



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**LE SULFATE DE MAGNESIUM EN CAS DE PREMATURITE :  
UN TRAITEMENT POUR LE NOUVEAU-NE, INITIE PAR L'OBSTETRICIEN  
ET SURVEILLE PAR L'ANESTHESISTE**

Mise en application d'un protocole de neuroprotection fœtale en cas de naissance avant 33 SA dans une maternité de niveau 3.

Présentée et soutenue publiquement le lundi 28 septembre 2015 à 18h  
A la faculté de médecine de Lille, Pôle Formation  
**Par Justine VIGNOLLE-LECOCQ**

---

**JURY**

**Président :**

Monsieur le Professeur D. SUBTIL

**Asseseurs :**

Monsieur le Professeur L. STORME

Monsieur le Docteur S. DALMAS

Monsieur le Docteur P. MARQUIS

**Directrice de Thèse :**

Madame le Docteur E. CLOUQUEUR

---

## **Avertissement**

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

## Liste des abréviations

AMPA	Alpha amino 3 hydroxy 5 méthilisoazole 4 propionic acid
ARCF	Anomalies du rythme cardiaque fœtal
BMI	Body mass index
Ca <sup>++</sup>	Calcium
DC	Décès
EEG	Electroencéphalogramme
ETF	Echographie transfontanellaire
HDD	Hémorragie de la délivrance
HIV	Hémorragie intra-ventriculaire
IMC	Infirmité motrice cérébrale
IMOC	Infirmité motrice d'origine cérébrale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IVSE	Intra veineux à la seringue électrique
LMPV	Leucomalacie périventriculaire
MgSO <sub>4</sub>	Sulfate de Magnésium
MAP	Menace d'accouchement prématuré
NMDA	N methyl D aspartate
OMS	Organisation mondiale de la santé
PC	Paralysie cérébrale
RCIU	Retard de croissance intra utérin
ROT	Réflexes ostéo-tendineux
RPM	Rupture prématurée des membranes
SA	Semaines d'aménorrhée
SNC	Système nerveux central

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Etat des connaissances.....</b>	<b>3</b>
<b>I. La prématurité.....</b>	<b>3</b>
A. Définitions .....	3
B. Epidémiologie.....	3
C. Les complications de la prématurité .....	6
<b>II. Complications neurologiques de la prématurité .....</b>	<b>8</b>
A. Généralités et épidémiologie.....	8
B. Paralysie cérébrale, IMC et IMOC.....	8
C. Les lésions de la substance blanche cérébrale .....	10
D. Les hémorragies péri et intra-ventriculaires .....	11
<b>III. Physiopathologie des lésions cérébrales chez le prématuré</b>	<b>12</b>
A. Pourquoi le cerveau du prématuré est-il sensible à l'ischémie ? .....	12
B. Quel est le rôle de l'inflammation ? .....	13
C. Qu'est-ce que l'excitotoxicité ? .....	14
<b>IV. La prévention des complications neurologiques de la prématurité .....</b>	<b>16</b>
A. Les corticoïdes anténataux .....	16
B. Le Sulfate de Magnésium.....	17
<b>Etude de mise en application .....</b>	<b>30</b>
<b>I. Objectif de l'étude .....</b>	<b>30</b>
<b>II. Matériel et Méthode .....</b>	<b>30</b>
<b>III. Résultats .....</b>	<b>31</b>
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>38</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>44</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>45</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>49</b>



## RESUME

Un cas de paralysie cérébrale (PC) sur 3 est associé à une prématurité. Le Sulfate de magnésium (MgSO<sub>4</sub>) administré en cas d'accouchement prématuré imminent a montré son efficacité dans la prévention de la PC.

Nous avons mis en place dans notre maternité de niveau 3 un protocole de neuroprotection fœtale en cas de naissance attendue dans les 24h, et nous en avons étudié rétrospectivement la mise en application.

Les dossiers de 68 patientes ayant accouché entre 24+0 et 33+0 SA, entre le 15 septembre 2015 et le 15 mars 2015, ont été analysés. Le terme moyen d'accouchement était de 28 SA et 4 jours. Dans la majorité des cas, l'accouchement prématuré était spontané (57%). Lorsque la prématurité était induite, l'indication était le plus souvent des anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF), une prééclampsie ou une chorioamniotite. Chez les patientes n'ayant pas reçu de MgSO<sub>4</sub>, l'accouchement avait tendance à être plus souvent induit pour des ARCF que dans le groupe ayant reçu le MgSO<sub>4</sub> (78 vs 45% ; p=0,09). Il y avait également une tendance à une issue néonatale plus favorable dans le groupe «MgSO<sub>4</sub> », puisque les décès néonataux y étaient moins fréquents (4% vs 21% p= 0,06). Dix-sept patientes (25%) n'avaient pas reçu de MgSO<sub>4</sub>, dans 76% des cas par manque de temps (ARCF ou accouchement rapide), 12% du fait d'une contre-indication au MgSO<sub>4</sub> ou d'un oubli (12%, 2 patientes). Les effets secondaires bénins étaient rares (6%). Aucun effet secondaire grave n'a été observé.

Nous avons donc obtenu une forte adhésion de l'équipe au protocole.



## ÉTAT DES CONNAISSANCES

### I. La prématurité

#### A. Définitions

La prématurité se définit selon l'OMS par une naissance après la limite de viabilité et avant 37 SA révolues.

Légalement, la définition de la limite de viabilité varie en fonction des pays. Elle est fixée en France à un âge gestationnel au moins égal à 22 SA et un poids supérieur à 500g, conformément aux recommandations de l'OMS (1). Il s'agit des conditions dans lesquelles une naissance doit obligatoirement faire l'objet d'une déclaration.

En parallèle, il existe une limite de viabilité clinique, qui n'a cessé de reculer avec le temps, correspondant à la limite des possibilités de prise en charge pédiatrique, variable selon les moyens techniques, et les positions éthiques de chaque équipe.

On parle d'extrême prématurité avant 28 SA, de grande prématurité avant 33 SA, et de prématurité modérée avant 37 SA.

Enfin, la prématurité peut également être divisée en 2 grands cadres étiologiques : la prématurité spontanée, consécutive à un déclenchement inopiné du travail, et la prématurité induite destinée à protéger la mère ou le fœtus d'une complication qui pourrait survenir si la grossesse se poursuivait (exemples : mort in utero, survenue de lésions cérébrales fœtales, complications de la prééclampsie telles que la crise d'éclampsie, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale ou les troubles de coagulation pour la mère).

#### B. Epidémiologie

Selon l'enquête nationale périnatale actualisée en 2010 (2), le taux de prématurité en France est de 6.6% de l'ensemble des naissances vivantes. Ce taux est en augmentation faible mais régulière, comme dans la majorité des pays industrialisés (fig.1). Cette augmentation pourrait être en partie due à une majoration de la prématurité induite. En effet, la moitié des enfants de moins de 37 SA naissent par césarienne avant travail ou suite à un déclenchement. Si la prématurité modérée est très fréquente, la prématurité extrême est rare (fig.2).

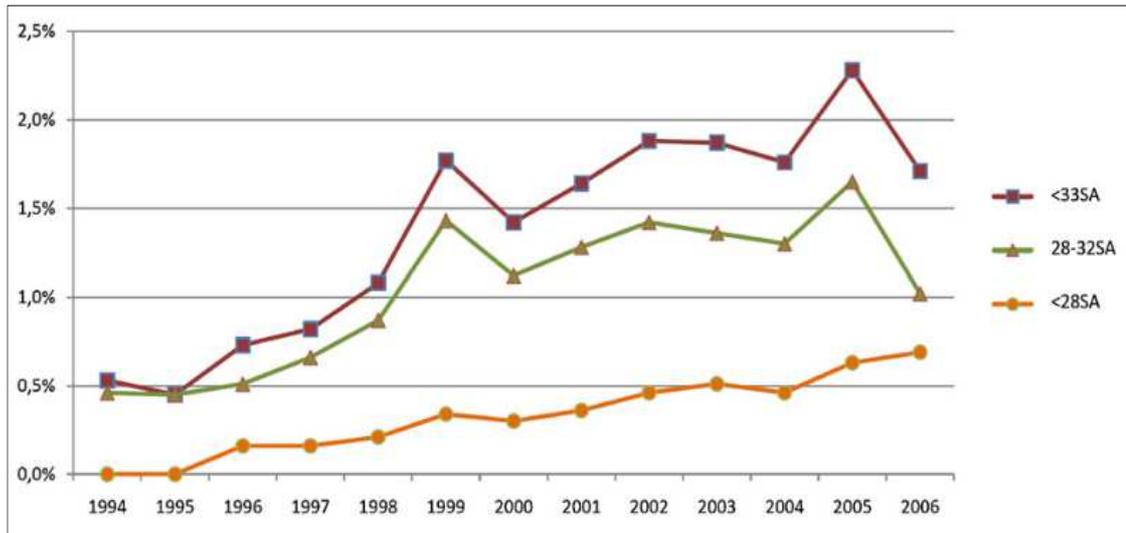


Figure 1 : Evolution du taux de naissances prématurées selon la catégorie de terme (3)

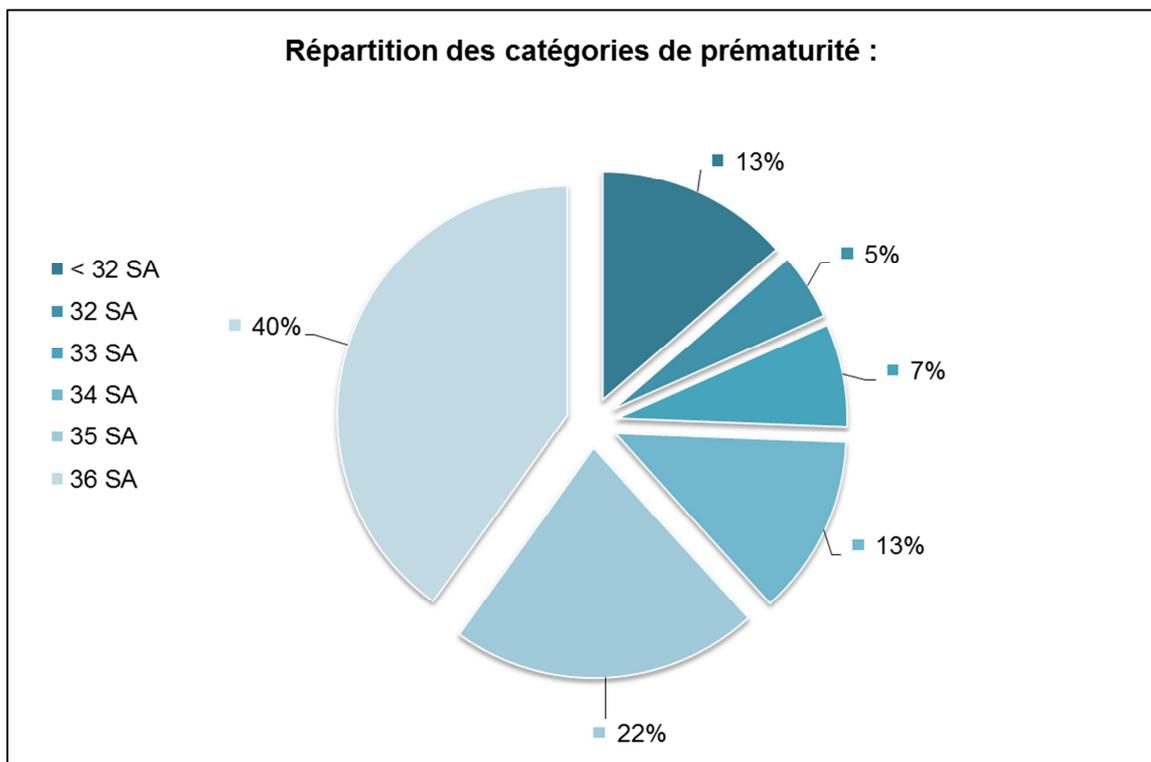
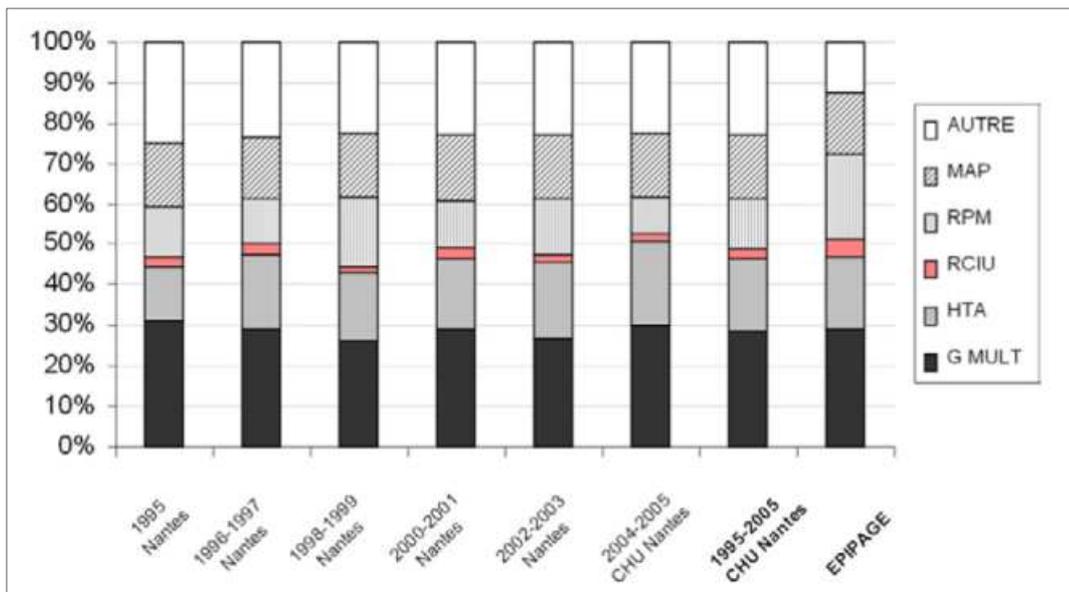


Figure 2 : Répartition de la prématurité (4)

Les causes d'accouchement prématuré sont réparties en 2 grands cadres :

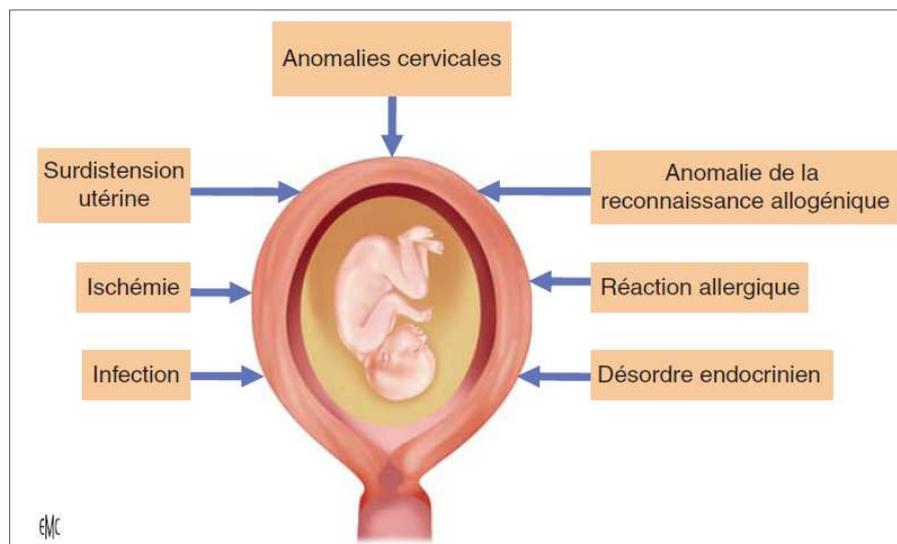
- La mise en route spontanée du travail (à membranes intactes ou rompues) ;
- Les naissances prématurées consécutives à une prise en charge médicale (retard de croissance, prééclampsie...) (fig.3).



**Figure.3** : Répartition des causes de prématurité de 1995 à 2005 dans la cohorte nationale EPIPAGE et dans la population nantaise.

Les facteurs de risque majeurs d'accouchement prématuré sont la primiparité, l'âge maternel supérieur à 35 ans, les antécédents de grossesse pathologique dont l'accouchement prématuré, le suivi obstétrical insuffisant, le tabac... D'autres sont plus discutés (ethnie noire, antécédent d'interruption volontaire de grossesse...)(5). Les grossesses gémellaires influencent grandement le taux de prématurité. Selon les données de 2005 du réseau AUDIPOG, l'accouchement avant 37 SA concerne 5.9% des grossesses uniques et 61.1% des grossesses multiples (6).

Enfin, tout facteur influençant les éléments déterminants que sont la contractilité utérine, les modifications cervicales et l'état des membranes est susceptible de provoquer un accouchement prématuré spontané (fig.4).



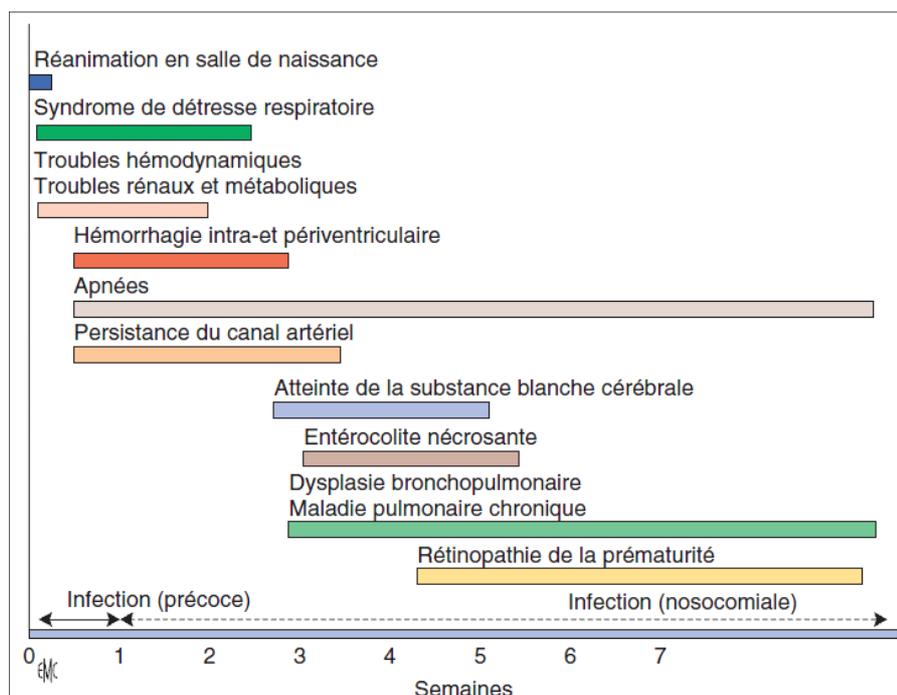
**Figure 4** : facteurs favorisant l'accouchement prématuré spontané. V. Lacroze, EMC Pédiatrie - Maladies infectieuses, 2011 (4).

