHR) abnormalities in cases of gradually evolving hypoxia.

Material and methods: 132 neonates born between 2018 and 2020 with acidaemia were included. We excluded preterm birth, fetuses with congenital anomaly and twin pregnancies. Intrapartum cardiotocography (CTG) traces were assigned to one of these four type of labour hypoxia: acute, subacute, gradually evolving, and chronic hypoxia. For gradually evolving hypoxia, FHR abnormalities were described according to the FIGO classification.

Results: 36 CTG traces (27.3%) were classified as acute hypoxia, 14 (10.6%) as subacute hypoxia, three (3.2%) as chronic hypoxia and gradually evolving hypoxia occurred in 62 cases (47%). In 77.4% of cases of gradually evolving hypoxia, deceleration was the first anomaly to appear, with 40.3% involving baroreceptor decelerations. Chemoreceptor deceleration was the second type of anomaly to appear (40.7%), while loss of variability and bradycardia appeared later. Increased FHR was observed immediately after chemoreflex-type deceleration in 46.8% of cases; and was followed by a loss of variability or saltatory rhythm in 37.1% of cases.

Conclusions: In cases of metabolic acidaemia at term, the most frequent situation observed was gradually evolving hypoxia, with an initial occurrence of decelerations. The sequence of FHR modifications was variable.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'évaluation du bien-être fœtal pendant le travail se fait par cardiotocographie (CTG) intermittente ou continue (1). L'analyse de la fréquence cardiaque fœtale (RCF) présente une variabilité inter- et intra-observateur, malgré l'utilisation de nombreuses classifications (2,3) ; et elle a entraîné une augmentation significative des taux de césariennes en cours de travail et d'accouchements instrumentaux, sans améliorer les résultats néonataux (4). En outre, la prédiction de l'acidose ou d'une encéphalopathie néonatale par l'analyse du RCF est faible à modérée (5,6).

Par conséquent, une approche plus physiologique est proposée par de nombreux auteurs pour mieux comprendre la réponse du fœtus au stress pendant le travail (7-9). Dans les plus récentes recommandations de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), un chapitre a été consacré à l'approche physiologique, et à la description des mécanismes fœtaux développés pour répondre à l'hypoxie (10,11). L'hypoxie est décrite par Pinas et al. (7) selon les quatre catégories suivantes : le type 1 correspondant à une hypoxie aiguë ; le type 2 correspondant à une hypoxie subaiguë ; le type 3 comme une hypoxie évoluant progressivement ; et le type 4 comme une hypoxie chronique.

Cependant, l'interprétation physiologique est principalement dérivée de modèles expérimentaux chez la brebis (12-15), et peu d'études décrivent clairement la séquence des anomalies du RCF en cas d'hypoxie progressive (16). Ainsi, le but est de classer le type d'hypoxie en cas d'acidose néonatale sévère et de décrire l'ordre d'apparition des anomalies du rythme cardiaque fœtal en cas d'hypoxie évoluant progressivement.

ARTICLE

Types of intrapartum hypoxia in the newborn with metabolic acidaemia: a retrospective study.

Léa DESCOURVIERES¹, Louise GHESQUIERE² MD, Phd, Elodie DRUMEZ³ Bsc, Audrey SAUVAGE⁴, Damien SUBTIL⁵ MD, PhD, Véronique HOUFFLIN-DEBARGE⁶ MD, PhD, Charles GARABEDIAN⁷ MD, PhD

Affiliations

¹ Obstetrics Center, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU Lille,

² Obstetrics Center, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU Lille,

³ EA2694 Public Health: Epidemiology and Quality of Care, Department of Biostatistics, University of Lille, University Hospital Center (CHU) Lille, Lille, France

⁴ Obstetrics Center, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU Lille, France

⁵ Obstetrics Center, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU Lille, University Lille, EA 4489 – Perinatal Environment and Health, F-59000 Lille, France

⁶ Obstetrics Center, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU Lille, France

⁷ Obstetrics Center, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU Lille, France

Corresponding authors : DESCOURVIERES Léa, Obstetrics Center, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU Lille, Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex, France

mail : lea.descourvieres@gmail.com / telephone number :+33 648790423

Disclosure of interests: None declared

Keywords: Neonatal acidaemia, intrapartum CTG, variability, deceleration, chemoreflex

Abbreviations: CTG: cardiotocography; FHR: fetal heart rate; FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

Introduction

Evaluation of fetal well-being during labour is assessed by intermittent or continuous cardiotocography (CTG) (1). The analysis of fetal heart rate (FHR) has an inter- and intra-observer variability, despite the use of many classifications (2,3); and it has resulted in a significant increase in intrapartum caesarean section and operative vaginal delivery rates, without improving neonatal outcomes (4). Furthermore, the prediction of neonatal acidaemia or cerebral palsy with CTG analysis is poor to moderate (5,6)

Therefore, a more physiological approach is proposed by many authors to better understand the fetal response to the stress during labour (7–9). In the most recent recommendations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), a chapter was dedicated to the physiological approach, and to the description of fetal mechanisms developed to respond to hypoxia (10,11). Hypoxia is described by Pinas et al. (7) using the follow four categories: type 1 corresponding to acute hypoxia; type 2 corresponding to subacute hypoxia; type 3 as gradually evolving hypoxia; and type 4 as chronic hypoxia.

