

UNIVERSITE DE NANTES  
UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES  
DIPLOME D'ETAT DE SAGE-  
FEMME  
Années universitaires 2012-2017

EVALUATION DU PROTOCOLE DE  
NEUROPROTECTION FŒTALE PAR SULFATE DE  
MAGNESIUM AVANT 33 SEMAINES  
D'AMENORRHEE, AU CHU DE NANTES

Mémoire présenté et soutenu par :

LAUNAY Manon  
Née le 22 Août 1993

Directeur de mémoire :

Dr Emilie MISBERT

## REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à ma directrice de mémoire, le Dr Emilie MISBERT pour sa guidance, sa disponibilité, son expertise et ses conseils essentiels à l'accomplissement de ce travail.

A Mme Chloé ADJAOU, sage-femme au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, pour son aide précieuse et ses recommandations dans la réalisation de mes statistiques.

Je remercie également l'équipe enseignante, tout particulièrement Mme Catherine FERRAND, de son encadrement durant les années d'étude et son soutien à la rédaction de ce mémoire.

Une pensée pour ma famille, je la remercie de m'avoir épaulée et je lui suis reconnaissante de leurs encouragements tout au long de ces années d'études. Puis, un immense merci à mes parents, mes sœurs Alison et Typhaine de leur patience et leur soutien.

Mes remerciements vont ensuite à l'ensemble de ma promotion, plus particulièrement à Agathe, Marine, Marion et Maud présentes durant ces quatre années.

Et enfin, merci à tous ceux qui ont participé, de près ou de loin, à l'élaboration de ce mémoire.

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
GENERALITES SUR LA PREMATURITE .....	3
I. Définition.....	3
II. Facteurs de risque d'accouchement prématuré.....	3
III. Complications de la prématurité .....	4
i. Complications respiratoires .....	4
ii. Complications cardiovasculaires .....	4
iii. Complications neurologiques.....	4
IV. Prévention des complications liées à la prématurité.....	5
i. La corticothérapie anténatale .....	5
ii. Le transfert in utéro et l'évolution des techniques de réanimation néonatale	6
GENERALITES SUR LE SULFATE DE MAGNESIUM .....	7
I. Mode d'action du sulfate de magnésium .....	7
i. Métabolisme du Magnésium et Pharmacocinétique .....	7
ii. Action cellulaire du magnésium .....	8
iii. Interactions médicamenteuses .....	8
II. Utilisation du Sulfate de Magnésium en Obstétrique .....	9
i. Sulfate de magnésium : agent tocolytique ? .....	9
ii. Prévention des crises convulsives éclamptiques.....	9
iii. Pré-éclampsie.....	10
iv. Neuroprotection fœtale du prématuré.....	11
III. Surveillance et complications du traitement par sulfate de magnésium .....	12
IV. Protocole du CHU de Nantes.....	13
i. Indications .....	13
ii. Contre-indications maternelles à l'usage du sulfate de magnésium .....	13
iii. Lieu du traitement .....	13
iv. Modalités de traitement .....	13
v. Surveillance maternelle .....	14
vi. Paramètres surveillés .....	14
vii. Effets secondaires chez la mère.....	14
viii. Signes de surdosage .....	14
ix. Arrêt immédiat du traitement et appel du médecin .....	15
MATERIELS ET METHODES .....	16
I. Objectif de l'étude .....	16
i. Présentation de l'étude.....	16

ii. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	16
II. Méthodologie .....	16
III. Analyse statistique .....	17
RESULTATS .....	18
I. Description de la population étudiée.....	20
i. Caractéristiques générales des patientes.....	20
ii. Caractéristiques liées à la grossesse .....	21
iii. Etiologie de la prématurité .....	22
iv. Caractéristiques de l'accouchement.....	23
v. Caractéristiques néonatales .....	24
II. Analyse générale des dossiers ayant reçu du sulfate de magnésium .....	25
i. Nombre de cures de MgSO <sub>4</sub> reçu .....	25
ii. Terme moyen des cures de MgSO <sub>4</sub> .....	25
iii. Durée moyenne des cures de MgSO <sub>4</sub> .....	26
iv. Lieu de réalisation du traitement.....	27
v. Bolus de sulfate de magnésium.....	28
vi. Dose d'entretien et cures complètes .....	28
vii. Cures incomplètes .....	30
viii. Traitements associés .....	31
ix. Analyse des dossiers ayant bénéficié de deux cures de MgSO <sub>4</sub> .....	32
III. Surveillance du traitement par MgSO <sub>4</sub> .....	37
i. Evaluation de la surveillance à t.avant .....	39
ii. Evaluation de la surveillance à t.10 .....	40
iii. Evaluation de la surveillance à t.30 .....	41
IV. Analyse des dossiers ayant présenté des effets secondaires.....	42
V. Analyse des dossiers n'ayant pas bénéficié du traitement par sulfate de magnésium.....	43
i. Non réalisation du protocole : oubli ? .....	43
ii. Non réalisation du protocole : causes fœtales.....	44
iii. Non réalisation du protocole : causes maternelles .....	44
DISCUSSION .....	45
CONCLUSION.....	52
BIBLIOGRAPHIE .....	53
ANNEXES .....	58

## TABLE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Diagramme de flux	19
Figure 2 : Nombre de cures de MgSO <sub>4</sub> reçu	25
Figure 3 : Durée de traitement selon l'étiologie de la prématurité	26
Figure 4 : Lieu de réalisation du traitement, en nombre	27
Figure 5 : Pourcentage et effectif des dossiers ayant bénéficié d'une cure complète de MgSO <sub>4</sub>	29
Figure 6 : Nature des traitements associés au MgSO <sub>4</sub> , en nombre	31
Figure 7 : Pourcentage et effectif des dossiers ayant reçu deux cures de MgSO <sub>4</sub> selon les étiologies	32
Tableau 1 : Caractéristiques générales des patientes	20
Tableau 2 : Caractéristiques liées à la grossesse	21
Tableau 3 : Etiologie de la prématurité	22
Tableau 4 : Caractéristiques de l'accouchement	23
Tableau 5 : Caractéristiques néonatales	24
Tableau 6 : Pourcentage de réalisation du bolus	28
Tableau 7 : Pourcentage de réalisation complète du bolus	28
Tableau 8 : Pourcentage de réalisation de la dose d'entretien	28
Tableau 9 : Description des cures incomplètes	30
Tableau 10 : Description des deuxièmes cures de MgSO <sub>4</sub>	35
Tableau 11 : Evaluation de la surveillance des différents items à chaque horaire	38
Tableau 12 : Evaluation de la surveillance de chaque item à t.avant	39
Tableau 13 : Evaluation de la surveillance de chaque item à t.10	40
Tableau 14 : Evaluation de la surveillance de chaque item à t.30	41
Tableau 15 : Causes ayant conduit à la non-réalisation du protocole de neuroprotection	43

## LISTE DES ABREVIATIONS

AERCF : Anomalies de l'Enregistrement du Rythme Cardiaque Fœtal

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

FC : Fréquence Cardiaque

FR : Fréquence Respiratoire

h : heures

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMOC : Infirmité Motrice Cérébrale

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

MgSO<sub>4</sub> : Sulfate de magnésium

min : minutes

NR : Non Renseigné

ROT : Réflexes Ostéo-Tendineux

SA : Semaines d'aménorrhée

SAT : Saturation en oxygène

TA : Tension Artérielle

## INTRODUCTION

Le sulfate de magnésium administré en pré-partum peut présenter un double bénéfice, à la fois fœtal mais aussi maternel.

Selon l'enquête nationale périnatale actualisée en 2010 [1], le taux de prématurité en France représente environ 7 % de l'ensemble des naissances vivantes.

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 [2]. Ces anomalies du développement sont significativement corrélées à certaines lésions cérébrales spécifiques de la grande prématurité, notamment à l'atteinte de la substance blanche péri-ventriculaire et à la survenue d'hémorragies intra et péri-ventriculaires.

De nombreuses études ont démontré l'efficacité du sulfate de magnésium dans la réduction du nombre de paralysies cérébrales [3] et la diminution du nombre de retards moteur [4].

Le protocole de neuroprotection fœtale par le sulfate de magnésium est réalisé au CHU de Nantes depuis 2011.

Le but de notre étude consistait en l'évaluation de la mise en place de ce protocole lors d'une naissance prématurée avant 33SA, sa fréquence et ses modalités. L'objectif secondaire était d'analyser la surveillance du traitement.

Nous avons travaillé sur plusieurs axes afin d'évaluer l'utilisation de ce protocole. Nous souhaitons connaître les indications et le taux d'application du protocole de neuroprotection fœtale par sulfate de magnésium au CHU de Nantes et ainsi, pouvoir évaluer son efficience. Puis, nous tenions à observer si les contre-indications de mise en place de ce traitement étaient respectées. Enfin, nous voulions évaluer la surveillance du traitement afin de juger si celle-ci était conforme au protocole énoncé par le CHU de Nantes.

Dans un premier temps, nous définirons les risques liés à la prématurité et l'intérêt du sulfate de magnésium pour réduire la survenue de ces risques.

Dans un second temps, nous exposerons les résultats de notre étude rétrospective menée au CHU de Nantes.

Enfin, nous confronterons nos résultats avec les différentes données de la littérature.

# GENERALITES SUR LA PREMATURITE

## I. Définition

La prématurité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme toute naissance ayant lieu après la limite de viabilité mais avant 37 semaines d'aménorrhée. La limite de viabilité varie selon les pays. En France, d'après les recommandations de l'OMS, la limite légale de viabilité correspond à un âge gestationnel égal à 22 SA et un poids supérieur à 500 grammes.

Il existe, par ailleurs, une limite de viabilité clinique conditionnant la prise en charge active d'un nouveau-né prématurité. Celle-ci est dépendante de chaque équipe pédiatrique, des moyens techniques dont elle dispose ou encore des évolutions en termes de réanimation néonatale. En pratique, elle se situe autour de 23-24 SA.

Se distinguent plusieurs sous-catégories concernant la prématurité : l'extrême prématurité lors d'une naissance avant 28 SA, la grande prématurité avant 33 SA et la prématurité modérée avant 37 SA. Un bébé sur cinq né avant terme est un grand prématuré [5]. On différencie également la prématurité induite (environ un tiers des naissances prématurées) de la prématurité spontanée liée à un travail prématuré (à membranes intactes ou à membranes rompues) [6].

## II. Facteurs de risque d'accouchement prématuré

Foix-L'Hélias L et al. ont mis en évidence, en 2000, la présence de facteurs de risque d'accouchement prématuré [7]. Les facteurs de risque majeurs sont les antécédents d'accouchement prématuré (OR=4,5), la primiparité (OR=1,5), un âge maternel  $\geq 35$  ans (OR=1,5) et une surveillance prénatale insuffisante (OR=2,1).

Les grossesses gémellaires sont aussi pourvoyeuses de prématurité. Selon les données de 2005 du réseau AUDIPOG, l'accouchement avant 37 SA concerne 5,9 % des grossesses uniques contre 61,1 % des grossesses multiples [8].

L'infection prénatale est également une cause importante de travail prématuré à membranes intactes. Les travaux de Romero et coll. ont retrouvé une infection intra-

amniotique asymptomatique dans 13 % des cas de travail prématuré à membranes intactes [9]. Dans 37 % des cas, une chorio-amniotite se développe secondairement.

D'autres facteurs de risque spécifique à la grossesse sont à prendre en compte notamment la présence d'un utérus contractile associé ou non à des modifications cervicales et à l'état des membranes.

### III. Complications de la prématurité

La naissance prématurée est à risque de complications chez le nouveau-né. Nous détaillerons seulement les complications les plus graves, soit les complications respiratoires, neurologiques et cardiovasculaires.

#### i. Complications respiratoires

La prématurité est responsable d'un risque accru de complications respiratoires à type de maladie des membranes hyalines, d'apnée ou de dysplasie broncho-pulmonaire à plus long terme.

#### ii. Complications cardiovasculaires

Du point de vue cardiovasculaire, la persistance du canal artériel et la survenue de troubles hémodynamiques peuvent être consécutifs à une naissance prématurée.

#### iii. Complications neurologiques

Au niveau neurologique, il apparait que 10 % des nouveau-nés prématurés présenteront une pathologie neurologique au cours de leur vie [2]. Les conséquences neurologiques les plus craintes correspondent à l'infirmité motrice cérébrale (IMOC) et au retard mental. La survenue de troubles du développement psychomoteur, cognitif et du comportement représentent des conséquences fréquentes liées à l'atteinte neurologique.