## C. Les complications de la prématurité

### 1. Complications précoces de la prématurité (fig.5)

Le prématuré est à risque de complications (7) :

- Respiratoires : maladie des membranes hyalines due à une inactivation et un défaut de synthèse du surfactant, retard de résorption du liquide alvéolaire, pneumothorax barotraumatique dû à la ventilation mécanique, apnées, dysplasie broncho-pulmonaire, un peu plus tardive.
- Cardiovasculaires : troubles hémodynamiques, persistance du canal artériel.
- Neurologiques : déficits moteurs ou sensoriels, troubles des apprentissages... Elles seront détaillées plus bas.
- Métaboliques et endocrinologiques : troubles de la régulation thermique, de la glycémie, hydro-électrolytique et acido-basique, difficultés d'alimentation, hyperbilirubinémie, insuffisance thyroïdienne ou surrénalienne transitoire.
- Hématologiques : anémie du prématuré.
- Digestives : entérocolite ulcéro-nécrosante.
- Infectieuses : secondaires à une infection materno-foetale ou nosocomiale.
- Ophthalmologiques : rétinopathie du prématuré secondaire à l'hyperoxémie et à l'instabilité de l'oxygénation systémique.
- Psychologiques : difficulté d'établissement du lien parents-enfant.



**Figure 5** : les complications aiguës de la prématurité et leur répartition dans le temps. U. Simeoni. AKOS traité de médecine, 2013 (7).

## **2. Complications tardives de la prématurité :**

En cas d'extrême prématurité, l'incidence des complications majeures à long terme est de 10% chez les enfants ayant survécu, de 20 à 30% pour les complications modérées et 40 à 50% pour les troubles mineurs.

Les troubles du développement psychomoteur (tonus, motricité, sensorialité), cognitifs, et du comportement sont fréquents. Un enfant sur 2 né entre 24 et 28 SA et un enfant sur 3 né entre 24 et 32 SA ont encore à 5 ans une prise en charge en centre spécialisé et/ ou des soins spécifiques (8).

Enfin, du fait du phénomène de programmation précoce du risque cardiovasculaire et métabolique (réduction congénitale du nombre de néphrons, modification des parois vasculaire...) l'ancien prématuré est exposé à un risque accru d'hypertension artérielle et d'insulinorésistance (9).

## II. Complications neurologiques de la prématurité

### A. Généralités et épidémiologie

Parmi les 7% de nouveaux nés prématurés, 10% présenteront une pathologie neurologique avec pour conséquences possibles à long terme des difficultés d'apprentissage, une infirmité motrice d'origine cérébrale ou une paralysie cérébrale (10).

Les anomalies du développement cérébral de l'ancien prématuré associent diversement :

- l'infirmité motrice cérébrale à type d'hémiplégie, de diplégie ou de tétraplégie spastique ;
- le retard mental ;
- l'épilepsie ;
- des troubles du comportement ;
- des troubles des apprentissages scolaires et des déficits attentionnels ;
- des troubles sensoriels (visuels, spatiaux et auditifs).

Ces anomalies du développement sont significativement corrélées à certaines lésions cérébrales quasiment spécifiques de la grande prématurité : l'atteinte de la substance blanche péri ventriculaire, les hémorragies intra et périventriculaires, les lésions corticales et des noyaux gris centraux, et les lésions cérébelleuses.

Ces complications peuvent être dépistées au cours de la prise en charge néonatale par l'examen clinique neurologique, l'échographie transfontanellaire (ETF), l'électroencéphalogramme (EEG), et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), mais elles ne sont pas toujours prévisibles. La moitié des anciens prématurés qui ont des séquelles neuropsychiques à type d'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) ou d'insuffisance mentale avaient des ETF normales en période néonatale (11).

### B. Paralysie cérébrale, IMC et IMOC

Ces 3 entités sont cliniquement proches, et représentent la complication à long terme la plus crainte de la prématurité.

Selon la définition de Rosenbaum, la paralysie cérébrale (PC) est un terme qui désigne un « *groupe de troubles permanents du développement, du mouvement et de la posture, responsables de limitations d'activité, imputables à des évènements ou*

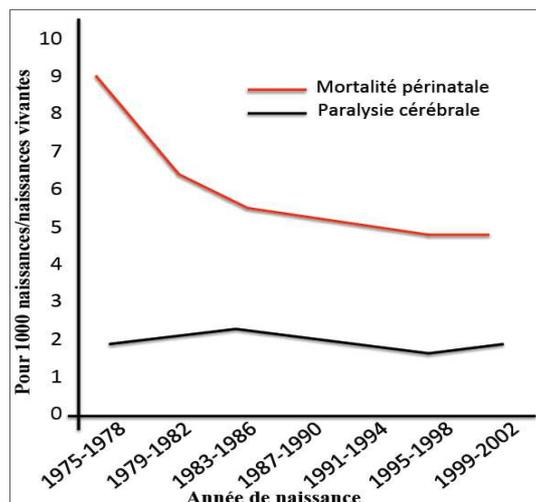
*atteintes non progressives survenus sur le cerveau en développement du fœtus ou du nourrisson. Les troubles moteurs de la paralysie cérébrale sont souvent accompagnés de troubles sensoriels, perceptifs, cognitifs, de la communication et du comportement, par une épilepsie et par des problèmes musculo-squelettiques secondaires ».*

La prévalence de la paralysie cérébrale reste stable malgré une diminution de la mortalité (fig.6). Or, elle est fortement corrélée à la prématurité. Si elle concerne 2 à 2.5 pour mille naissances vivantes, le risque est multiplié par 3 entre 34 et 36 SA et par 30 à 80 en dessous de 28 SA.

Une étude menée aux Etats-Unis a estimé le coût de prise en charge pour l'ensemble des enfants nés en 2000 et présentant une paralysie cérébrale à 11.5 milliards de dollars (pour toute la durée de leur vie). Ceci représente 921000 dollars par personne concernée (12). Or 1 cas de PC sur 3 est associé à la prématurité.

Le terme d'infirmité motrice cérébrale (IMC), selon la définition de Tardieu, « regroupe des troubles moteurs prédominants et non évolutifs dus à une lésion cérébrale, conséquence d'une lésion pré, péri ou postnatale précoce, et pouvant s'accompagner d'atteintes sensorielles et d'atteintes partielles des fonctions supérieures à l'exception d'une déficience intellectuelle ».

Le terme plus récent d'infirmité motrice d'origine cérébral (IMOC), couvre des troubles plus larges, puisqu'à la définition de l'IMC s'ajoutent des troubles cognitifs et comportementaux, voire une épilepsie (13).



**Figure 6** : Evolution de la prévalence de la PC et de la mortalité périnatale (14).

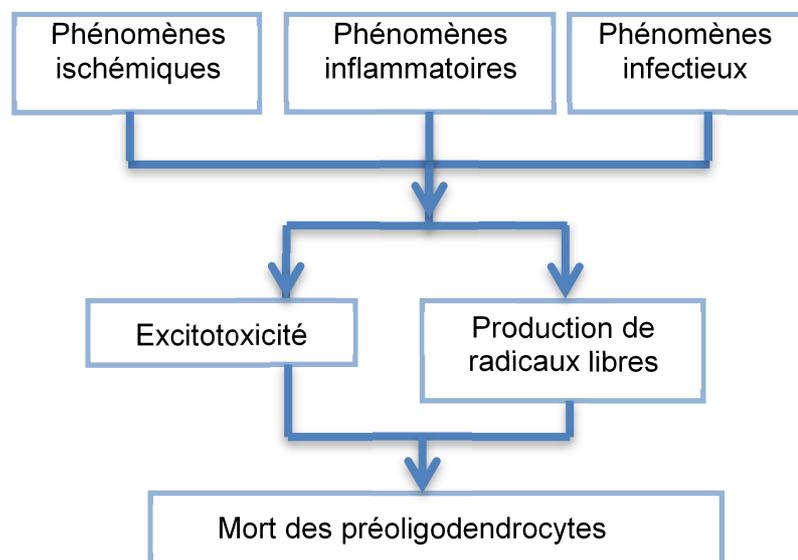
### C. Les lésions de la substance blanche cérébrale

Si l'incidence des autres complications neurologiques a tendance à diminuer depuis les progrès de la prise en charge néonatale et l'utilisation de la corticothérapie anténatale, l'incidence des lésions de la substance blanche a plutôt tendance à stagner. Or, ces lésions sont responsables d'une morbidité importante (10).

Parmi les lésions de la substance blanche, la leucomalacie périventriculaire (LMPV) est la plus crainte. Il existe 3 formes de LMPV qui peuvent s'associer :

- la LMPV kystique, forme grave marquée par des lésions de nécrose focale évoluant vers des kystes multiples.
- La LMPV non kystique, plus fréquente, constituée de lésions de nécrose focale microscopiques évoluant vers des cicatrices microgliales (tissu cérébral non fonctionnel).
- L'*astrogliose diffuse*, sans lésion de nécrose focale, qui est une forme de meilleur pronostic.

La pathogénèse de ces lésions associe des phénomènes d'ischémie, d'inflammation et d'excitotoxicité (fig.7).



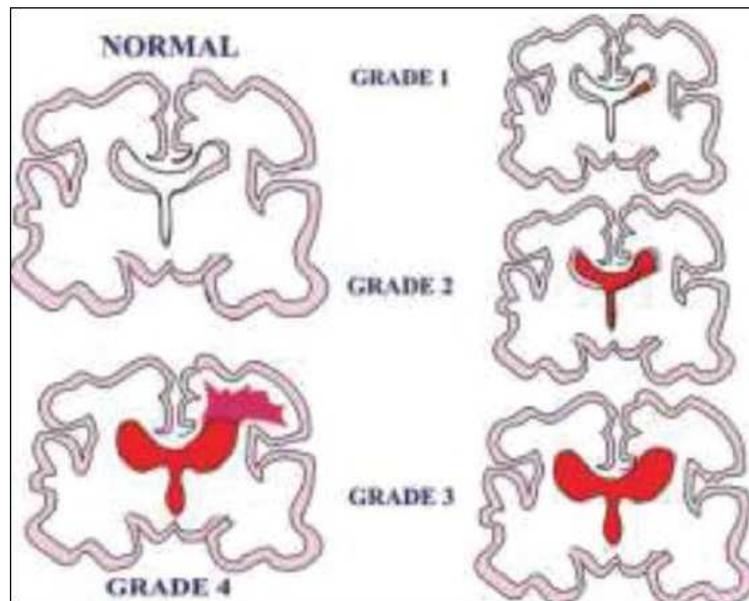
**Figure 7:** Physiopathologie des lésions de la substance blanche. Ces mécanismes amènent à la mort des précurseurs des oligodendrocytes, qui assurent la protection et l'optimisation neuronale par leur myélinisation.

Les études fondamentales ont permis de mieux comprendre la physiopathologie des lésions cérébrales chez le grand prématuré (15), et de proposer des agents potentiellement neuroprotecteurs (MgSO<sub>4</sub>, indométacine, hormone thyroïdienne, anti leucotriènes...(16)).

## D. Les hémorragies péri et intra-ventriculaires

Il s'agit d'une des complications les plus graves. Elle concerne surtout le prématuré de moins de 32 SA. Elle survient entre 24 et 48h de vie. Sa gravité vient du fait qu'elles concernent la zone germinative sous épendymaire, qui contient les précurseurs neuronaux. Du fait de l'immaturité vasculaire, le cerveau du prématuré est sensible aux variations brutales de débit (hypoxémie, hypotension, hypercapnie, acidose) qui peuvent entraîner une rupture vasculaire et une hémorragie qui diffuse dans les cavités ventriculaires. La dilatation ventriculaire provoque une stase veineuse dans la substance blanche péri-ventriculaire, pouvant aller jusqu'à l'infarctissement hémorragique. Une réaction inflammatoire secondaire viendra aggraver le tableau.

Ces hémorragies péri et intra-ventriculaires (surtout de stade 3 et 4. Fig.8) peuvent entraîner une hydrocéphalie et une LMPV. Parmi les 5 à 10% de nouveaux nés prématurés présentant une HIV de stade 3 ou 4, 50 à 75% développeront une PC.



**Figure 8** : classification des hémorragies péri et intra-ventriculaires selon Papile :

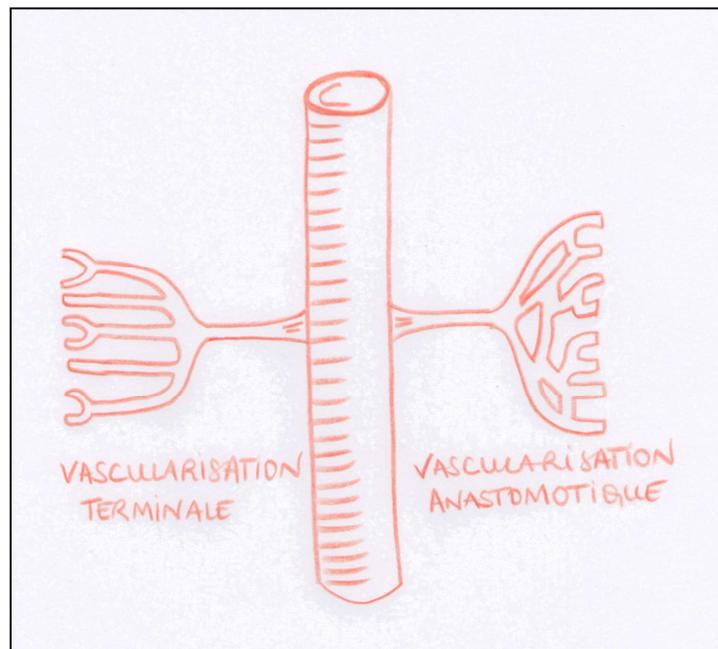
- Grade 1 : l'hémorragie est localisée à la matrice germinative (périvericulaire) ;
- Grade 2 : l'hémorragie fait effraction dans le ventricule, mais sans dilatation ventriculaire ;
- Grade 3 : l'HIV est suffisamment importante pour entraîner une dilatation ventriculaire ;
- Grade 4 : l'HIV s'accompagne d'un infarctissement hémorragique péri-ventriculaire.

### III. Physiopathologie des lésions cérébrales chez le prématuré

#### A. Pourquoi le cerveau du prématuré est-il sensible à l'ischémie ?

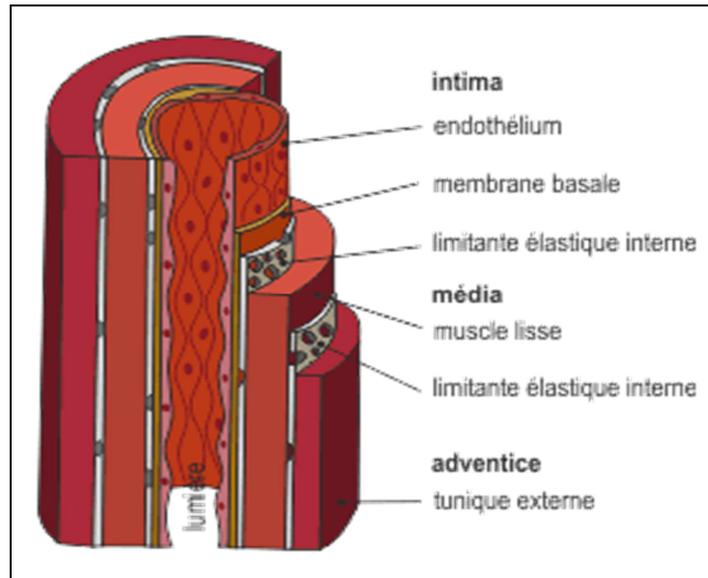
La vascularisation cérébrale du prématuré est particulièrement fragile.

D'un point de vue *anatomique*, cette vascularisation est terminale (fig.9) et le débit sanguin est faible dans les zones les plus distales. Plus le prématuré est immature, plus ce phénomène est important puisque le nombre de vaisseaux et d'anastomoses va augmenter progressivement après 25 SA.



**Figure 9 :** les territoires vascularisés de manière terminale résistent moins bien aux variations hémodynamiques et aux phénomènes ischémiques que les territoires vascularisés de manière anastomotique pour lesquels des suppléances existent.

D'un point de vue *fonctionnel*, la régulation du débit sanguin cérébral est mauvaise puisque la partie musculaire de la paroi artérielle ne s'est pas encore développée (fig.10). De plus, ces enfants ont souvent un support ventilatoire pouvant parfois entraîner une hypocapnie, qui a un effet vasoconstricteur puissant.



