

Université d'Angers – UFR de Médecine

Ecole de sage-femme RENE ROUCHY

DIPLOÔME D'ETAT DE SAGE-FEMME

EVALUATION DU PROTOCOLE DE NEUROPROTECTION FŒTALE PAR SULFATE DE MAGNESIUM EN PREPARUM IMMEDIAT

Etude rétrospective réalisée du 1er septembre 2011
au 31 décembre 2012

Présenté et soutenu par Mlle BAISSON Anne-Laure
Sous la direction du Dr COURTAY Véronique

Mai 2013

EVLUATION DU PROTOCOLE DE NEUROPROTECTION FŒTALE PAR SULFATE DE MAGNESIUM EN PREPARTUM IMMEDIAT

Étude rétrospective réalisée au CHU d'Angers du 1er septembre
2011 au 31 décembre 2012

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Anne-Laure BAISSON....., déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :



Cet engagement de non plagiat doit être inséré en première page de tous les rapports, dossiers, mémoires.

REMERCIEMENTS

Je remercie ma maître de mémoire pour son aide et la patience qu'elle a eue pendant notre travail. Je tiens aussi à remercier les secrétaires de la maternité pour leur aide. Je remercie également mes amies de promotion et Claire. Enfin merci surtout à Clément qui m'a longuement aidée et soutenue pendant la réalisation de ce mémoire.

PLAN DU MEMOIRE

I INTRODUCTION.....	7
II GENERALITES	9
1. La prématurité	10
2. Le sulfate de magnésium	12
3. Le protocole de neuroprotection fœtal par MgSO ₄ au CHU d'Angers	15
III MATERIELS ET METHODES	16
1. Présentation de l'étude.....	17
2. Critères d'étude et recueil de données	19
3. Autres définitions	20
4. Analyses statistiques.....	21
IV RESULTATS.....	22
1. Caractéristiques maternelles	23
2. La grossesse actuelle	25
3. Le travail.....	27
4. Le traitement par MgSO ₄	28
5. L'accouchement.....	36
6. Les résultats néonataux.....	37
V DISCUSSION	39
VI CONCLUSION	53
VII ANNEXES.....	55
VIII TABLE DES MATIERES	67
IX TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES	70
X BIBLIOGRAPHIE	71

ABREVIATIONS

ARCF : Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtal

AVB : Accouchement par Voie Basse

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

FC : Fréquence Cardiaque

FR : Fréquence Respiratoire

h : heures

HIV : Hémorragie Intra-Ventriculaire

HRP : Hématome Rétro-Placentaire

HTAG : Hyper Tension Artérielle Gravidique

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMOC : Infirmité Motrice d'Origine Cérébrale

j : Jour

LPV : Leucomalacie Péri-Ventriculaire du prématuré

MAP : Menace d'Accouchement Prématuré

MCE : Massage Cardiaque Externe

MgSO₄ : Sulfate de Magnésium

min : minutes

NS : Non significatif

OCB : Opération Césarienne Basse

PBI : Placenta Bas Inséré

PSE : Pousse seringue électrique

ROT : Réflexes Ostéo-Tendineux

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

RPM : Rupture Prématurée des Membranes

SA : Semaines d'Aménorrhée

SaO² : Saturation artérielle en Oxygène

TA : Pression artérielle

INTRODUCTION

Introduction

En France, de plus en plus d'enfants naissent prématurément. Depuis quelques dizaines d'années leur mortalité et morbidité ont nettement diminué. Nous assistons donc à une augmentation considérable du nombre d'enfants à risque de développer des déficiences neurologiques ou des handicaps. La prévention de ces défaillances cérébrales qui surviennent chez les grands et extrêmes prématurés reste donc une préoccupation de santé publique, tant pour le corps pédiatrique qu'obstétrical. [1]

Le travail est une période de stress intense pour le fœtus. En cas de stress oxydatif, les neurones peuvent produire des médiateurs ; toxiques pour les cellules cérébrales. Ceci constitue ainsi un évènement à haut risque de nécrose cellulaire. De plus, le grand prématuré (avant 33 semaines d'aménorrhées (SA)) y est plus sensible car il est plus fragile et en pleine période de multiplication et de maturation cérébrale. [2]

Entre 2002 et 2008, 5 essais randomisés ont mis en évidence les effets neuroprotecteurs du sulfate de magnésium ($MgSO_4$), lorsqu'il était administré en prépartum immédiat, chez les femmes présentant un risque d'accouchement prématuré. [3-7] En 2009, 3 méta-analyses sont venues confirmer ses résultats. [8-10]

Un protocole de $MgSO_4$, à visée neuroprotectrice, est appliqué dans le service d'obstétrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers depuis le 1er septembre 2011. [Annexe I]

Le but de notre étude était d'analyser la prise en charge des patientes allant accoucher prématurément entre 24 et 32 SA + 6 j, en matière notamment de mise en place et de surveillance du traitement par $MgSO_4$. L'objectif secondaire était de comparer l'état néonatal des nouveau-nés entre le groupe ayant bénéficié du protocole et celui n'en ayant pas eu.