Ces anomalies du développement cérébral de l'ancien prématuré sont en majorité dues à certaines lésions cérébrales spécifiques de la grande prématurité

comme l'atteinte de la substance blanche péri-ventriculaire, la survenue d'hémorragies intra ou périventriculaires ou bien la présence de lésions corticales ou cérébelleuses. L'électroencéphalogramme (EEG), l'échographie transfontanellaire (ETF) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) associés à l'examen neurologique permettent de dépister ces complications qui ne sont pas toutes prévisibles. Seulement la moitié des anciens prématurés avec des séquelles neurologiques avaient des ETF pathologiques [10].

#### IV. Prévention des complications liées à la prématurité

La morbidité et la mortalité néonatales n'ont cessé de diminuer ces dernières années. Ceci est en partie dû à l'instauration de recommandations concernant l'amélioration de la prise en charge des nouveau-nés prématurés.

##### i. La corticothérapie anténatale

L'OMS a publié en 2015, de nouvelles lignes directrices comportant dix recommandations majeures pour améliorer la survie et l'état de santé des prématurés [11].

La principale consiste en l'administration anténatale de corticoïdes pour toutes les femmes ayant un risque majeur d'accouchement prématuré. La corticothérapie anténatale a montré son efficacité de manière significative sur la diminution de la mortalité néonatale (RR 0,69 ; IC 95 % 0,58-0,81), de la survenue de détresse respiratoire (RR 0,66 ; IC 95 % 0,59-0,73) et des hémorragies cérébrales (RR 0,54 ; IC 95 % 0,43-0,69) [12].

Son action au niveau pulmonaire repose principalement sur la stimulation de la production endogène de surfactant.

La corticothérapie anténatale est réalisée selon le schéma d'une injection intramusculaire de 12 mg de Célestène Chronodose ® (6 mg d'acétate de bétaméthasone et 6 mg de phosphate de bétaméthasone), à renouveler une fois, 24 heures après, si l'accouchement n'a pas eu lieu.

## ii. Le transfert in utéro et l'évolution des techniques de réanimation néonatale

La mise en place du transfert in utéro a été appliquée à la demande de la Direction Générale de l'Offre de Soins et s'inscrit dans le cadre d'un plan de périnatalité. Trois types de maternité sont définis en fonction du niveau de l'offre de soins néonataux, à partir de critères décrits dans les décrets n° 98-899 et n° 98-900 du 9 octobre 1998.

La Haute Autorité de Santé définit le transfert in utéro comme étant « indiqué dès qu'il existe une inadéquation entre la structure d'hospitalisation d'une femme enceinte et la pathologie qu'elle ou son fœtus présente ». De plus, la HAS précise, dans son rapport de 2012, que « le transfert in utéro doit se faire vers une maternité de type adapté, par discussion au cas par cas, en fonction du terme de la grossesse et de l'estimation du poids fœtal » [13].

La mise en place des transferts in utéro a permis une prise en charge optimale et adaptée des grands prématurés, à mettre en parallèle avec l'évolution des techniques de réanimation néonatale. En effet, de nombreuses grandes évolutions ont vu le jour en termes de réanimation néonatale, notamment avec la création de la ventilation assistée et grâce à une meilleure compréhension de l'organisme néonatal.

Les chiffres publiés par l'INSERM restent sans appel : en 2014, plus de 85 % des prématurés nés après 28 SA et pesant plus de 1500 grammes survivent.

Les nouveau-nés nés entre 24 SA et 27 SA et pesant plus de 1000 grammes survivent également dans 70 % des cas mais nombreux sont ceux qui présentent des séquelles neurologiques importantes [14].

Selon Pierre-Henri JARREAU (Professeur de Néonatalogie aux Hôpitaux Universitaires de Paris Centre), « le grand défi reste les complications neurologiques qui sont devenues la première cause de décès des grands prématurés dans beaucoup d'unités de soins ».

## GENERALITES SUR LE SULFATE DE MAGNESIUM

Le sulfate de magnésium, dont la formule chimique est le  $MgSO_4$ , était plus communément appelé sel anhydre d'Epsom ; son utilisation n'est pas récente. En effet, il était employé dès l'Antiquité pour ses propriétés laxatives importantes. Un proverbe anglais du XIX<sup>ème</sup> siècle y fait allusion : « L'eau d'Epsom fait courir les hommes plus vite que les chevaux ».

Aujourd'hui, de par ses propriétés revitalisantes et reminéralisantes, le sel d'Epsom est un incontournable des spas et autres instituts de massages proposant l'hydrothérapie, l'aromathérapie ou la phytothérapie. Du fait de sa forte densité, il permet à une personne de flotter facilement, d'où son emploi dans les caissons d'isolation sensorielle depuis 1960. Le deuxième avantage qu'il offre a lieu durant la flottaison. En effet, le magnésium absorbé par la peau en réduit les carences.

Le milieu médical en a recours amplement. Le sulfate de magnésium dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans le cadre du traitement des torsades de pointe, des hypokaliémies associées à une hypomagnésémie et dans les traitements curatif et préventif de la crise d'éclampsie. L'apport en magnésium est aussi indiqué pour le traitement des déséquilibres hydroélectrolytiques et pour la nutrition parentérale.

### I. Mode d'action du sulfate de magnésium

#### i. Métabolisme du Magnésium et Pharmacocinétique

Le magnésium est le deuxième cation intracellulaire le plus présent au niveau de la cellule, après le potassium. La majorité du magnésium (près de 70 %) est située dans l'os, et constitue donc une réserve mobilisable.

La concentration plasmatique du magnésium avoisine les 0,9 mmol/L. L'alimentation fournit la quantité journalière d'environ 300 mg. L'élimination du sulfate de magnésium est réalisée par le système rénal. C'est pourquoi, il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère.

## ii. Action cellulaire du magnésium

Le magnésium a un rôle essentiel sur les cellules musculaires, nerveuses et myocardiques.

En effet, le sulfate de magnésium est un antagoniste du calcium ainsi qu'un inhibiteur des récepteurs NMDA, ce qui a pour effet de diminuer l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire [15]. L'utilisation du sulfate de magnésium chez les patientes atteintes de myasthénie ou de maladie neuromusculaire est donc contre-indiquée.

En cas d'hypoxie cérébrale, les récepteurs NMDA sont activés, ce qui entraîne l'entrée de calcium dans les cellules nerveuses induisant des lésions cellulaires. Le sulfate de magnésium bloque l'activation des récepteurs NMDA. Il a aussi une action vasodilatatrice sur les cellules neuronales permettant de limiter l'ischémie tissulaire. De ce fait, le sulfate de magnésium a une action protectrice sur les neurones.

## iii. Interactions médicamenteuses

Dans ses recommandations actualisées en 2006, le CNGOF indiquait qu'« il semblerait que le magnésium potentialiserait les effets hypotenseurs et cardiodépresseurs de la nifédipine ». Il s'appuyait alors, sur une étude réalisée par Davis et publiée en 1997 [16].

Néanmoins, des études plus récentes contredisent les résultats de Davis, notamment l'étude de Magee. Magee, lui, a comparé des patients recevant l'association « sulfate de magnésium et nifédipine » à des patients ne recevant que du sulfate de magnésium ou bien du sulfate de magnésium et un autre antihypertenseur. Il a ainsi démontré que l'association « MgSO<sub>4</sub>-nifédipine » n'induisait pas de risque supplémentaire concernant les épisodes de faiblesse musculaire ou bien d'hypotension artérielle [17].

## II. Utilisation du Sulfate de Magnésium en Obstétrique

### i. Sulfate de magnésium : agent tocolytique ?

Le sulfate de magnésium a été décrit dès 1950 comme ayant une action sur le muscle utérin en allongeant la durée de travail. Il a, par la suite, été largement utilisé comme agent tocolytique aux Etats Unis durant les années 1990.

Depuis, de nombreuses études ont démontré l'augmentation significative de la morbidité et mortalité fœtales lors de l'utilisation du sulfate de magnésium à long terme et à fortes doses [18]. En effet, il a été prouvé que l'hypermagnésémie pouvait entraîner des troubles neuromusculaires chez le nouveau-né à type d'hyporéflexie, d'asthénie ou de dépression respiratoire [19].

Mittendorf et al. ont publié des résultats concluant à une augmentation de la survenue d'hémorragie intra-ventriculaire fœtale lorsque les concentrations en sulfate de magnésium étaient élevées sur un prélèvement au cordon après la naissance [20].

Une première étude publiée en 2002 par la Cochrane mettait en évidence l'association entre l'utilisation du sulfate de magnésium comme tocolytique et une augmentation de la mortalité fœtale (RR=2.82 ; IC 95 % : 1,2-6,6) [21]. Une seconde étude rassemblant les données de 37 essais a été publiée en 2014, celle-ci n'a pas démontré l'efficacité du sulfate de magnésium dans la prévention d'un accouchement prématuré [22]. Aujourd'hui, il n'est plus utilisé pour cette indication, en France.

### ii. Prévention des crises convulsives éclamptiques

Les décès maternels constituent un problème majeur de santé publique dans le monde. Les premières causes maternelles de morbidité sévère et de mortalité sont principalement les pathologies hypertensives de la grossesse. Dans les pays développés, l'éclampsie est un évènement rare mais qui demeure responsable d'une mortalité maternelle non négligeable.

Le sulfate de magnésium permet d'éviter près de la moitié des décès maternels dus à la pré-éclampsie [23]. Il est recommandé pour la prévention de l'éclampsie [24] et la récurrence de la crise d'éclampsie [25].

En 1997, le CNGOF a publié des recommandations quant à l'emploi du sulfate de magnésium en obstétrique. Il avait alors noté, que l'indication principale du sulfate

de magnésium était la prévention des crises convulsives lors de l'éclampsie [26]. Pour cela, il s'était appuyé sur les résultats de l'étude de « l'Eclampsia Trial Collaborative Group » menée par l'Unité Nationale d'Epidémiologie Périnatale d'Oxford en 1995. Les résultats indiquaient une diminution significative du risque relatif de récurrence de crise convulsive lors de la prise de sulfate de magnésium [27]. Le CNGOF a conclu en indiquant le sulfate de magnésium comme étant le « traitement de choix de l'éclampsie survenant avant ou après l'accouchement ».

Dans son étude rétrospective publiée en 2010 sur l'utilisation du sulfate de magnésium à visée prophylactique de l'éclampsie, Athéna Naeimi a prouvé que le  $MgSO_4$ , administré chez les femmes présentant une pré-éclampsie sévère neurologique à des doses thérapeutiques, n'entraînait pas d'effets délétères chez la mère et son enfant. Elle affirmait ainsi que les bénéfices du  $MgSO_4$  étaient significativement supérieurs aux risques encourus [28].

### iii. Pré-éclampsie

Le groupe de travail de Livingston & al en 2003, n'a pas permis de mettre en évidence une diminution de la survenue de pré-éclampsie sévère lors de l'utilisation du sulfate de magnésium chez des femmes présentant une pré-éclampsie modérée [29].

La Cochrane a rapporté dans son étude « Magnesium sulfate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia » parue en 2010, l'absence de diminution significative de la mortalité maternelle lors de l'absorption de sulfate de magnésium ( $RR=0,54$  ; IC 95 % : 0,26-1,1) [30]. Devant ces données, le CNGOF a indiqué dans ses recommandations, actualisées en 2006, que le rapport bénéfice/risque du sulfate de magnésium n'était pas en faveur de la prophylaxie dans les formes modérées de pré-éclampsie [31].

En revanche, l'étude « The Magpie Trial » publiée par The Lancet en 2002, démontre l'efficacité du sulfate de magnésium dans la réduction du taux de convulsion chez les femmes ayant une pré-éclampsie sévère [32].

#### iv. Neuroprotection fœtale du prématuré

Les deux principales lésions affectant le système nerveux cérébral des enfants nés prématurément sont l'hémorragie intra-ventriculaire et les lésions de la substance blanche. L'infirmité motrice cérébrale (IMOC) et les troubles cognitifs correspondent aux effets secondaires les plus fréquents suite à une naissance prématurée.

En 2003, Anderson démontre que plus de la moitié des enfants nés très prématurément présentera des troubles moteur et/ou de l'apprentissage contre 20 % des enfants nés à terme [33]. Par comparaison avec les enfants nés à terme, les enfants issus d'un accouchement avant terme sont exposés à un risque d'IMOC qui est environ trois fois supérieur à 34–36 SA [34], de 8 à 14 fois supérieur à 30–33 SA [34], 46 fois supérieur à 28–30 SA [35] et de 30 à 80 fois supérieur pour les prématurés nés avant 28 SA [35].