However, the physiological interpretation is mainly derived from experimental models in sheep (ewes) (12–15), and few studies clearly describe the sequence of FHR abnormalities in cases of progressive hypoxia (16). Thus, the purpose of this study was to evaluate the type of hypoxia and the FHR evolution in cases of intrapartum gradually evolving hypoxia in case of metabolic acidaemia.

Material and Methods

This was a monocentric (Lille, France, level III maternity hospital with 5500 births per year), retrospective, observational study, from January 2018 to December 2020. Were included all women with living newborns with arterial umbilical pH of less than 7.0. The exclusion criteria were premature birth (<37 weeks), the presence of a severe congenital malformation, or a twin pregnancy.

The CTG traces were systematically evaluated from labour onset until delivery and according to the physiological interpretation (7), the fetal heart rate features were used to assign each case to one of the following four subtypes of labour hypoxia:

1/ *Acute hypoxia*, characterized by a sudden prolonged deceleration lasting more than 10 min under 80 bpm and requiring birth within 15 min.

2/ *Subacute hypoxia*, corresponding to hypoxia developing between 30 and 60 min, characterized by the deepening and widening of ongoing decelerations, whereby the fetus spends more time within the deceleration (>90 s) than at baseline (<30 s).

3/ *Gradually evolving hypoxia*, with a slower course of a few hours with the onset of different successive FHR abnormalities, which allowed time for FHR abnormalities to appear. Pinas et al. (7) described the sequence of this type as onset of deceleration, loss of accelerations, followed by a baseline heart rate increase, then a loss of variability, and finally heart failure with terminal bradycardia.

4/ *Chronic hypoxia*, corresponding to exposure of the fetus over a prolonged period to hypoxia, often associated with uteroplacental insufficiency. The features observed on the CTG trace in chronic hypoxia include an increase in the baseline rate with reduced variability and the presence of shallow decelerations.

FHR was performed by external fetal monitoring and analyzed with a scrolling speed of 1 cm/min by two different investigators (a fellow and an expert trained in the pathophysiology interpretation of the CTG) at the same time. Once the FHRs were classified into the four different categories described, the sequence of FHR abnormalities was determined for the type 3 gradually evolving hypoxia. Features were noted as described in the FIGO classification (17) in seven different categories:

- variable deceleration reflecting the baroreflex response,
- late deceleration reflecting the chemoreflex response,
- loss of accelerations,
- increase of baseline heart rate (increasing 20 bpm above the fetal heart baseline) or tachycardia (fetal heart baseline over 160 bpm lasting more than 10 min)
- loss of variability (amplitude below 5 bpm for more than 50 min) or a saltatory pattern (a bandwidth value exceeding 25 bpm, lasting more than 30 min),
- return to baseline, and
- bradycardia (baseline value below 100 bpm, lasting more than 10 min).

Umbilical artery pH is measured routinely in our center. Blood samples were collected into pre-heparinized syringes after cord clamping and within 5 min after birth, and were analysed in the labour ward with an ABL 90 Flex Plus analyser (RADIOMETER, France) (18,19).

For caesarean sections during labour, the degree of emergency was defined according to a colour code (green, orange, and red) as described (20,21). Late-term pregnancy was defined by a delivery after 41 weeks of gestation.

Statistical analysis

Qualitative variables were described in terms of frequency and percentage. Numerical variables were described as the mean and standard deviation or as the median and interquartile range. The normality of numerical variables was checked graphically and tested with the Shapiro–Wilk test. Statistical analyses were performed with SAS software (SAS Institute version 9.4).

A Sankey diagram was produced to represent the flow of the occurrence of the different FHR abnormalities. In this diagram, the width of the arrows is proportional to the flow rate, and all the FHR abnormalities are in their order of appearance, with the width of the line proportional to the number of cases for each abnormality.

Ethical approval

This study was approved by CEROG, Ethics Committee for Research in Obstetrics and Gynecology (CEROG 2020-OBST-0506).

Results

From 15045 live births after 22 weeks during the study period, 195 (1.3%) neonates had an umbilical cord pH under 7.0 (figure 1). Sixty-three were excluded due to prematurity (n = 52), severe congenital anomalies (n = 5), or twin pregnancy (n = 6). Among the remaining 132 cases, 36 (27.3%) were classified as acute hypoxia, 14 (10.6%) as subacute hypoxia, 62 (47%) as gradually evolving hypoxia, and three (3.2%) as chronic hypoxia. For 16 cases (12.1%), interpretation of FHR was impossible, because of the poor quality of the signal or rapid delivery. In one case, FHR was normal during labour.