Dans une première partie, nous définirons les risques neurologiques de la prématurité, l'action du $MgSO_4$, ainsi que ses avantages et ses inconvénients sur la santé de la mère et de l'enfant.

Dans une deuxième partie, nous donnerons les résultats de notre étude rétrospective menée sur 16 mois au CHU d'Angers.

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

GENERALITES

1. LA PREMATURITE

Selon une expertise collective de l'Inserm [11], « est prématurée toute naissance qui survient avant le terme habituel, c'est-à-dire avant 37 SA ». La grande prématurité s'étend classiquement de 28 à 32 SA et la très grande prématurité (ou prématurité extrême) est considérée en deçà de 28 SA. En pratique, la limite de la viabilité est autour de 23 à 24 SA.

Environ 1/3 de la prématurité est médicalement induite et 2/3 sont spontanés. Parmi ces 2/3, on distingue le travail prématuré à membranes intactes du travail prématuré à membranes rompues (1/3 chacun des accouchements prématurés). [1]

La grande prématurité représenterait 50% de la mortalité périnatale et quasiment la moitié des séquelles motrices de la petite enfance.

1.1. La prise en charge anténatale et néonatale

La morbidité néonatale a diminué grâce à différents facteurs que sont par exemple les corticoïdes, les transferts in-utéro (vers des maternités adaptées) et l'amélioration des techniques de réanimation néonatale. [1]

En effet, l'arrivée sur le marché des corticoïdes permettant la maturation pulmonaire fœtale a radicalement amélioré les effets de la réanimation néonatale. De ce fait, une diminution des détresses respiratoires chez les nouveau-nés de moins de 34SA a pu être observée ainsi qu'une diminution des hémorragies intra-ventriculaires (HIV) chez les nouveau-nés prématurés.

La France possède de vastes réseaux de périnatalités, où s'organisent des transferts in-utéro entre maternités de type I, II et III. Ce dans l'intérêt de la femme et de l'enfant à naître, en fonction de la pathologie présentée et surtout de l'âge gestationnel et du poids de naissance estimé. Cela permet de prendre en charge les grands et extrêmes prématurés de manière plus adaptée. [12]

Enfin la réanimation a évolué avec les techniques de ventilations assistées, une meilleure formation des professionnels de santé de périnatalité et de meilleures connaissances sur l'organisme néonatal. [13]

Cependant, du point de vue neurologique nous observons une stagnation des progrès. Et nous savons que les enfants qui survivent de leur grande ou extrême prématurité ont plus de risques de développer des troubles neurologiques comme les infirmités motrices d'origine cérébrale (IMOC) et des atteintes de la fonction cognitive. [14]

1.2. Physiologie cérébrale [15]

Le cerveau humain est formé de la substance grise, représentée par les neurones, et de la substance blanche faite de faisceaux d'axones issus des neurones.

Les oligodendrocytes sont des cellules de la macroglie. Ils ont pour fonction principale la formation de la gaine de myéline autour des axones du système nerveux central (SNC). Cette gaine isolante est essentielle puisqu'elle permet d'augmenter la vitesse de conduction dans le système nerveux et améliore donc l'efficacité de celui-ci. La multiplication des oligodendrocytes se fait entre 22 et 32 SA. Ainsi, toute lésion des oligodendrocytes entraîne des défauts de myélinisation.

Les cellules microgliales sont les analogues cérébraux des macrophages et y assurent la

fonction phagocytaire. Elles vont proliférer et libérer des médiateurs inflammatoires en cas de lésion cérébrale (nécrose ou infection).

1.3. Pathologie cérébrale [2] et [14]

Pendant la vie fœtale l’oxygénation cérébrale est toujours prioritaire sur celle des autres organes. Ainsi, en cas de déficit en oxygène, il y aura un ajustement cardio-circulatoire avec redistribution du débit sanguin vers les organes nobles (particulièrement le cerveau) par vasodilatation de ces territoires et vasoconstriction des organes dits non nobles.

Claudine Amiel-Tison nous explique que « les préoligodendrocytes et les oligodendrocytes immatures sont particulièrement sensibles aux hypoxies et vulnérables aux infections. La nécrose de ces éléments aboutit à la mise en circulation de substances nocives, telles que le glutamate, les radicaux libres et les cytokines pro-inflammatoires, entraînant une activation microgliale. » [2 ; p 18]

Lorsqu’elles sont activées, elles vont libérer à leur tour des médiateurs de l’inflammation, entraînant la destruction des préoligodendrocytes.

Ces altérations vont entraîner des maladies de la substance blanche, comme les leucomalacies péri-ventriculaires (LPV) et les HIV qui touchent particulièrement les nouveau-nés prématurés. [14]

1.3.1. Les déficiences motrices : paralysies cérébrales et infirmités motrices d’origines cérébrales [1]

Les paralysies cérébrales (PC) et les IMOC font partie des déficiences motrices. La prévalence de ces dernières en population générale serait de 1,5 à 3‰ naissances vivantes d’après les registres et les études de cohortes menées au plan international et de 50 à 100‰ chez les grands prématurés. En France, les données sont proches des données internationales (1,16 à 4,02‰ naissances vivantes en population générale et 50 à 130‰ chez les grands prématurés). Elles sont généralement diagnostiquées aux alentours de deux ans et sont relativement fixes, c'est-à-dire qu'une fois installée, la pathologie n'évolue plus.