Dès 1990, une étude réalisée chez les animaux montrait un effet neuroprotecteur du sulfate de magnésium [36].

En 1995, une étude cas-témoin a affirmé la présence d'une relation entre l'administration prénatale de sulfate de magnésium et une faible proportion de nouveau-nés atteints d'une infirmité motrice cérébrale [37].

Grether et al ont établi dès 1998 que les taux d'infirmité motrice cérébrale et de mortalité néonatale étaient inférieurs lorsque la mère avait été traitée par sulfate de magnésium. Ces résultats n'étaient néanmoins pas significatifs [38].

En 2010, l'équipe de travail de Doyle et al. a révélé que le traitement par sulfate de magnésium administré aux femmes présentant un risque d'accouchement prématuré était associé à une réduction du risque d'infirmité motrice cérébrale chez les nouveau-nés, mais n'avait pas d'effet significatif au niveau de la mortalité pédiatrique ni dans la réduction de la survenue d'autres troubles ou handicaps neurologiques dans les premières années de la vie. Elle en a conclu que le nombre de femmes devant être traité pour éviter la survenue d'une infirmité motrice cérébrale était de 63 [39].

En 2016, une étude publiée dans *The Journal of Pediatrics* s'intéresse à la relation entre l'exposition anténatale au sulfate de magnésium et la survenue d'hémorragie cérébrale chez les nouveau-nés prématurés. Les résultats sont sans

appel : l'exposition anténatale au sulfate de magnésium réduit de façon significative l'apparition d'hémorragie cérébrale (OR : 0,18; IC 95 %:0,049-0,65; p = 0,009) [40].

### III. Surveillance et complications du traitement par sulfate de magnésium

Duley et al. ont mis en commun, dans leur méta-analyse de 2003, six essais contrôlés rassemblant 11 444 patientes. Ils ont ainsi mis en évidence la survenue beaucoup plus fréquente d'effets secondaires dans le groupe sulfate de magnésium versus le groupe placebo (24 % vs 5 %) [41].

Les effets secondaires mineurs principalement rencontrés sont les bouffées de chaleurs ou les flushs cutanés. Cependant, d'autres troubles à types de nausée et vomissement, hypotension artérielle, hypotonie musculaire avec troubles de l'élocution et somnolence ont aussi été retrouvés.

Des effets secondaires majeurs comme la disparition des réflexes ostéotendineux ou la détresse respiratoire sont, dans la majorité des cas, dus à un surdosage, conséquence d'erreur de posologie ou de vitesse de perfusion [42]. Ces accidents rares mais sévères justifient l'importance d'une surveillance rigoureuse afin de déceler un éventuel surdosage comme l'a rappelé la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [43].

Une surveillance clinique rapprochée des réflexes ostéotendineux, de la fréquence respiratoire et de la conscience est suffisante, mais indispensable [44]. Un consensus professionnel publié par le CNGOF en 2009, fait état d'un schéma thérapeutique initial comprenant un bolus de 4 grammes de  $MgSO_4$  puis une perfusion intraveineuse continue de 1 g/h [44]. Dès l'apparition de manifestations cliniques de surdosage, la perfusion de sulfate de magnésium doit être arrêtée. Cet arrêt permet, dans la majorité des cas, la régression des effets secondaires [41]. Dans le cas contraire, une perfusion de gluconate de calcium doit être instaurée à la dose de 1 gramme intra-veineux [44].

#### IV. Protocole du CHU de Nantes

##### i. Indications

- Accouchement imminent
- Femmes en travail avant 33 SA
- Césarienne avant 33 SA

##### ii. Contre-indications maternelles à l'usage du sulfate de magnésium

- Insuffisance cardiaque
- Troubles du rythme cardiaque maternel
- Traitement digitalique
- Désordres hydro-électrolytiques graves
- Insuffisance rénale
- Myasthénie
- Circonstances de détresse maternelle ou fœtale nécessitant une extraction en grande urgence (<30 minutes)

##### iii. Lieu du traitement

Salle de naissance, SSPI, bloc opératoire.

Chariot de réanimation et matériel de ventilation immédiatement accessible.

##### iv. Modalités de traitement

Dose initiale 4 grammes en perfusion intraveineuse lente sur 30 minutes soit 26 mL de MgSO<sub>4</sub> à 15 % pur (débit 52 mL/h)

Perfusion de relai 1 g/h au PSE soit 6,5 mL/h de MgSO<sub>4</sub> à 15 % pur

Arrêt du traitement à H12 si pas d'accouchement

Traitement renouvelable si besoin.

v. Surveillance maternelle

- Avant la mise en route du traitement
- 10 minutes après le début de la dose de charge
- A la fin de la dose de charge (30 minutes)
- Puis toutes les 4 heures si perfusion de relais

vi. Paramètres surveillés

- Fréquence respiratoire (FR)
- Fréquence cardiaque (FC) et SaO<sub>2</sub>
- Pression artérielle (PA)
- Conscience
- Réflexes ostéo-tendineux (ROT)

vii. Effets secondaires chez la mère

Lors de la mise en route du traitement : rougeurs, sueurs, sensations de chaleur (prévenir la patiente).

Plus rarement : nausées, vomissements, céphalées, palpitations.

Exceptionnellement : œdème pulmonaire (injection trop rapide d'une dose importante).

viii. Signes de surdosage

Premiers signes : diminution des ROT, de la FR, somnolence

Puis : aréflexie, bradypnée, troubles de la conscience

Enfin : arrêt respiratoire, coma, arrêt cardiaque

ix. Arrêt immédiat du traitement et appel du médecin

Si présence d'un seul de ces effets secondaires graves, prévenir le médecin et arrêter immédiatement la perfusion de sulfate de magnésium :

- Fréquence respiratoire <10/min
- Hypotension artérielle
- Abolition des réflexes ostéo-tendineux
- Troubles de la conscience
- Diurèse des 4 heures <100 mL

## MATERIELS ET METHODES

### I. Objectif de l'étude

L'utilisation du sulfate de magnésium à visée neuro-protective pour le fœtus s'effectue depuis 2011 au CHU de Nantes. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la mise en place de ce protocole dans une maternité de niveau III. L'étude de la surveillance du traitement par  $MgSO_4$  consistait en notre second objectif.

#### i. Présentation de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective au sein du CHU de Nantes sur la période du 1<sup>er</sup> août 2014 au 31 décembre 2015.

#### ii. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons recensé toutes les patientes éligibles au traitement par sulfate de magnésium, soit celles ayant accouché entre 24 SA et 32 SA + 6 jours.

Les interruptions médicales de grossesse et les morts fœtales in utéro ont été exclues. De plus, nous n'avons pas été en mesure de retrouver les patientes ayant reçu du sulfate de magnésium avant 33 SA et ayant accouché après 33 SA car il n'existe pas, à ce jour, de codage spécifique à la réalisation d'une cure de  $MgSO_4$ .

### II. Méthodologie

Nous avons sélectionné les dossiers à partir des cahiers d'accouchement des années 2014 et 2015. Les IPP des accouchements ayant eu lieu entre 24 SA et 32 SA + 6 jours étaient colligés. Les dossiers de ces patientes ont été étudiés afin de recueillir les données sociodémographiques, les antécédents généraux et obstétricaux, les conditions de l'accouchement ainsi que la réalisation éventuelle d'un protocole de neuroprotection fœtale et les données néonatales associées.

### III. Analyse statistique

Le recueil des données et l'analyse des résultats ont été effectués à partir des logiciels Excel et Word. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Stata 12. Une analyse comparative des données descriptives des deux populations (« patientes ayant reçu du  $MgSO_4$  », « patientes n'ayant pas reçu de  $MgSO_4$  ») a été faite. Les comparaisons des moyennes ont été réalisées par un test de Student. Les comparaisons entre les effectifs ont été analysées par un test du  $Khi^2$  ou par un test exact de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5.

L'intervalle de confiance a été défini à 95 % pour tous les tests réalisés.

## RESULTATS

Durant la période du 1<sup>er</sup> août 2014 au 31 décembre 2015, 5.419 patientes ont accouché au CHU de Nantes. Parmi elles, 305 ont accouché entre 24 SA et 33 SA. Soixante-quatre patientes ont été exclues de l'étude (IMG et MFIU).

Au total, 241 patientes répondaient aux critères d'inclusion de notre étude. Cependant, 33 dossiers ne pouvaient être consultés et ont donc été exclus de l'étude. Les données concernant 208 patientes ont ainsi pu être recueillies, ce qui correspondait à 255 fœtus.

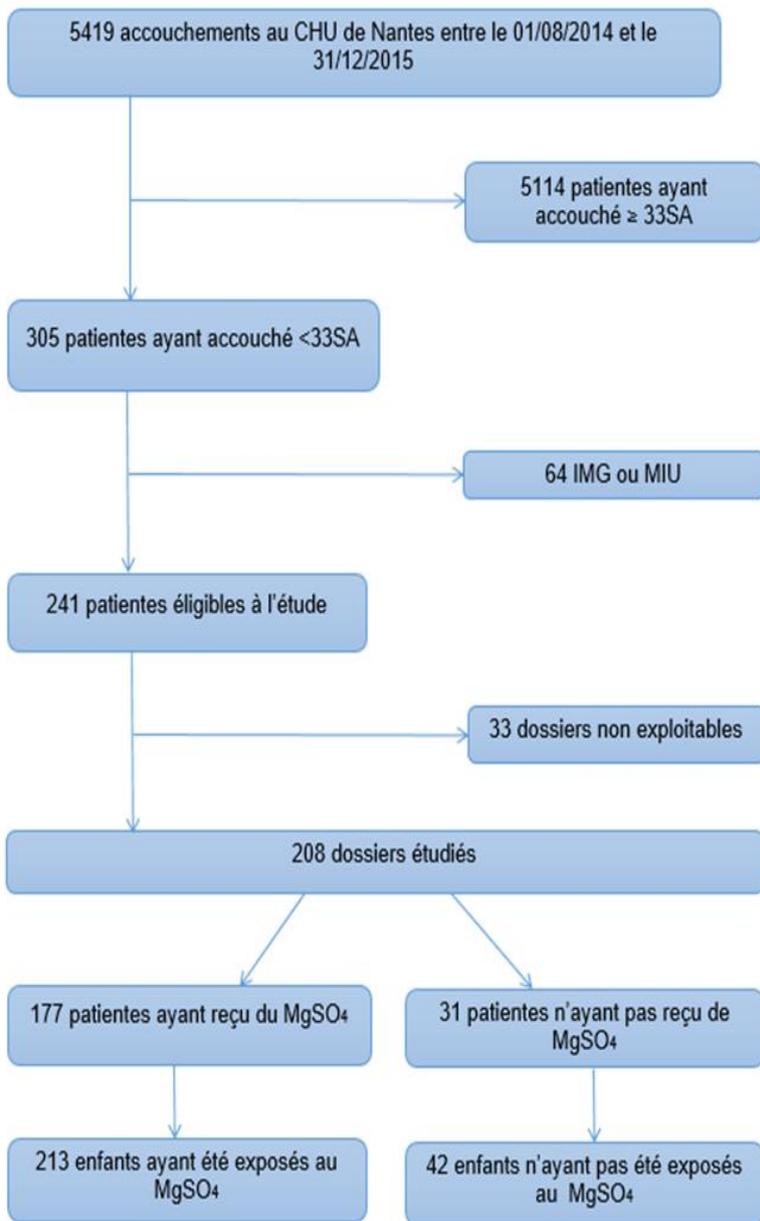


Figure 1 : Diagramme de flux

I. Description de la population étudiée

i. Caractéristiques générales des patientes

Dans les tableaux ci-dessous, les dossiers comptabilisés « % avec MgSO<sub>4</sub> » correspondent à toutes les patientes ayant bénéficié du protocole de neuro-protection foetale, quelque soit la durée de traitement reçue.