Figure 1. Flow chart

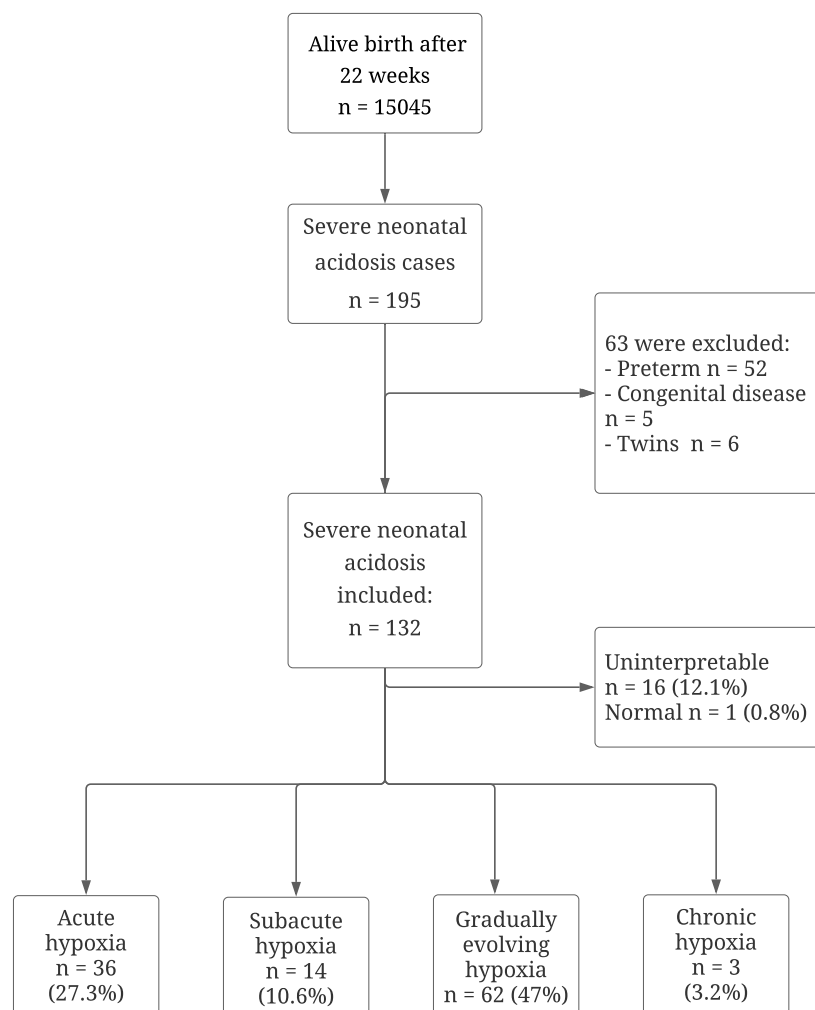


Table 1 presents the maternal, labour, and neonatal characteristics. Almost half were nulliparous (48.8%), with prior caesarean section in 22.7% of cases, and 17% had a BMI over 30 kg/m². About one fifth of the population were late-term pregnancy (22%). Labour was induced in 36.4% of the cases.

Table 1. Maternal, labour, and neonatal characteristics of the global population

Characteristics	Global Population N= 132
Maternal age (years (mean \pm SD))	30.5 \pm 5
Body mass index (kg/m ²)	26.0 \pm 6.1
Body mass index >30 kg/m ²	23 (17.42)
Nulliparous	64 (48.8)
Smoking	9 (6.8)
Diabetes	5 (3.8)
Scarred uterus	30 (22.7)
History of neonatal death	3 (2.3)
Gestational diabetes requiring insulin	15 (12.0)
Pre-eclampsia	3 (2.3)
Small for gestational age	13 (9.9)
Oligo/anamnios	9 (6.8)
Gestational age at birth (weeks)	37.8 (36.8- 38.9)
Prolonged pregnancy	29 (22.0)
Breech presentation	11 (8.3)
Labour induction	48 (36.4)
Hyperthermia	5 (3.8)
Meconium amniotic fluid	19 (14.6)
Oxytocin use	39 (29.5)
Uterine hyperstimulation	51 (39.2)
Elective caesarean	8 (13.3)
Caesarean during labour	
- Green code	4 (6.7)
- Orange code	10 (16.7)
- Red code	38 (63.3)
Operative vaginal delivery	47 (35.6)
Uterine rupture	2 (1.5)
Cord prolapse	10 (7.6)
Shoulder dystocia	13 (9.8)
APGAR score <7 at 5 min	18 (14.0)
Lactates (mmol/L (mean \pm SD))	10.5 \pm 2.3
Base excess (mmol/L (mean \pm SD))	13.9 \pm 2.8
Respiratory distress	53 (40.5)
Neonatal care unit transfer	21 (15.9)
Hypothermia	4 (3.1)
Death	3 (2.3)
Birth weight (g (mean \pm SD))	3366 \pm 532.5
Male neonate	79 (60.3)

Data are presented as number (percentage) or mean \pm standard deviation or median (interquartile).