Selon Marret et al, « La PC est définie comme un trouble acquis du développement de la posture ou du mouvement causé par des atteintes non progressives apparaissant lors du développement du cerveau chez le fœtus ou le nourrisson. » Elle ne préjuge pas de son origine. « L’élément périnatal le plus significatif associé à la survenue d’une PC reste la mise en évidence en imagerie périnatale par échographie transfontanellaire (ETF) ou Imagerie par résonance magnétique (IRM), d’une atteinte de la substance blanche à type de leucomalacie périventriculaire ou d’hémorragie intraparenchymateuse. » [16]

L’IMOC fait elle référence à un trouble moteur dont l’origine est située dans la période périnatale.

La prématurité et surtout la grande prématurité (du fait de l’âge gestationnel, du poids de naissance et des complications de la prématurité) sont les principaux facteurs périnataux des déficiences et handicaps neurologiques. C'est pourquoi nous nous intéressons en particulier à cette catégorie de nouveau-nés.

2. LE SULFATE DE MAGNESIUM

2.1. Rappels pharmacodynamiques [17] [18] et [19]

Le magnésium est le deuxième cation le plus présent au niveau de l'organisme, principalement intracellulaire, juste après le potassium.

Il est fondamental dans la régulation du cycle cellulaire. En effet, c'est un cofacteur indispensable à de nombreux systèmes enzymatiques. Il coordonne ainsi les voies métaboliques et joue également un rôle important dans l'excitabilité neuromusculaire. Enfin le magnésium fait partie intégrante de la structure de diverses membranes. Cela implique que malgré sa faible concentration extracellulaire (1% de la fraction totale), il permet de moduler les propriétés des membranes des cellules excitables telles que les cellules nerveuses, cardiaques et musculaires.

Ses principaux sites d'action sont les cellules du myocarde et des vaisseaux, les cellules nerveuses et les cellules musculaires. Il agit aussi sur d'autres organes tels que l'œil, le rein, l'utérus et certains systèmes hormonaux.

Le MgSO₄ est un sel de magnésium régulièrement utilisé au niveau médical pour son administration parentérale.

2.1.1. Effet cardiaques et vasculaires

Le MgSO₄ est un antagoniste calcique. Il diminue la conduction cardiaque par diminution de la dépolarisation diastolique et la contractilité du cœur en bloquant les canaux calciques par compétition avec l'ion calcium. Il s'oppose ainsi à la surcharge calcique du cœur.

Le magnésium intervient directement sur les cellules musculaires vasculaires et endothéliales. Il est ainsi responsable de la relaxation de la cellule musculaire lisse des vaisseaux et entraîne alors une vasodilatation des vaisseaux de petits calibres. Il possède donc un effet hypotenseur.

De plus le MgSO₄ a des effets sur la sensibilité au monoxyde d'azote (NO) des cellules musculaires lisses du myocarde. Le déficit en magnésium augmenterait cette sensibilité et sa surcharge la diminuerait.

2.1.2. Effets neurologiques et neuromusculaires

Le MgSO₄ a une action protectrice sur les neurones. Par son action vasodilatatrice cérébrale il permet de limiter l'ischémie tissulaire et ses effets cérébraux lors de vasospasmes.

De plus, le MgSO₄ bloque les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) cérébraux. En cas d'hypoxie cérébrale, les récepteurs NMDA sont activés. Ils permettent ainsi l'entrée de calcium dans les cellules nerveuses, entraînant des lésions cellulaires plus ou moins profondes. Le blocage de ces récepteurs se fait par antagonisation du calcium par le MgSO₄ au niveau des canaux calciques voltages dépendants.

Il agit également sur la voie du glutamate. En cas de concentration excessive de ce dernier au niveau de la fente synaptique, il peut hyperstimuler les neurones et provoquer leur dégénérescence cellulaire. Le MgSO₄ module la libération du glutamate et joue sur l'inhibition de son récepteur.

Le magnésium est un ion sédatif nerveux et diminue ainsi l'excitabilité neuronale. Il agit en

stimulant les effets inhibiteurs de nerfs autonomes et en inhibant leurs effets stimulants.

Au niveau du muscle cette action sédative est complétée par l'abaissement de l'excitabilité de la fibre musculaire. Grâce à son action antagoniste calcique, le MgSO₄ diminue les effets de ce médiateur (le calcium) par diminution de la libération d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice.

2.1.1. Effets inflammatoires

Le MgSO₄ réduit la réaction inflammatoire en phase aiguë. Il agit sur les leucocytes en stimulant la production de lymphocytes et favorisant la phagocytose. Il module la fabrication et la libération de certaines cytokines et radicaux libres pro-inflammatoires tels que le NO, les interleukines et le facteur de nécrose tumorale α .

2.1.2. Effets sur l'agrégation plaquetttaire

Le MgSO₄ aurait un rôle anti-thrombotique physiologique par inhibition de l'agrégation plaquetttaire.