Caractéristiques	Toutes les patientes (n=208)	Groupe MgSO <sub>4</sub> (n=177)	Groupe sans MgSO <sub>4</sub> (n=31)	p
Age moyen en années (extrêmes)	30,8 (18-47)	30,9 (18-47)	30,4 (18-41)	0,69
BMI moyen en kg/m <sup>2</sup> (extrêmes)	23,6 (16-44)	23,7 (16-44)	23,2 (19-34)	0,64
BMI < 18	6 (2,9%)	6 (3,4%)	0 (0%)	0,59
18≤BMI<25	123 (59,1%)	103 (58,2%)	20 (71,4%)	0,64
25≤BMI<30	31 (14,9%)	24 (13,6%)	7 (25%)	0,30
BMI≥30	17 (8,2%)	16 (9%)	1 (3,6%)	0,47
Gestité				
Primigeste	91 (43,8%)	75 (42,4%)	16 (51,6%)	0,34
Multigeste	117 (56,3%)	102 (57,6%)	15 (48,4%)	0,34
Parité				
Primipare	120 (57,7%)	103 (58,2%)	17 (54,8%)	0,72
Multipare	88 (42,3%)	74 (41,8%)	14 (45,2%)	0,72

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patientes

Les patientes de l'étude étaient en moyenne âgées de 31 ans. L'indice de masse corporelle moyen des patientes s'élevait à 23 kg/m<sup>2</sup>. Cependant, on note une part non négligeable de patientes en surpoids et obèses (respectivement 15 % et 8 %). Nos patientes étaient en majorité des primipares (57,7 %).

ii. Caractéristiques liées à la grossesse

Caractéristiques	Toutes les patientes (n=208)	Groupe MgSO <sub>4</sub> (n=177)	Groupe sans MgSO <sub>4</sub> (n=31)	p
Type de grossesse				
Monofoetale	163 (78,4%)	142 (80,2%)	21 (67,7%)	0,11
Multiple	45 (21,6%)	35 (19,8%)	10 (32,3%)	0,11
Transfert in utéro	124 (59,6%)	111 (62,7%)	13 (41,9%)	<b>0,02</b>
CTC				
1 cure complète	164 (78,8%)	141 (79,7%)	24 (77,4%)	0,77
2 cures complètes	24 (11,5%)	22 (12,4%)	2 (6,5%)	0,54
Délai moyen CTC- naissance (en jours)	6,3 (0-44)	5,6 (0-28)	10,8 (0-44)	<b>0,0007</b>

Tableau 2 : Caractéristiques liées à la grossesse

Les grossesses multiples représentaient 22 % des grossesses de notre étude. Près de 60 % des patientes n'étaient pas suivies dans notre centre et ont bénéficié d'un transfert in utéro vers notre maternité de niveau III.

Parmi les 208 accouchements prématurés de notre étude, 164 ont bénéficié d'une cure complète de corticoïdes soit près de 80 % des patientes. Par ailleurs, le délai entre la deuxième injection de corticoïdes et la naissance est en moyenne de 6 jours.

iii. Etiologie de la prématurité

Etiologie de la prématurité	N (%)	Groupe MgSO <sub>4</sub> (n=177)	Groupe sans MgSO <sub>4</sub> (n=31)
Menace d'accouchement prématuré	87 (41,8%)	76 (36,5%)	11 (5,3%)
Pré-éclampsie	50 (24,0%)	47 (22,6%)	3 (1,5%)
AERCF	35 (16,8%)	28 (13,4%)	7 (3,4%)
Métrorragie	18 (8,7%)	13 (6,3%)	5 (2,4%)
Chorioamniotite	17 (8,2%)	12 (5,8%)	5 (2,4%)
Hémopéritoine	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0 (0%)
Total	208 (100%)	177 (85,1%)	31 (14,9%)

*Tableau 3 : Etiologie de la prématurité*

Les menaces d'accouchement prématuré sont responsables de 42 % des accouchements prématurés. Les étiologies secondaires rassemblant un nombre conséquent d'accouchements prématurés correspondent aux pré-éclampsies (50 accouchements) et aux anomalies de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (35 accouchements).

iv. Caractéristiques de l'accouchement

Caractéristiques	Toutes les patientes (n=208)	Groupe MgSO <sub>4</sub> (n=177)	Groupe sans MgSO <sub>4</sub> (n=31)	p
Travail spontané	104 (50%)	85 (48%)	19 (61,3%)	0,24
Prématurité induite	104 (50%)	92 (52%)	12 (38,7%)	
Analgésie				
Rachi-anesthésie	76 (36,5%)	67 (37,9%)	9 (29%)	0,34
APD	55 (26,4%)	50 (28,2%)	5 (16,1%)	0,16
Anesthésie générale	48 (23,1%)	37 (20,9%)	11 (35,5%)	0,07
Aucune analgésie	29 (13,9%)	23 (13%)	6 (19,4%)	0,34
Terme moyen d'accouchement	30 SA	29 SA + 6 jours	30 SA + 6 jours	<b>0,02</b>
Accouchement voie basse	53 (25%)	44 (24,9%)	9 (29%)	0,62
Voie basse instrumentale	27 (13%)	24 (13,6%)	2 (6,5%)	0,38
Césarienne avant travail	102 (49%)	90 (50,8%)	12 (38,7%)	0,21
Césarienne pendant le travail	27 (13%)	19 (10,7%)	8 (25,8%)	<b>0,02</b>

Tableau 4 : Caractéristiques de l'accouchement

Le terme moyen d'accouchement était de 30 semaines d'aménorrhée. Dans la moitié des cas, l'accouchement était induit soit par la réalisation d'une maturation du col (une patiente) ou d'un déclenchement (une patiente) soit par le biais d'une césarienne avant travail. Les césariennes représentaient 62 % des accouchements.

Remarque : la moitié des patientes admises en salle de naissance était en travail spontané mais seulement 38 % des naissances ont eu lieu par voie basse.

v. Caractéristiques néonatales

Caractéristiques	Tous les patients (n=255 nouveau-nés)	Groupe MgSO <sub>4</sub> (n=213 nouveau-nés)	Groupe sans MgSO <sub>4</sub> (n=42 nouveau-nés)	p
Sexe				
Féminin	116 (45,3%)	88 (41,1%)	28 (66,7%)	<b>0,002</b>
Masculin	140 (54,7%)	126 (58,9%)	14 (33,3%)	<b>0,002</b>
Poids moyen	1275 grammes	1259 grammes	1385 grammes	0,07
pH artériel moyen	7,22	7,22	7,19	0,08
pH artériel <7,2	60 (28,6%)	48 (27,7%)	12 (32,4%)	0,51
pH artériel <7,0	6 (2,4%)	4 (1,9%)	2 (4,8%)	0,26
lactates moyens	4,7	4,6	5,2	0,13
lactates >5	69 (27%)	54 (25,4%)	15 (35,7)	0,23

Tableau 5 : Caractéristiques néonatales

Entre le 1<sup>er</sup> août 2014 et le 31 décembre 2015, 208 patientes ont accouché, ce qui correspond à la naissance de 255 nouveau-nés dont la majorité était des garçons (55 %) et qui pesaient en moyenne 1275 grammes. Si le pH artériel moyen se situait à 7,22, 6 nouveau-nés présentaient un pH artériel à la naissance inférieur à 7,0, témoin d'une souffrance fœtale majeure. Près de 30 % des nouveau-nés avaient des lactates supérieurs à 5 à la naissance.

Les caractéristiques néonatales ne se différençaient pas significativement entre les deux groupes.

## II. Analyse générale des dossiers ayant reçu du sulfate de magnésium

177 patientes ont bénéficié du traitement par  $MgSO_4$ , soit 85 % des patientes. Autrement dit, 15 % pourcent des dossiers, soit 31 patientes, ne l'ont pas reçu.

### i. Nombre de cures de $MgSO_4$ reçu

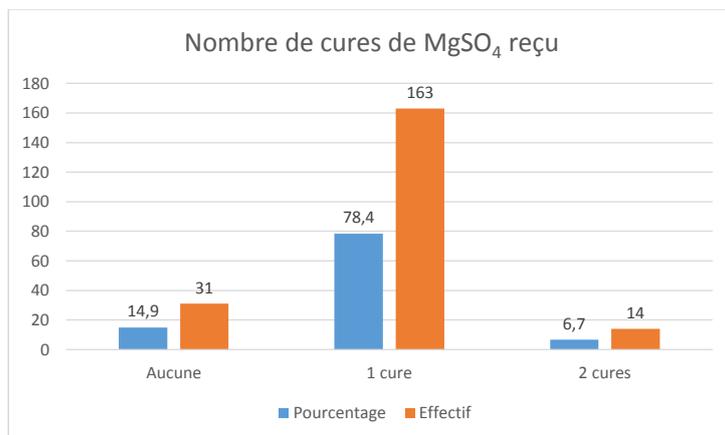


Figure 2 : Nombre de cures de  $MgSO_4$  reçu

Rappelons que près de 15 % des patientes n'ont pas reçu de sulfate de magnésium, ce qui correspond à 31 patientes. En revanche, 163 patientes ont bénéficié du traitement soit 78% des dossiers et 14 patientes ont, elles, bénéficié de deux cures de sulfate de magnésium.

### ii. Terme moyen des cures de $MgSO_4$

Le terme moyen de la première cure de  $MgSO_4$  est de 29 semaines d'aménorrhée et 6 jours. En revanche, il passe à 29 semaines d'aménorrhée et 2 jours pour les patientes ayant reçu deux cures de sulfate de magnésium.

Celui de la seconde cure de  $MgSO_4$  est de 29 semaines d'aménorrhée et 5 jours. Il n'y a pas de différence significative entre les termes moyens des deux cures.

iii. Durée moyenne des cures de MgSO<sub>4</sub>

La première cure de MgSO<sub>4</sub> dure en moyenne 5 heures et 39 minutes, tandis que la seconde cure s'effectue en moyenne en 3 heures et 46 minutes.

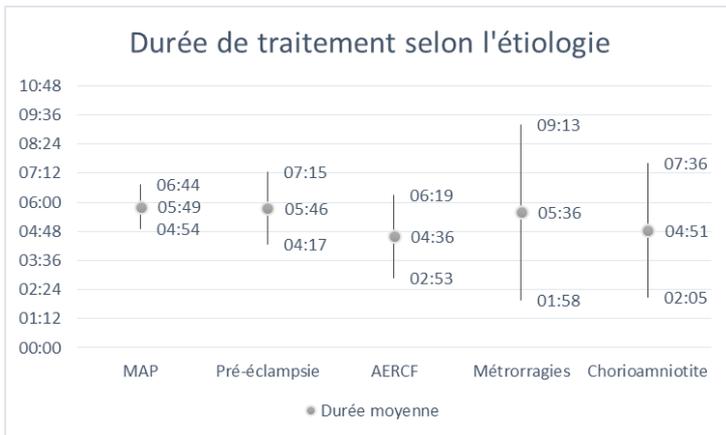


Figure 3 : Durée de traitement selon l'étiologie de la prématurité

Les durées moyennes de traitement varient entre 4h36 et 5h49 selon les étiologies. Les menaces d'accouchement prématuré représentent l'étiologie ayant la durée de traitement la plus longue. A l'inverse, les anomalies de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal correspondent à l'étiologie avec la durée la plus courte. Les durées moyennes de traitement ne sont pour autant pas significativement différentes (test anova p=0,75). L'intervalle de confiance à 95 % le plus étendu est celui des métrorragies (IC 95% : 1h58-9h13).

#### iv. Lieu de réalisation du traitement

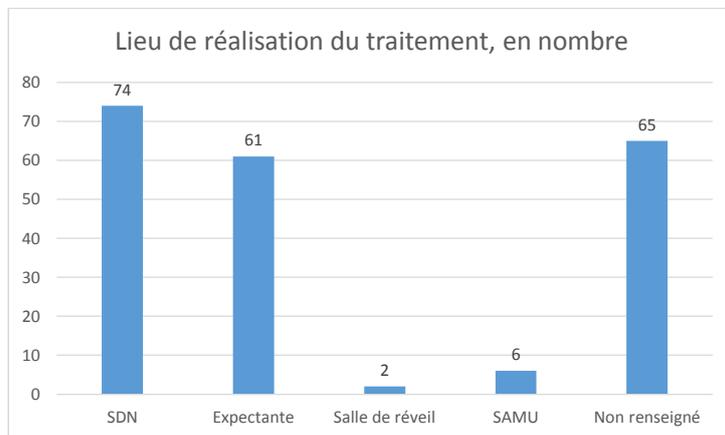


Figure 4 : Lieu de réalisation du traitement, en nombre

Les patientes reçoivent majoritairement le traitement en salle d'expectante ou en salle de naissance. En général, il débute en salle d'expectante puis se poursuit en salle de naissance.

A noter, le traitement a été initié par le SAMU, lors du transfert in utéro pour 6 patientes.

Pour un nombre non négligeable de patientes (65), le lieu de réalisation n'a pas été notifié dans le dossier.

v. Bolus de sulfate de magnésium

Bolus	n (%)
Fait	167 (94,4%)
Non fait	10 (5,6%)

Tableau 6 : Pourcentage de réalisation du bolus

Bolus fait	n (%)
Complet	158 (94,6%)
Incomplet	9 (5,4%)

Tableau 7 : Pourcentage de réalisation complète du bolus

Le bolus de sulfate de magnésium a été réalisé pour 94 % des dossiers, soit 167 patientes, dont 95 % ont reçu la totalité, soit 158 patientes.

