UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année 2014 N° 026

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gynécologie Obstétrique

par

Clothilde NEGRERIE BUGE
née le 15 septembre 1982 à Bergerac

_____

Présentée et soutenue publiquement le 18 avril 2014

_____

INTERET DE L'UTILISATION ET DETERMINATION DE LA VALEUR SEUIL DE L'APPAREIL STATSTRIP ™ (NOVA BIOMEDICAL) POUR LE DOSAGE DES LACTATES AU SCALP FŒTAL EN SALLE DE NAISSANCE

_____

Président du Jury : Monsieur le Professeur PHILIPPE

Directeur de thèse : Madame le Docteur ESBELIN

Membres du Jury : Monsieur le Professeur BARRIERE
Monsieur le Professeur LUSTENBERGER
Madame le Docteur LE VAILLANT
Monsieur le Docteur ORSONNEAU

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Remerciements

A Julie

Tu m'as fait l'honneur de me confier ce travail et de me guider tout au long de sa réalisation.
Tu as été une parfaite directrice de thèse, impliquée, investie, disponible, exigeante à bon escient, mais aussi humaine, rassurante et encourageante dans les moments plus difficiles.
Tes qualités professionnelles n'ont d'égales que tes qualités plus personnelles ; et mes mots ne parviendront assurément pas à exprimer entièrement ma reconnaissance et mon admiration.
Merci Julie pour le soutien que tu m'as apporté au cours de ces années, tant sur le plan professionnel que personnel

Au Professeur Philippe

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.
Je vous remercie pour votre disponibilité et votre accessibilité
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

A Mme Le Vaillant

Vous me faites l'honneur de compter parmi les membres de mon jury de thèse. Vous savez que cela compte beaucoup pour moi
Vos qualités professionnelles et votre rigueur sont pour moi des exemples à suivre.
Je vous remercie d'avoir su partager votre savoir en gynécologie et en obstétrique, ainsi que vos compétences aiguisées en échographie, avec toute la patience qui fut nécessaire...
Vous avez également su m'aiguiller avec bienveillance sur la voie qui me menait de l'endocrinologie vers la gynécologie. Je vous en suis sincèrement reconnaissante.

Au Professeur Barrière

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse.
Je retiendrai la qualité de vos enseignements, toujours avec beaucoup d'esprit, qui m'apparaissent comme une source intarissable de savoir.
Je vous témoigne ici, mon respect et ma gratitude.

Au Docteur Orsonneau

Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse.
Votre collaboration à notre travail fut une aide précieuse.
Votre disponibilité, votre patience et votre gentillesse ont permis de rendre ce travail constructif et enrichissant.

Au Professeur Lustenberger

Merci d'avoir accepté de faire parte de mon jury de thèse.
Recevez l'expression de ma reconnaissance et soyez assuré de mon profond respect.

A mes parents

Vous avez toujours été présents pendant ce long parcours, quelles que furent les circonstances....Merci pour vos encouragements, toujours opportuns dans les moments les plus délicats.

Merci pour votre soutien et votre assistance aussi bien matérielle que morale

A François

Ton calme et ta patience à mon égard et dans toutes circonstances font et feront toujours mon admiration.

Merci pour ton soutien infaillible sur lequel je peux toujours compter.

Ma vie à tes côtés s'est remplie de bonheur, de sérénité, de bon sens, et d'humour...

Merci pour ces années et pour celles à venir

A Louise et Eléonore, mes princesses

Votre amour et votre joie de vivre me comblent et m'encouragent au quotidien.

Mon amour pour vous est éternel

A Mes grands parents

Même si vous n'êtes plus tous présents, le souvenir reste intact.

Je garde en mémoire ces belles années passées à vos côtés, toujours emplies de joie

A mes frères, Thomas et Mathieu

En dépit des différents chemins sur lesquels la vie nous a mené, mon amour fraternel reste indemne.

Je me souviens de notre complicité mais aussi de nos chamailleries, bien normales entre frères et sœurs, qui ont probablement permis de forger mon caractère...

A mes beaux parents, ma belle famille

Merci pour votre soutien tout au long de ces années

A mes amis

Sandrine, ma « première » copine, Alice-Violette, mon inséparable amie du collège et du lycée. Nos chemins se sont séparés pour finalement mieux se recroiser en gynécologie...

Les limougeauds, qui ne le sont plus tous désormais...merci pour ces belles années de fac

Les copains de l'internat nord : Lucie et Matthieu, Selma et Sébastien, Pierre-Alexandre et Awena, Isabelle et François, Pierre et Elisa, Luc et Claire, Adrien et Hélène, Eric, Julie et Kouakou, Xavier et Sylvie...Notre soutien mutuel pendant ces difficiles premiers semestres nous a permis de construire une amitié sincère et solide

Les limougeauds devenus nantais : Greg et Marjo, Nico et Manu, Cécile, Karine

Une pensée toute particulière pour mes témoins de mariage Hélène et Sophie...

A mes co-internes, nombreux furent-ils…

A mes chefs de gastro, d'endocrino, de gynéco, de chirurgie digestive, de cancéro, à Nantes, La Roche et ailleurs…

A l'équipe de gynéco de la Roche sur Yon :

C'est un immense plaisir pour moi d'intégrer votre équipe. Ce dernier semestre d'interne passé avec vous fut assurément l'un des meilleurs de ce long internat… Merci de m'accueillir et d'avoir cru en moi.

A tous ceux que j'ai oublié de citer… je m'en excuse par avance

Table des matières

Figures et tableaux **7**

Abréviations **8**

Introduction **9**

Généralités **11**
1. Equilibre acide- base du fœtus 11
2. Evaluation du bien être fœtal 17
3. Evaluation du bien être néonatal 21
4. Technique de prélèvement au scalp fœtal 25
5. pH versus lactates au scalp 27
6. Certification des laboratoires de biologie délocalisée 30
7. Etat des lieux à la maternité du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes 31

Matériel et méthodes **32**

Résultats **38**
1. Description de la population 38
2. Détermination de la valeur seuil 41

Discussion **49**

Bibliographie **61**

Figures et tableaux

Figure 1 − Schéma de la circulation materno-foetale
Figure 2 − L'effet Bohr.
Figure 3 − Production d'énergie par le fœtus.
Figure 4 − Le Base excess (BE)
Figure 5 − Aperçu des 2 appareils de microdétection de lactates au scalp : le Lactate Pro et le Statstrip
Figure 6 − Diagramme montrant la répartition de la population
Figure 7 − Répartition des différentes voies d'accouchement
Figure 8 − Courbes ROC et détermination graphique du seuil offrant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour la prédiction d'un pH au cordon inférieur à 7.15, à partir de l'ensemble des derniers prélèvement et en excluant les prélèvements effectués plus d'une heure avant l'accouchement.
Figure 9 − Courbes ROC et détermination graphique du seuil offrant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour la prédiction d'un transfert en pédiatrie, à partir de l'ensemble des derniers prélèvements et en excluant les prélèvements effectués plus d'une heure avant l'accouchement.
Figure 10 − Courbes ROC et détermination graphique du seuil offrant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour la prédiction d'un APGAR inférieur à 7 à 5 minutes de vie, à partir de l'ensemble des derniers prélèvements et en excluant les prélèvements effectués plus d'une heure avant l'accouchement.
Figure 11 − Comparaison de l'ensemble des couples de dosages effectués au scalp
Figure 12 − Comparaison des derniers prélèvements effectués au scalp
Figure 13 − Comparaison des 2 lactatomètres avec la méthode de référence, le Cobas 6000, à partir de sang de cordon ombilical.

Tableau 1 − Equilibre acido-basique du fœtus. Les principales caractéristiques des différentes situations possibles pour le fœtus
Tableau 2 − Classification du rythme cardiaque fœtal, d'après les Recommandations pour la Pratique Clinique du CNGOF de 2007
Tableau 3 − Le score d'Apgar
Tableau 4 − Caractéristiques des lecteurs de lactatémie
Tableau 5 − Caractéristiques de la population
Tableau 6 − Caractéristiques des prélèvements
Tableau 7 − Les différents paramètres pour évaluer le bien être néonatal
Tableau 8 − Comparaison des deux séries de données avec les résultats de Lactate PRO comme valeur de référence
Tableau 9 − Couples discordants en utilisant le seuil de 5,0 mmol/L pour le Lactate Pro et de 5,5 mmol/L pour le Statstrip
Tableau 10 − Tableau récapitulatif des valeurs seuil obtenues pour l'appareil Statstrip en fonction des différentes méthodes utilisées
Tableau 11 − Variations du taux d'hématocrite entre le fœtus et l'adulte
Tableau 12 − Variations des déviations des 3 lactatomètres comparés à la méthode de référence , en fonction des différentes valeurs d'hémoglobine, de pH, PO_2
Tableau 13 − Comparaison des trois séries de données avec les résultats de Lactate PRO comme valeur de référence
Tableau 14 − Détermination du seuil décisionnel en utilisant le seuil de 4.8mmol/L de Kruger, repris par Wiberg-Itzel et al, et le seuil de 5mmol/L habituellement utilisés au bloc obstétrical du CHU de Nantes avec le Lactate PRO

Abréviations

bpm : battements par minute
CAT : conduite à tenir
CO_2 : dioxyde de carbone
H^+ : hydrogène
H_2O : monoxyde de dihydrogène
HCO_3^- : bicarbonte
min : minute
mmHg : millimètres de mercure
mmol/L : millimoles par litre
O_2 : dioxygène
Ord. Orig : ordonnée àl'origine
PCO_2 : pression partielle en dioxyde de carbone
pH : potentiel hydrogène
PO_2: pression partielle en oxygène
s : seconde
SA: semaines d'aménorrhée
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
µl : microlitres

Introduction

L'objectif principal de la surveillance fœtale pendant le travail est d'éviter l'asphyxie et ses conséquences les plus graves : le décès péripartum et les séquelles à distance, notamment neurologiques parmi lesquelles le handicap psychomoteur ou paralysie cérébrale pour les anglophones. Toutefois, une large proportion – estimée par Blair et Stanley à plus de 90 % (1)de ces paralysies cérébrales est secondaire à des événements dont la survenue est antérieure au travail. Des critères permettant de rapporter une paralysie cérébrale à une asphyxie au cours du travail ont été proposés par la « Cerebral Palsy Task Force » regroupant de nombreuses associations professionnelles reconnues(2).L'un des critères considérés comme majeurs pour établir le lien de causalité entre asphyxie et paralysie cérébrale est l'existence d'une acidose métabolique fœtale à l'artère du cordon ou sur des prélèvements néonatals très précoces : pH inférieur à 7,00 et déficit de base supérieur à 12mmol/l

L'existence d'une acidose néonatale est donc l'un des critères majeurs de l'asphyxie fœtale. Logiquement, les paramètres biochimiques de l'acidose métabolique tels que le pH, le déficit de base ou les lactates sont des candidats naturels pour la surveillance du fœtus pendant le travail.

A ce jour, l'enregistrement continu du rythme cardiaque fœtal par un électrocardiotocographe est la moyen de surveillance du fœtus de première ligne pendant le travail. Cet examen possède une bonne valeur prédictive positive : lorsque le rythme cardiaque fœtal est normal, l'état fœtal est en général rassurant. L'interprétation d'un rythme cardiaque non normal peut, par contre, être plus problématique. Ceci peut donc avoir pour conséquences un excès de naissances médicalisées (extractions instrumentales, césariennes), ou bien des pathologies résultant d'une asphyxie au cours du travail, liées à un retard de prise en charge .

C’est dans cette optique que se sont développés les moyens de surveillance fœtale de deuxième ligne : pH au scalp, lactates au scalp, oxymétrie de pouls fœtal, ECG fœtal…

Le pH au scalp est le *gold standard* dans la recherche d’une acidose fœtale au cours du travil. Cependant, en raison de son coût et du taux élevé d’échec de prélèvement, il est supplanté par le dosage des lactates au scalp fœtal. Ainsi, le dosage des lactates au scalp fœtal est un moyen de surveillance du bien être fœtal largement utilisé dans de nombreuses maternités. L’analyse conjointe du taux de lactates au scalp par rapport à une valeur seuil et du rythme cardiaque fœtal, permet de guider le clinicien dans sa conduite à tenir obstétricale. Cette valeur seuil est préalablement définie, et est propre à chaque appareil. Depuis quelques années, se sont développés des appareils de microdétection de lactates au scalp, permettant de gagner en termes de volume de prélèvement et de rapidité d’analyse.

A la maternité du CHU de Nantes, nous utilisions jusqu’à présent un de ces appareils, le Lactate Pro (Arkray). Bien que performant, nous avons été confronté avec cet appareil initialement destiné à l’usage sportif et non obstétrical, à des problèmes de traçabilité et de contrôle de qualité. Or, ces points sont essentiels pour répondre aux normes légales de certification de la biologie délocalisée.

L’étude que nous présentons avait pour but d’évaluer un nouvel appareil de dosage des lactates au scalp fœtal, le StatStrip Lactate (Nova Biomedical). Nous souhaitions juger de l’intérêt de son utilisation et déterminer la valeur seuil décisionnelle de cet appareil. Après avoir effectué quelques rappels d’ordre général, nous exposerons le travail que nous avons réalisé au sein de la maternité du CHU de Nantes.

Généralités

1. Equilibre acide- base du fœtus

1.1. Circulation materno fœtale

La circulation materno-fœtale a lieu au niveau des villosités choriales placentaires (figure 1).