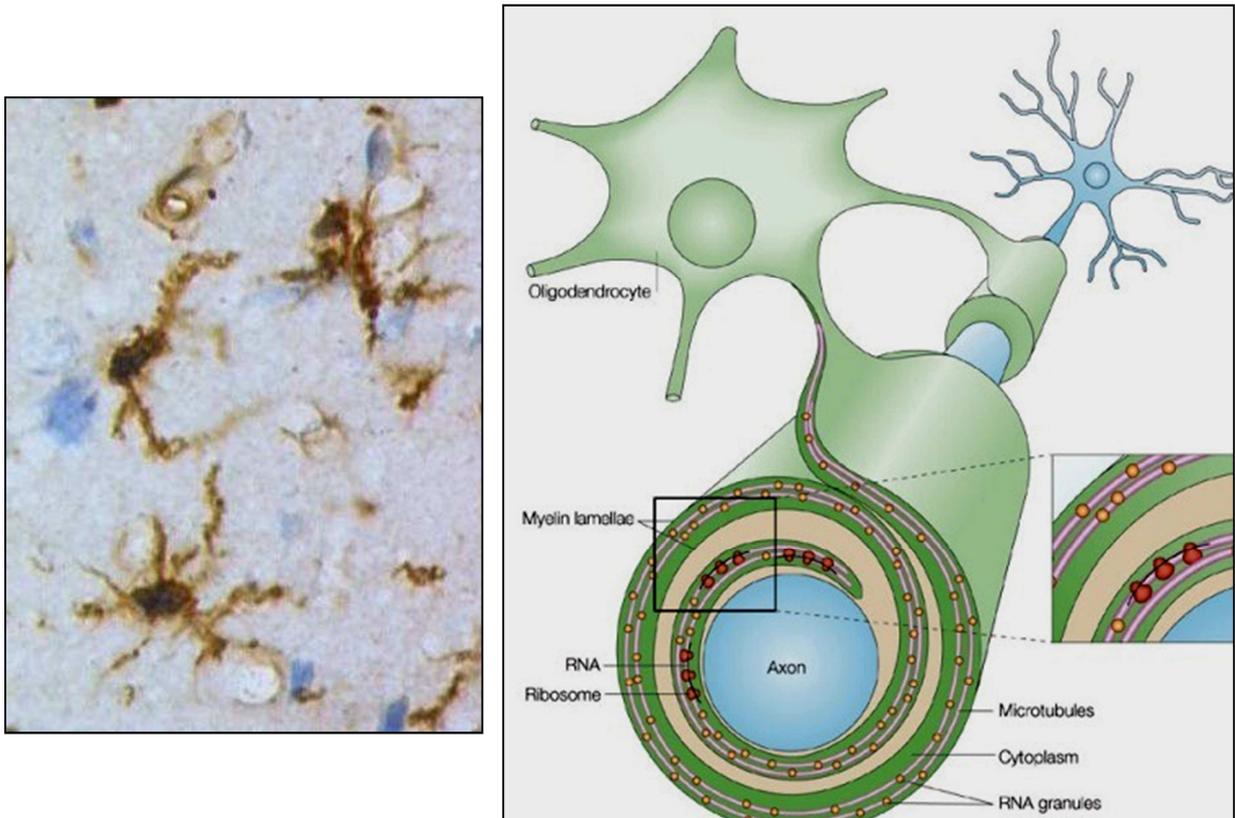
**Figure 10** : Rappel de l'anatomie vasculaire mature.  
La média est constituée d'une tunique musculaire lisse intervenant dans la régulation du débit sanguin.

Sur ces fragilités constitutionnelles vont s'ajouter de fréquentes variations hémodynamiques qui vont faire le lit de l'ischémie, mais aussi d'hémorragies de la zone germinative sous épendymaire, vascularisée par des vaisseaux immatures et fragiles. L'infarcissement veineux d'origine ischémique ou hémorragique vient aggraver le tableau.

## B. Quel est le rôle de l'inflammation ?

Les phénomènes inflammatoires peuvent être induits par l'ischémie ou par l'infection, locale ou systémique. La cascade de l'inflammation activée de manière systémique (suite à une infection maternofoetale ou néonatale par exemple) ou locale (par la microglie en réaction à une ischémie cérébrale par exemple) va aboutir à la libération de cytokines pro-inflammatoires, de radicaux libres, de TNF alpha... Or ces médiateurs sont toxiques pour les préoligodendrocytes, précurseurs des oligodendrocytes (fig.11). La période de présence des préoligodendrocytes (22 à 32 SA) est donc d'une particulière sensibilité aux phénomènes inflammatoires. A l'inverse, après 32 SA, les lésions de la substance blanche deviennent moins fréquentes.

Cette toxicité des molécules pro-inflammatoires est aggravée par l'immaturité des fonctions anti-oxydantes. En effet, les enzymes ayant un effet anti-oxydant (superoxydismutase, catalase et glutathion peroxydase) ne fonctionnent pas encore de manière optimale.



**Figure 11** : Les acteurs :

- Les cellules microgliales (à gauche) jouent le rôle de macrophages spécifiques du système nerveux central (SNC). A ce titre, elles sont capables de phagocytose et de synthèse de cytokines pro inflammatoires. Image Grzegorz Wicher.
- Les oligodendrocytes (à droite) : jouent un rôle de myélinisation dans le SNC (17).

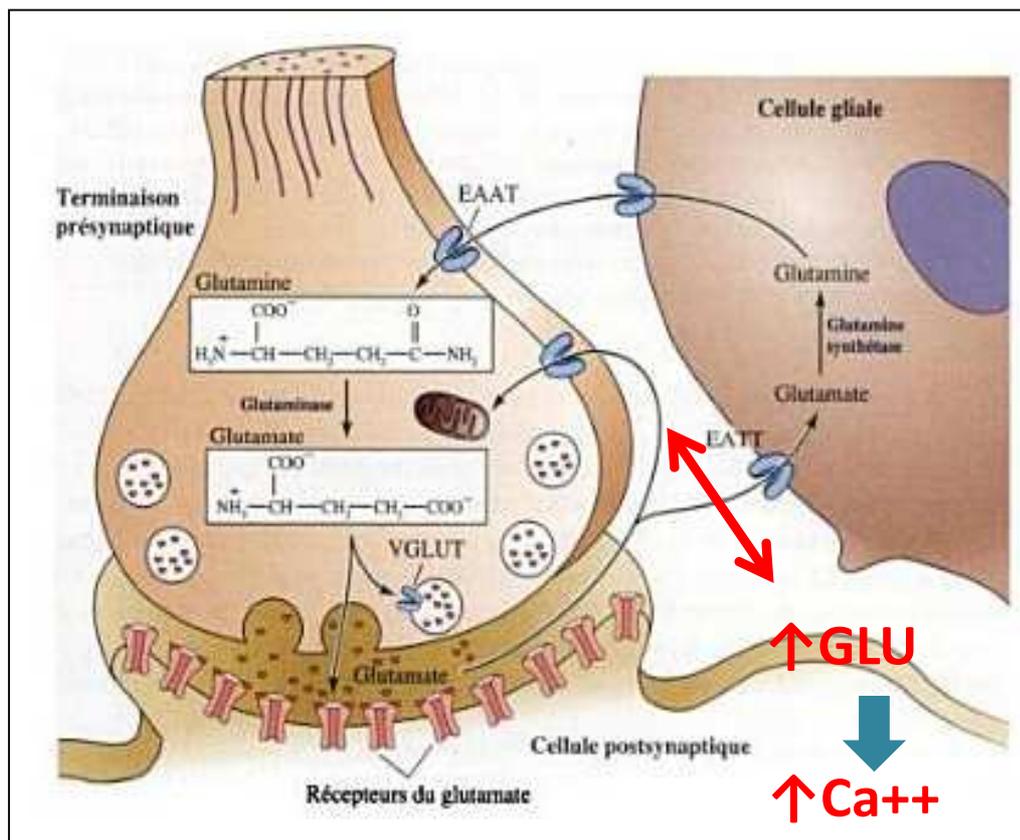
### C. Qu'est-ce que l'excitotoxicité ?

On appelle excitotoxicité la capacité qu'ont le glutamate et les composés apparentés de *détruire les neurones par une transmission synaptique excitatrice de longue durée* (18). Ce phénomène a été découvert en 1957 par Lucas et Newhouse. C'est un mécanisme de neurotoxicité important, intervenant dans les lésions cérébrales secondaires entre autres aux accidents vasculaires cérébraux, aux traumatismes crâniens, aux états de mal épileptiques, aux maladies neurodégénératives.

Le glutamate est le neurotransmetteur exciteur le plus répandu dans le SNC. Sa liaison avec le récepteur post synaptique entraîne l'entrée de Calcium ( $Ca^{++}$ ) dans la cellule, la dépolarisation et donc la transmission du message nerveux. Il interagit avec des récepteurs de type NMDA (N methyl D aspartate) ou AMPA (Alpha

amino 3 hydroxy 5 méthylisazole 4 propionic acid). En cas d'ischémie, le glutamate extra cellulaire n'est pas recapté pour être métabolisé par les cellules gliales et les neurones, mais s'accumule dans la fente synaptique. Il y a surstimulation des récepteurs post synaptiques NMDA et AMPA, et entrée massive de calcium dans la cellule, ce qui entraîne sa destruction (fig. 12). En effet, l'augmentation du  $\text{Ca}^{++}$  intra cellulaire :

- Active des enzymes à l'origine de la libération de radicaux libres, et des phospholipases A et C qui lèsent la membrane cellulaire ;
- Provoque des altérations mitochondriales ;
- Et favorise la surexpression de facteurs de transcription de gènes pro-apoptotiques et la répression des facteurs anti-apoptotiques, médiées par le glutamate ou le calcium.



**Figure 12** : le phénomène d'excitotoxicité est dû à l'accumulation de glutamate dans la fente synaptique, celui-ci n'étant plus correctement métabolisé par les cellules gliales en cas d'ischémie. Les récepteurs post synaptiques sont surstimulés par ce glutamate en excès, ce qui aboutit à une entrée massive dans la cellule post synaptique.

## IV. La prévention des complications neurologiques de la prématurité

Elle passe bien sûr par un suivi des grossesses adapté à leur risque, par une prévention et une bonne prise en charge de la menace d'accouchement prématuré, de la rupture prématurée des membranes, du grand prématuré... Mais il existe également des mesures plus spécifiquement dédiées à la prévention des complications neurologiques de la prématurité.

### A. Les corticoïdes anténataux

L'utilisation de corticoïdes anténataux en cas de risque de naissance prématurée s'est progressivement imposée comme un standard depuis de nombreuses années. La « *cure de Célestène* » est un réflexe pour toute patiente hospitalisée pour menace d'accouchement prématuré. Pourtant, après les premiers travaux sur la brebis de Liggins en 1969, et les premières études ayant montré une efficacité significative en 1972, l'acceptation de la corticothérapie prénatale n'a pas été immédiate. Entre les craintes d'effets secondaires maternels et fœtaux (parfois à juste titre devant des administrations répétées et excessives) et la minimisation de ses effets protecteurs, les gynécologues obstétriciens se sont montrés très prudents et ont demandé une *evidence based medicine* solide avant de l'inclure à leur pratique (19). Les obstétriciens ont appris à gérer les difficultés apportées par les corticoïdes, en hospitalisant les mères diabétiques pour adjoindre une insulinothérapie ou en adaptant l'interprétation du rythme cardiaque fœtal, par exemple.

La corticothérapie anténatale, réalisée selon le schéma d'une injection intramusculaire de 12mg de Célestène Chronodose, à renouveler à 24h, a montré son efficacité de manière significative (20):

- Diminution de la mortalité néonatale (RR 0.69 ; IC95% 0.58-0.81)
- Diminution des détresses respiratoires (RR 0.66 ; IC95% 0.59-0.73)
- Diminution des hémorragies cérébrales (RR 0.54 ; IC95% 0.43-0.69)
- Diminution des entérocolites ulcéro-nécrosantes (RR 0.46 ; IC95% 0.29-0.74)
- Diminution de la nécessité d'un support ventilatoire et des transferts en soins intensifs néonataux (RR 0.80 ; IC95% 0.65-0.99).

La tolérance de ce traitement est excellente et les effets secondaires rares et/ou bénins. Son utilisation en est donc facilitée.

Au niveau pulmonaire, son efficacité repose sur une stimulation de la production

du surfactant endogène, sur une régulation de la maturation du tissu conjonctif et une stimulation de la synthèse d'élastine, et sur une augmentation de l'activité du système enzymatique antioxydant.

L'effet protecteur cérébral reposerait sur une accélération de la maturation des vaisseaux de la zone germinative cérébrale, une amélioration des constantes gazométriques et une stabilisation de la pression artérielle. L'effet direct anti-inflammatoire a certainement son rôle également, puisque l'on connaît l'impact des protéines pro-inflammatoires sur le cerveau immature.

Mais si l'utilisation des corticoïdes et du surfactant ont amélioré la survie, la prévalence des séquelles neurologiques consécutives à la prématurité stagne.

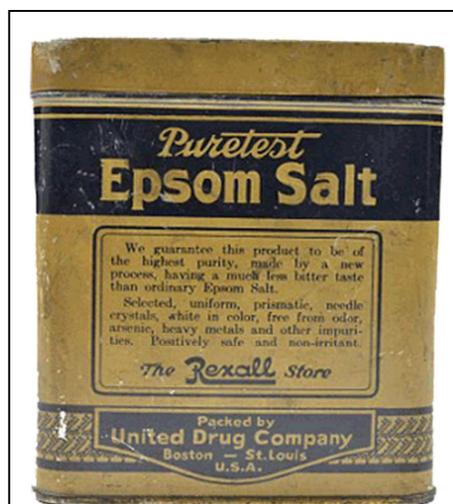
## B. Le Sulfate de Magnésium

Le magnésium est le 2<sup>e</sup> cation intra cellulaire de l'organisme après le potassium (21). Il est moins présent dans le compartiment extra cellulaire : la magnésémie normale varie entre 0.7 à 1 mmol/L. Il est impliqué dans de nombreuses réactions cellulaires :

- Stabilisateur de membrane et régulateur d'échanges transmembranaires
- Glycolyse
- Phosphorylation oxydative
- Synthèse des protéines, d'ADN et d'ARN...

### 1. L'utilisation du sulfate de magnésium en thérapeutique (22)

Son utilisation n'est pas récente. Depuis des siècles, le « sel d'Epsom » est utilisé comme laxatif, traitement contre les problèmes de peau et décontractant musculaire (fig.13).



**Figure 13** : Le sel produit dans la ville anglaise d'Epsom, ou heptahydrate de sulfate de magnésium, était utilisé pour ses propriétés laxatives.

De nos jours, ses indications ont bien changé. Ses propriétés pharmacodynamiques découlent de 2 modes d'action principaux : c'est un antagoniste du Calcium et un inhibiteur des récepteurs NMDA. De ce fait, il diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuro-musculaire.

Ses indications dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché sont : le traitement des torsades de pointe, le traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie, l'apport en magnésium lors de la rééquilibration hydroélectrolytique et de la nutrition parentérale, et le traitement curatif et préventif de la crise d'éclampsie.

Son élimination est rénale. De ce fait, le sulfate de magnésium est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère. L'insuffisance rénale légère et modérée nécessite une adaptation posologique, et une surveillance plus rapprochée. Son utilisation est sujette à réserves en cas de myasthénie ou myopathie, cardiopathie ou insuffisance respiratoire.

Les effets indésirables principaux sont une vasodilatation avec sensation de chaleur, flush, céphalées, une douleur au point d'injection. En cas de surdosage peuvent apparaître des signes d'hypermagnésémie : hypotension artérielle, diminution/abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT - pour une magnésémie supérieure à 3 mmol/L), une somnolence, des apnées (pour une magnésémie supérieure à 5 mmol/L), une paralysie musculaire, des troubles du rythme cardiaque avec au maximum arrêt cardiaque (pour une magnésémie supérieure à 7.5 mmol/L). Le surdosage en magnésium est donc potentiellement létal.

L'antidote du MgSO<sub>4</sub> est le gluconate de calcium.

## 2. Pharmacodynamique du sulfate de magnésium

Il est antagoniste du calcium et inhibiteur des récepteurs NMDA (au glutamate), ce qui lui donne pour effet (23) :

- Au niveau cardiovasculaire : il est vasodilatateur et inotrope négatif. Ces deux facteurs s'équilibrent, le débit cardiaque est conservé en l'absence de cardiopathie.
- Au niveau cérébral, il est dépresseur du système nerveux central (l'hypermagnésémie menant au coma), et anticonvulsivant par effet relaxant vasculaire conjugué à un effet sur la barrière hémato-encéphalique limitant l'œdème cérébral. Il inhibe également l'excitotoxicité.

- Au niveau de la plaque motrice du système nerveux périphérique : il diminue la transmission neuromusculaire par diminution de la libération d'acétylcholine et par diminution de la sensibilité des récepteurs musculaires post synaptiques à l'acétylcholine. Il induit donc une faiblesse musculaire à forte concentration.
- L'effet anti NMDA a aussi une action anti-nociceptive, aussi bien sur la douleur aiguë que sur la douleur chronique.

Si bien qu'il est utilisé en gynécologie-obstétrique :

- Dans la prévention et le traitement des convulsions éclamptiques ;
- Comme un adjuvant analgésique ;
- Dans certains pays comme anti hypertenseur ou tocolytique (mais sans effet prouvé) ;
- Et dorénavant dans la protection du cerveau fœtal afin de prévenir la paralysie cérébrale.

### **3. L'effet neuroprotecteur du sulfate de magnésium**

La 1<sup>ère</sup> publication évoquant un effet neuroprotecteur du sulfate de magnésium remonte à 1992. Kuban et al., dans leur essai étudiant les facteurs de risque d'hémorragie cérébrale chez le prématuré, ont montré que les enfants nés dans un contexte de prééclampsie ou dont la mère avait reçu du MgSO<sub>4</sub> étaient moins touchés que les autres (24). Puis, Nelson et al., dans une étude rétrospective, ont montré que les enfants présentant une PC avaient moins souvent reçu du MgSO<sub>4</sub> que les enfants d'un groupe contrôle indemne de PC (25). Depuis, des études expérimentales animales ont permis de mieux comprendre cet effet.

Son mécanisme d'action neuroprotecteur fait intervenir plusieurs voies (26) :

- 1) Effet anti inflammatoire : l'ion magnésium a un rôle régulateur dans de nombreuses chaînes métaboliques (phosphorylation, synthèse de protéines...). Il est capable de diminuer la production de NFκB, et donc la cascade cytokinique aboutissant à la synthèse de TNFα et de radicaux libres.
- 2) Prévention de l'excitotoxicité : par son effet stabilisant de membrane, en bloquant les récepteurs au glutamate (anti-NMDA) et par son effet anti-calcique, il prévient la surstimulation de la cellule post synaptique.
- 3) Augmentation du flux sanguin cérébral : par une diminution de la vasoconstriction artérielle (effet anticalcique).

#### 4. Ce que nous dit la littérature

##### a) Les essais contrôlés randomisés

Cinq essais cliniques randomisés ont évalué l'administration de MgSO<sub>4</sub> à des fins de neuroprotection fœtale (fig.14).

##### i. L'essai MAGPIE (27) :

Cette étude anglaise publiée en 2002 n'avait pas pour objectif principal d'évaluer l'effet neuroprotecteur du MgSO<sub>4</sub> mais de montrer que le MgSO<sub>4</sub> donné aux patientes pré-éclampsiques permettait de diminuer le risque d'éclampsie. Toutefois, des données néonatales étaient aussi étudiées.