Il n'a pas été effectué pour 10 patientes. Il n'était retrouvé aucune feuille de surveillance pour 6 de ces patientes. En revanche, les 4 autres patientes ont bénéficié de la dose d'entretien mais aucune de ces cures n'a été complète.

vi. Dose d'entretien et cures complètes

Dose entretien	n (%)
Réalisée	160 (90,4%)
Non réalisée	17 (9,6%)
Complète	26 (14,7%)
Incomplète	151 (85,3%)

Tableau 8 : Pourcentage de réalisation de la dose d'entretien

La dose d'entretien a été administrée à 90 % des patientes, soit 160 femmes.

Parmi les 17 patientes n'ayant pas eu de dose d'entretien, 7 n'ont pas profité de la totalité du bolus du fait d'une naissance rapide. Pour cinq autres, la réalisation du bolus a été complète mais sans dose d'entretien devant la nécessité d'une naissance dans les plus brefs délais (tous les accouchements ont eu lieu par césarienne en urgence). Quant aux cinq derniers dossiers, ils correspondent à ceux dont la feuille de surveillance n'a pas été retrouvée.

Pour environ 15 % des patientes, soit 26 dossiers, la cure de sulfate de magnésium a été menée de manière complète, c'est-à-dire que les patientes ont reçu la dose totale possible de sulfate de magnésium.

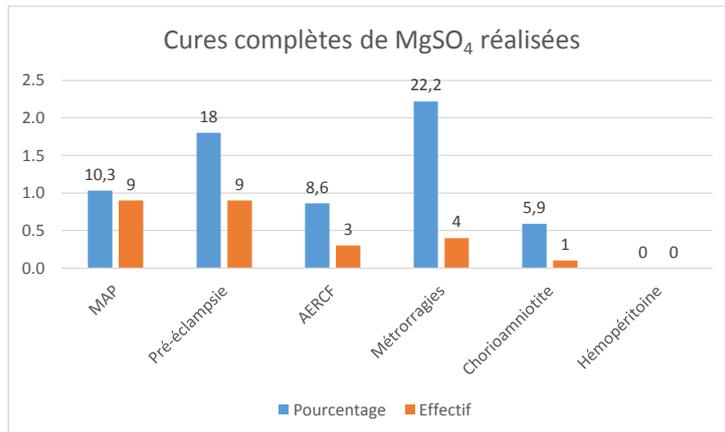


Figure 5 : Pourcentage et effectif des dossiers ayant bénéficié d'une cure complète de  $MgSO_4$

Il apparaît que les patientes présentant des métrorragies ainsi que celles ayant une pré-éclampsie ont une quantité plus importante de cures complètes que les autres étiologies. En effet, 22 % des femmes présentant des métrorragies ont reçu une cure complète contre 6 % des chorioamniotites. Les résultats ne sont cependant pas significativement différents (Test Fisher's exact  $p=0,37$ ).

La durée moyenne entre la fin de la cure complète et l'accouchement est de 19h45, la durée médiane de 7h28, le délai minimal étant de 10 minutes et le délai maximal de 122 heures (soit 5 jours) après la fin de la cure de  $MgSO_4$ .

Quatre de ces cures complètes ont été suivies par une seconde cure réalisée à quelques jours d'intervalle.

#### vii. Cures incomplètes

Les cures dont la dose totale n'a pas été administrée sont considérées comme incomplètes et représentent 85% des cures de MgSO<sub>4</sub>.

Cures incomplètes	n	%
Délai MgSO <sub>4</sub> -naissance <1h	99	78,6
Délai MgSO <sub>4</sub> -naissance >1h	27	21,4
Durée moyenne de la cure	6h02	
Durée médiane de la cure	2h04	
Effets secondaires nécessitant l'arrêt du MgSO <sub>4</sub>	2	

*Tableau 9 : Description des cures incomplètes*

Il apparaît que, pour près de 79 % des patientes, la naissance a eu lieu dans l'heure qui a suivi l'interruption de la perfusion de MgSO<sub>4</sub>. En revanche, pour les 27 patientes dont cet arrêt s'est produit à distance de l'accouchement, la durée moyenne des cures était de 6 heures. Deux patientes ont présenté des effets secondaires ayant conduit à l'arrêt du traitement bien avant la naissance.

### viii. Traitements associés

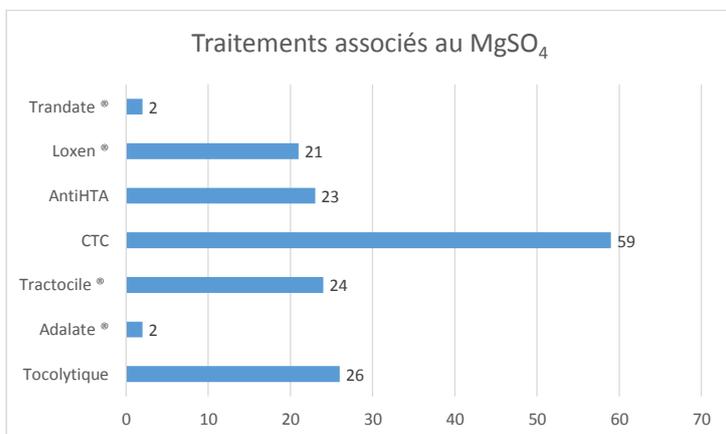


Figure 6 : Nature des traitements associés au MgSO<sub>4</sub>, en nombre

Parmi les 177 patientes ayant bénéficié du MgSO<sub>4</sub>, 26 disposaient d'un protocole tocolytique en cours, parmi lesquelles, 24, soit 92 %, se trouvaient sous TRACTOCILE ®.

Un tiers des patientes en cours de traitement par sulfate de magnésium, bénéficiaient aussi de la réalisation d'une cure de corticothérapie. Rappelons que 79 % des patientes ont reçu une cure complète de CTC avant l'accouchement.

Vingt-trois patientes, soit 13% des femmes en cours de traitement par MgSO<sub>4</sub>, prenaient un traitement antihypertenseur ; dans 91 % des cas, il s'agissait de LOXEN ®.

ix. Analyse des dossiers ayant bénéficié de deux cures de MgSO<sub>4</sub>

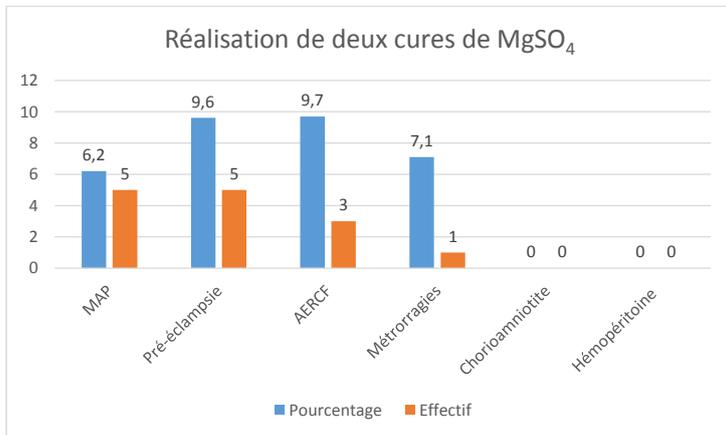


Figure 7 : Pourcentage et effectif des dossiers ayant reçu deux cures de MgSO<sub>4</sub> selon les étiologies

Quatorze patientes ont bénéficié d'une seconde cure de MgSO<sub>4</sub>. Les AERCF, ainsi que les pré-éclampsies, constituent les principaux motifs induisant la réalisation d'une deuxième cure. En effet, environ 10 % des patientes pré-éclampsiques et 10 % des patientes hospitalisées pour des AERCF ont reçu deux cures de sulfate de magnésium.

Dans notre étude, 5 patientes présentant une MAP et 5 une pré-éclampsie ont reçu deux cures de MgSO<sub>4</sub> contre 3 affichant des AERCF et 1 présentant des métrorragies. Il n'a pas été mis en place de seconde cure de magnésium pour les 13 patientes présentant soit une chorioamniotite ou un hémopéritoine.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant la réalisation de deux cures de MgSO<sub>4</sub> selon l'étiologie de la prématurité (test Fisher's exact, p=0.84).

	Etiologie de la prématurité	Terme de la 1 <sup>ère</sup> cure de MgSO <sub>4</sub>	Durée de la 1 <sup>ère</sup> cure de MgSO <sub>4</sub>	Terme de la 2 <sup>ème</sup> cure de MgSO <sub>4</sub>	Durée de la 2 <sup>ème</sup> cure de MgSO <sub>4</sub>	Délai entre la fin de la cure et la naissance
Patiente n°1	MAP	31SA +1	3h25 Bolus + entretien	31SA +2	5h58 Entretien	Arrêt à la naissance
Patiente n° 2	MAP	NR	NR	28SA +1	14h46 Bolus + entretien	Arrêt à la naissance
Patiente n°3	MAP	27SA +5	7h10 Bolus + entretien	28SA +3	5h30 Bolus + entretien	150h35
Patiente n°4	MAP	26SA +1	10h00 Bolus + entretien	27SA +6	7h26 Bolus + entretien	0h34
Patiente n°5	MAP	31SA +1	12h03 Bolus + entretien	31SA +5	0h25 Bolus	3h31
Patiente n°6	Pré-éclampsie	31SA +4	NR	32SA +1	1h55 Entretien	0h33

Patiente n°7	Pré-éclampsie	31SA +5	NR	32SA +2	4h12 Bolus + entretien	0h56
Patiente n°8	Pré-éclampsie	30SA +1	8h02 Bolus + entretien	30SA +4	3h01 Entretien	0h34
Patiente n°9	Pré-éclampsie	32SA +1	4h01 Bolus + entretien	32SA +3	1h40 Bolus + entretien	0h25
Patiente n°10	Pré-éclampsie	26SA	11h50 Bolus + entretien	26SA +2	0h52 Bolus	0h28
Patiente n°11	AERCF	29SA +1	11h40 Bolus + entretien	29SA +5	0h30 Bolus	0h06
Patiente n°12	AERCF	26SA +5	3h02 Bolus + entretien	27SA +1	0h56 Bolus + entretien	0h20

Patiente n°13	AERCF	30SA	NR	30SA +5	2h33 Bolus + entretien	0h45
Patiente n°14	Métrorragies	27SA +1	12h20 Bolus + entretien	30SA +3	12h15 Bolus + entretien	10h00

*Tableau 10 : Description des deuxièmes cures de MgSO<sub>4</sub>*

NR = non renseigné, feuille de surveillance non retrouvée dans le dossier

L'analyse des secondes cures de  $MgSO_4$  montre de nombreuses disparités tant dans la durée d'administration que dans la façon d'administrer le sulfate de magnésium. Certaines cures se composaient uniquement de bolus ou de doses d'entretien quand d'autres s'effectuaient de manière similaire à la première cure (bolus + dose d'entretien). Les durées d'administration se révèlent toutes aussi variables, allant de 25 minutes à 14h46.

La réalisation de la deuxième cure de  $MgSO_4$  avait lieu, dans la majorité des cas, quelques jours après l'administration de la première.

Le délai entre l'arrêt de la perfusion et la naissance est en général inférieur à une heure. Cependant, pour trois de ces cures, le traitement a été arrêté bien avant la fin de la dose d'entretien mais la naissance s'est produite plusieurs heures après.

### III. Surveillance du traitement par MgSO<sub>4</sub>

Le suivi est considéré comme optimal si l'observation des points suivants est réalisée :

- Tension artérielle (TA)
- Fréquence cardiaque (FC)
- Fréquence respiratoire (FR)
- Saturation en O<sub>2</sub> (SAT)
- Réflexes ostéo-tendineux (ROT)
- Conscience

Si la surveillance d'un seul de ces items n'est pas faite, le suivi se qualifie comme non optimal (incomplet). Leur contrôle doit s'effectuer à plusieurs reprises durant le traitement. Le protocole du CHU de Nantes l'impose à :

- t.avant : avant la mise en place du traitement
- t.10 : 10 minutes après l'installation du traitement
- t.30 : 30 minutes après l'installation du traitement
- t.4h : 4 heures après l'installation du traitement
- t.8h : 8 heures après l'installation du traitement
- t.12h : lors de l'arrêt du traitement

Surveillance MgSO <sub>4</sub>	Suivi optimal n (%)	Aucun suivi n (%)	Suivi incomplet n (%)	Total n (%)
t.avant	6 (3,4%)	109 (61,6%)	62 (35,0%)	177 (100%)
t.10	29 (16,4%)	15 (8,5%)	133 (75,1%)	177 (100%)
t.30	30 (18,5%)	11 (6,8%)	121 (74,7%)	162 (100%)
t.4h	9 (10,2%)	16 (18,2%)	63 (71,6%)	88 (100%)
t.8h	4 (7,7%)	13 (25,0%)	35 (67,3%)	52 (100%)
t.12h	1 (3,3%)	11 (36,7%)	18 (60,0%)	30 (100%)

Tableau 11 : Evaluation de la surveillance des différents items à chaque horaire

La surveillance aux différents horaires se réalise majoritairement de manière incomplète. Elle s'effectue de façon optimale, à t.30, dans 18 % des cas contre 3 % avant la mise en place du traitement. Notons que le nombre de dossiers avec un suivi optimal diminue avec le nombre d'heures de traitement.