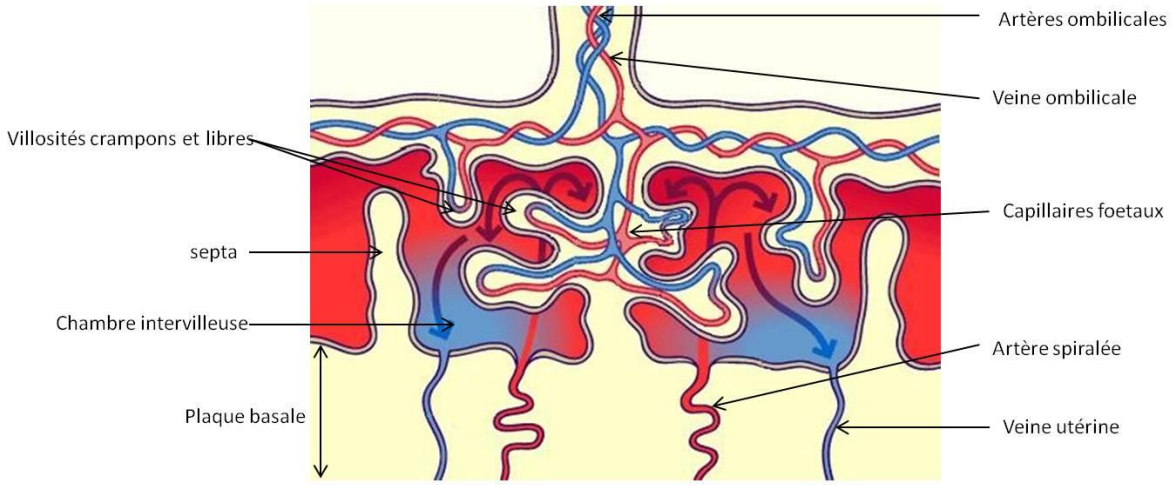

Figure 1 - Schéma de la circulation materno-foetale

De façon habituelle, le transfert d'oxygène de la mère vers le fœtus est facilité par une augmentation du débit cardiaque maternel dont 70% sont destinés au placenta, un hématocrite et une hémoglobine fœtale plus élevés que chez l'adulte, mais également par une affinité augmentée de l'hémoglobine fœtale pour l'oxygène. Les capacités de transport de l'oxygène par le sang fœtal sont ainsi plus élevées.

En cas d'acidose, l'effet Bohr aboutit à déplacer la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la droite, ce qui a pour conséquence une baisse de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et un transfert facilité de l'oxygène vers les tissus (figure 2).

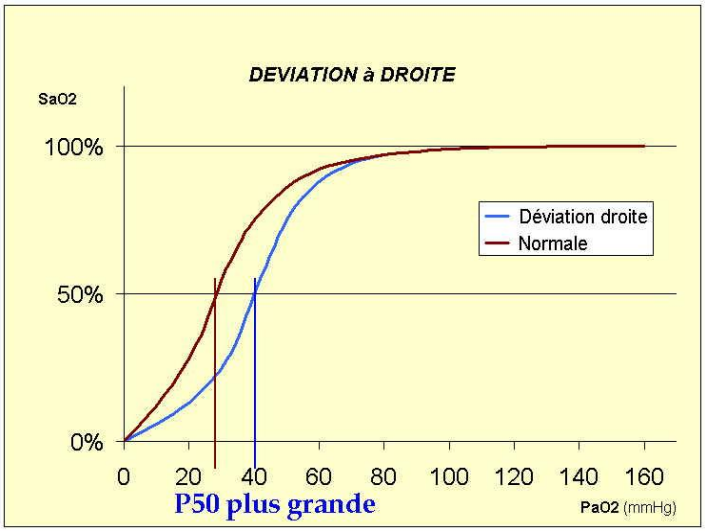

Figure 2 - L'effet Bohr.
La déviation de la courbe de dissociation de l'hémoglobine à droite signifie une affinité pour l'oxygène moins importante. Concrètement, cela se traduit par :
- une augmentation de la $\mathbf{P_{50}}$ (c'est la pression partielle en oxygène correspondant à une saturation de l'hémoglobine de 50%.)
- une augmentation de la quantité d'oxygène délivrée aux tissus **(**baisse d'affinité**)**

Le transfert de CO_2 est quant à lui facilité du fœtus vers la mère par l'existence d'un gradient de pression important et une affinité moindre de l'hémoglobine fœtale pour le CO_2.

En cas d'augmentation de la pression artérielle en CO_2, l'effet Haldane, l'inverse de l'effet Bohr, aboutit à un transfert augmenté du CO_2 des tissus vers le sang fœtal, facilitant ainsi son élimination.(1)

1.2. Production d'énergie par le fœtus

Le glucose est le principal substrat du fœtus pour la production d'énergie. Les voies de la glycolyse sont donc utilisées par le fœtus pour la production d'énergie.

Dans les conditions normales, le métabolisme s'effectue de façon aérobie, permettant la production de grande quantité d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP)(3)(4) (figure 3)

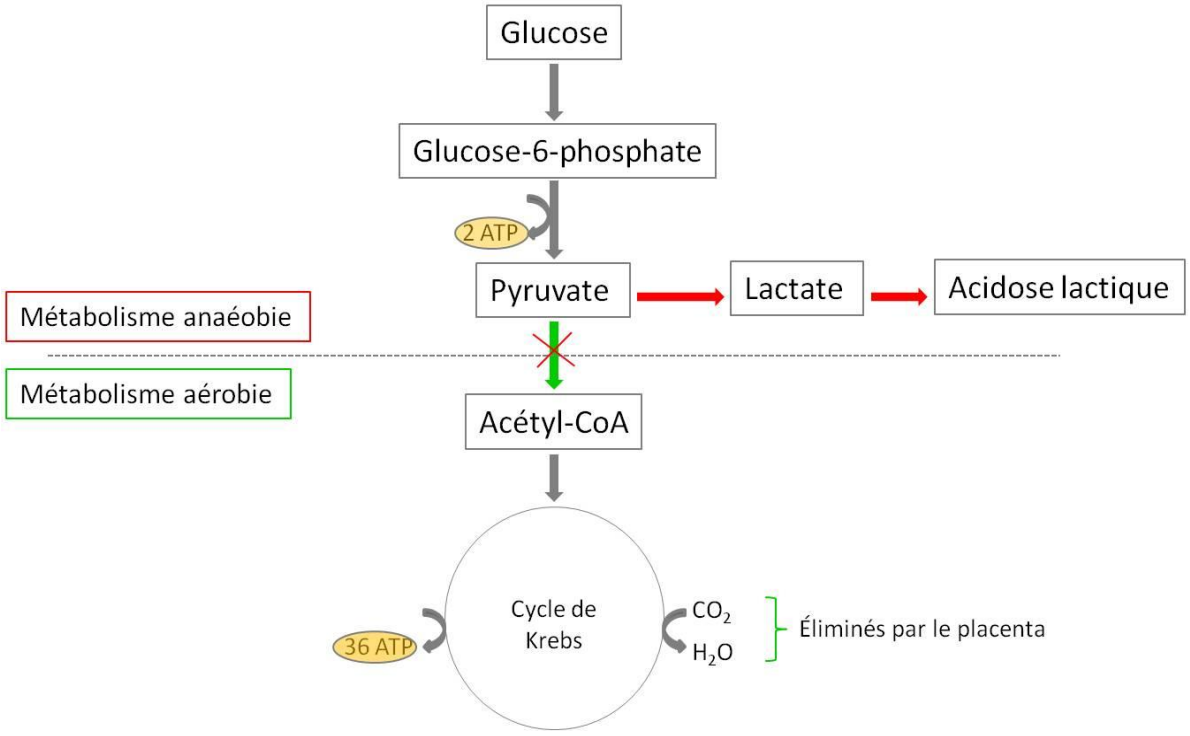

Figure 3 - Production d'énergie par le fœtus.
Si les apports en oxygènes sont adéquats, le métabolisme aérobie permet la production de 38 ATP par molécule de glucose. En cas de diminution des apports en oxygène, le métabolisme devient anaérobie, ne permettant la production que de 2 ATP. Les pyruvates ne pouvant plus entrer dans le cycle de Krebs, ils sont métabolisés en lactates. Les lactates s'accumulent, créant une acidose lactique, aboutissant à une altération du fonctionnement cellulaire puis à une destruction cellulaire.

1.3. Adaptation du fœtus en cas de baisse d'apport d'oxygène

En cas de baisse des apports en oxygène, le fœtus s'adapte du moins initialement grâce à plusieurs mécanismes :

- Une augmentation de l'extraction de l'oxygène par les tissus et un transfert facilité du CO2 des tissus vers le sang, favorisant son élimination (effet Bohr)
- Une redistribution du flux sanguin fœtal, la priorité étant donnée au cerveau, au cœur, et aux surrénales, aux dépens des muscles, de la peau, du foie, des reins et des intestins.
- La mise en place d'un métabolisme anaérobie, permettant une production d'énergie moindre que le métabolisme aérobie, et aboutissant à l'accumulation de lactates. (figure 3)

Secondairement, apparaissent des phénomènes liés à l'anoxie, témoignant des capacités de défense du fœtus dépassées. On observe ainsi une hypoxémie, puis une hypoxie, enfin une asphyxie(3,4) (tableau 1)

situations	normale	hypoxémie	hypoxie	asphyxie
définition		Baisse de la teneur du sang artériel circulant en O2	La baisse d'O2 atteint les tissus périphériques	Carence générale en O2 qui atteint les organes nobles avec défaillance multiviscérale et risque élevé de séquelles
Actions de défense du fœtus		. Captation augmentée d'O2. . Baisse de la consommation d'énergie	. Décharge d'hormones liées au stress. . Redistribution circulatoire. . Métabolisme anaérobie des tissus périphériques	. Métabolisme anaérobie dans les organes centraux et nobles. . Défaillance organique (cardiaque...)
Glycolyse/ Glycogénolyse	Aérobie et augmentation du stock de glycogène	Passage de l'aérobiose à l'anaérobiose	Anaérobiose	Anaérobiose
Equilibre acido-basique	Normal	Acidose gazeuse et début d'acidose métabolique	Acidose métabolique	Acidose métabolique profonde
Equilibre énergétique		Maintien	Maintien encore possible mais "limite"	La balance énergétique ne peut plus être maintenue
Echelle de temps		Jours/semaines	Heures	Minutes

Tableau 1 – Equilibre acido-basique du fœtus. Les principales caractéristiques des différentes situations possibles pour le fœtus

Les lactates sont donc un bon reflet de l'intensité du métabolisme anaérobie.

1.4. Le base excess ou déficit de base

Il convient de définir également le base excess (BE) ou déficit de base. Calculé à partir de la mesure du pH, de la pression artérielle en CO2 et de l'hémoglobine, le BE est la différence entre les bases tampon totales théoriques et les bases tampon mesurées (figure 4). Les bases tampon sont essentiellement représentées par les bicarbonates. Le BE exprime le taux de bicarbonates indépendemment de la pression artérielle en CO_2 et permet donc d'apprécier le paramètre métabolique de façon pure. En pratique, le BE est la quantité de base qu'il faut rajouter au sang total pour ramener son pH à une valeur normale, avec une pression artérielle en CO_2 théorique de 40mmHg.

Idéalement, la réserve du fœtus en bases tampon est intacte, donc à 0. Lorsqu'il existe une acidose difficile à tamponner par les tampons disponibles, le BE se négative. Plus l'acidose est profonde et prolongée, plus le BE se négative.

BE = BICARBONATES MESURES – BICARBONATES NORMAUX

Figure 4 - Le base excess (BE)
BE est exprimé en mmol/L
Les bicarbonates normaux sont la concentration en bicarbonates d'un sang total parfaitement oxygéné et équilibré. La valeur retenue est de 24 mmol/L

2. Evaluation du bien être fœtal

2.1. l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal

Introduit dans les années 60 pour améliorer l'état néonatal en optimisant la surveillance fœtale pendant le travail, l'électrocardiotocographe reste actuellement le moyen de surveillance des fœtus de première intention.

L'apport de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) a longtemps semblé décisif dans le diagnostic de l'asphyxie perpartum jusqu'à ce que des études réalisées au cours des années 1980 viennent atténuer ou démentir les bénéfices escomptés en montrant l'absence de diminution de l'incidence des paralysies cérébrales depuis l'utilisation à large échelle du RCF (5). En revanche, une augmentation importante des césariennes en cours de travail a été constatée au cours de la même période. Le rôle du RCF dans la diminution de la mortalité périnatale depuis les années 1970 n'est pas non plus établi du fait des innombrables évolutions obstétricales et pédiatriques concomitantes

Si le fait d'avoir un enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) normal permet d'être généralement rassuré quant à l'état fœtal, il n'en va pas de même du RCF anormal. En effet, un RCF non rassurant n'équivaut pas nécessairement à un état fœtal non rassurant. Cet examen possède ainsi une bonne valeur prédictive négative (plus de 99% selon Berkus (6)) mais une valeur prédictive positive faible (50 à 65% selon Steer (7))

C'est ainsi que Saling a pu mettre en évidence en utilisant le pH au scalp comme technique de deuxième ligne, que seuls 11 % des fœtus ayant un RCF suspect présentaient une acidose (définie par Saling comme un pH au scalp inférieur à 7,20). En cas de RCF considéré comme franchement pathologique, un tiers seulement des fœtus étaient en acidose d'après le pH au scalp.(8)

L'interprétation d'un RCF normal ne pose pas de problème particulier. En cas d'anomalie du RCF par contre, l'interprétation peut être plus délicate. Dans ce contexte, des classifications du RCF ont

été établies. Il en existe plusieurs. Toutes ces classifications ont en commun de distinguer aisément le RCF normal du RCF très pathologique. Par contre les étapes intermédiaires qui représentent de nombreux cas (environ 27% (3)) sont difficiles à distinguer dans leur chronologie et leur sévérité. Il existe de plus une grande variabilité d'interprétation inter-observateurs. Tout ceci est susceptible de mener à un taux élevé et potentiellement inapproprié de naissances par extraction instrumentale ou par césarienne, ou à l'inverse à un défaut ou retard de prise en charge, responsable d'une asphyxie néonatale.