2.2. Rappels pharmacocinétiques [17]

Cet électrolyte est essentiellement absorbé dans l'intestin, d'où les risques de son utilisation en cas d'occlusion intestinale. Il est stocké dans le squelette pour sa plus grande partie et ¼ se répartit entre le système nerveux, le cœur, le foie et les reins. La voie d'élimination majeure est rénale. Sa demi-vie est proche des 600 minutes (soit 10 heures).

Les surcharges en magnésium sont rares mais toujours iatrogènes. Leurs complications doivent absolument être identifiées et prises en charge car elles peuvent être létales. Elles surviennent quasi-exclusivement lors de l'emploi de doses élevées de magnésium parentéral (sous forme de sulfate), ou chez l'insuffisant rénal.

Son antidote est le gluconate de calcium. Il faut en administrer 1 gramme en intraveineux (IV), soit 10ml de gluconate de calcium à 10% en IV lent (environ 10minutes).

2.3. Indications et contre-indications [19] et [20]

Les indications officielles du MgSO₄ sont le traitement curatif des torsades de pointes et des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie. Il est également indiqué pour l'apport magnésien lors de la rééquilibration hydroélectrolytique ou lors de nutrition parentérale. Enfin, il est indiqué comme traitement préventif et curatif des convulsions de l'éclampsie et est largement utilisé à travers le monde pour cette indication.

Le MgSO₄ est également connu pour son action tocolytique sur le muscle utérin mais n'est plus recommandé en raison de sa faible efficacité. Par contre ses effets neuroprotecteurs restent encore à être étudiés.

Une seule contre-indication absolue est reconnue. Il s'agit de l'insuffisance rénale sévère, c'est-à-dire une clairance de la créatinine inférieure à 30ml/minute. Cette contre-indication est argumentée par la voie d'élimination du MgSO₄.

Les maladies neuromusculaires telle que la myasthénie, les troubles hydro-électrolytiques graves, les insuffisances cardiaques, les troubles du rythme cardiaque et traitements digitaliques constituent des contre-indications relatives. Il faut dans chaque cas établir la balance bénéfice/risque qu'elle engendre. Elles suggèrent surtout une surveillance accrue des

patientes qui seront plus sensibles aux surdosages. Ces contre-indications relatives sont dues aux effets secondaires du MgSO₄.

L'administration IV est préférable à la voie intramusculaire (IM). Cela limite le nombre d'effets secondaires.

2.4. Effets spécifiques du MgSO₄ sur le cerveau fœtal et néonatal

Il existe un passage trans-placentaire du MgSO₄. Il peut donc agir sur le cerveau fœtal. En effet il inhibe le glutamate et la production de cytokines pro-inflammatoires et radicaux libres qui agissent sur les cellules microgliales. Ainsi il permettrait de protéger le cerveau fœtal de ces attaques prénales. [14] et [17]

De plus le MgSO₄ diminue la vasoconstriction cérébrale, permettant ainsi une meilleure oxygénation, notamment en période d'anoxo-ischémie. Le MgSO₄ ne présente cependant pas d'avantage sur la mortalité néonatale. [17]

D'après Hallak [21], les concentrations maternelles et fœtales sont similaires. L'administration maternelle de magnésium entraîne donc une hypermagnésémie néonatale transitoire qui régresse spontanément en 48 heures et qui n'induit pas d'hypocalcémie. [17]

2.5. Effets spécifiques du MgSO₄ sur l'organisme maternel [14] et [17]

Le MgSO₄ a différents effets que nous avons décrits plus haut (blocage des canaux calciques et blocage neuromusculaire). Ainsi nous comprenons ses effets secondaires que sont l'hypotension, les troubles du rythme cardiaque, l'abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT), la paralysie neuromusculaire et l'apnée. Ces effets sont doses-dépendants et régressent à la diminution ou l'arrêt de la perfusion. Ils sont sans séquelles s'ils sont pris en charge correctement.

Les premiers signes d'hypermagnésémie s'observent à partir d'un taux plasmatique supérieur à 1,5 mmol/L. Au niveau digestif il s'agit de nausées puis vomissements. Il peut apparaître un flush cutané parfois accompagné de céphalées. D'un point de vue hémodynamique il s'agit principalement d'une hypotension et d'une tachycardie transitoire qui laisse secondairement la place à une bradycardie.

Les hyporéflexies tendineuses s'observent à partir de 2 mmol/L et s'accompagnent d'une hypotonie musculaire, notamment respiratoire, et d'une somnolence. S'en suit une oligurie dès 2,5 mmol/L.

C'est à partir de 5 mmol/L que des conséquences graves se manifestent avec une abolition totale des ROT et un arrêt respiratoire. Ils précèdent le coma, l'hypothermie et l'arrêt cardiaque.

Il est donc primordial de surveiller ces constantes maternelles que sont le pouls, la tension artérielle (TA), la fréquence respiratoire (FR), la diurèse et les ROT. De plus, nous pouvons insister sur l'importance du dépistage d'une hypotension, qui paraît souvent banale, et sur la nécessité de l'arrêt du traitement et d'une prise en charge adéquate en cas d'hyporéflexie tendineuse, d'oligurie, de dépression respiratoire ou de troubles de la conscience.