In more than one third of cases, oxytocin was used during labour and in 39.2% of cases, a uterine hyperstimulation occurred (with or without oxytocin). Caesarean during labour occurred in 60 cases, mostly in code red (63.3%). The characteristics of the gradually evolving hypoxia population are mostly similar to the global population (Supporting information Table S1).

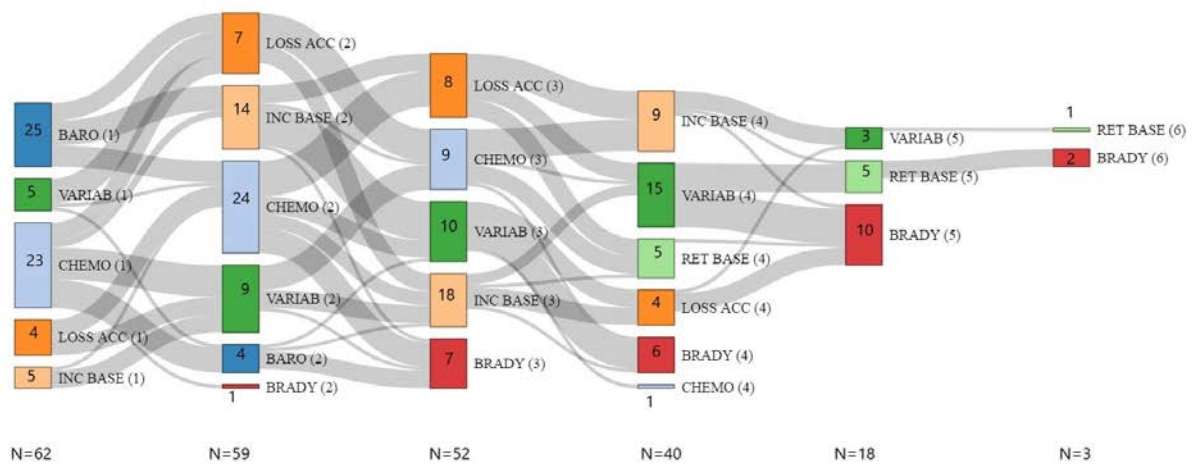
Table S1. Maternal, labour, and neonatal characteristics in gradually evolving hypoxia population.

Characteristics	Gradually evolving hypoxia population n = 62
Maternal age (years (mean ± SD))	29.8 ± 4.8
Body mass index (kg/m ²)	25.3 ± 5.8
Body mass index > 30 kg/m ²	6 (9.68)
Nulliparous	39 (62.9)
Smoking	4 (6.5)
Diabetes	2 (3.2)
Scarred uterus	12 (19.4)
History of neonatal death	0
Gestational diabetes requiring insulin	6 (10.3)
Pre-eclampsia	0
Small for gestational age	4 (6.5)
Oligo/anamnios	4 (6.5)
Gestational age (weeks)	37.9 (37.0–39.1)
Prolonged pregnancy	18 (29.0)
Breech presentation	3 (4.8)
Labour induction	30 (48.4)
Hyperthermia	5 (8.1)
Meconium amniotic fluid	10 (16.4)
Oxytocin use	30 (48.4)
Uterine hyperstimulation	36 (59.0)
Elective caesarean	0
Caesarean during labour	
- Green code	1 (4.8)
- Orange code	6 (28.6)
- Red code	14 (66.7)
Operative vaginal delivery	29 (46.7)
Uterine rupture	2 (3.2)
Cord prolapse	0
Shoulder dystocia	5(8.1)
APGAR score <7 at 5 min	6 (9.7)
Lactates (mmol/L (mean ± SD))	10.2 ± 1.7
Base excess (mmol/L (mean ± SD))	13.9 ± 2.7
Respiratory distress	22 (36.1)
Neonatal care unit transfer	6 (9.7)
Hypothermia	1 (1.7)
Death	0
Birth weight (g (mean ± SD))	3300 ± 388.7
Male neonate	35 (57.4)

Data are presented as number (percentage) or mean ± standard deviation or median (interquartile).

Figure 2 illustrates the flow of the occurrence of the different FHR abnormalities. In 77.4% (48/62) of cases, a deceleration was the first anomaly to occur, with a baroreflex deceleration occurring in 40.3% (25/62) of cases. Chemoreflex decelerations were observed most frequently thereafter (24 cases, 40.7%). A loss of variability and bradycardia occurred later in the FHR anomaly sequence.

Figure 2. Schematic diagram of the order of appearance of the FHR abnormalities



The Sankey diagram represents the flow of the occurrence of the different FHR abnormalities.