Il s'agissait d'une étude randomisée, contre placebo, en double aveugle, et multicentrique, qui a inclus des femmes enceintes ou ayant accouché il y a moins de 24h, présentant une prééclampsie, et chez lesquelles il n'y avait pas d'indication d'emblée à un traitement par MgSO<sub>4</sub>. Sur les 10141 femmes incluses, 5071 ont reçu du MgSO<sub>4</sub>. Le MgSO<sub>4</sub> a permis de diminuer le risque d'éclampsie (nombre de sujet à traiter = 91).

L'intérêt principal de ce travail a été de montrer la bonne tolérance maternelle et fœtale du MgSO<sub>4</sub>. En effet, si 25% des patientes ont présenté des effets secondaires bénins (flush, céphalées...), aucun accident grave n'a été relevé alors que 30% des patientes recevaient également des inhibiteurs calciques, et que la majorité des centres participants étaient situés dans des pays en voie de développement.

##### ii. L'essai MAGNET (28) :

Cette étude américaine est la première étude randomisée publiée ayant pour objectif d'évaluer l'effet neuroprotecteur fœtal du MgSO<sub>4</sub>. Les critères de jugement étaient la diminution des marqueurs néonataux de lésions cérébrales (hémorragies intra ventriculaires, leucomalacie périventriculaire), la diminution de la prévalence de la paralysie cérébrale, et la diminution de la mortalité périnatale.

Étaient concernées des patientes en travail prématuré entre 24 et 34 SA, avec ou sans rupture prématurée des membranes, sans argument clinique pour une infection materno-foetale ou une prééclampsie. Selon l'avancée de la dilatation, les patientes étaient réparties en un bras « MgSO<sub>4</sub> à visée tocolytique » et un bras « MgSO<sub>4</sub> à visée de neuroprotection », puis randomisées en un groupe MgSO<sub>4</sub> et un groupe placebo pour chaque bras. Dans le bras neuroprotection, 30 fœtus ont été exposés au MgSO<sub>4</sub>. Cette étude a montré un effet défavorable dose-dépendant (plus de

décès néonataux) chez des patientes ayant reçu des doses très importantes de MgSO<sub>4</sub>. En effet, les enfants ayant présenté une évolution défavorable avaient reçu une dose in utero médiane de 32g de MgSO<sub>4</sub>, et jusqu'à 518g. Par ailleurs, le MgSO<sub>4</sub> ne prolongeait pas la grossesse.

Cette étude a donc permis de mieux définir les modalités d'administration du MgSO<sub>4</sub>.

*iii. L'essai ACTOMgSO<sub>4</sub> (29) :*

Publiée en 2003, cette étude australienne est la première étude randomisée contre placebo de grande ampleur traitant uniquement de l'utilisation du MgSO<sub>4</sub> en tant que neuroprotecteur. Des femmes dont l'accouchement était programmé ou attendu dans les 24h et avant 30 SA étaient concernées.

Mille soixante-deux femmes (1255 fœtus) ont été incluses, dont 633 ont reçu du MgSO<sub>4</sub>. Les enfants étaient suivis pendant 2 ans. Cette étude n'a pas montré de diminution significative des PC et de la mortalité périnatale (19.8 vs 24% ; OR 0.83 [0.66-1.03]). La dysfonction motrice importante était en revanche diminuée de manière significative (3.4 vs 6.6% ; OR 0.51 [0.29-0.91]). Les effets secondaires mineurs étaient très fréquents (89% vs 38%), et 15% avaient conduit à un arrêt prématuré du traitement. Toutefois, aucun effet secondaire grave n'a été observé. Cette étude, qui manquait de puissance mais dont les résultats étaient prometteurs, a encouragé la tenue d'autres essais.

*iv. L'essai PREMAG (30) :*

Il s'agit d'une étude à l'initiative de l'équipe de Rouen, randomisée, en simple aveugle, menée en France, dans 18 maternités de niveau 3. Cinq cent soixante-quatre femmes enceintes pour lesquelles un accouchement avant 33 SA était programmé ou attendu dans les 24h ont été incluses. Pour la 1<sup>ère</sup> fois, les patientes présentant une pathologie vasculaire (prééclampsie, retard de croissance intra utérin, toute anomalie du bilan vasculo rénal, hématome rétroplacentaire) étaient exclues. En effet, la prévalence des séquelles neurologiques est plus faible dans cette population que chez les patientes accouchant prématurément dans un autre contexte, chorioamniotite par exemple.

La diminution des décès néonataux dans le groupe « MgSO<sub>4</sub> » (9.4 vs 10.4%) et de la survenue de lésions sévères de la substance blanche (10 vs 11.7%) était à nouveau non significative. La tolérance était encore une fois bonne. Dans une

seconde publication (31), le suivi à 2 ans des enfants a montré une diminution quasi significative des retards moteurs (17.6 vs 21.8% ; OR 0.65 [0.41-1.02]). Enfin, un critère combiné associant les décès, les retards moteurs et les retards cognitifs, était diminué de manière significative (34.9 vs 40.5% ; OR 0.68 [0.47-0.99]).

Cette étude a fait l'objet de certaines critiques. En effet, les inclusions s'arrêtèrent avant que le nombre de sujets nécessaires calculé n'ait été atteint. De plus, les groupes n'étaient pas tout à fait comparables, en particulier sur le taux de patientes présentant une rupture prématurée des membranes qui était plus important dans le groupe MgSO<sub>4</sub>. Cette étude a toutefois permis d'envisager l'hypothèse de la moindre efficacité du MgSO<sub>4</sub> en cas d'infection materno-fœtale.

v. *L'essai BEAM (32) :*

Cette étude américaine multicentrique et en double aveugle a été publiée en 2008. Etaient incluses les patientes enceintes entre 24 et 31 SA, à haut risque d'accoucher prématurément du fait d'une rupture prématurée des membranes après 22 SA, d'un travail avancé (4 à 8 cm) à membranes intactes ou d'un accouchement provoqué prévu dans les 2 à 24h. Les patientes présentant une prééclampsie étaient exclues, car, selon les habitudes en vigueur aux USA, elles recevaient de manière assez systématique du MgSO<sub>4</sub>. Les doses reçues étaient un peu supérieures à celles utilisées dans les essais précédents (bolus de 6g puis dose d'entretien de 2g/h). Deux mille deux cent quarante et une femmes ont été incluses, dont 1096 ont reçu du MgSO<sub>4</sub> (dose médiane 31.5g). La mortalité néonatale était comparable dans les 2 groupes (9.5 vs 8.5%, RR 1,12, IC95% [0,85-1,47]), mais le risque de PC modérée à sévère était diminué de façon significative dans le sous-groupe d'enfants nés avant 28SA (2.7 vs 6% ; OR 0.45 [0.23-0.87]).

Essai	Objectif	Méthodologie	Critères d'inclusion	Protocole	Nombre de patientes	Résultats	Remarques
<b>MagnNET</b> UK 2002	Évaluer la prévention des HIV, LMPV, PC et DC néonataux par le MgSO <sub>4</sub> .	Randomisée, contre placebo, en double aveugle et monocentrique. Selon l'avancée de la dilatation, inclusion dans le bras tocolyse (vs autre tocolytique) ou neuroprotection (vs NaCl).	Travail spontané avant 34 SA. Singleton ou gémellaire. Prééclampsies exclues.	Tocolyse: 4g MgSO <sub>4</sub> puis 2 ou 3 g/h Neuroprotection : 4g MgSO <sub>4</sub> en bolus.	149 femmes. Bras neuroprotection : 30 enfants exposés au MgSO <sub>4</sub> 29 dans le groupe contrôlé.	- ↑ dose dépendante des EI dans le groupe MgSO <sub>4</sub> . - + de DC pédiatriques dans le groupe MgSO <sub>4</sub> .	- Arrêt de l'étude du fait des DC pédiatriques. - Taux DC particulièrement faible dans les groupes non MgSO <sub>4</sub> (1,4 vs 11%).
<b>Magpie</b> UK 2002	Évaluer la prévention de l'éclampsie en cas de PE par le MgSO <sub>4</sub> .	Randomisée, contre placebo, en double aveugle et multicentrique.	PE avant la naissance ou dans les 24h après. Singleton ou multiple.	4g MgSO <sub>4</sub> sur 10-15 min puis 1g/h pendant 24h.	10141 femmes : 5071 groupe MgSO <sub>4</sub> 5070 groupe placebo.	- ↓ de l'EI (0,8 vs 1,9%, OR 0,42 IC 0,29-0,60). - 25% (vs 5%) EI bénins, 0 accident grave.	- Nombreux pays en développement. - 30% des patientes traitées par inhibiteur calcique.
<b>ActoMgSO4</b> Australie 2003	Évaluer l'effet neuroprotecteur du MgSO <sub>4</sub> .	Randomisée, contre placebo, en double aveugle, multicentrique.	Accouchement avant 30 SA attendu ou programmé dans les 24h. Singleton ou multiple.	4g MgSO <sub>4</sub> sur 20min puis 1g/h pendant 24h ou +.	1062 femmes : 633 enfants groupe MgSO <sub>4</sub> 629 enfants groupe placebo.	- JNS de la PC et de la mortalité. - 89% d'EI mineurs vs 38%. - 0 EI majeur	Seul résultat significatif = ↓ dysfonction motrice importante.
<b>PREMAG</b> France 2006	Évaluer l'effet neuroprotecteur du MgSO <sub>4</sub> .	Randomisée, contre placebo, simple aveugle, multicentrique.	Naissance avant 33 SA attendue dans les 24h. Singleton ou multiples. Patientes vasculaires exclues.	4g MgSO <sub>4</sub> sur 30min.	564 femmes : 354 enfants groupe MgSO <sub>4</sub> 341 enfants groupe placebo.	- ↓ NS DC néonataux et lésions sévères de la SB. - 14% d'EI mineurs - 1 DC maternel dans le groupe placebo (accrета).	- + de RPM dans le groupe MgSO <sub>4</sub> . - Arrêt du recrutement avant le nombre de sujets nécessaires. - Suivi à 2 ans : ↓ retards cognitifs quasi significatif.
<b>BEAM</b> USA 2008	Évaluer la prévention de la PC par le MgSO <sub>4</sub> .	Randomisée, contre placebo, en double aveugle, multicentrique.	Naissance avant 31 SA attendue ou imminente. Singleton ou gémellaire. Patientes vasculaires exclues.	6g MgSO <sub>4</sub> sur 20-30min puis 2 g/h. Réévaluation à 12h.	2241 femmes : 1133 enfants groupe MgSO <sub>4</sub> 1203 enfants groupe placebo.	- NS pour DC et PC sévère. - ↓ PC chez les moins de 28SA. - pas d'EI grave.	- Critère de jugement principal NS.

**Figure 14** : les 5 études randomisées ayant étudié l'effet neuroprotecteur du MgSO<sub>4</sub>

DC : décès ; E : éclampsie ; EI : effets indésirables ; HIV : hémorragie intra-ventriculaire ; LMPV : leucomalacie péri-ventriculaire ; NS : non significatif ; PC : paralysie cérébrale ; PE : prééclampsie ; RPM : rupture prématurée des membranes ; SB : substance blanche

### b) Les méta-analyses :

#### i. La méta-analyse de Costantine en 2009 (33):

Les 5 études détaillées ci-dessus ont été réunies (uniquement le bras neuroprotection pour l'étude Magnet). Au total, 5235 fœtus ont été inclus. La méta-analyse a pu montrer que chez les enfants de moins de 34 SA, le risque global de PC (toute sévérité confondue) et le risque de PC modérée à sévère étaient significativement diminués (fig.15). Cet effet était plus important pour un terme inférieur à 30 SA (OR 0.69 [0.52-0.92 et OR 0.54 [0.36-0.8]). Enfin, dans l'analyse ne regroupant que les études initialement destinées à évaluer l'effet neuroprotecteur, le critère de jugement principal regroupant le décès néonatal et la PC est significatif (OR 0.86 [0.75-0.99]). Ce critère de jugement composite était d'autant plus important à étudier que le décès et la survenue d'une PC sont des critères compétitifs entre eux.

Au total, le nombre de sujets à traiter pour éviter une PC était de 56 avant 34 SA, et de 46 avant 30 SA. En comparaison, il faut traiter 109 femmes prééclampsiques modérées et 63 prééclampsiques sévères pour éviter une éclampsie (27).

Etude	Groupe MgSO4 PC ou décès	Groupe contrôle PC ou décès	Poids dans la méta-analyse	RR (IC 95%)
BEAM	37/762	69/822	61%	0,58 (0,39-0,85)
ActoMgSO4	36/620	42/621	38%	0,86 (0,56-1,32)
Magpie	1/140	1/142	1%	1,01 (0,06-16,06)
Méta-analyse	74/1522	112/1585	100%	0,69 (0,52-0,92)

Etude	Groupe MgSO4 PC modérée à sévère	Groupe contrôle PC modérée à sévère	Poids dans la méta-analyse	RR (IC 95%)
BEAM	17/762	34/822	49%	0,54 (0,3-0,96)
ActoMgSO4	18/616	34/620	51%	0,53 (0,3-0,93)
Méta-analyse	35/1378	68/1442	100%	0,54 (0,36-0,8)

**Figure 14** : Résultats principaux de la méta-analyse de Costantine. Effet du MgSO4 en cas d'accouchement avant 30 SA : diminution du critère PC ou décès, et PC modérée à sévère. Seules les études ayant étudié le MgSO4 avant 30SA sont représentées dans ces résultats.

ii. *La méta-analyse de la Cochrane (34) :*

L'intégralité des 5 études randomisées a été intégrée dans cette analyse. Le MgSO<sub>4</sub> n'avait pas d'effet sur la mortalité néonatale. En revanche le risque de PC était bien diminué de façon significative (OR 0.68 [0.54-0.87]). Le nombre de femmes à traiter pour éviter une PC était de 63 avant 32 SA et de 29 avant 28 SA. Il n'y avait pas de différence pour la survenue d'événements graves maternels, mais on observait plus d'effets secondaires bénins dans le groupe MgSO<sub>4</sub>. Les analyses en sous-groupe tenant compte de la cause de l'accouchement prématuré (retard de croissance, chorioamniotite...) n'ont pas pu être réalisées parce que cette donnée n'était pas précisée dans les études.

Des preuves solides de l'efficacité neuroprotective du MgSO<sub>4</sub> existent donc dans la littérature, et ont servi de bases à l'élaboration de recommandations internationales.

**c) Les recommandations internationales:**

i. *USA :*

Dans son *practice bulletin* de juin 2012 (35), l'American College of Obstetricians and Gynecologists recommande l'utilisation du MgSO<sub>4</sub> en cas de travail prématuré avant 32 SA. Le MgSO<sub>4</sub> est également cité dans les textes spécifiques concernant les retards de croissance, les ruptures prématurées des membranes et les grossesses multiples. L'ACOG renouvelle son avis favorable dans son *committee opinion* de septembre 2013 (36). Une check-list est mise à disposition des professionnels pour en faciliter l'utilisation (cf annexes).

ii. *Grande Bretagne :*

Le Royal College of Obstetricians and Gynaecologists exprime un avis favorable sur son utilisation dans son « *Scientific Impact Paper* » d'août 2011(37).

iii. *Australie :*

En Australie, l'utilisation du MgSO<sub>4</sub> en cas d'accouchement imminent avant 30 SA fait partie des recommandations de bonne pratique de 2010 (38).

iv. *Canada :*

La Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada recommande la neuroprotection fœtale par le MgSO<sub>4</sub> en cas d'accouchement imminent avant 32 SA

dans ses directives cliniques de mai 2011 (39).

v. *France :*

Enfin, en France les recommandations pour la pratique clinique de 2013 (40) sur le retard de croissance intra utérin du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français indiquent qu'« *Il y a une indication à recommander une prescription de sulfate de magnésium en cas d'accouchement prématuré avant 32-33 SA (grade A). Il n'y a pas d'argument pour avoir une attitude différente en cas de RCIU prématuré (grade C). Cette administration devrait être effectuée idéalement dans les heures précédant la naissance* ».

**d) *Devant cette littérature encourageante, l'utilisation du MgSO4 comme neuroprotecteur fœtal devrait être largement répandue. Et pourtant...***

Malgré les données en faveur de l'efficacité du MgSO4 dans la neuroprotection fœtale et la diffusion de son utilisation dans des pays au niveau de soins voisin de celui de la France, son usage reste faible en France. Plusieurs raisons peuvent expliquer ces réticences :

- Tout d'abord en France, l'utilisation du sulfate de magnésium dans d'autres indications est peu répandue. Contrairement aux USA qui utilisaient déjà le MgSO4 comme tocolytique ou anti hypertenseur, il nous semble être un médicament peu usité, suscitant la méfiance.
- La crainte d'effets secondaires graves, effectivement théoriquement possibles, inquiète les professionnels de santé.
- Comme corolaire, la nécessité d'une surveillance stricte pourrait compliquer l'organisation d'un service.
- Du point de vue anesthésique, le MgSO4 peut représenter une prise de risque maternelle (potentialisation de l'hypotension de l'anesthésie péridurale, précautions avec les curares...) sans bénéfice immédiatement visible chez le nouveau-né.
- La difficulté de savoir à qui et quand le prescrire est également une inquiétude, puisque le MgSO4 ne se prescrit pas à toute MAP comme une cure de corticoïdes. De plus, un certain nombre de patientes concernées recevront des inhibiteurs calciques (MAP, prééclampsie). Ces patientes peuvent-elles recevoir le traitement sans risque de potentialisation ?

Ces inquiétudes nous paraissaient légitimes, et c'est pour cette raison que la démarche d'élaboration de ce protocole a été particulière. Nous avons cherché à rassurer les professionnels concernés, et surtout à les convaincre du bénéfice de leur prescription pour l'enfant à naître.

### **e) La démarche d'élaboration du protocole**

#### *i. Revue de la littérature*

Les données de la littérature détaillées plus haut ont permis de nous rassurer sur la tolérance du MgSO<sub>4</sub> et de nous convaincre du bien-fondé de son utilisation dans le cadre de la neuroprotection fœtale.

#### *ii. Visite à la maternité de Rouen*

Un groupe pluridisciplinaire représentant les spécialités médicales concernées par cette prescription a été constitué. C'est avec une équipe composée de deux obstétriciens, un pédiatre et un anesthésiste que nous sommes allés rencontrer les pionniers français de la neuroprotection fœtale par le MgSO<sub>4</sub>.