3. LE PROTOCOLE DE NEUROPROTECTION FŒTAL PAR MGSO₄ AU CHU D'ANGERS [ANNEXE I]

Le protocole du CHU d'Angers prévoit :

- un bolus initial est de 4g de MgSO₄ à 15% pur, administré en perfusion IV lente sur 30 minutes, soit un débit de 52ml/h.
- une perfusion de relais est de 1g par heure de MgSO₄ à 15% pur administré en pousse-seringue électrique à 6,5ml/h. (le tout sur 12h maximum).

La surveillance implique l'évaluation des critères suivants avant le traitement, à 10 minutes du début du bolus, à la fin du bolus (30 minutes), puis toutes les 4 heures :

- l'état de conscience maternel
- la position maternelle, notamment lors du bolus de MgSO₄
- la pression artérielle (TA)
- la fréquence cardiaque (FC)
- la fréquence respiratoire (FR)
- la saturation artérielle en oxygène (SaO²)
- les réflexes ostéo-tendineux (ROT)
- la diurèse lorsque le traitement dépassait 4 heures

L'hypotension artérielle est caractérisée par une chute de 20mmHg par rapport à la mesure habituelle/de référence pour une même patiente. [22]

Le pouls est considéré comme normal s'il est compris entre 55 et 120 battements/min.

La FR est considérée comme normale si elle est \geq 16 mouvements/min et 30 mouvements/min.

La SaO² est considérée comme normale si elle est supérieure à 92%

Les ROT sont considérés comme pathologiques s'ils sont polycinétiques, diffusés, asymétriques et/ou diminués voire abolis.

La diurèse est considérée comme normale si elle est \geq à 100mL/4 h, soit \geq à 25mL/h

Les troubles de la conscience sont qualifiés par des somnolences ou des pertes de connaissance.

Le dosage de la magnésémie se fait dans le sang maternel et est exprimé en mmol/L.

MATERIELS ET MÉTHODES

1. PRESENTATION DE L'ETUDE

Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du CHU d'Angers sur la période du 1^{er} septembre 2011 au 31 décembre 2012.

1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

Notre population était composée de toutes les patientes éligibles au traitement par MgSO₄.

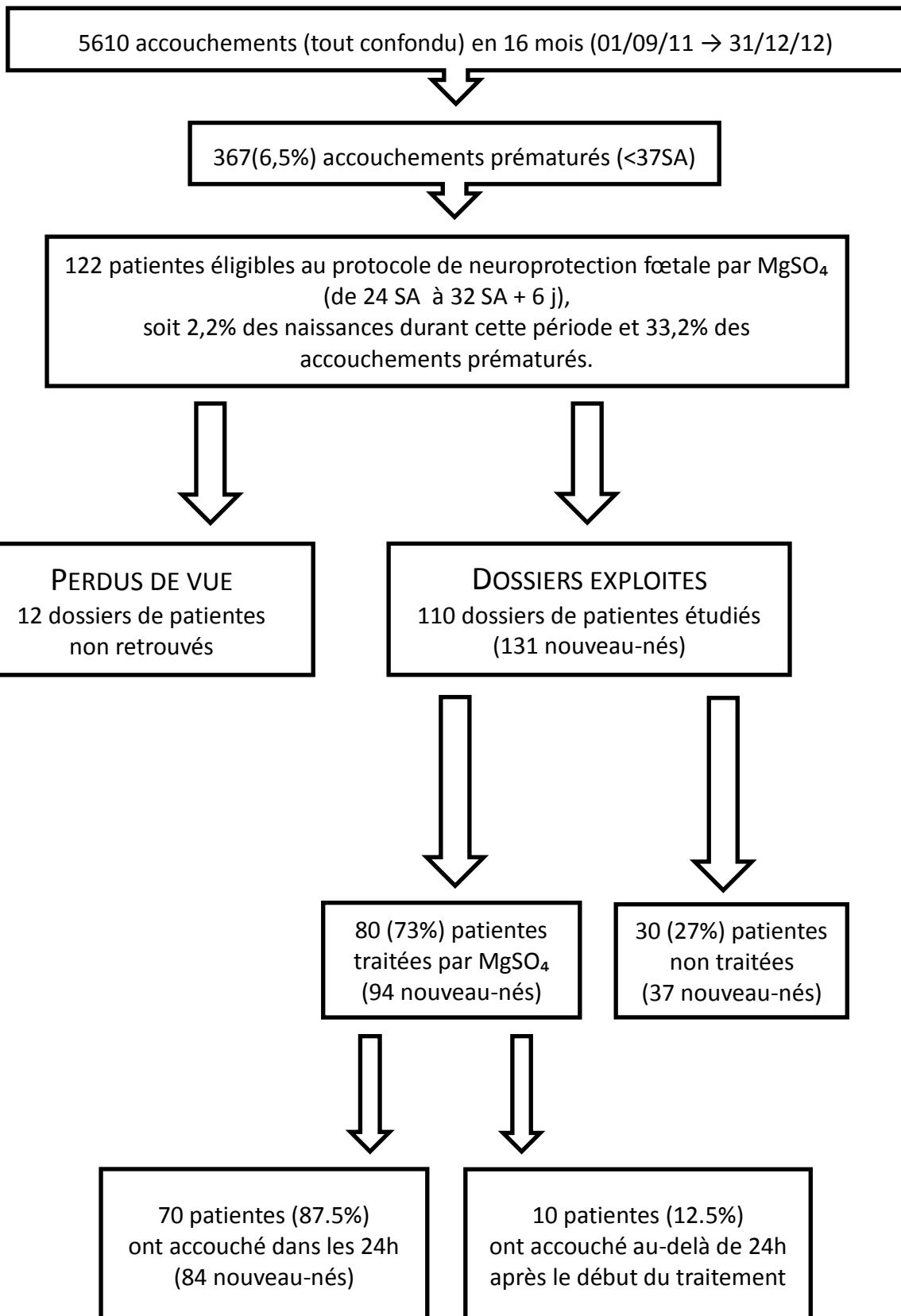
Cela comprend les patientes qui avaient un risque imminent d'accoucher prématurément entre 24 SA et 32SA+6j ; qu'il s'agisse d'une grossesse singleton, gémellaire ou triple, et qui ont été traitées par MgSO₄. Nous avons étudié tous les cas, quel que soit le délai entre le traitement et l'accouchement.