The width of the arrows is proportional to the flow rate. In this diagram all the FHR abnormalities are in their order of appearance, and the width of the line is proportional to the number of cases for each abnormality.

Abbreviations. Baro: baroreflex; Variab: loss or increased variability; Chemo: chemoreflex; Loss acc: loss of acceleration; Inc base: FHR increasing; Brady: bradycardia; Ret base: return to baseline.

Among all the FHR abnormalities noted, whatever the sequence, chemoreceptor deceleration was present in 57 cases (91.9%) and FHR increased in 46 cases (74.2%). Loss of variability or saltatory rhythm was detected in 42 cases (67.7%) and bradycardia in only 26 cases (41.9%).

The sequence of appearance of FHR abnormalities is shown in two cases with the complete sequence described by Pinas et al.(7) (Supporting information Table S2). The most frequent sequence of three different types of anomalies was 1/ chemoreceptor deceleration, 2/ FHR increase, and 3/ loss of variability or saltatory rhythm in 24.2% (15) of cases. The most frequent sequence with four types of anomalies occurred in 14.5% (9) of cases, and was 1/ baroreceptor deceleration, 2/ chemoreceptor deceleration, 3/ FHR increase, and 4/ loss of variability or saltatory rhythm. Thus, an increase in FHR was observed just after a chemoreflex deceleration in 46.8% (29) of cases, followed by loss of variability or saltatory rhythm in 37.1% (23) of cases.

Table S2. Sequences found with their frequency

Sequence						Frequency	%
1	2	3	4	.	.	2	3.23
1	2	3	4	5	.	2	3.23
1	2	3	6	.	.	1	1.61
1	2	4	3	.	.	1	1.61
1	2	4	3	5	6	1	1.61
1	2	4	5	.	.	3	4.84
1	2	4	5	6	7	1	1.61
1	2	4	5	7	.	5	8.06
1	2	5	.	.	.	1	1.61
1	2	5	3	7	.	1	1.61
1	2	7	.	.	.	2	3.23
1	3	2	4	6	.	1	1.61
1	3	2	6	7	.	1	1.61
1	4	2	5	6	.	1	1.61

Sequence						Frequency	%
1	4	5	2	.	.	1	1.61
1	4	5	7	.	.	1	1.61
2	1	1.61
2	1	5	7	.	.	1	1.61
2	1	7	.	.	.	2	3.23
2	3	4	5	.	.	1	1.61
2	3	4	5	7	.	1	1.61
2	4	3	4.84
2	4	3	5	.	.	1	1.61
2	4	3	6	.	.	1	1.61
2	4	5	.	.	.	2	3.23
2	4	5	3	7	.	1	1.61
2	4	5	7	.	.	2	3.23
2	4	7	.	.	.	1	1.61
2	5	2	3.23
2	5	4	.	.	.	1	1.61
2	5	4	6	.	.	1	1.61
2	5	7	.	.	.	1	1.61
2	7	1	1.61
3	2	4	5	6	7	1	1.61
3	2	4	7	.	.	1	1.61
3	5	2	4	7	.	1	1.61
3	5	2	7	.	.	1	1.61
4	2	3.23
4	2	3	5	6	.	1	1.61
4	5	1	1.61
4	5	2	6	.	.	1	1.61
5	1	4	.	.	.	1	1.61
5	2	7	.	.	.	1	1.61
5	3	2	4	.	.	3	4.84

1: baroreflex; 2: chemoreflex; 3: loss of acceleration; 4: FHR increase; 5: loss or increased variability; 6: return to baseline; 7: bradycardia

Discussion

Principal results

In cases of neonates born with metabolic acidaemia at term, the most frequent situation observed was gradually evolving hypoxia. In that situation, the first FHR abnormality was deceleration in 77.4% of cases. There was no repetition of a sequence of FHR abnormalities, and the most frequent sequence was chemoreceptor deceleration, followed by increased FHR and then loss of variability or saltatory rhythm (24.2%).

Interpretation

Gradually evolving hypoxia is the most frequent type of hypoxia observed in acidaemic neonates, same proportions were found in this recent study(22). Indeed, Di Pasquo and al. found in there cohorts more than the half of gradually evolving hypoxia, they also noticed that this type of hypoxia is the less associated with poor neonatal outcomes and that fetuses can cope much more time under hypoxic insult when hypoxia evolves gradually. The originality of our study is CTG trace analyze describing the order of appearance of the different patterns in case of gradually evolving hypoxia.