Parmi ceux ayant un suivi optimal à t.avant, un seul présente un suivi optimal à t.10. Parmi les 29 dossiers avec un suivi optimal à t.10, 20 ont un suivi optimal à t.30 et 3 à t.4h mais aucun à t.8h. Il n'existe donc aucun suivi optimal sur la totalité du traitement.

A t.avant, pour plus de 60 % des dossiers, la surveillance n'a été opérée pour aucun des items. Elle semble mieux exécutée à t.30 car il ne subsiste qu'environ 7 % des dossiers pour lesquels aucun item n'a été évalué. Le nombre de dossiers dont le contrôle n'est réalisé pour aucun des items ne cesse d'augmenter avec la durée de traitement pour atteindre près de 37 % des dossiers après 12 heures de traitement.

i. Evaluation de la surveillance à t.avant

Surveillance MgSO <sub>4</sub> t.avant	TA	FC	FR	SAT	ROT	Conscience
Suivi fait n(%)	48 (27,1%)	45 (25,4%)	22 (12,4%)	21 (11,9%)	32 (18,1%)	43 (24,3%)
Suivi non fait n(%)	129 (72,9%)	132 (74,6%)	155 (87,6%)	156 (88,2%)	145 (81,9%)	134 (75,7%)
Total	177 (100%)	177 (100%)	177 (100%)	177 (100%)	177 (100%)	177 (100%)

Tableau 12 : Evaluation de la surveillance de chaque item à t.avant

Parmi les items majoritairement renseignés, figurent la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ainsi que l'état de conscience de la patiente.

En revanche, les items les moins évalués sont la mesure de la fréquence respiratoire et celle de la saturation en oxygène. La surveillance des réflexes ostéo-tendineux a été réalisée pour 32 dossiers avant la mise en place du traitement.

Notons que pour 5 dossiers, aucune feuille de surveillance n'a été retrouvée.

ii. Evaluation de la surveillance à t.10

Surveillance MgSO <sub>4</sub> t.10	TA	FC	FR	SAT	ROT	Conscience
Suivi fait n (%)	146 (82,5%)	142 (80,2%)	83 (46,9%)	76 (42,9%)	107 (60,5%)	101 (57,1%)
Suivi non fait n (%)	31 (17,5%)	35 (19,8%)	94 (53,1%)	101 (57,1%)	70 (39,5%)	76 (42,9%)
Total	177 (100%)	177 (100%)	177 (100%)	177 (100%)	177 (100%)	177 (100%)

Tableau 13 : Evaluation de la surveillance de chaque item à t.10

177 patientes bénéficiaient du traitement par sulfate de magnésium 10 minutes après son installation.

De nouveau, la tension artérielle et la fréquence cardiaque restent les items les plus fréquemment surveillés. Elles sont mesurées dans plus de 80 % des cas. A l'inverse, l'évaluation de la fréquence respiratoire et celle de la saturation en oxygène sont réalisées dans à peine un cas sur deux.

Quant à la surveillance des réflexes ostéo-tendineux, elle était exécutée pour 60 % des patientes.

Pour information, 12 dossiers n'avaient aucune trace écrite de la surveillance à t.10.

iii. Evaluation de la surveillance à t.30

Surveillance MgSO <sub>4</sub> t.30	TA	FC	FR	SAT	ROT	Conscience
Suivi fait n(%)	141 (87,0%)	141 (87,0%)	75 (46,3%)	80 (49,4%)	79 (48,8%)	98 (60,5%)
Suivi non fait n(%)	21 (13,0%)	21 (13,0%)	87 (53,7%)	82 (50,6%)	83 (51,2%)	64 (39,5 %)
Total	162 (100%)	162 (100%)	162 (100%)	162 (100%)	162 (100%)	162 (100%)

Tableau 14 : Evaluation de la surveillance de chaque item à t.30

Une demi-heure après le début du traitement, 162 patientes bénéficiaient toujours du sulfate de magnésium ; 87 % d'entre-elles se sont vu mesurer leur tension artérielle et leur fréquence cardiaque.

Les réflexes ostéo-tendineux étaient surveillés dans près de la moitié des cas. Les mesures de la saturation en oxygène et de la fréquence respiratoire ont été effectuées chez 80 patientes (49 %) pour l'une et 75 (46 %) pour l'autre ; il subsistait 60 % de patientes pour lesquelles l'état de conscience avait été contrôlé.

Rappelons que pour 5 dossiers, nous ne disposions d'aucune feuille de surveillance rapprochée.

#### IV. Analyse des dossiers ayant présenté des effets secondaires

Parmi les 177 patientes ayant bénéficié du sulfate de magnésium, 4 dossiers ont fait l'objet d'un arrêt de traitement consécutif à l'apparition d'effets secondaires variés.

Pour une patiente, il s'agissait d'une altération de la conscience nécessitant l'administration de gluconate de calcium. Le traitement a donc été abandonné 15 minutes après son initiation et une césarienne sous anesthésie générale a été provoquée 32 minutes après. Il n'a pas été réalisé de dosage de la magnésémie. Un traitement par antihypertenseur (Loxen ®) était réalisé en parallèle.

Le second dossier présentait une abolition des réflexes qui a conduit à l'interruption de la cure 10 minutes après sa mise en place, sans administration de gluconate de calcium. Se pose la question de la légitimité de la suspension de ce traitement. En effet, la surveillance des réflexes ostéo-tendineux n'a pas été effectuée avant son début, ni lors de l'installation de la perfusion de sulfate de magnésium. Devant ces faits, il nous est impossible de statuer sur la responsabilité de ce dernier dans l'abolition des réflexes de la patiente. Par ailleurs, la patiente a bénéficié d'une seconde cure de sulfate de magnésium à 5 jours d'intervalle. Cette fois ci, les ROT ont été contrôlés avant l'instauration du traitement.

Le troisième effet secondaire, correspondant à une hypotension, a nécessité l'arrêt du traitement après 27 minutes. Il n'a pas été administré d'éphédrine ni de gluconate de calcium.

Un quatrième dossier a fait l'objet d'un arrêt de traitement 22 minutes après sa mise en place. Aucune information n'a été indiquée concernant l'effet secondaire ayant donné lieu à l'arrêt de la perfusion. La patiente n'a pas bénéficié d'une seconde cure et a accouché par césarienne sous anesthésie générale, 1h04 après l'arrêt du traitement, devant des anomalies de l'enregistrement cardiaque fœtal.

Observation : parmi ces quatre patientes, le traitement a été effectué pour 3 d'entre-elles en salle d'expectante. Nous n'avons aucune indication du lieu de réalisation pour la dernière patiente.

V. Analyse des dossiers n'ayant pas bénéficié du traitement par sulfate de magnésium

Durant la période de notre étude, 31 patientes n'ont pas bénéficié du traitement par sulfate de magnésium, soit 15 % des patientes éligibles.

Parmi elles, 2 présentaient des contre-indications à la réalisation du traitement : une myasthénie pour la première et une insuffisance rénale pour la seconde.

Causes ayant conduit à la non-réalisation du MgSO <sub>4</sub>	n (%)
Sauvetage maternel	3 (10,4%)
Sauvetage fœtal	9 (31,0%)
Oubli	17 (58,6%)
Total	29 (100%)

Tableau 15 : Causes ayant conduit à la non-réalisation du protocole de neuroprotection

i. Non réalisation du protocole : oubli ?

Dans plus de la moitié des cas, aucune information n'est retrouvée pouvant expliquer l'absence de mise en place du sulfate de magnésium. En effet, 17 patientes et 24 fœtus étaient éligibles à ce traitement.

Les patientes présentaient pour 59 % d'entre elles, une menace d'accouchement prématuré (10 patientes). Quatre patientes, soit 24 %, ont développé une chorioamniotite. Les 3 derniers dossiers avaient pour étiologie une pré-éclampsie (2 patientes) et des anomalies de l'enregistrement cardiaque fœtal à faible risque d'acidose (1 patiente).

Parmi les 17 patientes éligibles, 15 ont déclenché un travail spontané, parmi lesquelles, 9 étaient des primipares, soit 60 %.

Pour 82 % des patientes, la cure de corticoïdes a été complète. Une seule a bénéficié de 2 corticothérapies, tandis qu'une autre n'a rien eu.

Un accouchement voie basse a eu lieu dans 65 % des cas (11 patientes) contre 35 % par césarienne (6 patientes).

Commenté [Manon Lau1]: MYASTH2NIE = CI ?? A  
VERIFIER

Commenté [Manon Lau2]: Fait : ok (mot concernant la  
CI rajouté)

ii. Non réalisation du protocole : causes fœtales

Neuf patientes n'ont pas reçu de MgSO<sub>4</sub> car elles se trouvaient dans un contexte d'urgence fœtale nécessitant une naissance dans les délais les plus brefs. Il s'agissait, pour 2 patientes, d'une procidence du cordon et d'un hématome rétro-placentaire pour 3 patientes. Deux autres ont développé une chorioamniotite et 2 fœtus ont présenté des anomalies majeures de l'enregistrement cardiaque fœtal.

La totalité des naissances s'est effectuée par césarienne, dont les 2/3 sous anesthésie générale. Les 13 nouveau-nés concernés sont nés vivants, dont la moitié d'entre eux a été hospitalisée dans le service de réanimation néonatale.

iii. Non réalisation du protocole : causes maternelles

Les 3 dossiers restants n'ont pas bénéficié du traitement par sulfate de magnésium devant l'urgence vitale maternelle. En effet, il s'agissait pour 2 patientes d'une hémorragie maternelle liée à une insertion placentaire basse. Tandis que la dernière présentait un hémopéritoine impliquant une naissance rapide.

## DISCUSSION

Le protocole de neuroprotection fœtale existe depuis 2011 au CHU de Nantes. L'objectif principal de cette étude consistait à évaluer l'efficacité de cette méthode de traitement chez les patientes ayant un fort risque d'accouchement avant 33SA.

La réalisation du protocole semble ancrée dans les pratiques professionnelles. En effet, nous avons pu observer que le sulfate de magnésium a été administré conformément aux indications du protocole pour 85 % des patientes entre le 1<sup>er</sup> août 2014 et le 31 décembre 2015, ce qui correspond à 177 patientes et 213 enfants.

En 2013, le CHU d'Angers a annoncé, d'après le travail de Baisson A-L, son taux de mise en place du sulfate de magnésium, soit 73 % [45] ; en 2015, Vignolle-Lecoq J. a publié une étude de mise en application du protocole de neuroprotection fœtale par MgSO<sub>4</sub> au CHU Jeanne de Flandre. Celui-ci était alors exécuté pour 75 % des patientes [46].

Dans notre étude, parmi les principales étiologies responsables d'une naissance prématurée figurent les MAP (42 %), les pré-éclampsies (24,2 %) et les AERCF (16,9 %).

Vignolle-Lecoq J. retrouvait 39,7 % de MAP, 23,5 % d'AERCF et 22 % de chorioamniotite, les pré-éclampsies ne représentant que 8,8 % [46]. Quant au CHU d'Angers, il constatait comme principales causes de prématurité, 45,5 % de menaces d'accouchement prématuré et près de 22 % de pré-éclampsies [45].

Ces résultats semblent concordants avec ceux retrouvés dans notre étude.

Sur 31 patientes, l'absence absolue de mise en place du protocole en concernait 17, soit 8 % du total de nos patientes ; ainsi, 24 nouveau-nés n'ont pas bénéficié du traitement. Parmi celles-ci, 10 étaient hospitalisées pour une menace d'accouchement prématuré et ont accouché par voie basse ; elles auraient pu profiter du traitement ou, à défaut d'une cure complète, de la réalisation du bolus.