Etaient également incluses les patientes éligibles au traitement mais qui ne l'ont pas reçu, et ce quelle qu'en soit la raison.

Nous avons exclu les patientes qui, entre 24SA et 32SA+6j, ont réalisé d'une interruption médicale de grossesse ou dont l'enfant est décédé in-utéro.

1.2. Méthodologie

La première partie de nos patientes a été recrutée à partir d'une liste de dossiers récupérée grâce aux cotations faites sur les fiches de résumé d'unité médicale (RUM) de la maternité du CHU d'Angers. Le code diagnostic était « Travail prématuré spontané avec accouchement prématuré ». Nous avons ensuite complété notre recrutement par l'étude des cahiers d'accouchement sur la période étudiée, ce qui nous a permis de retrouver les patientes dont le codage « RUM » était imparfait.



2. CRITERES D'ETUDE ET RECUEIL DE DONNEES

Au sujet des futures mères, les données recueillies étaient issues des dossiers obstétricaux des patientes (dossier médical, enregistrements des rythmes cardiaques fœtaux (ERCF), dossier d'anesthésie et comptes rendus médicaux internes au CHU et externes). Quant aux données pédiatriques, elles étaient issues des dossiers obstétricaux de leur mère.

Après avoir décrit nos deux populations, nous avons analysé et comparé les modalités de mise en place du traitement, puis les premières données néonatales.

2.1. Critères de jugement principaux

Nous avons principalement étudié la surveillance maternelle effectuée lors du traitement par MgSO₄, en lien avec celle prévue dans le protocole du CHU d'Angers (annexe I).

Celle-ci comprend l'évaluation des critères suivants :

- l'état de conscience maternel
- la position maternelle lors du bolus de MgSO₄
- la TA
- la FC
- la FR
- la SaO²
- les ROT
- la diurèse lorsque le traitement dépassait 4 heures

2.2. Critères de jugement secondaires

Pour le versant maternel de cette étude, les critères secondaires étaient :

- l'indication du traitement par MgSO₄
- le terme et le délai de mise en place du traitement
- les modalités d'administration du MgSO₄
- l'apparition d'effets secondaires et d'effets indésirables cardiovasculaires et respiratoires dus aux accidents de surdosage
- leur prise en charge

Pour le versant néonatal, les critères secondaires étaient :

- le terme de naissance
- Le poids de naissance
- Le score d'Apgar à 1 minute, 3 minutes et 5 minutes de vie
- Les valeurs des pH et lactates au cordon
- les gestes de réanimation effectués

3. AUTRES DEFINITIONS

Pour notre étude il était nécessaire d'établir certaines définitions afin d'être en accord avec les études menées dans la littérature.

Nous avons déterminé la parité de la patiente en fonction de nombre d'enfants dont elle a donné naissance, qu'ils soient nés vivants ou non au-delà de 22SA, sans compter l'enfant ou les enfants à naître.

Les troubles cardiaques peuvent être des bradycardies, des tachycardies ou encore des arythmies.

L'insuffisance rénale est une altération du fonctionnement des deux reins qui ne filtrent plus correctement le sang. Elle est dite aiguë si le dysfonctionnement est transitoire, chronique lorsque la destruction est irréversible, sans possibilité de guérison. En cas d'insuffisance rénale majeure, le traitement par MgSO₄ est contre-indiqué. [23]

Les désordres hydro-électrolytiques graves correspondent aux hypo- ou hyper-natrémies et aux hypo- ou hyper-kaliémies sévères.