Ils ont pu nous rassurer sur la faisabilité en toute sécurité du protocole, et sur ses modalités pratiques et techniques.

Dans leur maternité, le traitement par le MgSO<sub>4</sub> est réalisé en salle de naissance, de pré-travail, de réveil ou de césarienne pour permettre une surveillance continue. Il n'est débuté qu'en cas d'accouchement imminent, lors de l'arrêt de la tocolyse et de la pose de l'anesthésie péridurale. En cas de naissance par césarienne programmée, il est réalisé à l'entrée de la patiente en salle de césarienne.

La surveillance est réalisée par la sage-femme (y compris pour les ROT) et ne nécessite pas la pose d'une sonde vésicale.

Les surdosages sont quasiment impossibles en respectant la règle des « 5B » de l'HAS (Bon médicament, au Bon patient, à la Bonne dose, par la Bonne voie et au Bon moment) et en utilisant des astuces simples d'administration.

Les sages-femmes nous ont rassuré sur le fait que ce protocole n'avait pas désorganisé leur travail, qu'elles ne se sentaient pas en insécurité ni en surcharge de travail, qu'il était bien toléré par les patientes qui étaient peu gênées par les flushs pourtant quasiment constants.

*iii. Ecriture du protocole*

Nous avons donc élaboré un protocole à la fois proche de ce qui a été étudié dans la littérature, du protocole rouennais et de notre protocole de prévention et de traitement de l'éclampsie déjà existant. (cf annexes).

Les indications que nous avons retenues sont l'accouchement imminent, spontané ou induit, entre 24 SA et 33 SA. Nous avons retenu pour contre-indications : l'insuffisance rénale, des pathologies cardiaques, la myasthénie, les troubles hydro-électrolytiques, une association aux digitaliques, et la nécessité d'une extraction en grande urgence. Le traitement est réalisé au bloc obstétrical, après information de l'anesthésiste et de l'obstétricien de garde.

La posologie retenue a été :

- Bolus de 4.5g sur 30 minutes en IVSE, soit 3 ampoules utilisées pures
- Puis relais par 1g par heure (IVSE, 2<sup>e</sup> seringue électrique) pendant 12 heures maximum.

Ce protocole a été retenu parce qu'il était simple à préparer (pas de tiers d'ampoule, pas de dilution) et qu'il correspondait déjà à notre pratique dans la prévention et le traitement de l'éclampsie.

La surveillance de la conscience, de la fréquence cardiaque et respiratoire, de la tension artérielle, de la saturation et des ROT est faite tous les quarts d'heure pendant la 1<sup>ère</sup> heure puis 1 fois toutes les 3 heures, et est à reporter sur la feuille d'aide à la surveillance. Une conduite à tenir en cas de signes de surdosage était donnée.

*iv. Validation de notre protocole en réunion d'équipe*

Comme chaque protocole utilisé dans notre maternité, le protocole MgSO<sub>4</sub> a été discuté et validé en équipe.

*v. Formation des sages-femmes*

Les médecins avaient été formés au protocole en réunion d'équipe. Pour ce qui est des sages-femmes, un Powerpoint pédagogique sur le MgSO<sub>4</sub> a été présenté lors de leur journée plénière.

*vi. Application du protocole*

Le protocole a été appliqué officiellement à partir du 15 septembre 2014.

Malgré le fait que l'intérêt du  $MgSO_4$  est connu depuis quelques années, son utilisation ne s'est pas facilement diffusée en France. De ce fait, nous avons voulu suivre l'application de notre protocole, d'autant plus que je n'étais pas présente à Jeanne de Flandre pendant ce semestre.

Mon travail de thèse a donc consisté non seulement à l'élaboration du protocole mais aussi à évaluer sa mise en application pendant les 6 premiers mois de son instauration.

## **ÉTUDE DE MISE EN APPLICATION**

### **I. Objectif de l'étude**

Le Sulfate de Magnésium a prouvé son efficacité dans la prévention des complications neurologiques en cas de prématurité. Nous avons mis en place un protocole formalisant son utilisation dans notre maternité de niveau 3. L'objectif de cette étude était d'évaluer son application pendant les 6 premiers mois de son application.

### **II. Matériel et Méthode**

Notre protocole rédigé et validé par l'équipe a été appliqué dès le mois de septembre 2014. Pour évaluer sa mise en application, nous avons élaboré une étude observationnelle rétrospective basée sur les données contenues dans les dossiers obstétricaux.

Selon notre protocole, toute patiente dont l'accouchement était attendu ou planifié dans les 24h entre 24+0 et 33+0 SA, et ne présentant pas de contre-indication au MgSO<sub>4</sub>, devrait avoir reçu du Sulfate de Magnésium dans un but de neuroprotection fœtale.

Entre le 15 septembre 2014 et le 15 mars 2015, nous avons répertorié sur le cahier d'archivage des naissances du bloc obstétrical, tous les accouchements entre 24 SA et 33 SA. Les patientes ayant accouché dans un contexte de mort in utero en dehors du travail ou d'interruption médicale de grossesse ont été exclues de ce recueil.

Une fois les patientes « cibles » identifiées, les dossiers ont été étudiés afin d'extraire les données sociodémographiques, les antécédents généraux et obstétricaux, le déroulement de la grossesse, les conditions de l'accouchement, la réalisation éventuelle d'un protocole de neuroprotection fœtale et des données néonatales. Les paramètres étudiés avaient pour but de nous montrer si le protocole était appliqué à bon escient et de mettre en évidence les facteurs influençant sa mise en œuvre.

Le ressenti des gynécologues obstétriciens, anesthésistes et sages-femmes sur les premiers mois d'application du protocole a été recueilli par un questionnaire court, proposé de manière aléatoire aux professionnels présents au bloc obstétrical du 7 au 28 août 2015.

Ces données ont été statistiquement analysées avec le logiciel SPSS Statistics IBM version 23. En plus des données descriptives des trois populations (toute naissance vivante en dessous de 33 SA, patientes ayant reçu le MgSO<sub>4</sub>, et patientes ne l'ayant pas reçu), une analyse comparative a été réalisée entre les groupes « MgSO<sub>4</sub> » vs « pas de MgSO<sub>4</sub> ». Les comparaisons de moyennes ont été réalisées par un test de Student. Les comparaisons de fréquence ont été analysées par un test du Khi<sup>2</sup>, ou par un test de Fisher en fonction des effectifs concernés.

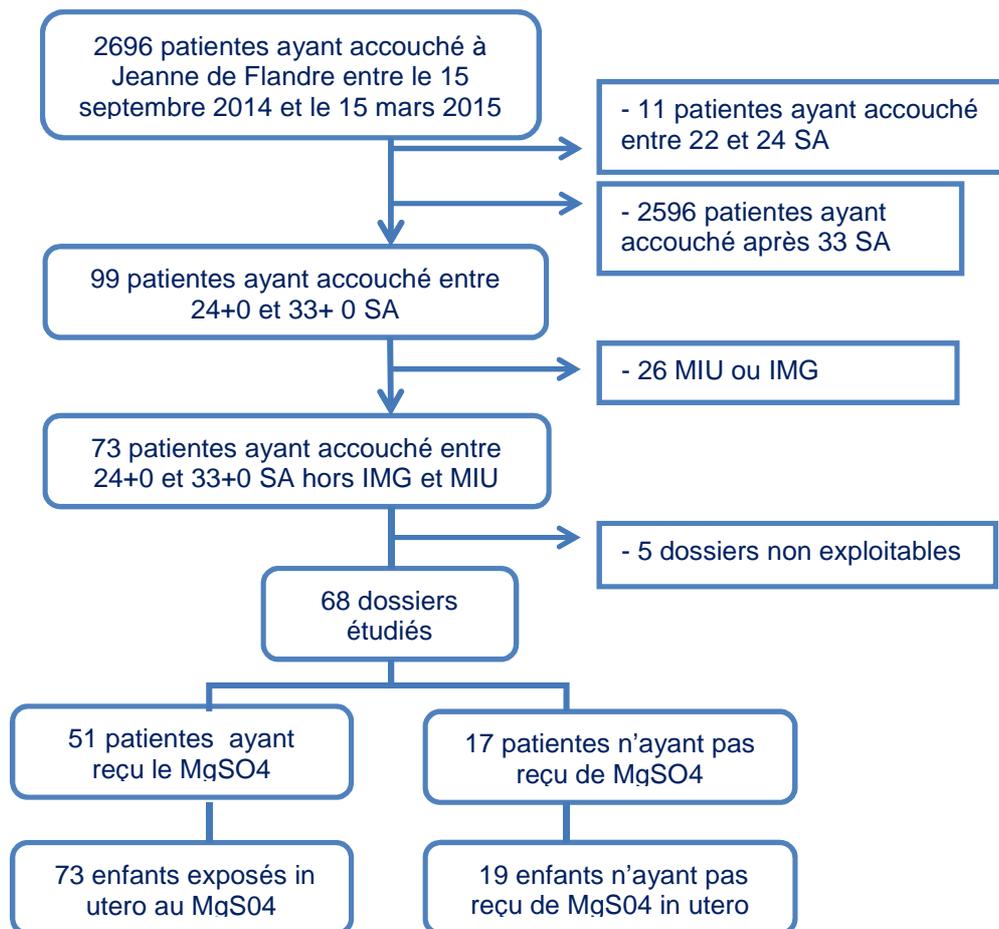
### III. Résultats

Pendant notre période d'étude, 2696 patientes ont accouché dans notre centre. Parmi celles-ci, 99 ont accouché entre 24 et 33 SA. Vingt-six patientes ont été exclues parce qu'elles avaient accouché dans un contexte de mort in utero ou d'interruption médicale de grossesse (tableau 1).

Soixante-treize patientes remplissaient les critères d'inclusion de notre étude. Il y avait 5 patientes pour lesquelles les données étaient manquantes. Les données concernant 68 patientes ont donc été recueillies, ce qui correspondait à 92 fœtus.

#### ***Caractéristiques générales des patientes (tableau 2) :***

Nos patientes étaient en moyenne âgées de 29 ans, majoritairement primi ou seconde parés (29 et 37%). Neuf d'entre elles (13%) avaient déjà accouché prématurément lors d'une précédente grossesse. Trente-quatre pour cent des grossesses étaient des grossesses multiples. Vingt-sept patientes (40%) n'étaient pas suivies dans notre centre et ont bénéficié d'un transfert in utero vers notre maternité de niveau 3. Les patientes étaient hospitalisées dans le service de pathologie maternelle et fœtale (PMF) en moyenne 5,4 jours avant leur accouchement. Dans 88% des cas, elles avaient reçu au moins une cure complète de corticoïdes.



**Tableau n°1** : diagramme de flux

Le terme moyen d'accouchement était de 28 SA et 4 jours. Vingt-six patientes (38%) ont accouché à moins de 28 SA. Dans la majorité des cas, l'accouchement prématuré était spontané (57% des patientes), dans un contexte de chorioamniotite pour 31% des patientes. Dans 43% l'accouchement était induit, le plus souvent pour ARCF, prééclampsie ou chorioamniotite. La proportion d'accouchements par césarienne et par voie basse était équilibrée.

Concernant les résultats néonataux, le poids de naissance moyen était de 1258g. Vingt-deux enfants (24%) avaient un score d'Apgar inférieur ou égal à 7 à 5 minutes de vie. Aucun enfant n'a présenté d'acidose grave, mais 9 (10%) avaient une acidose modérée, définie par un pH artériel au cordon inférieur à 7,15. Sept enfants (8%) sont décédés dans les heures ou jours suivants leur naissance. Chez les enfants ayant pu bénéficier d'une ETF, une HIV a été mise en évidence dans 17% des cas, le plus souvent de stade 1 ou 2.

Caractéristiques	Toutes les patientes n=68	Groupe MgSO4 n=51	Groupe sans MgSO4 n=17	p
Age maternel, moyenne (extrêmes)	28,9 (18-44)	28,3 (18-44)	30,5 (21-38)	0,16
BMI, moyenne (extrêmes)	25,0 (16-50,5)	25,2 (16-50,5)	25,1 (18-39)	0,96
Parité :				
Primipare	20 (29%)	14 (27%)	6 (35%)	0,54
Antécédent d'accouchement prématuré	9 (13%)	7 (14%)	2 (12%)	1
Grossesses multiples	23 (34%)	20 (39%)	3 (18%)	0,14
Terme d'accouchement, moyenne (extrêmes)	28SA+4j (24-33)	28SA+4j (24-33)	28SA+3j (24-32)	
< ou = à 28 SA	26 (38%)	20 (39%)	6 (35%)	0,77
Transfert in utéro	27 (40%)	22 (43%)	5 (29%)	0,32
Durée du séjour en PMF avant l'accouchement, moyenne (extrêmes)	5,4 (0-26)	7,0 (0-26)	4,6 (0-19)	0,48
Cures de célestène : au moins 1 cure complète effectuée	60 (88%)	45 (88%)	15 (88%)	1
Cause de la prématurité :				
spontanée :	39 (57%)	31 (61%)	8 (47%)	0,32
dont chorioamniotite	12 (31%)	10 (32%)	2 (25%)	0,72
induite :	29 (43%)	20 (39%)	9 (53%)	0,40
dont ARCF	16 (55%)	9 (45%)	7 (78%)	0,09
dont prééclampsie	6 (21%)	5 (25%)	1 (11%)	1
dont chorioamniotite	3 (10%)	3 (15%)	0 (0%)	0,57
dont autres causes fœtales	3 (10%)	2 (10%)	1 (11%)	1
dont métrorragies	1 (4%)	1 (5%)	0 (0%)	1
Modalités d'accouchement :				
voie basse	35 (51%)	28 (55%)	7 (41%)	0,32
césarienne	33 (49%)	23 (45%)	10 (59%)	0,41
en urgence	26 (79%)	17 (74%)	9 (90%)	0,15
semi programmée	7 (21%)	6 (26%)	1 (10%)	0,67
HDD supérieure à 1L	12 (18%)	10 (20%)	2 (12%)	0,72
Accouchement de nuit	23 (34%)	16 (31%)	7 (41%)	0,46
Données néonatales :	n = 92 bébés	n= 73 bébés	n= 19 bébés	
Apgar à 5 minutes < ou = à 7	22 (24%)	17 (23%)	5 (29%)	0,86
pHa <7,15	9 (10%)	8 (11%)	1 (5%)	0,68
poids de naissance, moyenne (extrêmes)	1258g (470-2290)	1265g (470-2120)	1238g (620-2290)	0,81
intubation	45 (49%)	37 (51%)	8 (42%)	0,71
décès néonatal	7 (8%)	3 (4%)	4 (21%)	0,06
HIV	17 (18%)	14 (19%)	3 (16%)	1
grade 1	6 (38%)	6 (46%)	0 (0%)	
grade 2	9 (56%)	6 (46%)	3 (100%)	
grade 3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
grade 4	1 (6%)	1 (8%)	0 (0%)	

**Tableau n°2 :** Caractéristiques des différentes populations d'étude.

ARCF : anomalies du rythme cardiaque foetal ; BMI : body mass index ; HDD : hémorragie de la délivrance ; HIV : hémorragie intra-ventriculaire ; pHa : pH artériel au cordon ; PMF : service de pathologie materno-foetale ; RCIU : retard de croissance intra utérin

**Analyse comparative des sous-groupes : « patientes ayant reçu le MgSO<sub>4</sub> » versus « patientes ne l'ayant pas reçu » :**

Aucune différence n'était mise en évidence en ce qui concerne l'âge, le BMI, la parité, ou les antécédents d'accouchement prématuré. Le terme moyen d'accouchement était également similaire dans les 2 groupes. On notait un peu plus de grossesses multiples dans le groupe ayant reçu le MgSO<sub>4</sub> (39% vs 18%), mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Chez les patientes n'ayant pas reçu de MgSO<sub>4</sub>, l'accouchement (césarienne le plus souvent et parfois voie basse) avait tendance à être plus souvent induit pour des ARCF que dans le groupe ayant reçu le MgSO<sub>4</sub> (78 vs 45% ; p=0,09). On notait également un peu plus d'accouchements de nuit dans ce groupe (41 vs 31% ; p=0,46).

Il y avait également une tendance à une issue néonatale plus favorable dans le groupe «MgSO<sub>4</sub> ». En effet, dans le groupe « pas de MgSO<sub>4</sub> », les décès périnataux y étaient plus fréquents (21% vs 4% p= 0,06).

**Analyse descriptive des patientes n'ayant pas reçu le MgSO<sub>4</sub> (tableau 3, annexe 1) :**

Dix-sept patientes (25% de nos patientes) n'avaient pas reçu de MgSO<sub>4</sub>. Les conditions de leur accouchement sont précisées au cas par cas dans le tableau en annexe. On identifie 3 causes principales à la non réalisation du protocole :

- la nécessité d'un accouchement très rapide, du fait d'ARCF sévères (6 patientes) ou d'une procidence du cordon (1 patiente), dans 41% des cas ;
- d'un accouchement spontané trop rapide n'ayant peut-être pas laissé le temps à l'équipe de réaliser le protocole (6 patientes, 35%)
- la présence d'une contre-indication au MgSO<sub>4</sub>, chez 2 patientes, soit 12% des cas.

Chez 2 patientes (12%), aucune cause évidente n'a été identifiée à la non réalisation du protocole. Il pourrait donc s'agir d'un oubli de l'équipe de garde.

Quatre enfants sont décédés : 2 enfants prématurissimes dans la demi-heure suivant leur naissance (échec de réanimation), 1 enfant présentant une malformation cardiaque le lendemain de sa chirurgie, et un enfant décédé d'une méningite à 31 jours de vie, compliquée d'une dilatation tétraventriculaire avec limitation des soins.

Causes de non réalisation du MgSO <sub>4</sub> :	N=
Nécessité d'un accouchement rapide du fait d'ARCF/procidence	7
Manque de temps du fait d'un travail rapide	6
Contre-indication au MgSO <sub>4</sub>	2
Oubli	2
Total	17

**Tableau n°3** : Causes de non réalisation du MgSO<sub>4</sub>

### **Analyse descriptive des patientes ayant reçu le MgSO<sub>4</sub> (tableau 4) :**

Lorsque le MgSO<sub>4</sub> a été réalisé, il a le plus souvent été prescrit par l'obstétricien seul (47%) ou par l'anesthésiste et l'obstétricien conjointement (47%). Il est le plus souvent administré en salle de naissance (53%) ou de césarienne (31%). En cas de naissance par voie basse, il a en moyenne été débuté à 5 cm de dilatation cervicale, lors de l'échappement à la tocolyse et la pose de la péridurale. Si en cas d'accouchement par césarienne, les modalités de réalisation du protocole sont assez constantes (un bolus unique en IVL de 4,5g), en cas d'accouchement par voie basse, le protocole est poursuivi en général jusqu'à l'accouchement. Ainsi, les patientes ont reçu une dose moyenne de 6,5 g (écart type 3,3 g), débutée en moyenne 227 minutes avant la naissance.