En France, la classification retenue est celle éditée par le Collège National des Gynécologues-obstétriciens Français (CNGOF) dans les recommandations pour la pratique clinique relatives aux modalités de surveillance fœtale pendant le travail en 2007(9) (tableau 2)

classification	risque d'acidose	rythme de base	variabilité	accélérations	ralentissements	CAT
normal	non	110-160 bpm	6-25 bpm	présentes	absence	poursuite surveillance
quasi normal	faible	tachycardie modérée (160-180 bpm) bradycardie modérée (100-110 bpm)	variabilité minime (3-5bpm) < 40 min	présentes ou absentes	précoces variables typiques non sévères prolongé < 3minutes	poursuite surveillance
		L'association de plusieurs critères fait passer en RCF intermédiaire				
intermediaire	moyen	tachycardie > 180bpm isolée bradycardie 90-100 bpm isolée	variabilité minime (3-5 bpm) > 40 min variabilité marquée > 25bpm	présentes ou absentes	tardifs non répétés variables (<60 s et >60 bpm d'amplitude) prolongé > 3 minutes	action correctrice si persistance : moyen de surveillance de 2e ligne
		L'association de plusieurs critères fait passer en RCF pathologique				
pathologique	important	tachycardie > 180bpm associée à d'autres anomalies bradycardie 90-100 bpm associée à d'autres anomalies	variabilité minime (3-5bpm) > 60 min rythme sinusoïdal vrai > 10 min	présentes ou absentes	tardifs répétés variables > 60 s ou sévères prolongés > 3 min répétés ET accélérations absentes ou variabilité minime	extraction fœtale rapide moyen de surveillance de 2e ligne si ne retarde pas l'extraction
pré-terminal	majeur	tachycardie progressive avec variabilité minime puis perte des accélérations et apparition de ralentissements (séquence de Hon) bradycardie persistante et variabilité absente bradycardie sévère subite < 90bpm ralentissements tardifs répétés et variabilité absente ralentissement prolongés répétés et variabilité absente ralentissements variables répétés et variabilité absente				extraction immédiate

Tableau 2 - Classification du rythme cardiaque fœtal, d'après les Recommandations pour la Pratique Clinique du CNGOF de 2007 (9)

Face à un RCF non rassurant, plusieurs moyens d'évaluations du bien être fœtal sont disponibles. Le but est d'aider le clinicien à déterminer dans quels cas la naissance doit être rapide et dans quels cas le travail peut être poursuivi. Ces examens de deuxième ligne se plaçant en complément de l'interprétation du RCF sont essentiellement : le pH ou les lactates au scalp fœtal, l'oxymétrie de pouls fœtal, l'électrogardiogramme fœtal

2.2. prélèvement capillaire au niveau du scalp fœtal pour la mesure du pH fœtal ou le dosage des lactates

Nous reviendrons plus en détails sur cette méthode de surveillance du fœtus pendant le travail dans les paragrphes suivants.

2.3. Oxymétrie

Grâce à un capteur placé sur le scalp fœtal, l'oxymétrie de pouls permet de connaître en temps réel et de façon non invasive l'oxygénation du fœtus pendant le travail et l'accouchement. Sa valeur diagnostique sur l'asphyxie per-partum est comparable à celle du pH au scalp. Néanmoins, son bénéfice pour diminuer les interventions obstétricales ou le taux d'acidose métabolique néonatal n'a pas non plus été clairement établi par rapport au RCF seul dans la surveillance fœtale.(9)

2.4. Electrocardiogramme fœtal

L'hypoxémie durant le travail peut altérer la forme du tracé de l'électrocardiogramme (ECG) fœtal, notamment la relation entre les intervalles PR et RR ainsi que l'élévation ou la dépression du segment ST. Des systèmes techniques ont ainsi été développés afin de surveiller l'ECG fœtal durant le travail en complément d'une surveillance électronique continue de la fréquence cardiaque fœtale. Cette technique utilise une électrode interne appliquée sur le scalp fœtal, après la rupture des membranes, afin d'enregistrer les tracés ECG.

Une méta-analyse de la Cochrane Database en 2013 évalue 6 essais randomisés (16 295 femmes) comparant l'ECG fœtal par rapport aux autres moyens de surveillance fœtale

Par comparaison avec la surveillance électronique continue de la fréquence cardiaque fœtale seule, le recours à l'analyse complémentaire du tracé ST n'a produit aucune différence significative au niveau des naissances par césarienne (risque relatif (RR) 0,99, intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,91 à 1,08). Il en est de même quant au nombre de nouveaux-nés présentant une acidose métabolique sévère à la naissance (pH artériel au cordon inférieur à 7,05 et déficit de base supérieur à 12 mmol/l) (RR 0,78, IC à 95 % 0,44 à 1,37, données recueillies auprès de 14 574 bébés) ou de nouveaux-nés souffrant d'une encéphalopathie néonatale (RR 0,54, IC à 95 % 0,24 à 1,25). Par contre,le nombre d'admissions dans les unités de soins spéciaux (RR 0,89, IC à 95 % 0,81 à 0,99) était moins élevé. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant le nombre de nouveaux-nés présentant des scores d'Apgar faibles à cinq minutes ou nécessitant une intubation néonatale. Ces résultats encouragent de façon modeste le recours à l'analyse du tracé ST fœtal. Les preuves de l'éventuel bénéfice de la surveillance par l'analyse de l'intervalle PR sont minimes.(10)

3. Evaluation du bien être néonatal

3.1. Le score d'Apgar

Permettant de juger de façon instantanée l'état de l'enfant à la naissance, le score d'Apgar (coté de 0 à 10) se mesure à 1 et 5 minutes (également à 10 minutes si le score reste inférieur ou égal à 6 à 5 minutes) ; le score d'Apgar à 5 minutes de vie reflétant le mieux l'adaptation à la vie extra-utérine(11,12) . Il a été mis au point en 1953 en Angleterre par une anesthésiste, Virginia Apgar. Le score repose sur la somme de 5 critères d'évaluation néonatale, cotés de 0 à 2. Ces 5 signes ont le mérite d'être faciles à évaluer, sans interférer avec les soins du nouveau-né. (13) (tableau 3)

	cotation		
	0	1	2
fréquence cardiaque	absente	< 100 bpm	>100 bpm
mouvements respiratoires	absents	lents,irréguliers	vigoureux, cri
tonus musculaire	0	faible	normal
réactivité	0	grimace ou léger mouvement	normale
coloration	cyanose ou pâleur	extrémités cyanosées, corps rose	totalement rose

Tableau 3 - Le score d'Apgar

L'interprétation en est la suivante :

- un score > 7 : état néonatal satisfaisant, témoignant d'une adaptation correcte à la vie extra utérine
- un score < à 3 à 1 minute : état de mort apparente, impliquant une réanimation en urgence
- un chiffre intermédiaire, témoin d'une souffrance néonatale, nécessite une prise en charge adaptée

3.2. L'équilibre acido-basique du nouveau né

En dehors du travail, le fœtus normal a un pH artériel proche de 7,35. La principale différence avec une personne respirant à l'air libre est l'oxygénation du sang fœtal : en effet, la PO_2 normale du fœtus se situe entre 20 et 30mmHg, ce qui correspond à une saturation moyenne de l'hémoglobine fœtale en oxygène de l'ordre de 40 à 50 %.

Au cours du travail, il existe une diminution physiologique du pH. La valeur moyenne du pH à l'artère ombilicale à la naissance est de 7,25 et la limite de −2 déviations standard est de l'ordre de 7,12 à 7,15. Le sang artériel du cordon provient du fœtus et témoigne de son équilibre acido-basique propre tandis que le sang veineux provient du placenta où il vient d'être oxygéné ce qui n'est pas un reflet exact de la situation du fœtus.

On peut donc définir une acidose néonatale comme un pH inférieur à 7,15 à l'artère ombilicale, ce qui ne signifie pas pour autant qu'un fœtus ayant un pH inférieur à 7,15 est à risque de complications immédiates ou à distance. Il est indispensable de disposer d'une analyse de l'ensemble des gaz du sang pour interpréter le type d'acidose, respiratoire ou métabolique.

L'acidose gazeuse ou respiratoire (le fœtus « respire » grâce à son placenta qui assure les échanges gazeux entre son organisme et celui de sa mère) est due à une accumulation de CO_2 , responsable d'un déplacement vers la droite de l'équation d'Henderson-Hasselbach ($CO_2 + H_2O \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$) et d'une production d'ions H^+. Elle peut s'installer de manière très rapide (quelques minutes), et est très rapidement régressive après la naissance, dès que la respiration à l'air libre du nouveau-né permet l'élimination du CO_2 accumulé. Sauf exception, ce type d'acidose gazeuse pure n'a pas de conséquences à long terme sur le nouveau-né et ne s'accompagne pas de séquelles neurologiques.

L’acidose métabolique est secondaire à un métabolisme cellulaire anaérobie. Il s’agit donc d’un processus d’installation beaucoup plus lente, apparaissant après un temps prolongé d’hypoxie tissulaire fœtale. La production d’acide lactique aboutit à la consommation des bases tampon et à une baisse du pH. Le phénomène est donc plus long à s’installer mais aussi à disparaître, le taux d’acide lactique pouvant rester élevé plusieurs heures après correction de l’hypoxie. Surtout, une acidose métabolique profonde peut être responsable de lésions viscérales parfois irréversibles.(14)

3.3. Diagnostic du type d’acidose

Le diagnostic du type d’acidose repose sur trois éléments principaux, disponibles par l’analyse des gaz du sang artériel au cordon(14–16)

Le pH, abaissé dans tous les cas :

- on parle d’acidose en dessous de 7,15,
- une acidose profonde est définie par un pH inférieur à 7,00

En cas d’acidose gazeuse :

- la PCO_2 est élevée, supérieure à 65mmHg,
- le déficit de base est normal (inférieur à 8mmol/l) ;

En cas d’acidose métabolique :

- la PCO_2 est normale,
- le déficit de base est important, supérieur à 8mmol/l,

une acidose métabolique profonde est définie par un déficit supérieur à 12mmol/l,

Les acidoses mixtes associent les deux phénomènes : déficit de base important et PCO2 élevée

Une mesure du pH seule est insuffisante, même si une acidose profonde inférieure à 7,00 correspond très souvent, mais non systématiquement, à une acidose métabolique ou mixte.

3.4. Notion d'événement hypoxique aigu lié au travail

La notion d'événement hypoxique aigu lié au travail a été clairement définie dans une conférence de consensus en 1999 (17) .

Elle regroupe

- des critères essentiels :
  - ❖ acidose métabolique constatée pendant le travail ou à l'artère ombilicale avec un pH < 7.00 et un base deficit > 12 mmol/L
  - ❖ survenue précoce d'une encéphalopathie néonatale modérée ou sévère chez des enfants de plus de 34 SA
  - ❖ infirmité motrice cérébrale type quadriplégie spastique ou dyskinétique
- des critères évocateurs mais non spécifiques :
  - ❖ détérioration rapide brutale et maintenue du rythme cardiaque fœtal survenant sur un rythme cardiaque fœtal auparavant normal
  - ❖ score d'Apgar < 7 à 5 minutes de vie
  - ❖ signes de défaillance multiviscérale précoce
  - ❖ anomalies précoces sur l'imagerie cérébrale

Ces critères, lorsqu'ils existent, définissent l'encéphalopathie anoxo-ischémique, consistant en une perturbation grave de l'oxygénation fœtale survenant au cours du travail et aboutissant à des lésions organiques irréversibles pouvant entraîner soit une mort per-partum ou néonatale précoce soit une infirmité motrice cérébrale (3).

4. Technique de prélèvement au scalp fœtal

La mesure du pH et des gaz du sang fœtal au cours du travail nécessite un prélèvement sanguin fœtal par une micro-incision du scalp réalisée à l'aide d'une micro lame spécifique. Le col étant suffisamment dilaté (3 à 4cm) et les membranes rompues, le scalp fœtal est exposé à l'aide d'un amnioscope de large diamètre. Les cheveux du fœtus peuvent être écartés à l'aide d'une compresse imbibée de vaseline stérile et l'incision est ensuite pratiquée. La goutte de sang qui se forme sur le cuir chevelu est recueillie à l'aide d'un fin tube capillaire hépariné Pour le pH, un volume minimum de 25 à 35microlitres est nécessaire pour une analyse effectuée sur un pH-mètre, analyseur de gaz du sang.

4.1. Difficultés techniques

De nombreux écueils et difficultés techniques peuvent être rencontrés lors de la réalisation d'un pH au scalp :

- incision inadaptée et goutte de sang insuffisante ;
- présence de bulles d'air dans le tube capillaire ;
- coagulation du sang dans le tube capillaire ;
- pH-mètre en cours de calibration au moment de l'analyse ;
- volume de sang insuffisant pour l'analyse…

Toutes ces difficultés, fréquemment rapportées, sont inversement corrélées à l'expérience de l'opérateur. Dans la pratique, le risque de coagulation du sang dans le tube capillaire est nettement réduit si l'analyse a lieu immédiatement après le prélèvement. L'utilisation régulière du pH au scalp n'est possible que si le pH-mètre se trouve en salle de travail. L'entretien du matériel d'analyse des gaz du sang et son coût ont longtemps été des freins à sa diffusion. Ce matériel a été simplifié à l'extrême depuis les années 1980 et fait appel à des kits spécifiques à changer avec une

périodicité établie par le constructeur. Certains centres font appel aujourd'hui aux principes de la « biochimie délocalisée » : l'appareil appartient au service de biochimie qui assure l'entretien et la validation des résultats, ce qui simplifie énormément la tâche pour l'équipe obstétricale. En contrepartie, les actes de biologie générés sont crédités au service de biochimie responsable.

4.2. Contre-indications, complications

Les situations qui contre-indiquent la réalisation d'un prélèvement au scalp sont essentiellement infectieuses, en particulier une séropositivité maternelle pour le VIH ou pour le virus de l'hépatite C. Le prélèvement est contre-indiqué dans les présomptions de troubles de l'hémostase fœtale (comme l'hémophilie). Les antécédents d'herpès ne sont pas une contre-indication si l'examen clinique à l'admission ne révèle pas de lésions évocatrices de poussée. Un prélèvement vaginal positif à streptocoque B ou une fièvre maternelle n'est pas non plus une contre-indication absolue lorsque la mère reçoit un traitement antibiotique au cours du travail.