La myasthénie est une maladie neuromusculaire atteignant les muscles striés, notamment ceux de la respiration. Elle est caractérisée par l'insensibilité de la plaque motrice à l'acétylcholine. Un excès magnésique risquerait d'aggraver la maladie par l'effet curarisant du magnésium. [17]

L'hypertension artérielle gravidique (HTAG) correspond à l'apparition d'une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90mmHg, après 20SA et disparaissant avant la 6^{ème} semaine du post partum. Elle peut nécessiter ou non un traitement hypotenseur. [24]

La pré-éclampsie (PE) se définit par une HTAG associée à une protéinurie supérieure ou égale à 0,3g/24h. [24-25]

L'éclampsie est une crise survenue chez une patiente pré-éclamptique, caractérisées par des convulsions et/ou de troubles de la conscience ne pouvant être rapportés à une autre cause neurologique. [24]

La menace d'accouchement prématurée (MAP) se définit par l'association de contractions utérines et de modifications cervicales. [24]

La rupture prématurée des membranes (RPM) correspond à une rupture des membranes amniotique et/ou choriale, avant une mise en travail et/ou avant 37 SA. [24]

Un placenta est dit bas inséré (PBI) s'il se situe à moins de 10 à 20mm de l'orifice interne du col de l'utérus selon les études. [24]

Les métrorragies sont des saignements actifs d'origine utérine, survenant pendant la grossesse ou le travail et avant l'accouchement. [24]

La valeur normale du pH veineux est supérieure à 7,20. La norme du dosage des lactates est inférieure à 5mmol/L.

Le score d'APGAR est le système de cotation utilisé pour évaluer les fonctions vitales d'un nouveau-né dès sa naissance et en apprécier son évolution. Il est coté selon la fréquence cardiaque, la respiration, la coloration, le tonus musculaire et la réponse à la stimulation du nouveau-né. Il est évalué à 1 minute puis 3 et 5 minutes de vie. On peut retrouver 3 tranches de scores d'APGAR : Entre 0 et 3 (mauvaise adaptation à la vie extra-utérine), entre 4 et 6

(adaptation moyenne à la vie extra-utérine) et entre 7 et 10 (bonne adaptation à la vie extra-utérine). [24-26]

4. ANALYSES STATISTIQUES

Pour le recueil de données, nous avons réalisé le masque de saisie et l'analyse des résultats à partir des logiciels Excel et Word.

Les comparaisons des données quantitatives a été réalisée avec le test paramétrique de Student depuis le logiciel « biostaTGV » sur le site internet de l'unité mixte de recherche en santé 707. Les comparaisons qualitatives ont été réalisées grâce au test du χ^2 corrigé de Yates, au test exact de Fisher (lorsque l'une des valeurs attendues était inférieure à 5) et au test étendu du Chi χ^2 de Mantel-Haenszel, à partir du logiciel « OpenEpi » sur son site internet. Quelle que soit la méthode utilisée nous avons fixé le seuil de significativité à $p<0,05$.

RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES MATERNELLES

Notre population totale étudiée était composée de 110 patientes dont 80 patientes (72,7%) qui ont bénéficié du traitement par MgSO₄ et 30 patientes (27,3%) qui ne l'ont pas reçu.

1.1. Caractéristiques générales

Tableau I: Age, origine géographique et statut pondéral

	Avec MgSO ₄ (n=80)	Sans MgSO ₄ (n=30)	p
	Moyenne ±ET	Moyenne ±ET	
	Effectif (%)	Effectif (%)	
Age moyen	29.8 ± 6.3	30.1 ± 4	
Tranche d'âge :			
- 18-24 ans	17 (21.2)	(13.4)	NS ¹
- 25-30 ans	31 (38.8)	13 (43.3)	
- > 30 ans	32 (40)	13 (43.3)	
Origine géographique :			
- France métropolitaine	55 (68.8)	23 (76.7)	
- Europe du nord	1 (1.2)	0	NS
- Pourtour méditerranéen	2 (2.5)	1 (3.3)	
- Afrique	5 (6.3)	3 (10)	
- Amérique du nord	0	1 (3.3)	
IMC moyen	23.3 ± 4.7	23.9 ± 4.5	NS
Catégorie d'IMC² :			
- Maigreur (< 18,5)	5 (6.3)	3 (10)	NS
- Normal (18,5-24,9)	51 (63.8)	13 (43.3)	0.04
- Surpoids (25-29,9)	11 (13.8)	7 (23.3)	NS
- Obésité (≥30)	10 (12.5)	3 (10)	NS

¹ : NS = Non Significatif

² : Selon les classifications de l'OMS

1.2. Gestité et parité

Tableau II: Profil obstétrical

	Avec MgSO ₄ (n=80)	Sans MgSO ₄ (n=30)	p
Gestité			
- Primigeste	33 (41.2)	9 (30)	NS
- Multigeste	47 (58.8)	21 (70)	
Parité			
- Nullipare	48 (60)	17 (56.7)	NS
- Primi- ou multipare	32 (40)	13 (43.3)	

1.3. Addictions

Dans nos 2 populations, la seule addiction reportée était le tabagisme. Nous pouvons constater que 17 patientes (21,3%) fumaient pendant leur grossesse dans la population traitée par MgSO₄ et 8 (26,7%) dans la 2^{ème} population. La moyenne était de 11 cigarettes/j versus (vs) 6 cigarettes/j (\pm 7,4 cigarettes/j vs 4,4 cigarettes/j) (p=0.047), avec des extrêmes entre 1 et 30 cigarettes/j vs 2 à 15 cigarettes/j.