Les effets secondaires bénins déclarés dans les dossiers étaient très rares (3 patientes - 6%). Il s'agissait d'un flush, d'une diminution des ROT et de tremblements. Aucun cas n'a nécessité un arrêt du traitement.

Concernant les résultats néonataux, la cause des 3 décès recensés était : la décompensation d'un volumineux tératome sacro-coccygien (qui était d'ailleurs la cause de la prématurité induite), une infection materno-fœtale, et une dégradation de l'état général dans le cadre d'une prématurité spontanée à 24 SA. Concernant les survivants, 37% avaient une ETF anormale, mais il s'agissait la plupart du temps d'hyperéchogénicités simples (52%), ou d'HIV de bas grade (44%).

Patientes ayant reçu le MgSO <sub>4</sub>	n= 51
<b>Prescripteur :</b>	
. Obstétricien seul	24 (47%)
. Obstétricien + anesthésiste	24 (47%)
. Anesthésiste seul	1 (2%)
. Obstétricien + pédiatre	1 (2%)
. Non spécifié	1 (2%)
<b>Lieu de réalisation :</b>	
. Salle de naissance	27 (53%)
. Salle de césarienne	16 (31%)
. Salle de réveil	3 (6%)
. Salle de pré-travail	3 (6%)
. Non spécifié	2 (4%)
<b>Mode d'accouchement :</b>	
. Accouchement voie basse	28 (55%)
. Dilatation cervicale à l'instauration, moyenne (extrêmes)	5 (2-10)
. Césarienne en urgence	17 (33%)
. Césarienne semi programmée	6 (12%)
. Naissance de nuit (22h-8h)	16 (31%)
<b>Protocole MgSO<sub>4</sub></b>	
. Délai début MgSO <sub>4</sub> - naissance, moyenne (extrêmes)	227min (10min à 23h)
. Dose totale reçue, moyenne (extrêmes)	6,5g (2g-16,5g)
. Effets secondaires bénins	3 (6%)
. ayant nécessité un arrêt du traitement	0 (0%)
<b>Résultats néonataux :</b>	
. Apgar < ou = 7	14 (19%)
. pHa < 7,15	7 (10%)
. Décès néonatal	3 (4%)
. Cause des décès :	tératome sacrococcygien, infection materno-foetale, défaillance multi-viscérale à j6
. Intubation	37 (51%)
. ETF anormale	27 (37%)
. Dont HEPV isolées	14 (52%)
. Dont HIV 1	6 (22%)
. Dont HIV 2	6 (22%)
. Dont HIV 3	0 (0%)
. Dont HIV 4	1 (4%)

Tableau n°4 : patientes ayant reçu le MgSO<sub>4</sub>

ETF : échographie transfontanellaire ; HIV : hémorragie intra-ventriculaire ; pHa : pH artériel

**Analyse du ressenti des équipes : l'avis des gynécologues obstétriciens, des anesthésistes et des sages-femmes.**

Notre enquête menée sur quelques jours au bloc obstétrical a permis de sonder un peu moins de la moitié des professionnels concernés (44% des gynécologues obstétriciens, 46% des anesthésistes et 46% des sages femmes).

Le ressenti des professionnels était très différent selon leur spécialité. Ainsi, si 100% des sages-femmes et des gynécologues obstétriciens étaient convaincus de l'utilité neuroprotectrice du MgSO<sub>4</sub>, seulement 50% des anesthésistes l'étaient. Peu de personnes avaient au final eu accès aux présentations faites en réunion d'équipe (33% des gynécologues obstétriciens, 17% des anesthésistes). Les sages-femmes étaient les mieux formées puisque 47% d'entre elles avaient assisté à la présentation donnée lors de leur journée annuelle d'information. Si d'adhésion de l'équipe obstétricale semblait bonne, les anesthésistes semblaient moins enthousiastes puisque 67% d'entre eux ont des réticences à prescrire le MgSO<sub>4</sub>. Pour 83% d'entre eux, l'introduction du protocole leur avait imposé un changement dans leur pratique anesthésique.

	Gynécologues obstétriciens (n=12) :	Anesthésistes (n=6) :	Sages-Femmes (n=17) :
<b>Ont utilisé le protocole :</b>	10 (83%)	6 (100%)	14 (82%)
<b>Ont eu une présentation sur le MgSO<sub>4</sub> :</b>	4 (33%)	1 (17%)	8 (47%)
<b>Pensent que le MgSO<sub>4</sub> est utile au fœtus :</b>	12 (100%)	3 (50%)	17 (100%)
<b>Pensent que le protocole est sécurisant :</b>	10 (83%)	2 (33%)	12 (70%)
<b>Ont des réticences à le prescrire :</b>	0 (0%)	4 (67%)	NC
<b>Pensent que le protocole leur a fait changer leur pratique anesthésique :</b>	NC	5 (83%)	NC

**Tableau n°5** : ressenti des professionnels concernés sur le protocole instauré

## IV. Discussion

Dans le Nord-Pas de Calais, plusieurs maternités non universitaires (Calais, Arras ...) ont été précurseurs dans l'utilisation du MgSO<sub>4</sub>. On peut donc s'étonner qu'une maternité universitaire comme Jeanne de Flandre n'ait pas mis en place plus tôt ce protocole de neuroprotection fœtale. Notre maternité étant de grande taille, nous avons dû convaincre un grand nombre de professionnels et peut-être faire face à plus de réticences. Pourtant, en ayant une démarche argumentée de mise en place du protocole, nous avons pu combler notre retard, et obtenir rapidement l'adhésion de l'ensemble de l'équipe.

Ainsi, le bilan à 6 mois de la mise en place du protocole montre que soixante-quinze pourcents des patientes ont bien reçu le sulfate de magnésium selon le protocole du service. La non réalisation du protocole concernait 17 patientes. Parmi celles-ci, le réel oubli ne concerne que 2 patientes (soit 3% du total de nos patientes). Nous avons donc montré une forte adhésion de l'équipe à l'utilisation du MgSO<sub>4</sub> dans cette indication. Ce résultat est d'autant plus satisfaisant que je n'étais pas en stage à la maternité pendant la période d'étude et qu'aucun rappel à la nécessité d'une bonne application du protocole n'a été nécessaire. Il apparaît que l'ensemble des actions menées en amont de la mise en place du protocole et en particulier l'information faite non seulement auprès des médecins mais également auprès des équipes soignantes (sage-femmes et cadre sage-femmes) a permis une rapide diffusion de cette pratique.

Concernant les 15 cas de non réalisation de MgSO<sub>4</sub> non liés à un oubli, ils n'étaient certainement pas évitables. Deux patientes présentaient une contre-indication au MgSO<sub>4</sub>. Dans les 13 autres cas, le MgSO<sub>4</sub> n'a pu être administré par manque de temps (naissance spontanément rapide ou ARCF nécessitant une extraction fœtale très rapide). Les mêmes causes avaient déjà été identifiées dans la littérature (41). Même s'il est rare qu'on ne dispose pas du temps nécessaire à la réalisation du bolus, il est difficile d'ajouter la contrainte d'un protocole risquant d'être inefficace car incomplet, à une équipe déjà très occupée à gérer un accouchement imminent. Par ailleurs, la situation de la césarienne « code orange », pour laquelle la naissance doit avoir lieu dans les 30 minutes suivant la décision rend problématique l'administration complète du bolus. Il pourrait être envisagé d'administrer le bolus en 20 minutes en cas d'urgence. En effet, ce mode d'administration a montré sa bonne

tolérance dans de grandes études (27,29,32) et permettrait d'administrer le traitement à plus de patientes.

Notre enquête a montré une moindre conviction chez les anesthésistes et il semble encore important de rassurer les praticiens sur la possibilité d'administrer le bolus en même temps que la réalisation de l'anesthésie péri-médullaire et de les convaincre de la possibilité de son utilisation y compris en cas de traitement concomittant avec des inhibiteurs calciques. En effet, les craintes de survenue d'hypotension artérielle sévère ou d'OAP dans cette situation ne sont pas confirmées par les données de la littérature, en dehors de cas cliniques décrivant des surdosages et des erreurs d'administration (42). Néanmoins, malgré ces réticences exprimées lors de notre enquête, l'implication de tous les acteurs de la naissance dans l'instauration de cette pratique a été réelle et, souvent, la prescription de MgSO<sub>4</sub> était signée de façon conjointe par l'anesthésiste et l'obstétricien (condition non exigée par le protocole).

Grace à cette adhésion de l'équipe, nous avons pu éviter 1,5 paralysie cérébrale chez nos patientes.

Il n'y a pas eu d'accident d'utilisation pendant notre étude, toutefois, il faut poursuivre notre vigilance. En effet, dans un dossier, la surveillance a montré une diminution des ROT, sans que la perfusion n'ait été arrêtée ou son débit diminué. L'examen suivant a montré une normalité des ROT et il n'y a pas eu de surdosage chez cette patiente. La surveillance des ROT est habituellement confiée à l'étudiant en médecine, de passage dans le service pour quelques semaines. C'est pourquoi il est important de valoriser sa place dans l'équipe en lui expliquant l'importance et les raisons de cette surveillance.

Les issues néonatales sont moins favorables chez les patientes n'ayant pas reçu le MgSO<sub>4</sub> sans que nous puissions attribuer cela au seul effet du MgSO<sub>4</sub>. En effet, les enfants n'ayant pu recevoir le MgSO<sub>4</sub> in utero sont le plus souvent nés dans des conditions plus défavorables : ARCF très sévères avec césarienne en extrême urgence, chorioamniotite avec expulsion rapide...

La tolérance maternelle est excellente puisque le taux d'effets secondaires bénins est très faible (6%) et celui d'effets secondaires graves nul. On peut s'étonner de ce résultat puisque le flush est décrit comme extrêmement fréquent voire

quasiment constant dans la littérature. Le fait d'avoir prévenu les équipes de la fréquence de ces effets secondaires bénins a probablement entraîné une sous déclaration dans les dossiers puisque ces signes étaient considérés comme attendus.

Notre étude comporte des biais, en partie dus à sa méthodologie rétrospective et à sa période d'étude courte. La puissance nécessaire pour mettre en évidence les facteurs influençant l'application du protocole a manqué et la durée de suivi trop brève n'a pas permis d'apprécier précisément le devenir neurologique des enfants nés.

Par ailleurs, nous n'avons pas été capables d'identifier les patientes ayant reçu du MgSO<sub>4</sub> mais n'ayant finalement pas accouché au décours immédiat de son administration. Aucune trace papier ni informatique n'existe pour répertorier ces patientes (RUM, actes CCAM, cahier d'activité du bloc). Toutefois, dans l'expérience de l'équipe, cette situation reste assez rare et n'aurait concerné que quelques patientes, qui ont dans la majorité des cas accouché dans les jours qui suivaient.

Notre taux d'application du protocole de neuroprotection fœtale est similaire à celui publié par Ow et al. (43). Leur équipe avait analysé rétrospectivement leur cohorte de patientes ayant accouché entre 23 et 32 SA, la première année suivant les recommandations du Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Soixante-quatorze pourcents des enfants nés avant 32 SA avaient reçu le MgSO<sub>4</sub> avant l'accouchement. Dans cette étude, le taux d'effets secondaires bénins était également faible (2%). Sept pourcents des patientes avaient reçu du MgSO<sub>4</sub> inutilement puisqu'elles n'avaient finalement pas accouché.

L'étude de mise en application réalisée par l'équipe de Gibbins en 2013 (44) s'étalait sur une plus longue période et a permis de faire une comparaison avant et après les recommandations sur l'utilisation du MgSO<sub>4</sub> en cas de prématurité de l'ACOG. Si en 2007, seulement 20% des patientes accouchant avant 32 SA avaient reçu du MgSO<sub>4</sub>, le plus souvent en prévention de l'éclampsie, en 2011, 94% des patientes en bénéficiaient. Dans cette publication, le seul facteur influençant la non réalisation du MgSO<sub>4</sub> était la naissance dans un contexte de RCIU. En effet, si 95% des patientes accouchant dans un contexte de prééclampsie, travail prématuré ou RPM recevaient le MgSO<sub>4</sub>, seulement 44% des patientes accouchant dans un

contexte de RCIU l'avaient reçu. Par ailleurs, 84% des patientes ayant reçu le MgSO<sub>4</sub> avaient effectivement accouché avant 32 SA. Les auteurs n'expliquent pas cette moindre réalisation du MgSO<sub>4</sub> en cas de RCIU. Pour notre part, nous n'avons pas rencontré de difficultés dans cette population.

A terme, pour atteindre un objectif de quasiment 100% d'administration de MgSO<sub>4</sub> en cas de naissance avant 33 SA, il faudrait accepter d'élargir les indications et donc d'en administrer à des femmes qui finalement n'accoucheront pas au décours immédiat de la réalisation du protocole. Cela nécessite une évaluation non seulement de la balance bénéfice-risque pour ces patientes et leur nouveau-né mais également de la possibilité ou non de renouveler les cures, et dans quelles conditions.

La question du renouvellement possible des cures n'a jamais été traitée dans la littérature. Devant le mécanisme d'action neuroprotecteur du MgSO<sub>4</sub>, on peut penser que son efficacité repose sur l'imprégnation du cerveau fœtal au moment de l'accouchement, période particulièrement sensible. Contrairement à ce qu'on observe avec la corticothérapie, son action ne serait pas rémanente puisqu'il ne s'agit pas d'une maturation s'installant dans le temps. Le renouvellement des cures chez les patientes n'ayant pas accouché au terme de leur protocole semble donc souhaitable et possible sous certaines conditions qui sont à définir. Nous devons tenter de répondre aux questions suivantes : Peut-on réadministrer le MgSO<sub>4</sub> ? Quel délai devons-nous laisser entre deux cures ? A partir de quelle dose cumulée doit-on craindre la survenue d'effets secondaires significatifs ? Ces questions se sont posées dans notre pratique, et il n'existe pas encore de réponse dans la littérature. Une première piste de travail pourrait se baser sur le dosage de la magnésémie maternelle avant de poser l'indication d'une nouvelle administration de MgSO<sub>4</sub>.

Lors de la tenue des grandes études contrôlées randomisées et des méta-analyses, aucune étude en sous-groupe concernant la cause de l'accouchement prématuré n'a été réalisable. Aussi, il persiste un doute concernant l'efficacité du MgSO<sub>4</sub> lors de situations particulières comme dans les pathologies vasculaires ou dans la chorioamniotite. En effet, la raison de la naissance prématurée influence le pronostic neurologique de l'enfant.

On sait que l'inflammation est particulièrement néfaste pour le cerveau fœtal et

que les fœtus extraits pour une pathologie vasculaire (RCIU, prééclampsie) présentent moins de complications neurologiques (24), leurs résistances vasculaires élevées les protégeant des phénomènes hypotensifs. De plus, nous avons vu dans le chapitre concernant le mécanisme d'action neuroprotecteur du MgSO<sub>4</sub> qu'il avait un effet anti-inflammatoire (26). De ce fait, on aurait pu s'attendre à un effet particulièrement favorable en cas de contexte infectieux. Or, lors d'une seconde analyse (45) basée sur la population de l'étude BEAM (32), aucun effet bénéfique sur les résultats néonataux n'a été montré en cas d'accouchement dans un contexte de chorioamniotite. Il s'agit d'une seconde étude d'un sous groupe spécifique, et non un essai spécifiquement développé pour mettre en évidence l'absence d'effet du MgSO<sub>4</sub> en cas de chorioamniotite. Ces résultats sont donc à interpréter avec prudence. Toutefois, on peut penser que le MgSO<sub>4</sub> serait moins efficace si les lésions neurologiques ne se sont pas constituées au moment de la naissance du fait de phénomènes ischémiques, mais suite aux phénomènes inflammatoires qui eux s'installent bien avant la naissance. L'administration du MgSO<sub>4</sub> serait alors trop tardive pour être optimale, et n'atténuerait que les phénomènes ischémiques.

Chez les patientes n'ayant pas pu recevoir de MgSO<sub>4</sub> en anténatal, pourrait-on envisager un traitement post-natal ? Cela n'a jamais été étudié en prévention chez le prématuré, mais des essais ont été menés chez des nouveaux nés à terme présentant une anoxo-ischémie, montrant un certain succès et une bonne tolérance (46,47). Ainsi, dans une étude contrôlée randomisée menée en Inde sur 40 enfants nés après 37 SA et ayant présenté une asphyxie périnatale, l'utilisation de MgSO<sub>4</sub> à la posologie de 250 mg/kg/j pendant 3 jours a permis d'obtenir un meilleur taux de bon résultat neurologique à court terme (critère composite regroupant l'absence d'anomalies de l'examen clinique neurologique, des imageries cérébrales ou des EEG, et une bonne succion permettant une alimentation orale) dans le groupe recevant du MgSO<sub>4</sub> (77% vs 37%, p=0,02) (47).

Même si la paralysie cérébrale est un évènement relativement rare, sa gravité et son caractère incurable justifient que l'on s'implique au maximum pour sa prévention. D'autres pistes de neuroprotection sont en cours d'étude.

Les antileucotriènes (Montelukast/Singulair®) pourraient être une de ces pistes. En effet, l'équipe de Jean Charles Pasquier (48), au Canada, a montré dans une étude expérimentale (rats) et contrôlée que le Montelukast pouvait améliorer le

développement neurologique des ratons exposés à une inflammation in utero. Dans cette étude, les 9 fœtus de rates gestantes ayant reçu en injection intra-péritonéale du Montelukast et du lipopolysaccharide se déplaçaient mieux à 20 jours de vie que les fœtus de rates exposées uniquement au lipopolysaccharide. Cependant, aucune étude clinique n'a pour le moment été mise en place pour confirmer ces premiers résultats encourageants. D'autres molécules, telles que la caféine (49), la mélatonine (50) ou la créatine (51), font actuellement l'objet de recherche fondamentale sur leur action en situation de stress neurologique (traumatismes crâniens, neurochirurgie, accidents vasculaires cérébraux) ou de pathologie neuro-dégénérative (maladies d'Alzheimer ou de Parkinson).