Des complications du prélèvement fœtal ont été exceptionnellement rapportées : saignement prolongé, hématome, voire abcès au point d'incision.(14)

5. pH versus lactates au scalp

5.1. Réalisation de la mesure

Quand on compare les pH et les lactates au scalp d'un point de vue technique, on s'aperçoit que la réalisation des lactates au scalp semble plus simple. Le prélèvement au scalp pour les pH et les lactates est le même. Cependant, pour obtenir un résultat de lactates au scalp, la quantité de sang nécessaire est moindre (5µl vs 25 à 40µl), ce qui explique que le nombre d'incision ainsi que la duré nécessaire pour recueillir ces prélèvements soient moindre lorsqu'on réalise des dosage de lactates au scalp par rapport au pH. Il en découle également que le taux d'échecpour les pH au scalp est plus important que pourles lactates au scalp (de 18 à 20.6%pour les pH vs de 1 à 1.3% pour les lactates).Le coût de la réalisation des lactates au scalp est par ailleurs moindre que pour la réalisation des pH au scalp.(16,18–20)

5.2. Valeur prédictive du pH au scalp

La corrélation entre le pH au scalp et le pH artériel au cordon à la naissance est bonne avec une sensibilité de 93 % et un taux de faux positifs de 6 % pour la détection d'un pH artériel au cordon inférieur à 7,25.Dans une étude multicentrique française, la valeur prédictive négative du pH au scalp pour la survenue d'un pH artériel au cordon inférieur à 7,15 était de 89 %, la spécificité était également de 89 % et la valeur prédictive positive était de 40 % (21). Toutefois, la constatation d'un pH au scalp supérieur à 7,20 n'exclut pas totalement la possibilité d'un pH artériel inférieur à 7,00 à la naissance. En effet, le pH au scalp est le reflet à l'instant *t* de l'état acido-basique du fœtus ; il doit être répété si la naissance n'est pas imminente et si les anomalies du rythme cardique fœtal persistent ou s'aggravent. Les résultats doivent également être analysés en tenant compte du délai entre la réalisation du pH au scalp et la naissance.

Par ailleurs, il faut également considérer qu'il existe des faux positifs de l'ordre de 6% (8), l'analyse des résultats des pH au scalp devant toujours être corrélé à l'analyse du rythme cardiaque fœtal pour s'assurer de leur concordance.

Enfin, si seul le pH est mesuré, l'interprétation des résultats peut être délicate.Une baisse transitoire peut survenir lors d'un travail « normal » résultant d'une accumulmation temporaire de CO_2, en l'absence d'acidose métabolique.

5.3. Valeur prédictive des lactates au scalp

Plusieurs études comparant la surveillance fœtale par RCF avec lactates au scalp ou avec pH au scalp ont été réalisées et n'ont montré aucune différence entre les deux techniques concernant l'état néonatal (acidose métabolique avec pH inférieur à 7,00 ; Apgar inférieur à 7 à cinq minutes ; transfert en soins intensifs) ou le taux d'interventions (césariennes ou extractions instrumentales).La valeur prédictive des lactates au scalp semble comparable à celle du pH au scalp. Cependant, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude permettant d'évaluer l'intérêt de cette méthode par rapport au RCF seul, que ce soit en termes de réduction des interventions ou en termes d'amélioration éventuelle de l'état néonatal (4,15,16,18,22–24)

Par ailleurs, selon une étude de Kruger *et al* la détermination des lactates au scalp par micro détection serait plus sensible comme marqueur d'anomalies neurologiques que la mesure du pH. En effet, en considérant le 90 ^{e} percentile des lactates au scalp (> 6,1 mmol/l) et le 10 ^{e} percentile du pH (< 7,15), ces auteurs ont montré que pour les scores d'Apgar < 4 à 5 minutes la sensibilité des deux méthodes était respectivement de 41,7 % et 0 %, avec une spécificité de 91,0 % et 89,4 %, alors que pour les encéphalopathies hypoxiques et ischémiques modérées et sévères la

sensibilité était respectivement de 66,7 % et 16,7 % pour une spécificité de 91,0 % et 89,9 %.(25)(20,26).

Il faut cependant noter que le seuil pathologique de lactates au scalp motivant une naissance rapide est à déterminer pour chaque appareil de mesure.(20,27,28) Nordström dans une étude en 1998 comparant deux appareils de mesure des lactates au scalp, retrouvait des valeurs seuil différentes pour chacun des appareils(29). De la même façon, dans une étude parue en 2008, Ridenour parvient à déterminer des seuils pathologiques de lactates différents pour chacun des appareils de microdosage testés, mais également des seuils différents pour un même appareil en fonction de la méthode utilisée.(30)

La valeur seuil pour chaque appareil n'est pas consensuelle, et il revient à chaque institution de déterminer « sa » valeur seuil de lactate à partir des études réalisées utilisant le même lactatomètre(31)

6. Certification des laboratoires de biologie délocalisée

L'utilisation des lactatomètres en salle de naissance relève de la biologie délocalisée, et doit donc répondre à des contraintes légales particulières. La biologie délocalisée peut se définir par le fait de procéder à des analyses de biologie médicale en dehors du laboratoire. La norme ISO 22870:2006 fournit des exigences spécifiques des analyses de biologie délocalisées et est destinée à être utilisée conjointement à l'ISO 15189. Les exigences de l'ISO 22870:2006 s'appliquent lorsque les analyses de biologie délocalisées sont réalisées dans un hôpital ou une clinique ou par un organisme de santé prodiguant des soins ambulatoires. L'objectif de la biologie délocalisée est d'obtenir la meilleure qualité du service rendu au patient dans le cadre d'une optimisation des moyens(32). La mise en place d'un analyseur en biologie délocalisée nécessite une entente préalable entre le laboratoire et le service clinique afin de définir les responsabilités de chaque service. Le laboratoire doit assurer la qualité analytique au travers des maintenances (changements de cartouches, nettoyage de l'appareil, mise à jour du logiciel) et du passage des contrôles de qualité. Le service clinique doit s'engager à analyser les échantillons dans le respect du guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (en particulier respect des conditions pré analytiques et respect de l'identification patient). La connexion à distance de l'analyseur délocalisé au système informatique du laboratoire devrait être obligatoire, ainsi qu'un module de pilotage à distance. La connexion assure la traçabilité (au sein du système informatique du laboratoire) des échantillons analysés, sous réserve d'une identification correcte du prélèvement par l'équipe soignante réalisant l'analyse. Ce système de pilotage à distance permet au laboratoire de vérifier en temps réel, toute anomalie signalée par le service utilisateur. Dans ce type de configuration, tout incident peut être identifié et résolu dans les meilleurs délais.

7. Etat des lieux à la maternité du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Depuis 2002 est utilisé comme moyen de surveillance du bien être fœtal de seconde ligne le lactatomètre capillaire Lactate Pro™ (Arkray, KDK Corporation, Minami-Ku, Kyoto, Japon). Cet appareil dose le taux de lactates sanguins en 60 secondes au lit de la parturiente et nécessite une quantité faible de sang (5 mL). Son étalonnage se pratique par une bandelette électronique fournie à chaque set de bandelettes de mesure.

Le seuil pathologique de 5mmol/l avait été retenu(20), en accord avec les données de la littérature du moment(25)

Afin de répondre aux normes légales de certification, nous a été proposé par le laboratoire de biologie médicale l'appareil de mesure de lactates au scalp StatStrip Lactate (Nova Biomedical).

Matériel et méthodes

L'objectif de notre étude était la détermination pour un nouvel appareil acquis dans le service, le StatStrip Lactate (Nova Biomedical), du seuil de lactatémie au scalp fœtal prédictif d'un état fœtal non rassurant. Il s'agit d'une étude menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes. La maternité du CHU de Nantes est une maternité de niveau 3.Quatre mille huit naissances ont été comptabilisées sur l'année 2013.

La décision de réaliser un dosage de lactates était basée sur l'analyse par l'obstétricien ou la sage-femme d'un rythme cardiaque fœtal pathologique, selon la classification établie par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) dans les recommandations pour la pratique clinique de 2007, à savoir (9)

- Les anomalies à risque d'acidose : un prélèvement était indiqué si les anomalies persistaient malgré une action correctrice
- Les anomalies à risque important d'acidose. Dans ces cas, une décision d'extraction rapide devait être prise, et l'utilisation des moyens de surveillance de deuxième ligne permet d'exclure une acidose fœtale était possible à condition qu'elle ne retarde pas l'extraction.

Ont été exclues de notre étude :

- les grossesses multiples,
- les grossesses au terme inférieur à 34 semaines d'aménorrhée (SA),
- les présentations céphaliques dystociques (bregma, menton, face)ou bien les présentations autres que céphaliques (siège),

- en cas de présomption de pathologie fœtale contre indiquant la réalisation d'un prélèvement au scalp (trouble de l'hémostase fœtale comme l'hémophilie par exemple)
- en cas de pathologie maternelle contre indiquant le prélèvement (séropositivité pour le VIH ou l'hépatite C), en raison du risque de contamination fœtale.

Pour la réalisation du prélèvement au scalp du fœtus, le consentement oral de la mère était recueilli.

La femme était ensuite placée en position gynécologique. Les conditions d'aseptie étaient respectées. Un amnioscope était mis en place. Le scalp fœtal était alors nettoyé au moyen de compresses avec de la vaseline, afin d'éviter le parasitage des résultats par le liquide amniotique ou le sang maternel. On procédait ensuite à la scarification du scalp fœtal avec une petite lame biseautée. Le sang capillaire fœtal était recueilli dans de fins tubes capillaires, puis déposé, après avoir été homogénéisé, sur les différentes bandelettes de lecture de lactatémie. Le même prélèvement était analysé par le Lactate Pro ™ et le Statstrip ™. Pour cela, le prélèvement devait être d'au moins 10µl.

Le lecteur de lactate hospitalier StatStrip Lactate (Nova biomedical Corporation Waltham , MA 02454 USA) fonctionne avec ses électrodes spécifiques StatStrip Lactate.

Le lecteur Lactate Pro (Arkray Factory, Inc. 1480 KOJI, KONAN-CHO, KOKA-SHI, SHIGA, JAPAN) déjà utilisé au bloc obstétrical fonctionne avec ses propres électrodes.

Les principales caractéristiques des ces deux lecteurs sont rassemblées dans le tableau 4. Les deux systèmes fonctionnent selon le principe d'une mesure ampérométrique avec des électrodes à usage unique. (tableau 4, figure 5)

Le schéma de la réaction est le suivant (33):

L-lactate + LODox ----> Pyruvate + LODred
LODred +$Fe(CN)_6^{3-}$----->LODox + $Fe(CN)_6^{4-}$
$Fe(CN)_6^{4-}$ -----> $Fe(CN)_6^{3-}$ + 1e-

où : LOD=Lactate oxydase
LODox = Lactate oxydase oxydée
LODred = Lactate oxydase réduite
$Fe(CN)_6^{3-}$ = hexacyanoferrate III
$Fe(CN)_6^{4-}$ = hexacyanoferrate II
e- = électron

	Lactate Pro ™	**Statstrip ™**
Volume échantillon	5 µL	0,7 µL
Temps de mesure	60 sec.	13 sec.
Plage de mesure (mmol/L)	0,8 – 23.3	0,3 – 20,0
Calibration lots d'électrodes	oui	non
Compensation hématocrite	non	oui
Identification Patient	non	oui
Connexion informatique	non	oui

Tableau 4 – Caractéristiques des lecteurs de lactatémie

a.

b

Figure 5 – Aperçu des 2 appareils de microdétection de lactates au scalp : le Lactate Pro ™ (a) et le Statstrip ™ (b)

Seule la valeur de lactates au scalp donnée par le lactatomètre Lactate Pro™ était utilisée pour la prise de décision obstétricale.

Lorsque plusieurs mesures de lactates étaient réalisées au cours du même travail, seule la valeur la plus proche de la naissance était prise en compte pour la confrontation à l'état de l'enfant à la naissance.

Les paramètres néonatals étudiés étaient :

- le score d'Apgar à 5 minutes de vie. Un score d'Apgar inférieur à 7 était considéré comme péjoratif
- le pH artériel ombilical. Le prélèvement était réalisé immédiatement après la naissance, avant la délivrance, au niveau du cordon ombilical clampé entre deux pinces Kocher. L'appareil utilisé en salle de naissance était le Gem 4000 (Instrumentation Laboratory, Lexington, MY, USA). Un pH inférieur à 7,15 était considéré comme un signe d'acidémie fœtale. Un pH inférieur à 7.00 était considéré comme péjoratif, car signe d'acidémie sévère.
- l'existence d'une détresse respiratoire néonatale
- l'admission du nouveau-né en unité de surveillance intensive (unité de soins intensifs néonatals, réanimation néonatale). Il était alors distingué : les pathologies fœtales de diagnostic anténatal nécessitant l'admission dans un service de pédiatrie et les pathologies semblant être liées au travail et/ou à l'accouchement (détresse respiratoire, hypotonie, hypoglycémie...)
- l'apparition d'une encéphalopathie anoxo-ischémique
- le décès de l'enfant.

La valeur seuil de lactate au scalp mesurée avec l'appareil Statstrip ™ a été déterminée par trois approches :

La première approche consistait à prendre comme valeur seuil la valeur de lactate correspondant au 75ème percentile. Il s'agissait de la méthode retenue par Kruger et al. pour déterminer la valeur seuil mesurée avec l'appareil Lactate Pro ™ dans une des études de références (25). Cette valeur seuil a ainsi été définie à partir de l'ensemble des derniers dosages de lactate au scalp d'une part et en excluant les dosages réalisés plus d'une heure avant l'accouchement d'autre part.

La seconde approche consistait à déterminer directement, à partir de notre série de patientes, la valeur seuil de lactate en fonction de l'état néonatal des enfants.

Les données cliniques retenues pour définir un état néonatal défavorable étaient :

- pH au cordon < 7.15
- nécessité d'un transfert en pédiatrie
- score d'APGAR à 5 minutes de vie inférieur à 7

Pour chacun de ces paramètres cliniques, les performances diagnostiques du dosage des lactates au scalp à l'aide de l'appareil Statstrip ™ ont été évaluées à l'aide de courbe ROC.

L'aire sous la courbe (AUC) et son intervalle de confiance à 95 % ont été précisés.

Le dosage des lactate était jugé discriminent pour la prédiction de ce paramètre clinique si l'aire sous la courbe était significativement supérieure à 0.5. En effet, un test ayant une AUC égale à 0.5 aurait la même performance diagnostique qu'un tirage au sort.

La valeur seuil permettant le meilleur compromis sensibilité-spécificité a ensuite été déterminée graphiquement.

Deux analyses ont été réalisées pour chaque donnée clinique, une avec l'ensemble des derniers dosage de lactate au scalp et une autre en excluant les dosages réalisés plus d'une heure avant l'accouchement.