Quatorze cas de non réalisation du protocole étaient inévitables. En effet, 2 patientes présentaient une contre-indication au  $MgSO_4$  alors que pour 12 autres, le  $MgSO_4$  n'a pu être administré par manque de temps (césarienne en urgence pour sauvetage maternel et/ou fœtal) ; les mêmes causes avaient déjà été identifiées dans la littérature [47].

Même s'il paraît difficile de mettre en place le traitement dans les contextes ci-dessus, rappelons que l'administration du bolus se réalise sur seulement 30 minutes. Cette courte durée permet de l'employer dans un grand nombre de situations. Il est essentiel d'être vigilant et d'anticiper sa mise en place dans les situations à risque de naissance prématurée.

Si la naissance semble urgente mais n'engage pas le pronostic vital maternel ou fœtal, l'administration du bolus s'avère envisageable puisque les patientes se trouvent pour la plupart, déjà suivies en salle de naissance et perfusées ; introduire une seringue de sulfate de magnésium semble accessible.

S'ensuit la question de la cure complète de sulfate de magnésium. Dans notre étude, seulement 15 % des patientes en ont reçu, ce faible pourcentage reste à relativiser.

En effet, parmi les 126 cures incomplètes, 99 patientes, soit 79 %, ont vécu l'arrivée de leur enfant dans l'heure qui a suivi l'arrêt de la perfusion. La naissance précipitée constitue donc une cause non négligeable de cures incomplètes.

En revanche, il apparaît que pour les 21 % restants (27 patientes), la perfusion de  $MgSO_4$  ait été suspendue de manière trop précoce.

On peut se demander quelles sont les causes de ces arrêts de perfusion avant les douze heures de traitement. De plus, notons que 7 patientes se sont vu instaurer une seconde cure de  $MgSO_4$  quelques jours plus tard. Dans ces situations, il est possible que l'arrêt de perfusion ait été consécutif au diagnostic de naissance non imminente.

A ce jour, les mécanismes d'action du sulfate de magnésium sur le cerveau fœtal font encore l'objet de recherche. En effet, il apparaît clairement, que son action

n'est pas rémanente. Dans ce cas, la notion de l'intervalle entre la cure de MgSO<sub>4</sub> et la naissance prend toute son ampleur et soulève plusieurs questions. Y a-t-il un intérêt à la réalisation de traitement de 12 heures qui seront espacés de la naissance ? A partir de combien de temps, peut-on se dire que les effets du MgSO<sub>4</sub> sur le cerveau fœtal sont caduques ? Dans l'hypothèse où le sulfate de magnésium semblerait efficace de par son imprégnation au moment de la naissance, ne faudrait-il pas envisager des cures plus courtes mais à des moments plus opportuns ?

La réalisation de 2 cures concernait 14 patientes, soit 6,7 % de celles qui ont reçu du sulfate de magnésium. Ce taux réduit peut s'expliquer par deux raisons : le fait que le sulfate de magnésium soit instauré à un moment opportun autour de la naissance et l'absence de données concernant la réalisation de plusieurs cures de MgSO<sub>4</sub>. Au CHU de Nantes, il n'existe pas de règles ni de protocole quant à l'administration possible de 2 cures.

A ce jour, aucune donnée ne se trouve dans la littérature. Le mécanisme neuroprotecteur du sulfate de magnésium est lié à son imprégnation sur le cerveau fœtal autour de la naissance. Aucun élément n'a prouvé son efficacité sur une plus grande durée contrairement aux corticoïdes ; la question du renouvellement des cures et leur nombre a donc toute son importance. Dans cette éventualité, devrions-nous administrer une cure complète et quel pourrait être l'intervalle de temps à respecter entre deux cures ?

Tels sont les questionnements actuels que nous nous posons et auxquels ne subsiste aucune réponse à ce jour.

Une de nos hypothèses de départ concernant la réalisation d'une deuxième cure de sulfate reposait sur le fait qu'elle soit majoritairement réalisée pour les patientes pré-éclamptiques, du fait du double intérêt maternel et fœtal. En réalité, dans notre analyse, le nombre de patientes pré-éclamptiques en recevant une équivalait à celui des patientes souffrant d'une menace d'accouchement prématuré. En proportion, les étiologies conduisant principalement à la réalisation de deux cures de MgSO<sub>4</sub> demeurent les AERCF et les PE. Mais, ces données ne sont significativement pas

différentes. La décision d'administrer une autre cure de sulfate de magnésium apparaît, dans la plupart des cas, indépendante de l'étiologie menant à la naissance prématurée. Comparer nos résultats se montre compliqué puisque peu de centres hospitaliers réalisent une seconde cure de MgSO<sub>4</sub>.

L'objectif secondaire de notre étude résidait dans l'appréciation de la surveillance du traitement dont les données relevées, unanimes et claires, révèlent que le contrôle ne semble pas être opéré de façon optimale.

Il apparaît très clairement qu'il est peu réalisé avant la mise en place du traitement comme en témoignent les 61,6 % de dossiers sans aucun paramètre de surveillance contrôlé à ce temps. En revanche, le traitement semble être mieux suivi lors de sa mise en place et 30 minutes après son installation. Mais, sur la totalité des dossiers, seulement 16 % à t.10 minutes et 18 % à t.30 minutes présentent une surveillance optimale. Par la suite, le taux ne fait que décroître avec l'avancement de la durée du traitement.

Ces résultats sont à modérer. Effectivement, de nombreuses feuilles de surveillance rapprochée ne se trouvaient pas dans les dossiers des patientes ; la surveillance a donc été comptabilisée comme non optimale. De plus, nous ne sommes pas en mesure de juger de la surveillance réelle mais seulement celle notée. On peut alors se questionner sur la réalisation de la surveillance et sa traçabilité dans les dossiers.

Tout comme à Angers, les paramètres les moins surveillés se répartissent entre la mesure de la fréquence respiratoire et celle de la saturation en O<sub>2</sub> [45]. Quant aux réflexes ostéo-tendineux, ils semblent mieux observés au CHU de Nantes : à 10 minutes et 30 minutes après le début du traitement, 60,5 % et 48,8 % des surveillances sont notifiées contre 17,9 % et 21,3% au CHU d'Angers en 2012 [45]. Au contraire, l'état de conscience de la patiente était renseigné dans seulement 60 % des dossiers, 30 minutes après le début du traitement, alors qu'à Angers, il concerne l'ensemble des patientes recevant le traitement par sulfate de magnésium [45].

La surveillance inadéquate est à mettre en parallèle avec le taux d'effets secondaires survenus. La tolérance maternelle semble excellente puisque le taux d'effets secondaires bénins ne représente que 2,3 %. On peut se questionner sur ce faible pourcentage. En effet, de nombreuses études rapportent un taux élevé ; celle de Magpie, en 2002, rapportait la survenue de flush et céphalées chez 25 % des patientes [32] ; celle menée à Angers, en 2012, par A-L Baisson, rapportait 10 % d'effets secondaires bénins à type de nausées, vomissements, flush et céphalées [45]. Il est possible, que devant de tels incidents bénins, les équipes nantaises n'aient pas déclaré leur survenue expliquant ainsi le faible taux rencontré.

En revanche, sur les 177 patientes ayant reçu du MgSO<sub>4</sub>, 2 patientes ont présenté des effets secondaires graves. Il s'agissait d'une altération de la conscience pour l'une et d'une abolition des réflexes ostéo-tendineux pour l'autre. Aucun effet secondaire grave n'avait été rapporté lors des études menées à Angers et à Lille.

Dans notre enquête, 21 femmes, soit 11,9 % des patientes, ont bénéficié à la fois du traitement par MgSO<sub>4</sub> mais aussi d'un traitement par inhibiteur calcique. Dans ses mises à jour de 2006, le CNGOF s'appuyait sur l'étude réalisée en 2005 par Magee pour affirmer que les effets secondaires (faiblesse musculaire ou hypotension artérielle) n'augmentaient pas forcément lors de l'association sulfate de magnésium - inhibiteur calcique [17].

De notre côté, une seule patiente, soit 4,8 % des patientes sous Loxen®, a ressenti des effets secondaires, nécessitant l'administration de gluconate de calcium et l'arrêt immédiat du traitement par MgSO<sub>4</sub> suite à une altération de la conscience. Ceci correspond aux résultats de Simpson qui, dans sa publication datant de 2004, ne confirme pas l'augmentation de survenue d'hypotension artérielle ou OAP (en dehors des cas cliniques décrivant des surdosages ou erreurs d'administration) [48].

Ces conclusions concordent également avec celles retrouvées par A-L Baisson à Angers. Effectivement, à Angers, 13,8 % des patientes analysées bénéficiaient simultanément du sulfate de magnésium et d'un inhibiteur calcique [45].

Cependant, notre étude comporte des limites. En effet, les dossiers ont été analysés de manière rétrospective et il manque des données puisque de nombreuses feuilles de surveillance rapprochée n'ont pas été retrouvées dans le dossier médical des patientes. Ces documents ont-ils bien été complétés ou simplement égarés ?

De plus, 33 dossiers n'ont pas pu être exploités car déjà empruntés par d'autres services et donc non accessibles lors du recueil des données.

Nous nous interrogeons alors sur le faible taux de surveillance optimale. Il pourrait s'expliquer par le mauvais remplissage de la feuille de surveillance, document actuellement non spécifique au  $MgSO_4$  (annexe I) ou bien par la méconnaissance du protocole par les professionnels.

Devant ces hypothèses, nous avons jugé utile la création d'une feuille de surveillance rapprochée, spécifique au traitement par sulfate de magnésium, qui aura pour but de colliger les contrôles de tous les paramètres aux horaires imposés par l'actuel protocole. Cette feuille de surveillance aura pour second objectif de rassembler toutes les informations importantes du protocole (préparation du  $MgSO_4$ , contre-indications, effets indésirables mineurs et majeurs, modalités d'utilisation du gluconate de calcium).

Nous nous sommes inspirées des feuilles de surveillance spécifiques élaborées par le CHU d'Angers (annexe II) et le CH Jeanne de Flandre (annexe III).

Après sa mise en place, il serait intéressant que le protocole de neuroprotection fœtale par le sulfate de magnésium soit réévalué.

LOGO CHU ou étiquette service	SURVEILLANCE RAPPROCHEE DU SULFATE DE MAGNESIUM							Date:	Etiquette patiente		
Préparation du MgSO4			Contre-indications				Appel anesthésiste réanimateur et GO si :				
<b>Bolus</b> : 4g / 30min (26mL MgSO4 à 15% pur) <i>Débit</i> : 52 mL/h			IR ou oligoanurie				Abolition des ROT				
<b>Entretien</b> : 1g/h (50mL MgSO4 à 15% pur) <i>Débit</i> : 6,5mL/h			IC et troubles du rythme maternel				Dépression respiratoire (FR<10/min)				
			Myasthénie				Troubles de la conscience				
			Désordres hydro-électrolytiques graves				Hypotension				
			Traitement digitalique								
	ROT	FR	CONSCIENCE	TA	FC	SAT O2	Effets secondaires	Commentaires	Traitements associés	Initiales	
AVANT											
Heure:											
<b>Bolus</b>											
10 min											
Heure:											
<b>Dose entretien</b>											
30 min											
Heure:											
4H											
Heure:											
8H											
Heure:											
12H											
Heure:											
<b>Effets secondaires fréquents :</b>								<b>Gluconate de Calcium</b> : 10% en IV			
Bouffées de chaleur (BF) / Céphalées (CE) / Nausées (NA) / Vomissements (V)								lente sur 10min - 1g			

## CONCLUSION

Notre étude a permis de mettre en lumière les points forts et les faiblesses du protocole de neuroprotection fœtale par sulfate de magnésium réalisé au CHU de Nantes. Nous avons mis en évidence une forte adhésion des professionnels puisque le taux d'administration se situe autour de 85%. Soulignons que les non-administrations ne pouvaient, le plus souvent, pas s'éviter du fait d'un accouchement trop rapide ou du besoin d'une extraction fœtale en extrême urgence.

Chez les patientes ayant reçu le sulfate de magnésium, la tolérance était excellente. En revanche, la surveillance du traitement était majoritairement non optimale. Rappelons que ce traitement n'est pas anodin et qu'il nécessite un contrôle régulier et adapté afin de dépister les effets secondaires mineurs ou graves et de les prendre rapidement en charge.