## CONCLUSION

L'effet neuroprotecteur du sulfate de magnésium sur le cerveau du prématuré a été prouvé par de solides méta-analyses. Pourtant, du fait de certaines réticences, et particulièrement du fait de la crainte d'effets secondaires graves, son utilisation est peu répandue en France.

Nous avons développé un protocole de neuroprotection foétale en cas de naissance imminente avant 33 SA, en nous appuyant sur la littérature et l'expérience d'autres équipes françaises. De manière à remporter l'adhésion de l'équipe, une démarche pluridisciplinaire d'information des professionnels concernées par le protocole a été entreprise.

Afin d'évaluer le succès de cette démarche, nous avons réalisé une étude rétrospective pour observer sa mise en application pendant les 6 premiers mois.

Nous avons mis en évidence une forte adhésion de l'équipe puisque le taux d'administration était de 75%, et que les non-administrations étaient le plus souvent non évitables du fait d'un accouchement trop rapide ou de la nécessité d'une extraction foétale en extrême urgence.

Chez les patientes ayant reçu le MgSO<sub>4</sub>, la tolérance était excellente et aucun incident n'est à déplorer.

Si les gynécologues obstétriciens et les sages femmes s'avèrent convaincus par le protocole, il n'en est pas de même pour l'équipe d'anesthésie qui, malgré son implication dans la réalisation de ce traitement, émet encore quelques réserves. Le renouvellement régulier de formations adressées à toutes les spécialités concernées devrait pouvoir convaincre les professionnels de l'intérêt de ce protocole.

Enfin, la paralysie cérébrale étant particulièrement grave et incurable, il est nécessaire de poursuivre nos efforts pour sa prévention. L'étude de nouvelles molécules neuroprotectrices devraient aller dans ce sens dans les années qui viennent.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Truffert P, Ego A, Subtil D. Prématurité extrême (< 28 SA) : mortalité et morbidité neurologique. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Tome XXIV, 2000.
2. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. avr 2012; 41(2):151-66.
3. Morin M, Arnaud C, Germany L, Vayssiere C. Grande prématurité : évolution de 1994 à 2006. Gynécologie Obstétrique Fertil. déc 2012;40(12):746-52.
4. Lacroze V. Prématurité : définitions, étiologie, étiopathogénie, organisation des soins. EMC Pédiatrie - Maladies Infectieuses, 2011;
5. Foix-L'Hélias L, Ancel PY, Blondel B. Facteurs de risque de prématurité en France et comparaisons entre prématurité spontanée et prématurité induite. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction; févr 2000;
6. AUDIPOG. La santé périnatale en 2004-2005. Evaluation des pratiques médicales. Gynécologie Obstétrique Fertil. nov 2008 ; vol 36 (11) : 1091-1100;
7. Simeoni U. Prématurité : de la période périnatale à l'âge adulte. AKOS traité de médecine ; oct 2013;8(4):1-7.
8. Marret S, pour le groupe EPIPAGE. La prise en charge à 5 ans de l'enfant prématuré avec séquelles neuro-développementales est-elle optimum en France? A propos de l'étude EPIPAGE. Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie. juin 2008;15(5):595-7.
9. Simeoni U, Boubred F, Buffat C, Grandvullemin I, Ligi I. Suivi de l'ancien prématuré : les risques à l'âge adulte. Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie. juin 2010; 17(6):669-70.
10. Grosse C. Pathologie neurologique liée à la prématurité. EMC Pédiatrie - Maladies Infectieuses, 2012;
11. Marret S, Marpeau L. Grande prématurité, risques de handicaps neuropsychiques et neuroprotection. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. juin 2000;29(4):373-84.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 30 janv 2004;53(3):57-9.
13. Boog G. Asphyxie périnatale et infirmité motrice d'origine cérébrale (I- Le diagnostic). Gynécologie Obstétrique Fertil. avr 2010;38(4):261-77.
14. Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X. Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002. Acta Paediatr Oslo Nor

1992. sept 2010;99(9):1337-43.

15. Ikonomidou C, Mosinger JL, Salles KS, Labruyere J, Olney JW. Sensitivity of the developing rat brain to hypobaric/ischemic damage parallels sensitivity to N-methyl-aspartate neurotoxicity. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* août 1989;9(8):2809-18.
16. Marret S, Gressens P, Gadisseux JF, Evrard P. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain: an animal model for clinical intervention studies. *Dev Med Child Neurol.* juin 1995;37(6):473-84.
17. Sherman DL, Brophy PJ. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. *Nat Rev Neurosci.* sept 2005;6(9):683-90.
18. Purves D. *Neurosciences.* Bruxelles: De Boeck Université; 2005.
19. Subtil D, Storme L, Dufour P, Leclerc G, Lesage-Claus V, Codaccioni X, et al. Vingt questions pratiques concernant la corticothérapie anténatale. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* avr 1998;27(3):298-308.
20. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004454.
21. Berthelot A. *Le magnésium.* Paris: John Libbey Eurotext; 2004.
22. Monographie VIDAL 2014 « Sulfate de Magnesium Renaudin 15%, solution injectable (IV) en ampoule ».
23. Dreyfus M, d'Ercole C, Société française de médecine périnatale, éditeurs. 43es Journées nationales de la Société Française de Médecine Périnatale (Monaco du 13 au 15 novembre 2013). Paris: Springer Verlag; 2013.
24. Kuban KC, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol.* janv 1992;7(1):70-6.
25. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics.* févr 1995;95(2):263-9.
26. Kayem G, Mandelbrot L, Haddad B. Utilisation de sulfate de magnésium en obstétrique. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* oct 2012;40(10):605-13.
27. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 1 juin 2002;359(9321):1877-90.
28. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee K-S, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2002;186(6):1111-8.
29. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA.* 26 nov 2003;290(20):2669-76.

30. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot M-F, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial\*. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mars 2007;114(3):310-8.
31. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B, et al. Effet du sulfate de magnésium sur la mortalité et la morbidité neurologique chez le prématuré de moins de 33 semaines d'aménorrhée, avec recul à 2 ans : Résultats de l'essai prospectif multicentrique contre placebo PREMAG. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mars 2008; 36(3):278-88.
32. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 28 août 2008;359(9):895-905.
33. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* août 2009;114(2 Pt 1):354-64.
34. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004661.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* juin 2012;119(6):1308-17.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 573: Magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol.* sept 2013;122(3):727-8.
37. RCOG. Scientific Impact Paper No. 29: Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth. août 2011;
38. Australian Research Centre for Health of Women and Babies,. National Clinical Practice Guidelines : Antenatal Magnesium Sulphate Prior to Preterm Birth for Neuroprotection of the Fetus, Infant and Child. 2010;
39. SOGC. SOGC Clinical Practice Guideline : Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. mai 2011;
40. Collège national des gynécologues, et obstétriciens français. Recommandations pour la pratique clinique : Le retard de croissance intra-utérin. 2013.
41. Siwicki K, Bain E, Bubner T, Ashwood P, Middleton P, Crowther CA. Nonreceipt of antenatal magnesium sulphate for fetal neuroprotection at the Women's and Children's Hospital, Adelaide 2010-2013. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* juin 2015;55(3):233-8.
42. Simpson KR, Knox GE. Obstetrical accidents involving intravenous magnesium sulfate: recommendations to promote patient safety. *MCN Am J Matern Child Nurs.* juin 2004;29(3):161-9; quiz 170-1.
43. Ow LL, Kennedy A, McCarthy EA, Walker SP. Feasibility of implementing magnesium sulphate for neuroprotection in a tertiary obstetric unit. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* août 2012;52(4):356-60.

44. Gibbins KJ, Browning KR, Lopes VV, Anderson BL, Rouse DJ. Evaluation of the clinical use of magnesium sulfate for cerebral palsy prevention. *Obstet Gynecol.* févr 2013;121(2 Pt 1):235-40.
45. Kamyar M, Manuck TA, Stoddard GJ, Varner MW, Clark E. Magnesium sulfate, chorioamnionitis, and neurodevelopment after preterm birth. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 3 juin 2015;
46. Ichiba H, Yokoi T, Tamai H, Ueda T, Kim T-J, Yamano T. Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magnesium sulfate. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* févr 2006;48(1):70-5.
47. Bhat MA, Charoo BA, Bhat JI, Ahmad SM, Ali SW, Mufti M-U-H. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* mai 2009;123(5):e764-9.
48. Pasquier M, Pasquier T, Blouin S, Corriveau S, Pasquier JC. Poster « Antenatal exposure to Montelukast and neuroprotection of the foetus ». *AJOG Poster session janvier 2014, Vol 210, S350.* 2014.
49. Machado-Filho JA, Correia AO, Montenegro ABA, Nobre MEP, Cerqueira GS, Neves KRT, et al. Caffeine neuroprotective effects on 6-OHDA-lesioned rats are mediated by several factors, including pro-inflammatory cytokines and histone deacetylase inhibitions. *Behav Brain Res.* 1 mai 2014;264:116-25.
50. Buendia I, Gómez-Rangel V, González-Lafuente L, Parada E, León R, Gameiro I, et al. Neuroprotective mechanism of the novel melatonin derivative Neu-P11 in brain ischemia related models. *Neuropharmacology.* 15 juill 2015;99:187-95.
51. Cunha MP, Martín-de-Saavedra MD, Romero A, Egea J, Ludka FK, Tasca CI, et al. Both creatine and its product phosphocreatine reduce oxidative stress and afford neuroprotection in an in vitro Parkinson's model. *ASN Neuro.* 2014;6(6).

## **ANNEXES**

## Annexe 1 : Patientes n'ayant pas reçu le MgSO4

Patientes	TIU	Terme	Type de grossesse	Délais H/naissance	Cause de la naissance prématurée	Voie d'accouchement	Motif de l'absence d'administration MgSO4	Apgar à 5 min	pHa	Poids de naissance	Complication néonatale
cas n°1	non	25+3	singleton	1	ARCF (contexte ETIU)	césar urg	manque de temps (ARCF)	4	NA	670g	HIV 2
cas n°2	oui	24+2	singleton	2	prématurité spontanée (contexte RPM à 17SA)	VB	manque de temps (travail rapide)	10	NA	610g	HIV 2
cas n°3	non	25+4	singleton	3	prématurité spontanée	VB	manque de temps (travail rapide)	2	NA	785g	HEPV
cas n°4	non	31	gémellaire	0	prématurité spontanée	VB	manque de temps (travail rapide)	10 / 10	7,36 / 7,21	1240g / 1670g	RAS
cas n°5	non	31+6	singleton	2	décompensation d'une cardiopathie fœtale avec BAV	césar prog	oubli	8	7,31	2290g	DC J2 (post opératoire de chirurgie cardiaque)
cas n°6	non	29	singleton	0	prématurité spontanée	VB	manque de temps (travail rapide)	10	7,3	1230g	RAS
cas n°7	non	30+1	singleton	4	ARCF + métrorragies	césar urg	manque de temps (ARCF)	10	7,29	1340g	RAS
cas n°8	non	30+5	singleton	3	ARCF (contexte prééclampsie)	césar urg	manque de temps (ARCF)	10	7,26	1400g	HEPV
cas n°9	oui	29+5	singleton	11	ARCF (contexte prééclampsie)	césar urg	CI au MgSO4 (insuffisance rénale)	10	7,23	930g	HIV 2
cas n°10	non	32+6	gémellaire	0	ARCF (contexte amniocentèse)	césar urg	manque de temps (ARCF)	9 / 10	7,22 / 7,21	1830g / 1820g	RAS
cas n°11	non	31+3	singleton	19	ARCF (contexte prééclampsie)	césar urg	manque de temps (ARCF)	10	7,2	1060g	RAS
cas n°12	non	31+3	singleton	2	prématurité spontanée (contexte RPM et décompensation cardiaque maternelle)	VB	CI au MgSO4 (cardiopathie)	10	1,18	1380g	HEPV
cas n°13	oui	29+2	singleton	5	ARCF (contexte prééclampsie)	césar urg	manque de temps (ARCF)	10	7,1	1000g	DC J31 (méningite)
cas n°14	non	32+1	singleton	1	Suspicion de souffrance digestive sur laparochisis	césar urg	oubli	10	NA	1770g	RAS
cas n°15	oui	25+6	singleton	1	Procidence (contexte RPM)	césar urg	manque de temps (procidence)	2	NA	1000g	RAS
cas n°16	oui	25+3	singleton	0	prématurité spontanée (contexte RPM avec chorio)	VB	manque de temps (travail rapide)	1	NA	740g	DC en SDN
cas n°17	non	24+5	gémellaire	15	Prématurité spontanée (contexte RPM sur grossesse gémellaire avec accouchement différé puis chorio)	VB	manque de temps (travail rapide)	1	NA	750g	DC en SDN

## Annexe 2 : Résumés des caractéristiques du produit Vidal

### VIDAL 2014

#### Médicaments

RCP du 03/03/2009

## SULFATE DE MAGNESIUM RENAUDIN 15 %, solution injectable (I.V.) en ampoule

[Formes et présentations](#) | [Composition](#) | [Indications](#) | [Posologie et mode d'administration](#) | [Contre-indications](#) | [Mises en garde et précautions d'emploi](#) | [Fertilité/grossesse/allaitement](#) | [Effets indésirables](#) | [Surdosage](#) | [Pharmacodynamie](#) | [Pharmacocinétique](#) | [Incompatibilités](#) | [Durée de conservation](#) | [Précautions particulières de conservation](#) | [Utilisation/manipulation](#) | [Prescription/délivrance/prise en charge](#)

### FORMES et PRÉSENTATIONS [\(début page\)](#)

Solution injectable (IV).

### COMPOSITION [\(début page\)](#)

Sulfate de magnésium heptahydraté

..... 0,15 g

Pour 1 ml de solution injectable.

Une ampoule de 10 ml contient 1,5 g de sulfate de magnésium heptahydraté.

Magnésium: 608 mmol/l.

Sulfate: 608 mmol/l.

Osmolalité: 580 - 650 mosmol/kg.

pH: 5,5 à 7.

*Excipients :*

Eau pour préparations injectables.

### **DC** INDICATIONS [\(début page\)](#)

- Traitement curatif des torsades de pointes.
- Traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie.
- Apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique.
- Apports magnésiens en nutrition parentérale.
- Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie.

### **DC** POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION [\(début page\)](#)

**Posologie****Traitement curatif des torsades de pointes**

Bolus intraveineux de 2 g de sulfate de magnésium heptadrydraté (soit 8 mmol de magnésium-élément) en injection intraveineuse lente, suivie d'une perfusion continue de 3 à 20 mg/minute de sulfate de magnésium heptadrydraté (soit 0,012 à 0,08 mmol de magnésium-élément par minute).

**Traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie**

Perfusion intraveineuse de 6 à 8 g de sulfate de magnésium heptadrydraté (soit 24 à 32 mmol de magnésium-élément) par 24 heures.

Le potassium en complément sera administré dans un contenant distinct de celui du magnésium.

Le traitement sera interrompu dès normalisation de la magnésémie.

**Apports magnésiens lors de la rééquilibration hydro-électrolytique et de la nutrition parentérale**

Perfusion intraveineuse de 1,5 g à 2 g de sulfate de magnésium heptadrydraté (soit 6 à 8 mmol de magnésium-élément) par 24 heures.

**Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie**

Voie intraveineuse-lente.

En prévention d'une crise d'éclampsie ou lorsque celle-ci se déclare, administrer une perfusion intraveineuse de 4 g de sulfate de magnésium heptadrydraté (soit 16 mmol de magnésium élément), en 20 à 30 minutes.

En cas de persistance de la crise, administrer à nouveau une perfusion intraveineuse de 4 g sans dépasser la dose cumulée maximale de 8 g de sulfate de magnésium heptadrydraté (soit 32 mmol de magnésium-élément) pendant la première heure de traitement.

Par la suite, perfusion continue de 2 à 3 g de sulfate ou chlorure de magnésium par heure, (soit 8 à 12 mmol de magnésium-élément), pendant les 24 heures qui suivent la dernière crise.

**En règle générale chez l'adulte**, pour éviter une hypermagnésémie potentiellement létale, la perfusion intraveineuse ne doit pas excéder 150 mg/minute de sulfate de magnésium heptadrydraté soit 0,6 mmol/minute de magnésium-élément.

**Chez l'enfant**, la posologie usuelle est de 25 à 75 mg/kg de sulfate de magnésium heptadrydraté (soit 0,1 à 0,3 mmol/kg de magnésium-élément) par 24 heures.

**Mode d'administration**

La solution de sulfate de magnésium heptadrydraté doit être administrée:

- en injection intraveineuse lente chez le sujet allongé, l'injection intraveineuse directe (en bolus) étant réservée au traitement des torsades de pointe et devant être pratiquée en milieu spécialisé;
- diluée dans une solution glucosée ou saline.

**DC CONTRE-INDICATIONS** [\(début page\)](#)

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

**DC MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** [\(début page\)](#)

SOLUTION HYPERTONIQUE A INJECTER LENTEMENT.

- Les premières administrations intraveineuses sont à réaliser en milieu hospitalier.
- Se conformer à une vitesse de perfusion n'excédant pas 150 mg/minute de sulfate de magnésium heptahydraté soit 0,6 mmol/minute de magnésium-élément.
- Surveillance de la tension artérielle lors de l'injection intraveineuse et la perfusion continue.
- Surveillance de la magnésémie; interrompre le traitement dès sa normalisation.
- Réduire la posologie chez l'insuffisant rénal avec une surveillance accrue de la fonction rénale, de la tension artérielle et de la magnésémie.

## **DC FERTILITÉ/GROSSESSE/ALLAITEMENT** [\(début page\)](#)

### **Grossesse**

En clinique, aucun effet malformatif ou fœtotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois le suivi de grossesses exposées à l'administration de sels de magnésium par voie IV est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, l'utilisation de ce produit ne doit être envisagé au cours de la grossesse que si nécessaire.

### **Allaitement**

En l'absence de données sur un éventuel passage dans le lait maternel, il est préférable d'éviter d'allaiter pendant le traitement.