The first anomaly observed was the baroreceptor or chemoreceptor type, according to the FIGO classification. This is the first adaptive mechanism of the fetus to hypoxia, induced by uterine contraction by reducing is myocardial load. Indeed, blood flow decreases by 60% during the occurrence of uterine contractions, via uterine placental vessels and umbilical cord compression(9). The 2015 FIGO recommendations classify FHR decelerations as variable deceleration for the baroreflex type and late deceleration for the chemoreflex type (10). Nevertheless, the precise role of the baroreflex is discussed in the literature. Indeed, according to Lear et al. (13), the chemoreflex is the homeostasis keeper and the baroreflex is still immature in the fetus. Other authors also suggest a Bezold–Jarish reflex in response to uterine contraction

(23), but this mechanism is also criticized (24). Finally, FHR decelerations are, in this population, the first fetal adaptation sign and were mostly followed by FHR increases. Indeed, the increase in the baseline after chemoreceptor deceleration is the response to the hypoxic stress (17). Chemoreceptors receive the signal for a decrease in the amount of oxygen in blood vessels and activate the sympathetic nervous system. The latter stimulates catecholamine production in the adrenal gland, inducing peripheral vasoconstriction, and a positive chronotropic effect on myocardial cells, resulting in an increase in the basal heart rate. This FHR increase reflects a compensatory state, unlike the loss of variability or saltatory rhythm, which reflects the inability of the fetus to fully counteract this hypoxic stress. In our study, it is one of the last FHR abnormalities to appear before terminal bradycardia in 42.3% of cases, and in more than 40% of cases, it appears after an increase in FHR. There were no identical full sequences found in the cases studied, probably because of the fact that the sequence is variable according to the context, and because there is an intervention before the complete sequence can appear.

Gradually evolving hypoxia was observed in most cases, probably linked to the fact that an understanding of the mechanisms and FHR interpretation is not simple, and that the decision about a caesarean delivery is not always straightforward. There were few cases of chronic hypoxia examined, probably because of the exclusion of preterm and congenital anomaly cases.

Strengths and limitations

The main strength of this analysis is its originality. To date, a precise description of FHR in cases of rapidly progressive hypoxia has not been published. In fact, the sequences described mainly come from experimental studies in ewes using models of occlusion of varying lengths of the umbilical cord (12,14,15). Even though the ewe is the species most closely related to humans, the experimental conditions do not exactly mimic labour, and the placentation is

different (25,26). Nevertheless, the current study has several limitations. It is a retrospective, unicentric study, with a limited number of cases. In addition, the interpretation of rhythms is subject to intra- and inter-observer interpretation variability, and to knowledge of the outcome, namely, metabolic acideamia (3,27).

Conclusion

In cases of metabolic acidaemia at term, the most frequent situation observed was gradually evolving hypoxia, with an initial occurrence of decelerations. The sequence of FHR modifications was variable and could be one of the limits of FHR analysis to predict neonatal acidaemia.

DISCUSSION GÉNÉRALE

Chez les nouveau-nés nés à terme avec une acidose sévère, la situation la plus fréquemment observée était une hypoxie évoluant progressivement. Dans cette situation, la première anomalie du RCF était une décélération dans 77,4 % des cas. Il n'y avait pas de répétition d'une séquence d'anomalies du RCF, et la séquence la plus fréquente était une décélération de type chémorécepteur, suivie d'une augmentation du RCF, puis d'une perte de variabilité ou d'un rythme saltatoire (24,2 %).

L'hypoxie d'évolution progressive est le type d'hypoxie le plus fréquemment observé chez les nouveau-nés en acidose, les mêmes proportions ont été retrouvées dans cette étude récente (22). En effet, Di Pasquo et al. ont trouvé dans leurs cohortes plus de la moitié d'hypoxies évolutives, ils ont également remarqué que ce type d'hypoxie est le moins associée aux mauvais résultats néonataux et que les fœtus peuvent supporter beaucoup plus longtemps le stress hypoxique quand l'hypoxie évolue graduellement. L'originalité de notre étude est l'analyse du tracé CTG décrivant l'ordre d'apparition des différentes anomalies du RCF en cas d'hypoxie évoluant progressivement.

La première anomalie observée est un ralentissement de type barorécepteur ou chémorécepteur, selon la classification FIGO. Il s'agit du premier mécanisme adaptatif du fœtus à l'hypoxie, induite par la contraction utérine en réduisant la charge myocardique. En effet, le débit sanguin diminue de 60% lors de la survenue des contractions utérines, via les vaisseaux placentaires utérins et la compression du cordon ombilical (9). Les recommandations 2015 de la FIGO classent les décélérations du RCF en décélération variable pour le type baroréflexe et en décélération tardive pour le type chémoréflexe (10). Néanmoins, le rôle précis du baroréflexe est discuté dans la littérature. En effet, selon Lear et al. (13), le chémoréflexe est le gardien de l'homéostasie et le baroréflexe est encore immature chez le fœtus. D'autres auteurs suggèrent également un réflexe de Bezold-Jarish en réponse à la contraction utérine (23), mais ce