Pour la troisième approche, la valeur seuil de 5 mmol/l, actuellement utilisée en routine avec l'appareil Lactate Pro ™, était considérée comme valeur de référence. Chaque prélèvement au scalp a été analysé simultanément avec l'appareil Lactate Pro ™ et le nouvel appareil Statstrip ™. La relation entre ses deux séries de valeur a été étudiée à l'aide de droite d'allométrie, de droite de régression linéaire et de coefficient de corrélation.
La valeur seuil à prendre en compte avec le nouvel appareil, correspondant au seuil de 5 mmol/l mesuré avec l'appareil Lactate Pro ™, a été déduite de l'équation de la droite de régression linéaire.

Résultats

1. Description de la population

L'étude a été menée du 1er novembre 2012 au 31 mars 2013 à la maternité du CHU de Nantes. Sur cette période, 365 prélèvements au scalp on été réalisés simultanément avec l'appareil Lactate Pro et le Statstrip ™ , correspondant à 123 naissances. Certains prélèvements ont dû être exclus pour des problèmes d'identification des prélèvements(mauvaise étiquette scannée par exemple) ou encore pour des problèmes liés au prélèvement Statstrip ™ en eux-même (absence de valeurs pour le Lactate Pro ™ notée dans le dossier patiente, ratio 1 analyse par le Lactate Pro ™ / 1 analyse par le Statstrip ™ pour chaque prélèvement au scalp non respecté, ou bien dans le cas de prélèvements discordants entre le Lactate Pro ™ et le Statstrip ™, laissant supposer une erreur de procédure). Ainsi, 325 prélèvements au scalp ont été inclus pour l'étude, ce qui correspond à 105 naissances. (figure 5)

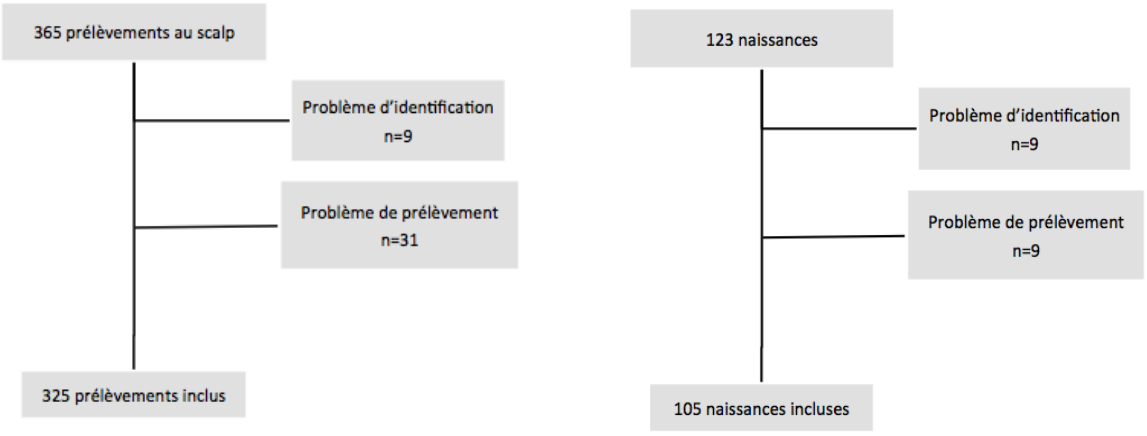

Figure 6 - Diagramme montrant la répartition de la population

1.1. <u>caractéristiques de la population :</u>

L'âge moyen des parturiantes était de 29,6 ans. L'accouchement avait lieu en moyenne au terme de 39,5 SA. Le mode de naissance était dans 38,1% des cas spontané par voie basse, une extraction instrumentale a été nécessaire dans 30,5% des cas, et une césarienne a été réalisée dans 31,4% des cas (figure 6)

Le poids de naissance était en moyenne de 3228,8g +/- 461,5g. (tableau 5)

Population (n=105)	**moyenne +/- écart type nombre (%)**
Age (années)	29,6 +/- 6,4
Terme (SA)	39,5 +/- 1,4
Poids de naissance (g)	3228,8 +/- 461,5
Mode d'accouchement :	
Normal	40 (38,1)
Extraction instrumentale	32 (30,5)
Césarienne	33 (31,4)

Tableau 5 - Caractéristiques de la population

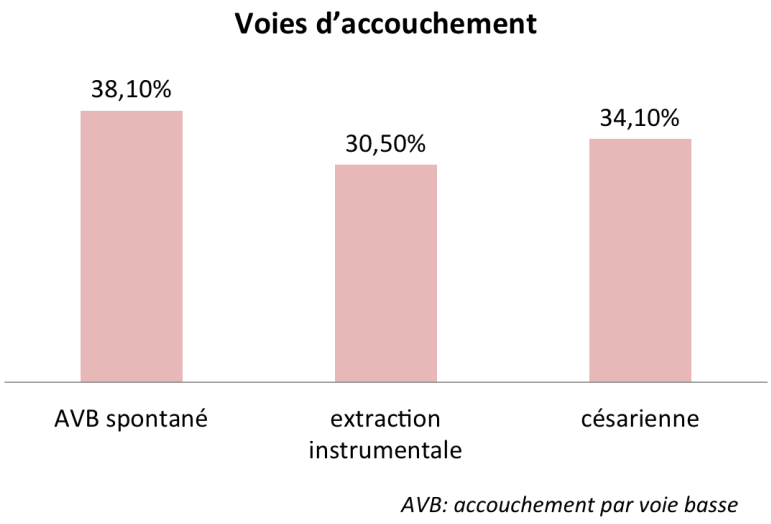

Figure 7 - répartition des différentes voies d'accouchement

1.2. Caractéristiques des prélèvements :

Le dernier prélèvement au scalp était réalisé en moyenne 83,5minutes avant l'accouchement ; et près de 60% des derniers prélèvements étaient réalisés dans l'heure précédant la naissance. Les valeurs moyennes des lactates au scalp pour le Lactate Pro ™ étaient de 3,38mmol/L +/- 1,60. Pour le Statstrip ™, la valeur moyenne était de 3,76mmol/L +/- 1,90. Au niveau de l'artère ombilicale, les lactates mesurés étaient en moyenne de 5,4mmol/L +/- 1,70 et le base excess était à -7,15 mmol/L en moyenne. (tableau 6)

Biologie	**moyenne +/- écart type nombre (%)**
Délai dosage accouchement (min)	83,5 +/- 116,3
Délai < 1h	62 (59,6)
Statstrip ™ (mmol/L)	3,76 +/- 1,90
Lactate Pro ™ (mmol/L)	3,38 +/- 1,60
Base excess (mmol/L)	-7,15 +/- 3,0
Lactate au cordon (mmol/L)	5,4 +/- 1,7

Tableau 6 - Caractéristiques des prélèvements

1.3. Paramètres évaluant l'état néonatal

Trois enfants avaient un score d'Apgar à 5 minutes à moins de 7 (2,9%). Vingt huit pH au cordon ombilical étaient inférieurs à 7,15 (26,9%). Six enfants (5,8%) présentaient une détresse respiratoire dans le post partum immédiat, nécessitant un transfert en unité de pédiatrie. Tous les enfants transférés en pédiatrie présentaient une détresse respieatoire. Parmis ces nouveaux-nés, un était porteur d'une omphalocèle isolée. Aucune encéphalopathie anoxo-ischémique ni aucun décès néonatal n'a été constaté sur cette période. (tableau 7)

Etat néo-natal	**nombre (%)**
APGAR < 7 à 5 min	3 (2,9)
pH < 7,15 au cordon	28 (26,9)
Transfert en pédiatrie	6 (5,8)
EAI	0 (0)
Détresse respiratoire	6 (5,9)

Tableau 7 - Les différents paramètres pour évaluer le bien être néonatal

2. Détermination de la valeur seuil

2.1. 75ème percentile

La valeur de lactate au scalp mesurée avec l'appareil Statstrip ™, correspondant au 75ème percentile de l'ensemble des derniers prélèvements était de 4.8 mmol/l (n=105). En excluant les prélèvements réalisés plus d'une heure avant l'accouchement, elle était de 5.8 mmol/l (n=62).

2.2. Détermination selon l'état clinique néo-natal

Les valeurs seuil permettant de prédire un état néonatal défavorable ont été déterminées d'après notre série à l'aide de courbe ROC.

La figure 8 présente les résultats obtenus pour la prédiction d'un pH au cordon inférieur à 7.15, présent chez 28 enfants.

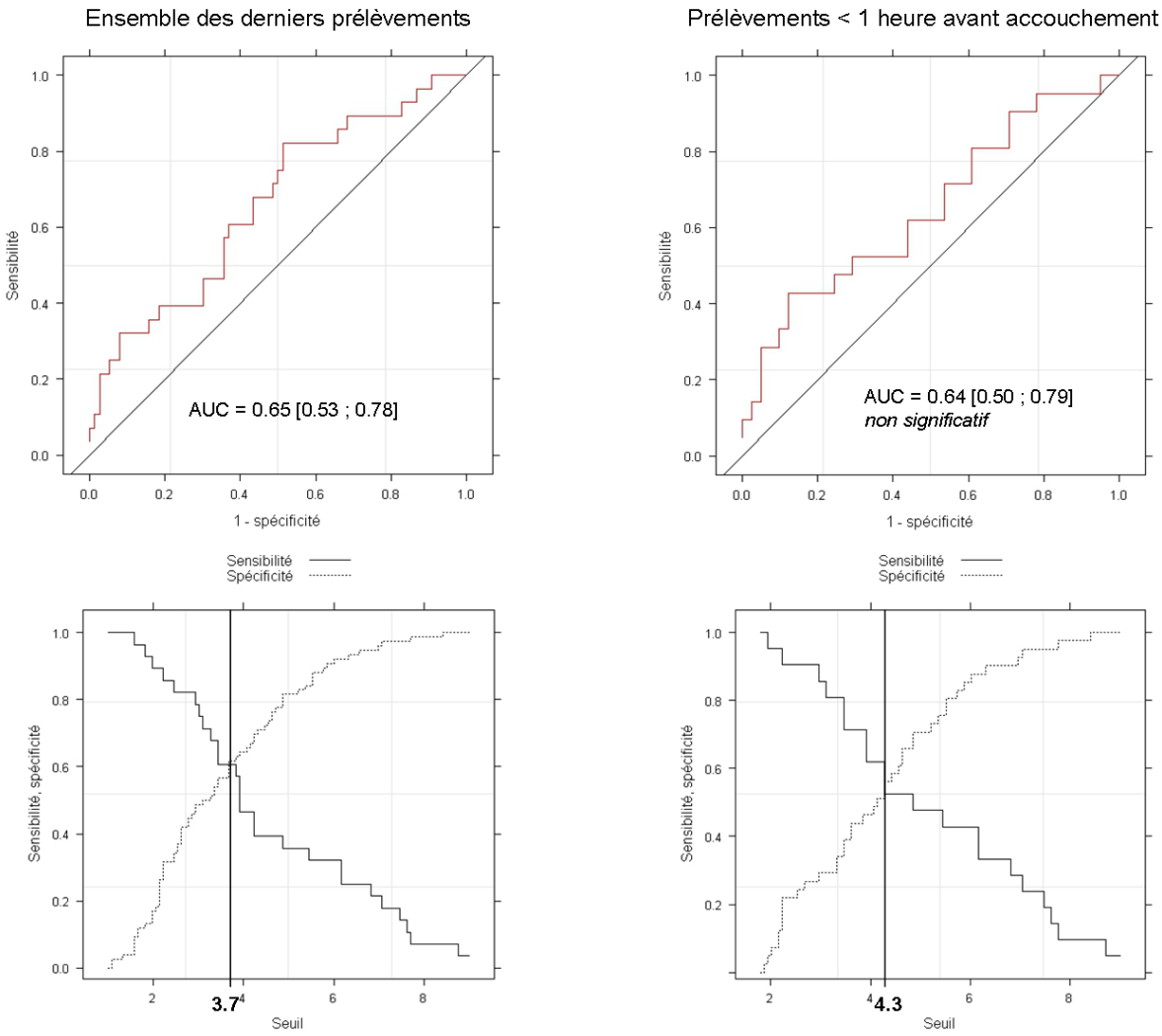

Figure 8 - Courbes ROC et détermination graphique du seuil offrant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour la prédiction d'un pH au cordon inférieur à 7.15, à partir de l'ensemble des derniers prélèvement (n=105) et en excluant les prélèvements effectués plus d'une heure avant l'accouchement (n=62).

Les courbes représentant les résultats obtenus pour la prédiction d'un transfert en pédiatrie sont présentées dans la figure 9. Six enfants ont nécessité cette prise en charge spécialisée.