Notre étude a donc permis de mettre en avant les difficultés de surveillance et de traçabilité, nous conduisant à mettre en place une feuille spécifique de surveillance rapprochée afin d'améliorer nos pratiques.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] 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.
- [2] Grosse C. Pathologie neurologique liée à la prématurité. EMC Pédiatrie - Maladies Infectieuses, 2012.
- [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. N Engl J Med. 28 août 2008;359(9):895-905.
- [4] 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):310-18.
- [5] « Etat des connaissances ». Consulté le 2 décembre 2016. <https://epipage2.inserm.fr/index.php/fr/prematurite-fr/etat-des-connaissances>.
- [6] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008;371:75–84.
- [7] 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.
- [8] AUDIPOG. La santé périnatale en 2004-2005. Evaluation des pratiques médicales. Gynécologie Obstétrique Fertil. nov 2008 ; vol 36 (11) : 1091-1100.
- [9] Romero, R., R. Gómez, T. Chaiworapongsa, G. Conoscenti, J. C. Kim, et Y. M. Kim. « The Role of Infection in Preterm Labour and Delivery ». Paediatric and Perinatal Epidemiology 15 Suppl 2 (juillet 2001): 41-56.
- [10] Marret S, Marpeau L. Grande prématurité, risques de handicaps neuropsychiques et neuroprotection. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. juin 2000;29(4):373-84.

- [11] World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. WHO, Geneva, 2015.
- [12] 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.
- [13] Haute Autorité de Santé. Femmes enceintes ayant une complication au cours de leur grossesse: transferts en urgence entre les établissements de santé. HAS, novembre 2012.
- [14] « Les grandes avancées - Néonatalogie : 50 ans pour passer de rien à... presque tout / Histoire de l'Inserm ». Consulté le 22 novembre 2016.
- [15] 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.
- [16] Davis WB, Wells SR, Kuller JA, Thorp JM Jr. Analysis of the risks associated with calcium channel blockade: implications for the obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 198-201.
- [17] Magee, Laura A., Saman Miremadi, Jing Li, Carol Cheng, Mary H. H. Ensom, Bruce Carleton, Anne-Marie Côté, et Peter von Dadelszen. « Therapy with Both Magnesium Sulfate and Nifedipine Does Not Increase the Risk of Serious Magnesium-Related Maternal Side Effects in Women with Preeclampsia ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 193, no 1 (juillet 2005): 153-63.
- [18] Mittendorf, R., O. Dammann, et K.-S. Lee. « Brain Lesions in Newborns Exposed to High-Dose Magnesium Sulfate during Preterm Labor ». *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association* 26, no 1 (1 janvier 2006): 57-63.
- [19] Rasch, D. K., P. A. Huber, C. J. Richardson, C. S. L'Hommedieu, T. E. Nelson, et R. Reddi. « Neurobehavioral Effects of Neonatal Hypermagnesemia ». *The Journal of Pediatrics* 100, no 2 (février 1982): 272-76.
- [20] Mittendorf, Robert, James Dambrosia, Peter G. Pryde, Kwang-Sun Lee, John G. Gianopoulos, Richard E. Besinger, et Paul G. Tomich. « Association between the Use of Antenatal Magnesium Sulfate in Preterm Labor and Adverse Health Outcomes in

Infants ». American Journal of Obstetrics and Gynecology 186, no 6 (juin 2002): 1111-18.

[21] Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD001060.

[22] Crowther, Caroline A, Julie Brown, Christopher JD McKinlay, et Philippa Middleton. « Magnesium Sulphate for Preventing Preterm Birth in Threatened Preterm Labour ». In Cochrane Database of Systematic Reviews, édité par The Cochrane Collaboration. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2014.

[23] Lacroze V. Prématurité : définitions, étiologie, étiopathogénie, organisation des soins. EMC Pédiatrie - Maladies Infectieuses, 2011.

[24] 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.

[25] AUDIPOG. La santé périnatale en 2004-2005. Evaluation des pratiques médicales. Gynécologie Obstétrique Fertil. nov 2008 ; vol 36 (11) : 1091-1100.

[26] Collège national des gynécologues, et obstétriciens français. Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique : le sulfate de magnésium en Obstétrique. Paris, 1997.

[27] Anonymous. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet, 1995; 345 : 1455-63.

[28] Naeimi, Athéna. Utilisation du sulfate de magnésium à visée préventive de l'éclampsie: Etude rétrospective à propos de 105 cas. France, 2010.

[29] Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomised controlled trial. Obstet Gynecol. 2003; 101: 217-220.

[30] Duley, Lelia, A. Metin Gülmezoglu, David J. Henderson-Smart, et Doris Chou. « Magnesium Sulphate and Other Anticonvulsants for Women with Pre-Eclampsia ». The Cochrane Database of Systematic Reviews, no 11 (10 novembre 2010): CD000025.

[31] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique : Indication et utilisation pratique du sulfate de magnésium en obstétrique. Paris, 2006.

[32] Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J et al. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-90.

[33] Anderson P, Doyle LW. «Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s», *JAMA*, vol. 289, 2003, p. 3264–72.

[34] Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. «Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants», *J Pediatr*, vol. 154, 2009, p. 169–76.

[35] Moster D, Lie RT, Markestad T. «Long-term medical and social consequences of preterm birth», *N Engl J Med*, vol. 359, 2008, p. 262–73

[36] Hallak, M., S. M. Irtenkauf, et D. B. Cotton. « Effect of Magnesium Sulfate on Excitatory Amino Acid Receptors in the Rat Brain. I. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Channel Complex ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 175, no 3 Pt 1 (septembre 1996): 575-81.

[37] Nelson, K. B., et J. K. Grether. « Can Magnesium Sulfate Reduce the Risk of Cerebral Palsy in Very Low Birthweight Infants? » *Pediatrics* 95, no 2 (février 1995): 263-69.

[38] Grether, J. K., J. Hoogstrate, S. Selvin, et K. B. Nelson. « Magnesium Sulfate Tocolysis and Risk of Neonatal Death ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 178, no 1 Pt 1 (janvier 1998): 1-6.

[39] Doyle, L.W., Crowther, C.A., Middleton, P., Marret, S., Rouse, D. Magnesium sulfate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (CD004661).

[40] Dawn Gano, Mai-Lan Ho, John Colin Partridge, Hannah C. Glass, Duan Xu, A. James Barkovich, Donna M. Ferriero, Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate Is

Associated with Reduced Cerebellar Hemorrhage in Preterm Newborns, *The Journal of Pediatrics*, 2016.

[41] Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003. CD000025.

[42] S. Mezane, M. Achnani, M. Ziyadi, A. Babahabib, R. Hafidi, D. Moussaoui & M. Dehayni. Intoxication au sulfate de magnésium dans le traitement de l'éclampsie : A propos de 3 cas et revue de la littérature. Avril, 2014.

[43] Eclampsie. Pharmacologie Clinique du sulfate de magnésium. In : Réanimation des formes graves de pré-éclampsie. Conférence d'experts de la Société Française d'Anesthésie et de réanimation. Elsevier Ed, Paris, 2000, pp 107-128.

[44] Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de prééclampsie. Recommandations formalisées d'experts communes. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2009; no 38:351-357.

[45] Baisson, Anne-Laure. « Evaluation du protocole de neuroprotection foetale par sulfate de magnésium en prépartum immédiat », 2013.

[46] Vignolle-Lecocq, Justine. « Le sulfate de magnésium en cas de prématurité: un traitement pour le nouveau-né, initié par l'obstétricien et surveillé par l'anesthésiste : mise en application d'un protocole de neuroprotection foetale en cas de naissance avant 33 SA dans une maternité de niveau 3 ». Thèse d'exercice, Université du droit et de la santé, s. d. 2015.

[47] Siwicki, Kasia, Emily Bain, Tanya Bubner, Pat Ashwood, Philippa Middleton, et Caroline A. Crowther. « Nonreceipt of Antenatal Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection at the Women's and Children's Hospital, Adelaide 2010-2013 ». *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 55, no 3 (juin 2015): 233-238.

[48] Simpson, Kathleen Rice, et G. Eric Knox. « Obstetrical Accidents Involving Intravenous Magnesium Sulfate: Recommendations to Promote Patient Safety ». *MCN. The American Journal of Maternal Child Nursing* 29, no 3 (juin 2004): 161-169-171.

## ANNEXES



## PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DU SULFATE DE MAGNESIUM EN SALLE DE NAISSANCE

ETIQUETTE  
PATIENT

DATE
------

Motifs conduisant à la prescription de sulfate de magnésium		
POSOLOGIE		
Validation par l'obstétricien Dr Et l'anesthésiste Dr Le / / à H		
Sécurité :	PRESCRIT	FAIT
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Scope SPO2, ECG, PB en continu</u></li> <li>- <u>1 Ampoule de gluconate de calcium</u> (à 10% de 10 mL) : antidote du MgSO4- présente dans la chambre</li> <li>- <u>Personne en charge</u> ( à désigner : ) <u>de la Surveillance horaire</u> : FR, ROT, conscience, diurèse.</li> </ul>		
ALERTER l'ensemble de l'équipe (sages-femme, anesthésiste, obstétricien) si : <ul style="list-style-type: none"> <li>• FR <math>\leq</math> 10/min</li> <li>• ROT abolis ou diminués</li> <li>• Trouble de la conscience</li> </ul>		

**SURVEILLANCE CLINIQUE HORAIRE  
DU TRAITEMENT PAR SULFATE DE MAGNESIUM**

H0= début de la surveillance

	Fréquence respiratoire (par minute)	Réflexes ostéo- tendineux Rotuliens achilléens	Conscience Eveillée O/N Orientée O/N (temps/espace)	Diurèse
H =				
H =				
H =				
H =				
H =				
H =				
H =				
H =				
H =				
H =				
H =				
H =				
H =				

 <p>Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille <b>Pôle Femme Mère</b> <b>Nouveau-né</b> <b>Hôpital Jeanne de Flandre</b></p>		<p align="center"><b>PROTOCOLE</b></p> <p align="center"><b>SULFATE DE MAGNESIUM EN PREPARATUM IMMEDIAT</b> <b>A VISEE NEUROPROTECTRICE</b> <b>CHEZ LE GRAND PREMATURE</b></p>		<p>PROBSM/073 Août 2014 Version 1 Page 3 sur 3</p>	<p>Date :</p>							
<p><b>Prescription et surveillance du sulfate de magnésium en salle de naissance</b></p>												
<p><b>Indication :</b> travail spontané ou induit ou césarienne entre 24+0 et 33+0 SA</p>		<p>Validation par l'obstétricien :</p>		<p>Dr</p>								
<p><b>Contre indications :</b></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'anesthésiste :</p> <p>Personne en charge de la surveillance :</p>		<p>Dr</p>								
<p><b>Préparation des SA (séparément) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bolus : 3 amp de MgSO4 purs débit 60 mL/h</li> <li>- Entretien : 6 amp de MgSO4 6,7 mL/h</li> <li>Maximum 12h</li> </ul>		<p>Surveillance :</p> <p>Scopes, 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 <math>\geq</math> 20%</li> </ul>								
		<p>Heure :</p>		H0	15 min	30 min	45 min	60 min	4h	7h	10h	Fin
		ROT										
		FR										
		PA										
		Conscience										
<p>AUTORISATION RETOUR EN CHAMBRE PAR MEDECIN SENIOR (obstétricien ou anesthésiste) : Heure : _____ Dr _____</p> <p align="right">Signature : _____</p>												
<p>© Document Interne, propriété du C.H.R.U. de LILLE</p>												

*Etiquette*

## RESUME

**Objectif :** Evaluer la mise en place et la surveillance maternelle réalisée lors du traitement par sulfate de magnésium ( $MgSO_4$ ) à visée neuroprotectrice avant 33 SA.

**Matériel et méthode :** Nous avons mené une étude rétrospective du 1<sup>er</sup> août 2014 au 31 Décembre 2015 au CHU de Nantes. Toutes les naissances vivantes survenues avant 33 SA étaient incluses.

**Résultats :** 177 patientes (85% des patientes) ont bénéficié du traitement. 31 patientes (15%) n'avaient pas reçu de  $MgSO_4$ , dans 35% des cas par manque de temps, dans 6% des cas du fait d'une contre-indication, et dans 59% des cas du fait d'un oubli.

La surveillance du traitement était réalisée de manière optimale dans 18,5% des dossiers trente minutes après sa mise en place. Les paramètres les moins bien surveillés étaient les ROT, la FR et la SatO<sub>2</sub>.

Le taux d'effets secondaires bénins était de 2,3%. Deux dossiers ont présenté des effets secondaires graves : une altération de la conscience et une abolition des réflexes.

**Conclusion :** Le protocole suivi au CHU est bien appliqué. La surveillance reste à améliorer. Nous proposons de mettre en place une fiche de surveillance adéquate afin d'améliorer cette dernière.

**Mots clés :** Sulfate de Magnésium, neuroprotection fœtale, accouchement prématurité.