mécanisme est également critiqué (24). Enfin, les décélérations du RCF sont, dans cette population, le premier signe d'adaptation du fœtus et ont été majoritairement suivies par des augmentations du RCF. En effet, l'augmentation de la ligne de base après un ralentissement de type chémorécepteurs est la réponse au stress hypoxique (17). Les chémorécepteurs reçoivent le signal d'une diminution de la quantité d'oxygène dans les vaisseaux sanguins et activent le système nerveux sympathique. Ce dernier stimule la production de catécholamines dans la glande surrénale, induisant une vasoconstriction périphérique, et un effet chronotrope positif sur les cellules du myocarde, entraînant une augmentation du rythme cardiaque basal. Cette augmentation du RCF reflète un état compensatoire, contrairement à la perte de variabilité ou au rythme saltatoire, qui traduisent l'incapacité du fœtus à contrer totalement ce stress hypoxique. Dans notre étude, c'est une des dernières anomalies du RCF à apparaître avant la bradycardie terminale dans 42,3% des cas, et dans plus de 40% des cas, elle apparaît après une augmentation du RCF. Aucune séquence complète identique n'a été retrouvée dans les cas étudiés, probablement en raison du fait que la séquence est variable selon le contexte, et qu'il y a une intervention avant que la séquence complète puisse apparaître.

L'hypoxie d'évolution progressive a été observée dans la plupart des cas, probablement liée au fait que la compréhension des mécanismes et l'interprétation du RCF ne sont pas simples, et que la décision d'une césarienne n'est pas toujours évidente. Peu de cas d'hypoxie chronique ont été examinés, probablement en raison de l'exclusion des cas de prématurés et d'anomalies congénitales.

La principale force de cette analyse est son originalité. A ce jour, aucune description précise du RCF dans les cas d'hypoxie rapidement progressive n'a pas été publiée. En effet, les séquences décrites proviennent principalement d'études expérimentales chez la brebis utilisant des modèles d'occlusion de longueur variable du cordon ombilical (12,14,15). Même si la brebis

est l'espèce la plus proche de l'homme, les conditions expérimentales ne reproduisent pas exactement le travail et la placentation est différente (25,26). Néanmoins, l'étude actuelle présente plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective, uni centrique, avec un nombre limité de cas. De plus, l'interprétation des rythmes est sujette à la variabilité d'interprétation intra- et inter-observateur, et à la connaissance du résultat, à savoir l'acidose néonatale sévère (3,27).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans les cas d'acidose métabolique sévère à terme, la situation la plus fréquemment observée était une hypoxie évoluant progressivement, avec une apparition initiale de décélérations. La séquence des modifications du RCF était variable et pourrait constituer une des limites de l'analyse du RCF pour prédire l'acidose néonatale.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. [Methods of fetal surveillance during labor. Guidelines]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008 Feb;37 Suppl 1:S101-107.
2. Rhöse S, Heinis AMF, Vandenbussche F, van Drongelen J, van Dillen J. Inter- and intra-observer agreement of non-reassuring cardiotocography analysis and subsequent clinical management. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Jun;93(6):596–602.
3. Chauhan SP, Klausner CK, Woodring TC, Sanderson M, Magann EF, Morrison JC. Intrapartum nonreassuring fetal heart rate tracing and prediction of adverse outcomes: interobserver variability. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Dec;199(6):623.e1-623.e5.
4. Alfrevic Z, Devane D, Gyte GML. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD006066.
5. Clark SL, Hamilton EF, Garite TJ, Timmins A, Warrick PA, Smith S. The limits of electronic fetal heart rate monitoring in the prevention of neonatal metabolic acidemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb;216(2):163.e1-163.e6.
6. Graham EM, Adami RR, McKenney SL, Jennings JM, Burd I, Witter FR. Diagnostic Accuracy of Fetal Heart Rate Monitoring in the Identification of Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol*. 2014 Sep;124(3):507–13.
7. Pinas A, Chandrachan E. Continuous cardiotocography during labour: Analysis, classification and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Jan;30:33–47.
8. Ugwumadu A. Are we (mis)guided by current guidelines on intrapartum fetal heart rate monitoring? Case for a more physiological approach to interpretation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2014 Aug;121(9):1063–70.
9. Turner JM, Mitchell MD, Kumar SS. The physiology of intrapartum fetal compromise at term. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;222(1):17–26.
10. Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandrachan 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.
11. Ayres-de-Campos D, Arulkumaran S, FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. *Int J Gynecol Obstet*. 2015 Oct;131(1):5–8.
12. 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*. 2019 Apr;98(4):433–9.