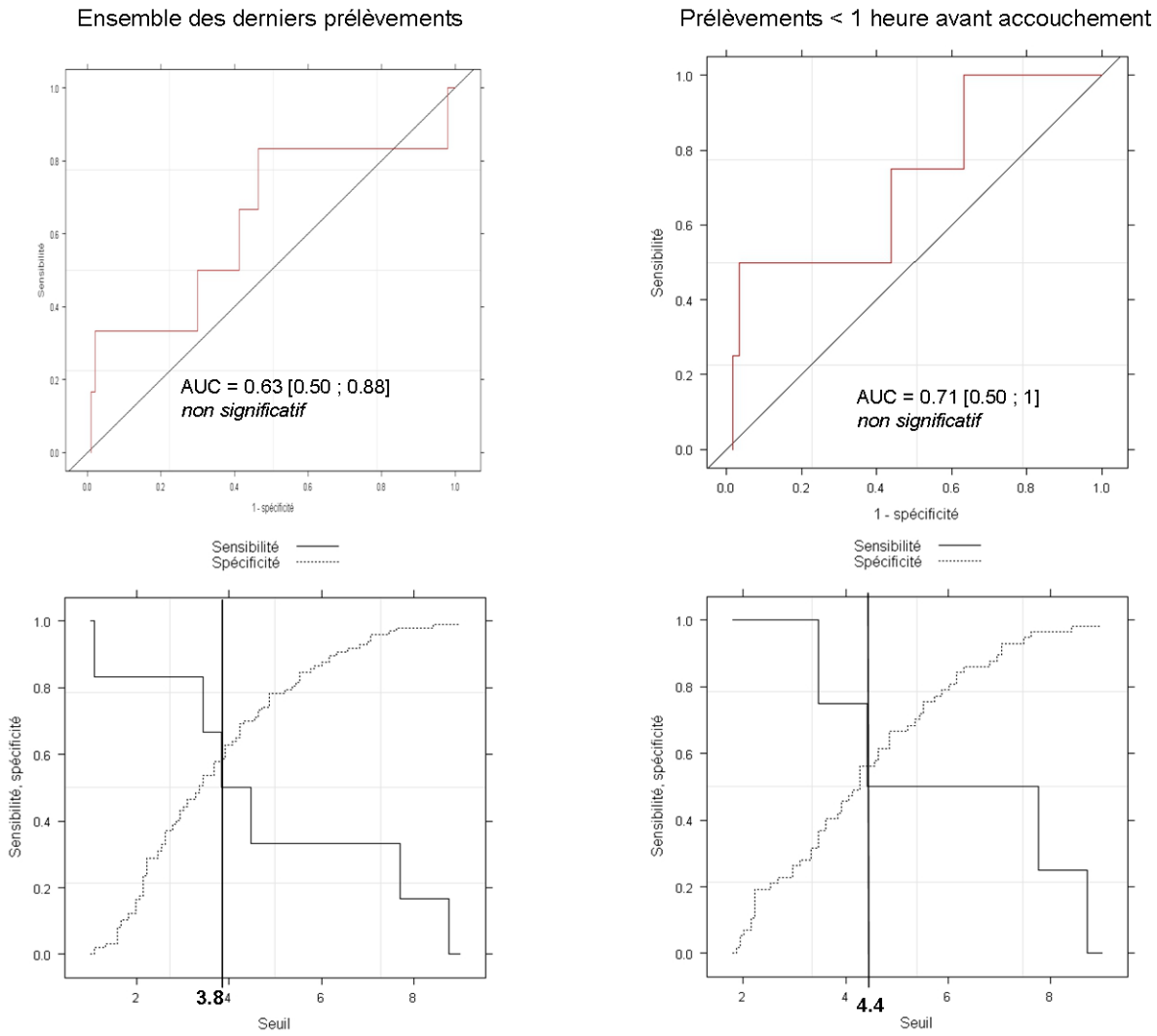

Figure 9 - Courbes ROC et détermination graphique du seuil offrant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour la prédiction d'un transfert en pédiatrie, à partir de l'ensemble des derniers prélèvements (n=105) et en excluant les prélèvements effectués plus d'une heure avant l'accouchement (n=62).

Trois enfants avaient un score d'APGAR inférieur à 7 à 5 minutes de vie.

L'évaluation de la valeur prédictive du dosage des lactates pour ce paramètre clinique est présentée dans la figure 10. Seule la courbe ROC obtenue à partir de l'ensemble des derniers prélèvements avait une AUC significativement différente de 0.5.

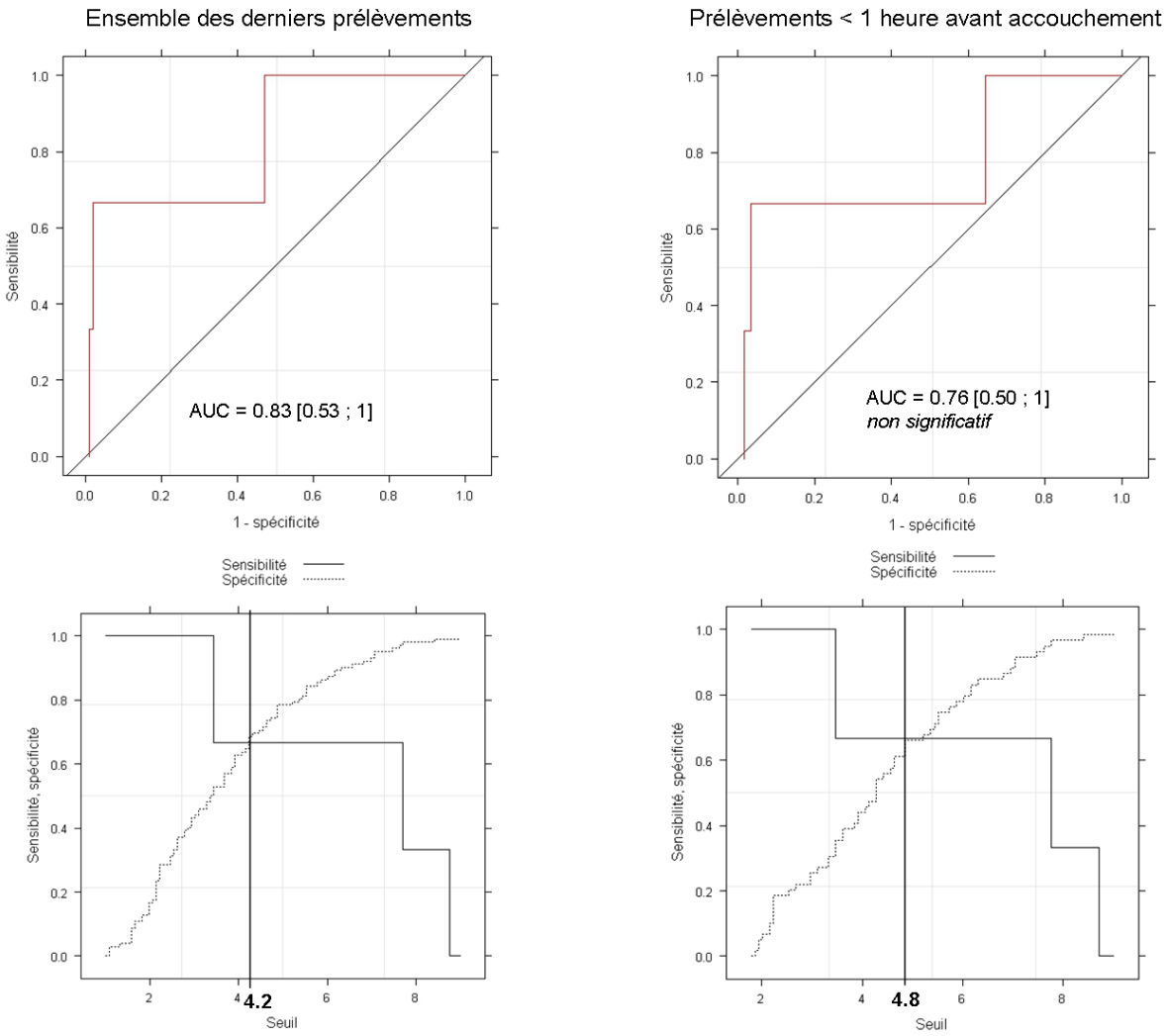

Figure 10 - Courbes ROC et détermination graphique du seuil offrant le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité pour la prédiction d'un APGAR inférieur à 7 à 5 minutes de vie, à partir de l'ensemble des derniers prélèvements (n=105) et en excluant les prélèvements effectués plus d'une heure avant l'accouchement (n=62).

Ainsi, les valeurs seuil permettant de prédire un état néo-natal défavorable variaient de 3.7 à 4.2 mmol/l ou de 4.3 à 4.8 mmol/ l selon qu'elles étaient déterminées à partir de l'ensemble des derniers prélèvement au scalp ou des prélèvements effectués moins d'une heure avant l'accouchement.

2.3. Déduction à partir de l'étude de la relation entre Lactate Pro ™ et Statstrip ™

L'analyse simultanée des prélèvements au scalp à l'aide des deux appareils à permis l'étude de la relation entre les deux séries de valeurs.

Un total de 325 prélèvements a été réalisé.

Les figures 11 et 12 représentent les valeurs de lactate données par l'appareil Statstrip ™ en fonction des valeurs données par l'appareil Lactate Pro ™ respectivement sur l'ensemble des prélèvements et sur les derniers prélèvement réalisés au scalp.

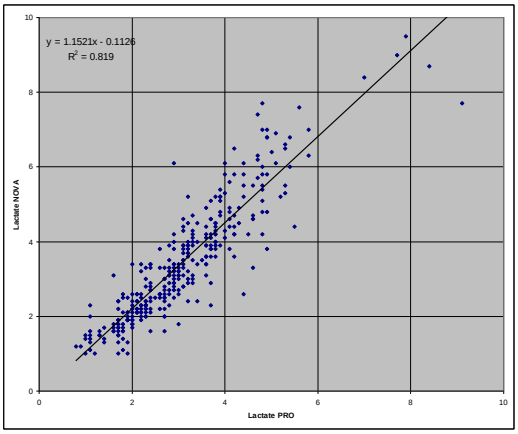

Figure 11 - Comparaison de l'ensemble des couples de dosages effectués au scalp (n= 325)

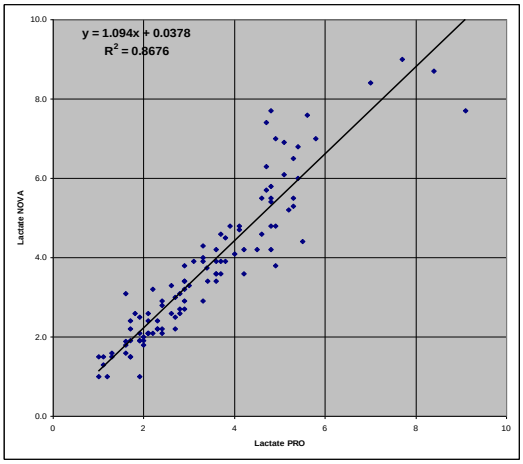

Figure 12 - Comparaison des derniers prélèvements effectués au scalp (n=105)

Le tableau 8 présente les résultats statistiques de la comparaison des ces deux méthodes (Lactate Pro ™ / Statstrip ™) en utilisant la valeur de Lactate Pro ™ comme référence.

	n	**Droite d'Allométrie**		**Droite de régression de la 1ère espèce**		**Coefficient de corrélation**	**Moyenne des différences ± écart type**	**Biais**
		Pente	Ord. Orig.	Pente	Ord. Orig.	r	mmol/L	%
Scalp (tous prélèvements)	325	1.273	-0.49	1.152	-0.11	**0.905**	0.36 ±0.70	11.6
Scalp (dernier prélèvement)	105	1.176	-0.24	1.094	0.04	**0.932**	0.36 ±0.71	10.5

Tableau 8 - Comparaison des deux séries de données avec les résultats de Lactate Pro ™ comme valeur de référence. Dans les 2 séries, la corrélation entre les 2 appareils est forte.

En appliquant l'équation de la droite de régression de la première espèce au seuil décisionnel de 5,0 mmol/l habituellement utilisés au bloc obstétrical avec le Lactate Pro ™, les seuils calculés avec le Statstrip ™ étaient de 5,7 mmol/l pour l'ensemble des prélèvements (n=325) et de 5,5 mmol/l en ne considérant que les derniers prélèvements (n=105).

En fixant le seuil de 5,0 mmol/L pour le Lactate Pro ™ et de 5,5mmol/L pour le Statstrip ™, on observe 9 couples discordants sur les 105 couples effectués sur le dernier prélèvement au scalp : 6 sont négatifs avec le Lactate Pro ™ et positifs avec le Statstrip ™ et 3 sont positifs avec le Lactate Pro ™ et négatifs avec le Statstrip ™ (tableau 9)

On constate que pour chacun de ces couples de mesure, le résultat de Lactate Pro ™ se situe très près du seuil décisionnel alors que le Statstrip ™ s'en écarte de façon plus notable. Pour le Lactate Pro ™, la discordance concerne les valeurs hautes, supérieures ou égales à 4.7mmol/L.

Parmi les couples valeurs de Lactate Pro normal / valeurs de Statstrip ™ pathologiques 5 enfants sur 7 avaient un pHartériel ombilical < 7.15, tandis que pour les couples valeurs de Lactate Pro ™ pathologiques / valeurs de Statstrip ™ normales, tous les enfants avaient des pH artériel ombilical > 7.15

		Lactate Pro seuil retenu de 5 mmol/L	Statstrip seuil proposé de 5,5 mmol/L	pH artère ombilicale	Apgar à 5min.	transfert en pédiatrie / détresse respiratoire
couples négatifs pour le Lactate Pro mais positifs pour le Statstrip	couple 1	4.7	5.7	7.25	10	0
	couple 2	4.7	6.3	7.29	10	0
	couple 3	4.7	7.4	7.12	10	0
	couple 4	4.8	5.8	7.0	6	1
	couple 5	4.8	7.7	7.15	10	0
	couple 6	4.9	7.0	7.11	10	0
couples positifs pour le Lactate Pro mais négatifs pour le Statstrip	couple 1	5.2	5.2	7.19	10	0
	couple 2	5.3	5.3	7.16	10	0
	couple 3	5.5	4.4	7.25	10	1

Tableau 9 - Couples discordants en utilisant le seuil de 5,0 mmol/L pour le Lactate Pro ™ et de 5,5 mmol/L pour le Statstrip ™

2.4. Résumé des résultats

On peut ainsi résumer les valeurs seuil obtenues pour le Statstrip ™ en fonction des différentes méthodes utilisées :

	75e percentile	**clinique**			**à partir du Lactate Pro**
		Apgar <7 à 5 min.	pH < 7.15	admission pédiatrie	
scalp (derniers prélèvements) n=105	4.8	4.2	3.7	3.8	5.5
scalp (prélèvements < 1h avant la naissance) n=62	5.8	4.8	4.3	4.4	
scalp (tous les prélèvements) n=325					5.7

seuils en mmol/L

Tableau 10 – Tableau récapitulatif des valeurs seuil obtenues pour l'appareil Statstrip en fonction des différentes méthodes utilisées

Discussion

La mesure du taux de lactates au scalp fœtal est une alternative séduisante au pH ou gaz du sang complets sur prélèvement de sang au scalp fœtal. Elle ne nécessite qu'une faible quantité de sang (0.7 à 5µl), le taux d'échec est faible (1.3 à 2.9%) et les résultats sont rapidement obtenus (13 à 60 secondes) (31).