## **DC EFFETS INDÉSIRABLES** [\(début page\)](#)

- Douleur au point d'injection, vasodilatation avec sensation de chaleur.
- Hypermagnésémie potentiellement létale en cas d'insuffisance rénale sévère ou d'injection trop rapide.

## **DC SURDOSAGE** [\(début page\)](#)

Les premiers signes d'une hypermagnésémie sont une inhibition des réflexes rotuliens, une impression de chaleur, une somnolence, des troubles du langage parlé, une paralysie musculaire avec difficultés respiratoires, et, au maximum, arrêt respiratoire et cardiaque.

### **Traitement**

- Réhydratation, diurèse forcée.

- Injection IV de 1 g de gluconate de calcium.
- Hémodialyse ou dialyse péritonéale en cas d'insuffisance rénale.

## **PP PHARMACODYNAMIE** [\(début page\)](#)

### **SOLUTIONS D'ELECTROLYTES, Code ATC: B05XA05.**

**(B: sang et organes hématopoïétiques)**

#### **Au plan physiologique**

Le magnésium, cation principalement intracellulaire, diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire.

Il intervient dans de nombreuses réactions enzymatiques.

C'est un élément constitutionnel: 50 % du capital magnésien se retrouve au niveau osseux.

**Au plan clinique** , une magnésémie sérique:

- comprise entre 12 et 17 mg/l (1 à 1,4 mEq/l ou 0,5 à 0,7 mmol/l), indique une carence magnésienne modérée;
- inférieure à 12 mg/l (1 mEq/l ou 0,5 mmol/l), indique une carence magnésienne sévère.

La carence magnésienne peut être:

- soit primitive par anomalie congénitale du métabolisme (hypomagnésémie congénitale chronique);
- soit secondaire par:
  - insuffisance des apports (dénutritions sévères, alcoolisme, alimentation parentérale exclusive),
  - malabsorption digestive (diarrhée chronique, fistule digestive, hypoparathyroïdie),
  - exagération des pertes rénales (tubulopathie, polyurie importante, abus de diurétiques, pyélonéphrite chronique, hyperaldostéronisme primaire, traitement par le cisplastine).

Les manifestations cliniques non spécifiques pouvant intervenir au cours de la carence magnésienne sont à type de tremblements, faiblesse musculaire, crise tétanique, ataxie, hyperréflexivité, troubles psychiques (irritabilité, nervosité, insomnie...), troubles du rythme cardiaque (extra-systoles, tachycardies), troubles digestifs (diarrhée...).

## **PP PHARMACOCINÉTIQUE** [\(début page\)](#)

L'excrétion est principalement urinaire.

**DP INCOMPATIBILITÉS** [\(début page\)](#)

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la [rubrique Posologie et mode d'administration](#).

**DP DURÉE DE CONSERVATION** [\(début page\)](#)

3 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement.

**DP PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION** [\(début page\)](#)

Pas de précautions particulières de conservation.

**DP PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION** [\(début page\)](#)

Pas d'exigences particulières.

**PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE** [\(début page\)](#)

AMM 34009**36642904** (100Amp/10ml)

Modèle hospitalier

Collect

**LABORATOIRE RENAUDIN**  
Zone Artisanale Errobi  
ITXASSOU  
64250 CAMBO LES BAINS

## Annexe 3 : Notre protocole

 <p><b>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille</b> <b>Pôle Femme Mère</b> <b>Nouveau-né</b> <b>Hôpital Jeanne de Flandre</b></p>	<b>PROTOCOLE</b>  <b>SULFATE DE MAGNESIUM EN PREPARTUM IMMEDIAT A VISEE NEUROPROTECTRICE CHEZ LE GRAND PREMATURE</b>	PR/OBS/073
		Aout 2014 Version 1
		Page 1 sur 3

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
NOM : J. VIGNOLLE, E. CLOUQUEUR, P. DERUELLE Fonction : interne, PU-PH Visa :	NOM : E. CLOUQUEUR, B. CONSTANS, T. RAKZA Fonction : PH Visa :	Bureau restreint du 11/08/2014 : Pr Subtil, Dr Clouqueur, Dr Dufour, T. Rakza, Pr Debarge, Dr Vaast, M. Cuisse, D. Duboz, A. Lemmens, C. Lesot Visa :

*Merci de nous transmettre vos remarques sur des imprécisions ou des oublis dont vous souhaiteriez discuter. C'est le seul moyen d'adapter ces protocoles à notre pratique. Mail : justine.vignolle@hotmail.fr*

**Objectif**

Diminuer le nombre de paralysie cérébrale de l'enfant grand prématuré

**Indications : accouchement imminent**

- Si travail spontané ou induit ou césarienne **entre 24<sup>+0</sup> et 33<sup>+0</sup> SA** (si une prise en charge fœtale est envisagée)

**Contre-indications maternelles à l'usage du sulfate de magnésium**

- Insuffisance rénale connue ou oligoanurie
- Troubles du rythme cardiaque maternel
- Traitement par digitaliques
- Désordres hydro-électrolytiques graves
- Insuffisance cardiaque
- Myasthénie
- Circonstances maternelle ou fœtale nécessitant une extraction en grande urgence

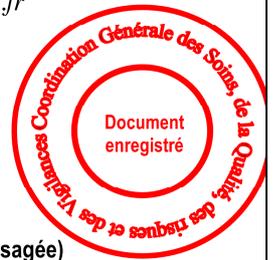
**Traitement**

- Au bloc obstétrical (salle de naissance/salle de réveil), chariot de réanimation et matériel de ventilation immédiatement accessible, médecins (anesthésiste et obstétricien du bloc obstétrical) informés et disponibles en cas de complication
- **1<sup>ère</sup> SAP pour le bolus initial :**
- Dose initiale 4,5 g en IVSE sur 30 minutes soit MgSO<sub>4</sub> à 15 % :
- 3 ampoules de MgSO<sub>4</sub> (ampoule de 10 mL contenant 1,5 g de MgSO<sub>4</sub>), débit 60 mL/heure
- **2<sup>ème</sup> SAP pour le relais :**
- Perfusion 1 g par heure en IVSE
- 6 ampoules de MgSO<sub>4</sub> (6x10 mL), débit 6,7 mL/heure
- Pour les césariennes, uniquement perfusion du bolus
- Pour les patientes en travail, poursuivre la SAP relais jusqu'à la naissance, maximum 12 heures de traitement. Arrêter la perfusion si la patiente n'est plus en travail

**Surveillance maternelle :**

Toutes les 15 minutes pendant 1h puis toutes les 3 heures (utiliser la feuille de surveillance disponible en fin de ce document). Patiente scopée.

Conscience Fréquence respiratoire Fréquence cardiaque, Pression artérielle, SpO2 Réflexes ostéo-tendineux
--



 <b>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille</b> <b><u>Pôle Femme Mère</u></b> <b><u>Nouveau-né</u></b> <b><u>Hôpital Jeanne de Flandre</u></b>	<b>PROTOCOLE</b>	<b>PR/OBS/073</b>
	<b>SULFATE DE MAGNESIUM EN PREPARTUM IMMEDIAT A VISEE NEUROPROTECTRICE CHEZ LE GRAND PREMATURE</b>	Aout 2014 Version 1
		Page 2 sur 3

### Conseils pour l'anesthésie

- Pas de contre-indication aux différentes analgésies loco-régionales ou à l'anesthésie générale mais:
  - Attention aux curares non dépolarisant
  - En cas d'utilisation de curare non dépolarisant : diminuer les doses de curare et monitoring de la curarisation
- Attention à une éventuelle potentialisation des effets hémodynamiques des drogues anesthésiques
- Pas de contre-indication à l'association sulfate de magnésium et inhibiteur calcique si la surveillance est faite au bloc obstétrical.

### Effets secondaires maternels

- Lors de la mise en route du traitement : Flush (quasiment constant à la 10<sup>e</sup> minute), céphalées, nausées, vomissements, chute de pression artérielle
- Signes de surdosage :

Premiers signes : **diminution ROT, somnolence**  
 Puis : **aréflexie, diminution de la fréquence respiratoire, troubles de la conscience**  
**arrêt respiratoire, arrêt cardiaque**



**Arrêt de la perfusion**  
**Appel de l'anesthésiste**  
**+/- Gluconate de calcium 10 % 10 ml en IV lente sur 10 minutes**  
**+/- Dosage de la Magnésémie**

NB : le Sulfate de Magnésium est éliminé par voie rénale. Le risque de surdosage est exceptionnel pour ces doses si elles sont administrées en dehors d'une insuffisance rénale ou d'une oligoanurie.

Magnésémie mmol/L	Effets cliniques
0.8 -1	concentrations normales
1,7 – 3,5	concentrations thérapeutiques
2,5 – 5	modifications ECG (allongement PQ, élargissement QRS)
4 – 5	Diminution ROT
> 5	Abolition ROT, bradypnée
> 7,5	Troubles de conduction cardiaque, dépression respiratoire
> 12	Arrêt cardiaque

 <b>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille</b> <b>Pôle Femme Mère Nouveau-né</b> <b>Hôpital Jeanne de Flandre</b>	<b>PROTOCOLE</b>  <b>SULFATE DE MAGNESIUM EN PREPARTUM IMMEDIAT</b> <b>A VISEE NEUROPROTECTRICE</b> <b>CHEZ LE GRAND PREMATURE</b>	PRI OBS/073 Aout 2014 Version 1 Page 3 sur 3
<b>Sulfate de magnésium en salle de naissance</b>		Date :  Etiquette

### Prescription et surveillance du sulfate de magnésium en salle de naissance

<p><u>Indication</u> : travail spontané ou induit ou césarienne entre 24+0 et 33+0 SA</p> <p><u>Contre indications</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IR ou oligoanurie</li> <li>- Troubles du rythme cardiaque maternel / Insuffisance cardiaque</li> <li>- Traitement par digitaliques</li> <li>- Désordres hydro-électrolytiques graves</li> <li>- Myasthénie</li> <li>- Césarienne en code rouge</li> </ul>	<p>Validation par l'obstétricien :  Dr</p> <p>Validation par l'anesthésiste :  Dr</p> <p>Personne en charge de la surveillance :</p> <p>Surveillance :</p> <p>Scope, SpO2, ECG, 1 ampoule de gluconate de calcium prête dans la salle (1 ampoule de 10 mL à 10%)</p>	<p>Appel de l'anesthésiste si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abolition ou diminution des ROT</li> <li>- Dépression respiratoire FR &lt; 10/min</li> <li>- Troubles de la conscience</li> <li>- Baisse de la PAS ≥ 20%</li> </ul>																																																						
<p><u>Préparation des SAP (séparément)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bolus : 3 amp de MgSO4 pures débit 60 mL/h</li> <li>- Entretien : 6 amp de MgSO4 débit 6,7 mL/h.</li> <li>Maximum 12h</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td> <td style="width: 10%;">H0</td> <td style="width: 10%;">15 min</td> <td style="width: 10%;">30 min</td> <td style="width: 10%;">45 min</td> <td style="width: 10%;">60 min</td> <td style="width: 10%;">7h</td> <td style="width: 10%;">10h</td> <td style="width: 10%;">Fin</td> </tr> <tr> <td>Heure :</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ROT</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FR</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Conscience</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		H0	15 min	30 min	45 min	60 min	7h	10h	Fin	Heure :									ROT									FR									PA									Conscience									
	H0	15 min	30 min	45 min	60 min	7h	10h	Fin																																																
Heure :																																																								
ROT																																																								
FR																																																								
PA																																																								
Conscience																																																								

AUTORISATION RETOUR EN CHAMBRE PAR MEDECIN SENIOR (obstétricien ou anesthésiste) : Heure : \_\_\_\_\_ Dr \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

## Annexe 4 : Checklist ACOG

The American College of  
Obstetricians and Gynecologists  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



## Patient Safety Checklist

Number 7 • August 2012

### MAGNESIUM SULFATE BEFORE ANTICIPATED PRETERM BIRTH FOR NEUROPROTECTION

Date \_\_\_\_\_ Patient \_\_\_\_\_ Date of birth \_\_\_\_\_ MR # \_\_\_\_\_

Physician or certified nurse-midwife \_\_\_\_\_ Last menstrual period \_\_\_\_\_

Gravidity/Parity \_\_\_\_\_

Estimated date of delivery \_\_\_\_\_ Best estimated gestational age \_\_\_\_\_

#### Criteria (1):

Gestational age less than or equal to 31 6/7 weeks

**and**

Singleton or multiple pregnancy at risk for delivery within the next 30 minutes to 24 hours

**and either**

Active preterm labor with cervix 4–8 cm dilated or preterm premature rupture of membranes if rupture occurred later than 22 weeks

**or**

Indicated preterm birth within the next 24 hours. (If the planned delivery is for severe preeclampsia or hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count [HELLP], the full antiseizure magnesium sulfate regimen should be administered as minimal therapy.)

#### Exclusions:

Unwillingness to intervene for the benefit of the fetus

Maternal contraindications to receiving magnesium sulfate

#### Counseling:

Temporary side effects of magnesium sulfate administration

No documented benefit in neonatal survival

Risk of moderate to severe cerebral palsy decreased by approximately 50%

In all other ways, routine care will be provided (steroids, tocolysis, antibiotics, or induction for preterm premature rupture of membranes if indicated)

#### Specific considerations with therapy:

Consider the effect of administering magnesium sulfate if any other tocolytic agent, such as a calcium channel blocker, is being given

Adjust the dose of magnesium sulfate appropriately if administered to women with altered renal function

#### Suggested treatment regimens from large trials (1):

##### Crowther Regimen (2):

Bolus 4 g magnesium sulfate intravenously (IV) over 20 minutes

Follow bolus with magnesium sulfate 1 g/hr IV until birth or up to 24 hours

##### Rouse Regimen (3):

Bolus 6 g magnesium sulfate IV over 20–30 minutes

Follow bolus with magnesium sulfate 2 g/hr IV for 12 hours

*(continued)*

**Rouse Regimen (3) (continued):**

- Discontinue maintenance dose if delivery has not occurred within 12 hours and is no longer considered imminent. Resume the maintenance dose if the risk of imminent delivery recurs within 6 hours.
- Repeat loading dose and subsequent maintenance therapy as listed previously if risk of imminent delivery recurs after 6 hours

**Marret Regimen (4):**

- Bolus 4 g magnesium sulfate over 30 minutes
- No maintenance dose administered

**Modification of any of the aforementioned regimens:**

- Detailed description of the modified regimen entered in patient's chart

**Resource**

Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 2009;114:354–64.

**References**

1. Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Committee Opinion No. 455. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2010;115:669–71.
2. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2669–76.
3. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2008;359:895–905.
4. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, et al. Magnesium sulfate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. PREMAG trial group. *BJOG* 2007;114:310–8.

*Standardization of health care processes and reduced variation has been shown to improve outcomes and quality of care. The American College of Obstetricians and Gynecologists has developed a series of Patient Safety Checklists to help facilitate the standardization process. This checklist reflects emerging clinical, scientific and patient safety advances as of the date issued and is subject to change. The information should not be construed as dictating an exclusive course of treatment or procedure to be followed. Although the components of a particular checklist may be adapted to local resources, standardization of checklists within an institution is strongly encouraged.*

**How to Use This Checklist**

The Patient Safety Checklist on Magnesium Sulfate Before Anticipated Preterm Birth for Neuroprotection should be completed by the health care provider during the patient's admission.

Copyright August 2012 by the American College of Obstetricians and Gynecologists, 409 12th Street, SW, PO Box 96920, Washington, DC 20090-6920. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, posted on the Internet, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the publisher. Requests for authorization to make photocopies should be directed to: Copyright Clearance Center, 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, (978) 750-8400.

Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Patient Safety Checklist No. 7. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;120:432–3.

**AUTEUR : Nom : VIGNOLLE-LECOQC**

**Prénom : Justine**

**Date de Soutenance : 28/09/2015**

**Titre de la Thèse :**

**LE SULFATE DE MAGNESIUM EN CAS DE PREMATURITE : UN TRAITEMENT POUR LE NOUVEAU-NE, INITIE PAR L'OBSTETRICIEN ET SURVEILLE PAR L'ANESTHESISTE**

Mise en application d'un protocole de neuroprotection fœtale en cas de naissance avant 33SA dans une maternité de niveau 3.

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : gynécologie obstétrique**

**DES + spécialité : gynécologie obstétrique**

**Mots-clés : sulfate de magnésium, neuroprotection foetale, paralysie cérébrale, protocole, prématurité.**

Un cas de paralysie cérébrale (PC) sur 3 est associé à une prématurité. Le Sulfate de Magnésium (MgSO<sub>4</sub>) administré en cas d'accouchement prématuré imminent a montré son efficacité dans la prévention de la PC.

Nous avons mis en place dans notre maternité de niveau 3 un protocole de neuroprotection fœtale en cas de naissance attendue dans les 24h, et nous en avons étudié rétrospectivement la mise en application.

Les dossiers de 68 patientes ayant accouché entre 24+0 et 33+0 SA, entre le 15 septembre 2015 et le 15 mars 2015, ont été analysés.

Le terme moyen d'accouchement était de 28 SA et 4 jours. Dans la majorité des cas, l'accouchement prématuré était spontané (57%). Lorsque la prématurité était induite, l'indication était le plus souvent des anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF), une prééclampsie ou une chorioamniotite. Chez les patientes n'ayant pas reçu de MgSO<sub>4</sub>, l'accouchement avait tendance à être plus souvent induit pour des ARCF que dans le groupe ayant reçu le MgSO<sub>4</sub> (78 vs 45% ; p=0,09). Il y avait également une tendance à une issue néonatale plus favorable dans le groupe «MgSO<sub>4</sub> », puisque les décès néonataux y étaient moins fréquents (4% vs 21% p= 0,06). Dix-sept patientes (25%) n'avaient pas reçu de MgSO<sub>4</sub>, dans 76% des cas par manque de temps (ARCF ou accouchement rapide), 12% du fait d'une contre-indication au MgSO<sub>4</sub> ou d'un oubli (12%, 2 patientes). Les effets secondaires bénins étaient rares (6%). Aucun effet secondaire grave n'a été observé.

Nous avons donc obtenu une forte adhésion de l'équipe au protocole.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur D. SUBTIL**

**Asseseurs :**

Monsieur le Professeur L. STORME

Monsieur le Docteur S. DALMAS

Monsieur le Docteur P. MARQUIS

**Directrice de Thèse : Madame le Docteur E. CLOUQUEUR**