13. 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: The physiology of intrapartum decelerations. *J Physiol*. 2016 Sep 1;594(17):4711–25.
14. Bennet L, Westgate JA, Liu YC (“Jack”), 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.
15. Bennet L, Gunn AJ. The Fetal Heart Rate Response to Hypoxia: Insights from Animal Models. *Clin Perinatol*. 2009 Sep;36(3):655–72.
16. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate.VIII.Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol*. 1963 Nov 15;87:814–26.
17. Garabedian C, De Jonckheere J, Butruille L, Deruelle P, Storme L, Houfflin-Debargé V. Understanding fetal physiology and second line monitoring during labor. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017 Feb;46(2):113–7.
18. Envain F, Drumez E, Cappe M, Subtil D, Garabedian C. Impact of a change of a pH analyzer machine on the determination of umbilical cord pH at birth. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Sep;49(7):101819.
19. Vanspranghels R, Houfflin-Debargé V, Deken V, Rakza T, Maboudou P, Storme L, et al. Umbilical cord arterial and venous gases, ionogram, and glucose level for predicting neonatal morbidity at term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Sep;252:181–6.
20. Deltombe-Bodart S, Grabarz A, Ramdane N, Delporte V, Depret S, Deruelle P, et al. Évaluation du respect du protocole des codes couleurs selon l’indication de césarienne et le délai décision-naissance. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2018 Jul;46(7–8):575–9.
21. Grabarz A, Ghesquière L, Debargé V, Ramdane N, Delporte V, Bodart S, et al. Cesarean section complications according to degree of emergency during labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Jan;256:320–5.
22. di Pasquo E, Commare A, Masturzo B, Paolucci S, Cromi A, Montersino B, et al. Short term morbidity and types of intrapartum hypoxia in the newborn with metabolic acidemia: a retrospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2022 Mar 3;1471-0528.17133.
23. Heuser CC. Physiology of Fetal Heart Rate Monitoring. *Clin Obstet Gynecol*. 2020 Sep;63(3):607–15.
24. Lear CA, Bennet L, Lear BA, Westgate JA, Gunn AJ. Lack of evidence for impaired preload or Bezold-Jarisch activation during brief umbilical cord occlusions in fetal sheep. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2021 Apr 1;320(4):R532–40.
25. Garabedian C, Aubry E, Sharma D, Bleu G, Clermont-Hama Y, Ghesquière L, et al. Exploring fetal response to acidosis in ewes: Choosing an adequate experimental model. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018 Oct;47(8):397–403.

26. Morrison JL, Berry MJ, Botting KJ, Darby JRT, Frasch MG, Gatford KL, et al. Improving pregnancy outcomes in humans through studies in sheep. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2018 Dec 1;315(6):R1123–53.
27. Ayres-de-Campos D, Arteiro D, Costa-Santos C, Bernardes J. Knowledge of adverse neonatal outcome alters clinicians' interpretation of the intrapartum cardiotocograph: Knowledge of neonatal outcome and CTG interpretation. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011 Jul;118(8):978–84.

AUTEURE : Nom : DESCOURVIERES

Prénom : Léa

Date de soutenance : 03/06/2022

Titre de la thèse : Type d'hypoxie per partum en cas d'acidose néonatale sévère : une étude rétrospective.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Obstétrique

DES + FST/option : Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : Acidose néonatale, rythme cardiaque fœtal, variabilité, ralentissement, chémoréflexe

Résumé :

Introduction : Dans les dernières recommandations de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), un chapitre a été consacré à l'approche physiologique, et à la description des mécanismes fœtaux développés pour répondre à l'hypoxie. Notre objectif était de classer le type d'hypoxie en cas d'acidose néonatale sévère et de décrire l'ordre d'apparition des anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) en cas d'hypoxie évoluant progressivement.

Matériel et méthodes : 132 nouveau-nés nés entre 2018 et 2020 avec un $\text{pH} < 7$ ont été inclus. Ont été exclus les naissances prématurées, les fœtus présentant une anomalie congénitale et les grossesses gémellaires. Les enregistrements du rythme cardiaque fœtal per partum ont été assignés à l'un de ces quatre types d'hypoxie : hypoxie aiguë, subaiguë, progressivement évolutive et chronique. Pour l'hypoxie progressive, les anomalies du RCF ont été décrites selon la classification de la FIGO.

Résultats : 36 tracés (27,3 %) ont été classés en hypoxie aiguë, 14 (10,6 %) en hypoxie subaiguë, trois (3,2 %) en hypoxie chronique et une hypoxie évoluant progressivement est survenue dans 62 cas (47 %). Dans 77,4 % des cas d'hypoxie évolutive, la décélération était la première anomalie à apparaître, 40,3 % d'entre elles étant des ralentissements de type baroréflexe. Les ralentissements de type chémorécepteur étaient le deuxième type d'anomalie à apparaître (40,7 %), tandis que la perte de variabilité et la bradycardie sont apparues plus tard. Une augmentation du RCF a été observée immédiatement après une décélération de type chémorécepteur dans 46,8 % des cas, et a été suivie d'une perte de variabilité ou d'un rythme saltatoire dans 37,1 % des cas.

Conclusion : En cas d'acidose métabolique sévère à terme, la situation la plus fréquemment observée était une hypoxie évoluant progressivement, avec une apparition initiale de décélération. La séquence des modifications du RCF était variable.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Assesseurs :

Madame le Docteur Anastasia CHUDZINSKI

Madame le Docteur Louise GHESQUIERE

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Charles GARABEDIAN