Cependant, les mesures du taux de lactates ne sont pas standardisées et les valeurs varient en fonction de l'appareil utilisé et du compartiment sanguin duquel provient l'échantillon.(20,27)

1. Aspects légaux

Quand on reconsidère les exigences légales régissant la biologie délocalisée que nous avons précisées plus haut, on se rend compte que le Lactate Pro ™ ne correspond pas sur plusieurs points. D'un point de vue matériel, Martin en 2003(19) et Linet en 2002 soulignaient le fait que 20 mesures étaient mémorisables dans l'appareil mais que l'impression des résultats n'était pas possible : « il n'y a donc pas de « trace papier » autre que celle de la main de la personne qui pratique l'examen »(26). Par ailleurs, l'appareil ne possède pas de connexion au laboratoire central, compliquant la validation des résultats et le contrôle de qualité. Lorsqu'on considère l'aspect « pratique » du prélèvement pour le Statstrip, les constatations sont les suivantes : il existe une identification du prélèvement en scannant l'étiquette d'identité de la patiente. Il présente les même avantages en termes de facilité d'utilisation que le Lactate Pro™ ; le mode prélèvement et le recueil du prélèvement sur une bandelette sont similaires. Les résultats sont par contre directement transmis au laboratoire de biochimie,permettant la validation des résultats par le laboratoire,une traçabilité des résultats ainsi qu'un contrôle de qualité. Notons cependant qu'il reste possible de rencontrer des erreurs d'identification avec le Statstrip™. Dans notre étude, ce fut le cas pour 8 patientes, pour lesquelles la mauvaise étiquette d'identification avait été scannée.

2. Comparaison avec la méthode de référence

En dépit d'études plutôt positives pour le Lacate Pro™, certaines notaient cependant des aspects négatifs pour cet appareil d'un point de vue technique.

Ridenour et al. en 2008 comparaient le Lactate Pro™ à la méthode de référence à partir de 118 prélèvements au sang de cordon ombilical. Leurs résultats indiquaient une bonne corrélation du Lactate Pro™ avec la méthode de référence, leur permettant de déterminer un seuil pathologique de valeurs de lactates bien corrélé avec la clinique néonatale et de recommander l'utilisation du Lactate Pro™ en pratique clinique(30). Boog et Linet arrivaient aux mêmes conclusions(20,26).

Par ailleurs, Nordström, dans une étude qui évaluait deux appareils de microdétection, le Lactate Pro™ et l'Accusport™ (Boehringer Mannheim, East Sussex, UK), versus la méthode de référence à partir de 30 prélèvements de sang de cordon ombilical, établissait que la reproductibilité des résultats serait meilleure avec le Lactate Pro™ qu'avec l'Accusport™.(29)

A ce jour, nous avons pu recenser 2 études comparant le Lactate Pro™, le Statstrip™, et la méthode de dosage des lactates de référence (qui varie en fonction du laboratoire de biologie médicale)

La première étude est celle d'Heinis parue en 2012. A partir de 37 prélèvements au scalp et 122 prélèvements de sang de cordon ombilical, les auteurs concluaient que les 2 appareils de microdétection étaient globalement propices à l'usage obstétrical. Le Statstrip™ semblait avoir des meilleures caractéristiques avec des coefficients de variation plus petits, une meilleure concordance avec la méthode de référence (RapidLab 860 (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA)). Il n'existait pas de différence significative entre les valeurs de lactates au scalp fœtal mesurées avec le Statstrip™ et la méthode de référence ($p = .453$), ce qui n'était pas le cas du Lactate Pro™ ($p = 0.032$).(27)

La deuxième est celle menée au CHU de Nantes par Mr Orsnneau et publiée en 2013, qui est finalement le point de départ de notre travail. Il a testé 3 appareils présents en salle de naissance :

2 appareils de microdétection, le Lactate Pro™ et le Statstrip™, et 1 appareil plus « classique » pour les gaz du sang, le Gem 4000 (Instrumentation Laboratory, Lexington, MY, USA), versus la méthode de référence pour dosage des lactates, le Cobas 6000 (Roche diagnostics, Meylan, France). Cette étude avait été réalisée à partir de 104 prélèvements de sang de cordon ombilical. Les 2 appareils de microdetection semblaient utilisables en pratique obstétricale, étant donné la bonne corrélation avec la méthode de référence (coefficients de corrélation r à 0.989 pour le Lactate Pro™, 0.973 pour le Statstrip™) (figure 13)

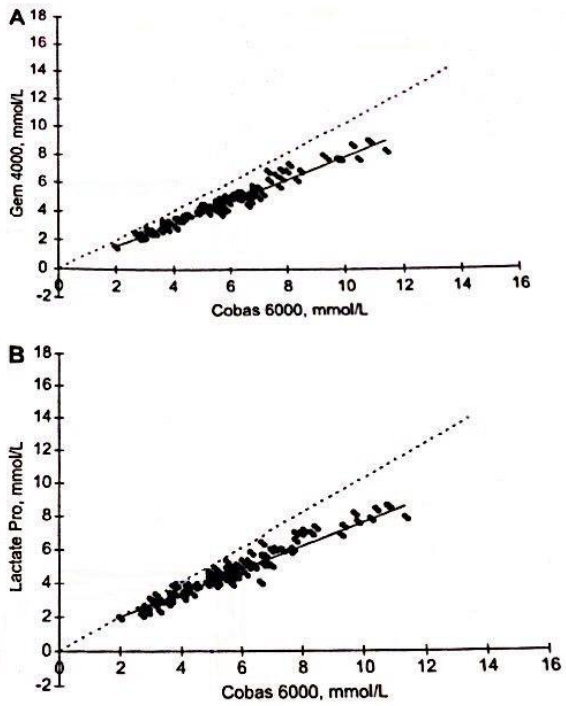

Figure 13 - Comparaison des 2 lactatomètres avec la méthode de référence, le Cobas 6000, à partir de sang de cordon ombilical.
Les droites de régression de Deming donnent les formules suivantes :

- A : comparaison avec Statstrip ™: y = 0.941x + 0.119
- B : comparaison avec Lactate Pro ™ : y = 0.739x + 0.47

(Orsonneau et al.)

Cependant, le Lactate Pro™ avait un biais négatif par rapport à la méthode de référnrence, lié à l'influence de la PO_2 , du pH, et du taux d'hémoglobine, ce qui n'était pas retrouvé pour Statstrip™.

En effet, il existait pour le Lactate Pro™ une augmentation de 0.023mmol/l du taux de lactates par gramme d'hémoglobine sur la fourchette d'hémoglobine étudiée (12 à 19 g/dl), faussant la précision du résultats de lactates. A l'inverse, quand on considérait la gamme des pH étudiés (de 7.0 à 7.4), la déviation pour le Lactate Pro™ était de –0.026mmol / 0.10 pH. (tableau 12)

Lactate test method	Control deviation	Hemoglobin deviation	pH deviation	pO_2 deviation
	Measuring range 2.0–12.0 mmol/L	Concentration range 12–19 g/100 mL	Concentration range 7.0–7.4	Concentration range 1–7 kPa
StatStrip Lactate	0.035 (mmol/L)	–0.002 (mmol/gHb)	–0.014 (mmol/0.10pH)	+0.005 (mmol/kPa)
Lactate Pro	0.200 (mmol/L)	+0.023 (mmol/gHb)	–0.026 (mmol/0.10pH)	+0.004 (mmol/kPa
Gem 4000	0.247 (mmol/L)	–0.007 (mmol/gHb)	–0.010 (mmol/0.10pH)	+0.006 (mmol/kPa)

Tableau 12 - Variations des déviations des 3 lactatomètres comparés à la méthode de référence , en fonction des différentes valeurs d'hémoglobine, de pH, PO_2. (Orsonneau et al.)

De la même façon, Nordström, malgré des conclusions plutôt en faveur du Lactate Pro™ , indiquait que les valeurs plus élevées d'hématocrite avaient tendance à donner des valeurs de lactates plus faibles avec les appareils de micro-détection par rapport à la méthode de référence; cet effet étant plus marqué avec le Lactate Pro™.(29)

Ridenour, pour sa part, avait constaté que le Lactate Pro™ était bien corrélé à la méthode de référence jusqu'à des valeurs aux alentours de 6mmol/l(30)

En effet, d'un point de vue technique, les 2 appareils fonctionnent sur le même principe.

Par contre, un des problèmes posé par les appareils portatifs de mesure de lactates comme le Lactate Pro™, est qu'ils utilisent des techniques de détection ampérométrique, comme les glucomètres, initialement développées pour la surveillance du taux de lactates au cours d'exercices

sportifs. Ces appareils ont ensuite migré de l'usage sportif vers l'usage hospitalier, sans changement de leur conception.

Or, on sait que la précision et la fiabilité des glucomètres portatifs sont affectées notamment par les variations de l'hématocrite, certains médicaments et le taux élevé de certains marqueurs biochimiques présents dans le sang (tableau 11). Les lecteurs portatifs de lactates ayant le même principe de fonctionnement que les lecteurs portatifs de glucose, ils sont susceptibles d'avoir les mêmes limitations et d'être influencés par les mêmes facteurs. Ceci souligne donc la nécessité d'utiliser des appareils spécifiquement établis pour une population définie.(34,35)

		hématocrite moyen
fœtus	28 SA	45%
	34 SA	47%
	terme	53%
adulte	homme	40-52%
	femme	37-47%

SA: semaines d'aménorrhée

Tableau 11 - Variations du taux d'hématocrite entre le fœtus et l'adulte

Le Statstrip™, conçu pour un usage hospitalier, fait partie de la nouvelle génération de lactatomètres. Il correspond à une technologie particulière permettant de corriger les interférences liées aux différentes substances présentes dans le sang (variation d'hématocrite, taux d'hémoglobine, PO2). Ceci permet d'optimiser la fiabilité de l'analyse, permettant ainsi, en couplant avec l'analyse clinique, d'optimiser la prise de décision médicale

3. Définition d'un seuil décisionnel

Nous avons essayé dans cette étude de déterminer la valeur seuil pour l'appareil Statstrip ™. Pour cela, nous avons utilisé plusieurs méthodes, qui nous ont donné différents seuils.

Nous avons tout d'abord essayé de déterminer la valeur seuil du Statstrip ™ sans tenir compte des valeurs du Lactate Pro ™. Nous avons utilisé pour cela 2 méthodes : le 75^{e} percentile des valeurs de lactates au scalp données par le Statstrip ™ et les courbes ROC permettant de prédire un état néonatal.

a. 75^{e} percentile

Nous avons en premier lieu déterminé une valeur seuil en prenant la valeur de lactate au scalp mesurée avec l'appareil lactate NOVA, correspondant au 75ème percentile de l'ensemble des derniers prélèvements (n=105). Elle était de 4.8 mmol/l. En excluant les prélèvements réalisés plus d'une heure avant l'accouchement, elle était de 5.8 mmol/l (n=62). Ceci était en réponse à une étude de Kruger en 1999, qui, à partir d'une série de 250 cas avec anomalies du rythme cardique fœtal, trouvait une corrélation significative entre le pH à l'artère ombilicale et les lactates au scalp fœtal réalisés dans l'heure précédant la naissance(25).

Dans cette même étude, Kruger avait étudié rétrospectivement les valeurs prédictives du taux de lactates et du pH au scalp fœtal (n=1709) pour le score d'Apgar, le pH à l'artère ombilicale, le base deficit au niveau de l'artère ombilicale et la survenue d'une encéphalopathie néonatale. Il a ensuite déterminé les valeurs seuil en prenant le 75ème percentile pour les lactates (4.8mmol/L) et le 25ème percentile pour le pH (7.20).(25)

L'étude de Kruger fit ensuite figure d'étude princeps. Le seuil de 4.8mmol/L de lactates au scalp a d'ailleurs été repris par Wiberg-Itzel dans une étude parue en 2008.

Même si, lorsqu'on prenait l'ensemble des derniers prélèvements (n=105), nous obtenions un seuil séduisant car semblalbe à celui de Kruger, nos populations, quant à elles, n'avaient pas les mêmes effectifs…Il nous a donc semblé difficile d'établir la valeur seuil selon cette méthode statistique.

b. Courbes ROC

A partir de ces mêmes données, nous avons ensuite établi des courbes ROC pour estimer un seuil de lactates prédictif de l'état néonatal, évalué par l'apgar à 5 minutes, le pH à l'artère ombilicale à moins de 7.15, et le transfert en pédiatrie. Nous avons également essayé de réaliser les mêmes courbes en ne prenant en compte que les prélèvemets effectués dans l'heure précédant la naissance. Les résultats ne furent là aussi que peu contributifs, car la valeur seuil obtenue variait de 3.8 à 4.8 mmol/l selon la variable choisie pour décrire l'état néonatal.

C'est par cette méthode qu'Allen (36) et Ridenour (30) avaient proposé de déterminer une valeur seuil de lactates au scalp.

Allen en 2004 avait en effet, à partir de 140 prélèvement au scalp fœtal, réalisés en cas d'anomalie du rythme cardique fœtal, il a établi des courbes ROC pour estimer un seuil de lactates au scalp prédictif de l'état néonatal. Celui-ci était apprécié de façon péjorative lorsque : le score d'Apgar était à moins de 7 à 1 minute de vie, le pH à l'artère ombilicale était inférieur à 7.20, l'enfant avait été admis en unité de soins intensifs dans le post partum immédiat, ou lorsqu'il existait un liquide méconial.Il parvenait alors à déterminer le seuil de 4.2mmol/L de lactates au scalp.

Ridenour, quant à lui, à partir de 118 prélèvements de sang de cordon ombilical, a établi une valeur seuil de lactates de 4.8mmol/L. Il s'était basé sur des courbes ROC pour déterminer le seuil de lactates permettant de prédire un pH à l'artère ombilicale inférieur à 7.20.

L'analyse de nos courbes ROC nous a cependant permis de conclure que notre population ne nous permettrait pas d'effectuer de telles analyses statistiques. Premièrement en raison du faible effectif de notre population « malade » : 3 nouveaux-nés sur les 105 avaient un apgar à 5 minutes à moins de 7 (dont 1 enfant porteur d'un omphalocèle), 28 pH à l'artère ombilicale étaient inférieurs à 7.15, et 6 nouveaux-nés avaient été transféré en service de néonatalogie (dont l'enfant porteur de l'omphalocèle) ; ces 6 enfants ayant eu une détresse respiratoire néonatale. Quand on ne

considérait que les prélèvements au scalp effectués dans l'heure précédant la naissance , on ne comptait que 25 pH<7.15 sur 62 prélèvements.

La deuxième raison pourrait être liée à l'existence de facteurs confondants tels que le délai parfois important entre le prélèvement au scalp et la naissance dont nous avons essayé de nous affranchir, la durée et les conditions de l'expulsion, la nécessité ou non d'une extraction instrumentale ou d'une césarienne.

c. Régression logistique

Quand on considère de nouveau le tableau présenté plus haut comparant les 2 séries de données avec les résultats du Lactate Pro ™ comme valeur de référence, en y ajoutant les résultats de l'étude de Mr Orsonneau de 2013, on se rend compte que les résultats sont comparables (tableau 13)

	n	**Droite d'Allométrie**		**Droite de régression de la 1ère espèce**		**Coefficient de corrélation**	**Moyenne des différences ± écart type**	**Biais**
		Pente	Ord. Orig.	Pente	Ord. Orig.	r	mmol/L	%
Scalp (tous prélèvements) notre étude	325	1.273	-0.49	1.152	-0.11	0.905	0.36 ±0.70	11.6
Scalp (dernier prélèvement) notre étude	105	1.176	-0.24	1.094	0.04	0.932	0.36 ±0.71	10.5
Sang de cordon (Orsonneau et al. 2013)	104	1.263	-0.44	1.212	-0.19	0.960	0.81 ±0.65	17.2

Tableau 13 - Comparaison des trois séries de données avec les résultats de Lactate Pro ™ comme valeur de référence

De la même façon, à partir des données de l'étude d'Orsonneau de 2013, quand on calcule le seuil décisionnel en appliquant l'équation de la droite de régression de la première espèce au seuil décisionnel de 4,8 mmol/L retenu par Wiberg-Itzel et al, on obtient pour la technique Statstrip ™ un seuil décisionnel de 5,6 mmol/L. Lorsqu'on utilise le seuil de 5,0 mmol/L habituellement utilisé au bloc obstétrical avec le Lactate Pro ™, le seuil calculé avec le Statstrip ™ est alors de 5,9 mmol/L.

	seuil de 4,8mmol/L de Kruger et Wiberg-Itzel et al	**seuil de 5mmol/L du CHU de Nantes**
scalp (tous les prélèvements) notre étude	5,4	5,7
scalp (dernier prélèvement) notre étude	5,3	**5,5**
sang de cordon ombilical (Orsonneau 2013)	5,6	5,9
		seuils en mmol/L

Tableau 14 - Détermination du seuil décisionnel en utilisant le seuil de 4.8mmol/L de Kruger, repris par Wiberg-Itzel et al, et le seuil de 5mmol/L habituellement utilisés au bloc obstétrical du CHU de Nantes avec le Lactate Pro ™

.

Cette même méthode avait été utilisée notamment par Ridenour dans son étude de 2008.Il obtenait alors des seuil différents de ceux qu'il avait pu obtenir avec les courbes ROC que nous avons enoncés plus haut. Cependant, la sensibilité et la spécifité de ces seuils pour prédire un pH à l'artère ombilicale inférieur à 7.20 était satisfaisante, entre 80 et 86%.

L’interprétation des résultats de ces différentes études comparant les appareils à lactates , notamment les dernières que nous avons présentées concernant le Lactate pro™ et le Statstrip™, doit être menée avec prudence.

En effet,les exigence du clinicien et du biologiste ne sont pas tout à fait identiques. Le clinicien attend du lactatomètre qu’il lui apporte une aide décisionnelle dans une situation clinique. En d’autres termes, le clinicien attend une valeur de lactates précise, reflet de la tolérance fœtale du travail et prédictive de l’état néonatal. La notion de valeur-seuil attendue par le clinicien en découle.

La réalité biologique n’est pas tout à fait semblable… En biologie médicale, il existe peu de matériaux de référence certifiés; il est donc difficile de parler *stricto sensu* de "valeur vraie" et par là-même de justesse. La comparaison directe de taux de lactates par différents appareils est donc problématique, car chaque appareil donne des valeurs différentes, y compris pour un même prélèvement, et qu’en pratique aucune valeur de référence ne peut donc être définie.

Lors de l’acquisition d’un nouvel appareil, les biologistes effectuent notamment une évaluation de la répétabilité, qui consiste à analyser un même échantillon dans les conditions suivantes : même opérateur, même lot de réactifs, même instrument, même étalonnage dans un délai le plus court possible. L'objectif est de caractériser la meilleure performance possible, dans des conditions optimales et de vérifier le bon fonctionnement du système (instrument/réactif) pour le paramètre concerné. L'exploitation des résultats consiste à calculer la moyenne, l'écart-type, et le coefficient de variation (CV) des valeurs expérimentales de chaque série.

Le CV calculé permet une évaluation de la répétabilité de la méthode exprimée en %. Lors de la vérification, le CV calculé est comparé au CV limite admissible, préalablement choisi. A cet effet, la Société Française de Biologie Clinique édite des tables reprenant les différents CV limite admissibles en fonction des différents appareils.

Ainsi, la notion d'une valeur seuil comme un *cut* off indiscutable apparaît utopique. Le taux de lactates au scalp doit rester un élément supplémentaire et optionnel dans la décision obstétricale, venant compléter, et non supplanter, l'analyse du contexte clinique et du rythme cardiaque fœtal.

L'ensemble de ces résultats appuyé sur les données de la littérature permet de pressentir une valeur seuil pour le Statstrip ™ entre 5 et 6 mmol/ ; une valeur seuil plus précise ne pouvant être avancée à partir de nos données. La méthode statistique de référence étant celle des courbes ROC pour estimer un seuil de lactates prédictif de l'état néonatal, ceci implique la nécessité d'un plus grand nombre de score d'apgar à 5 minutes inférieur à 7, de pH à l'artère ombilicale à moins de 7.15, et de transfert en pédiatrie pour tirer des conclusions statistiques fiables. Ceci souligne également la nécessité de poursuivre de cette étude.

Conclusion

L'utilisation en pratique courante d'un nouvel appareil spécifique de dosage des lactates au scalp fœtal, le Statstrip ™, était justifiée essentiellement par des exigences de contrôle qualité et de traçabilité. Ceci nécéssitait de déterminer la valeur seuil de cet appareil permettant d'orienter la conduite à tenir obstétricale. A l'issue de notre étude il apparaît que la valeur seuil de l'appareil Statstrip ™ se situe entre 5 et 6 mmol/L. Ces résultats sont émis sous réserve d'études de confirmation, menées sur une plus vaste population, pouvant laisser espérer préciser cette valeur seuil en tenant compte de l'état néonatal. Enfin, comme l'avait justement précisé Westgren dans son étude en 1998, qui ne donnait pas de conduite à tenir précise en fonction d'un taux seuil de lactates au scalp fœtal, le clinicien doit envisager le tableau clinique dans son ensemble, et non suivre une conduite à tenir dictée par la seule valeur de lactate.

.

Bibliographie

1. Blair E, Stanley FJ. Intrapartum asphyxia: a rare cause of cerebral palsy. J Pediatr. avr 1988;112(4):515‑519.

2. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ. 16 oct 1999;319(7216):1054‑1059.

3. Schaal J-P. Mécanique et techniques obstétricales. Montpellier: Sauramps médical; 2012.

4. Nordström L. Fetal scalp and cord blood lactate. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. juin 2004;18(3):467‑476.

5. Prentice A, Lind T. Fetal heart rate monitoring during labour--too frequent intervention, too little benefit? Lancet. 12 déc 1987;2(8572):1375‑1377.

6. Berkus MD, Ramamurthy RS, O'Connor PS, Brown K, Hayashi RH. Cohort study of silastic obstetric vacuum cup deliveries: I. Safety of the instrument. Obstet Gynecol. oct 1985;66(4):503‑509.

7. Steer PJ, Eigbe F, Lissauer TJ, Beard RW. Interrelationships among abnormal cardiotocograms in labor, meconium staining of the amniotic fluid, arterial cord blood pH, and Apgar scores. Obstet Gynecol. nov 1989;74(5):715‑721.

8. Saling E. Fetal scalp blood analysis. J Perinat Med. 1981;9(4):165‑177.

9. Recommandations pour la pratique clinique : modalites de surveillance foetale pendant le travail. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. févr 2008;37(1, Supplement):S1.

10. Neilson JP. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. In: The Cochrane Collaboration, Neilson JP, éditeurs. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cité 19 déc 2013]. Disponible sur: http://www.cochrane.fr/index.php?option=com_k2&view=item&id=609:electrocardiogramme-ecg-ftal-pour-la-surveillance-ftale-durant-le-travail4

11. Boog G. [Acute fetal distress]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. sept

2001;30(5):393‑432.

12. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. N Engl J Med. 15 févr 2001;344(7):467‑471.

13. APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anesth Analg. août 1953;32(4):260‑267.

14. Carbonne B, Nguyen A. Surveillance fœtale par mesure du pH et des lactates au scalp au cours du travail. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. févr 2008;37(1):S65‑S71.

15. Nordström L, Ingemarsson I, Persson B, Shimojo N, Westgren M. Lactate in fetal scalp blood and umbilical artery blood measured during normal labor with a test strip method. Acta Obstet Gynecol Scand. mars 1994;73(3):250‑254.

16. Ramanah R, Martin A, Riethmuller D, Maillet R, Schaal J-P. [Value of fetal scalp lactate sampling during labour: a comparative study with scalp pH]. Gynécologie Obstétrique Fertil. mars 2005;33(3):107‑112.

17. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ. 16 oct 1999;319(7216):1054‑1059.

18. Westgren M, Kruger K, Ek S, Grunevald C, Kublickas M, Naka K, et al. Lactate compared with pH analysis at fetal scalp blood sampling: a prospective randomised study. Br J Obstet Gynaecol. janv 1998;105(1):29‑33.

19. Martin A, Gaillard M, Miot S, Riethmuller D, Schaal JP. [Lactate measurements and acid-base balance in cord blood]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. déc 2003;32(8 Pt 1):713‑719.

20. Boog G. [Rapid microanalysis of lactate in cord blood and at fetal scalp blood sampling]. Gynécologie Obstétrique Fertil. mars 2004;32(3):241‑244.

21. Carbonne B, Langer B, Goffinet F, Audibert F, Tardif D, Le Goueff F, et al. Multicenter study on the clinical value of fetal pulse oximetry. II. Compared predictive values of pulse

oximetry and fetal blood analysis. The French Study Group on Fetal Pulse Oximetry. Am J Obstet Gynecol. sept 1997;177(3):593‑598.

22. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(3):CD006174.

23. Wiberg-Itzel E, Lipponer C, Norman M, Herbst A, Prebensen D, Hansson A, et al. Determination of pH or lactate in fetal scalp blood in management of intrapartum fetal distress: randomised controlled multicentre trial. BMJ. 7 juin 2008;336(7656):1284‑1287.

24. Carbonne B, Nguyen A. [Fetal scalp blood sampling for pH and lactate measurement during labour]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. févr 2008;37 Suppl 1:S65‑71.

25. Kruger K, Hallberg B, Blennow M, Kublickas M, Westgren M. Predictive value of fetal scalp blood lactate concentration and pH as markers of neurologic disability. Am J Obstet Gynecol. nov 1999;181(5 Pt 1):1072‑1078.

26. Linet T, Laporte J, Gueye H, Boog G. [Microvolume dosage of lactate in cord blood for the evaluation of the neonatal well-being]. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. juin 2002;31(4):352‑357.

27. Heinis AMF, Dinnissen J, Spaanderman MEA, Lotgering FK, Gunnewiek JMTK. Comparison of two point-of-care testing (POCT) devices for fetal lactate during labor. Clin Chem Lab Med CCLM FESCC. janv 2012;50(1):89‑93.

28. Luttkus AK, Fotopoulou C, Sehouli J, Stupin J, Dudenhausen JW. Technical performance of lactate biosensors and a test-strip device during labour. Z Für Geburtshilfe Neonatol. avr 2010;214(2):62‑67.

29. Nordström L, Chua S, Roy A, Arulkumaran S. Quality assessment of two lactate test strip methods suitable for obstetric use. J Perinat Med. 1998;26(2):83‑88.

30. Ridenour RV, Gada RP, Brost BC, Karon BS. Comparison and validation of point of care

lactate meters as a replacement for fetal pH measurement. Clin Biochem. déc 2008;41(18):1461‑1465.

31. East CE, Leader LR, Sheehan P, Henshall NE, Colditz PB. Intrapartum fetal scalp lactate sampling for fetal assessment in the presence of a non-reassuring fetal heart rate trace. Cochrane Database Syst Rev Online. 2010;(3):CD006174.

32. Daures M, Sol H. Delocalisation des gaz du sang. L'experience du CHU de Montpellier. Spectra Biol. 2006;153:36.

33. Shimojo N, Naka K, Uenoyama H, Hamamoto K, Yoshioka K, Okuda K. Electrochemical assay system with single-use electrode strip for measuring lactate in whole blood. Clin Chem. nov 1993;39(11 Pt 1):2312‑2314.

34. Orsonneau J-L, Fraissinet F, Sébille-Rivain V, Dudouet D, Bigot-Corbel E. Suitability of POC lactate methods for fetal and perinatal lactate testing: considerations for accuracy, specificity and decision making criteria. Clin Chem Lab Med CCLM FESCC. févr 2013;51(2):397‑404.

35. Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. Arch Pathol Lab Med. août 2000;124(8):1135‑1140.

36. Allen RM, Bowling FG, Oats JJN. Determining the fetal scalp lactate level that indicates the need for intervention in labour. Aust N Z J Obstet Gynaecol. déc 2004;44(6):549‑552.

NOM : NEGRERIE BUGE PRENOM : Clothilde

Titre de Thèse : INTERET DE L'UTILISATION ET DETERMINATION DE LA VALEUR SEUIL DE L'APPAREIL STATSTRIP ™ (NOVA BIOMEDICAL) POUR LE DOSAGE DES LACTATES AU SCALP FŒTAL EN SALLE DE NAISSANCE

RESUME

-Le dosage des lactates au scalp fœtal est un moyen de surveillance du bien être fœtal de deuxième ligne au cours du travail. L'objectif de cette étude était d'évaluer un nouveau lactatomètre, le Statstrip ™ (Nova Biomedical) en salle de naissance au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, et de déterminer la valeur seuil propre à cet appareil. Trois cent vingt cinq prélèvements au scalp fœtal ont été analysés, ce qui correspond à 105 naissances. Les résultats de cette étude, appuyés sur les données de la littérature permettent de situer la valeur seuil pour le Statstrip ™ entre 5 et 6 mmol/L.

-

-

-

-

-

-

-

-

-

MOTS-CLES

LACTATES AU SCALP, STATSTRIP ™, VALEUR SEUIL