Tableau III: Consommation journalière de tabac

	Avec MgSO ₄ (n=80)	Sans MgSO ₄ (n=30)	p
< 10 cigarettes/j	10 (12.5)	6 (20)	
≥ 10 cigarettes/j	7 (8.8)	2 (6.7)	NS

1.4. Antécédents médicaux

Les seuls antécédents médicaux retrouvés étaient des allergies médicamenteuses. 16 patientes présentaient une allergie médicamenteuse (11 dans le groupe avec MgSO₄ et 5 dans le groupe sans MgSO₄).

2. LA GROSSESSE ACTUELLE

2.1. Type de grossesse

Tableau IV: Type de grossesse

	Avec MgSO ₄ (n=80)	Sans MgSO ₄ (n=30)	p
	Effectif (%)	Effectif (%)	
Monofœtale	65 (81.2)	24 (80)	
Multiple¹	15 (18.8)	6 (20)	NS

¹ Une grossesse triple dans le groupe sans MgSO₄

26.9% des patientes menant une grossesse monofœtale n'ont pas reçu de MgSO₄ vs 28.5% des patientes présentant une grossesse multiple. (NS)

2.2. Pathologies de la grossesse

Tableau V: Pathologies de la grossesse

	Avec MgSO ₄	Sans MgSO ₄	p
	n=80	n=30	
MAP	35 (43.8)	15 (50)	NS
RPM	25 (31.3)	12 (40)	NS
Métrrorragies	20 (25)	9 (30)	NS
Basse insertion placentaire ou placenta prævia	7 (8.8)	3 (10)	NS
Retard de croissance intra-utérin (RCIU)	12 (15)	3 (10)	NS
HTAG	3 (3.8)	1(3.3)	NS
Pré-éclampsie (PE)	23 (28.8)	1 (3.3)	0.004
HELLP Syndrome	9 (11.9)	0	0.04
Hématome rétro placentaire (HRP)	5 (6.3)	4 (13.3)	NS
Anomalie du rythme cardiaque fœtal (ARCF)¹	24 (30)	16 (53.3)	0.02

¹ ARCF avant travail

2.3. Prises en charge anténatales

Tableau VI: Tocolyse et corticothérapie anténatales réalisées

	Avec MgSO ₄ (n=80)	Sans MgSO ₄ (n=30)	p
	Effectif (%)	Effectif (%)	
	Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	
Tocolyse faite	41 (51.25)	16 (53.3)	
- Cure complète ¹	20 (48.8)	8 (50)	
- Cure incomplète	21 (51.2)	8 (50)	NS
Terme moyen de la fin de la cure	29SA+2j ± 2SA+2j	29SA+2j ± 2SA+1j	
Corticothérapie anténatale faite	77 (96.25)	23 (76.7)	0.003
- Cure complète ²	54 (70.1)	19 (82.6)	NS
- ½ cure ³	23 (29.9)	4 (17.4)	NS
Terme moyen de la fin de la cure	29SA+1j ± 2SA+1 j	28SA+6j ± 2SA+2 j	NS

¹ Un bolus de 6,75mg de Tractocile®, suivi d'un traitement d'entretien de 48 heures ou 5 comprimés d'Adalate® sur 1 heure et demi suivi d'un traitement d'entretien de Chronoadalate® pendant 48 heures.

² 2 injections de 12mg chacune de bétaméthasone à 24h d'intervalle en IM

³ Injection unique de 12 mg de bétaméthasone en IM

3. LETRAVAIL

3.1. Mode d'entrée en travail

Tableau VII: Mode d'entrée en travail

	Avec MgSO ₄ (n=80) Effectif (%)	Sans MgSO ₄ (n=30) Effectif (%)	p
Travail spontané	43 (53.75)	19 (63.3)	NS
Direction ou déclenchement du travail	2 (2.5)	0	NS
Césarienne avant travail	35 (43.75)	11(36.7)	NS

3.2. Analgésie du travail et de l'accouchement

Tableau VIII: Analgésie du travail et de l'accouchement

	Avec MgSO ₄ (n=80) Effectif (%)	Sans MgSO ₄ (n=30) Effectif (%)	p
Aucune anesthésie pendant le travail ou l'accouchement	6 (7.5)	5 (16.6)	NS
Anesthésie péridurale (APD)	29 (36.25)	6 (20)	NS
Rachianesthésie (RA)	33 (41.25)	8 (26.7)	NS
Rachi-péri combinées (RPC)	2 (2.5)	0	NS
Anesthésie générale (AG)	12* (15)	11 (36.7)	0.01

* dont 2 pour DA/RU

4. LE TRAITEMENT PAR MGSO₄

4.1. Indications et contre-indications du traitement MgSO₄

Tableau IX: Indications du traitement par MgSO₄

Terme de l'indication	Avec MgSO ₄	Sans MgSO ₄	P
	n=80	n=30	
	Effectif (%)	Effectif (%)	
	Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	
Terme de l'indication	29 SA+6j ± 2 SA+1j	30 A ± 2 SA+1j	NS
Indications :			
- Patiente en travail avant 33 SA¹	26 (32.5)	5 (16.6)	NS
- Césarienne avant 33 SA²	10 (12.5)	9 (30)	0.03
- Accouchement imminent³	8 (10)	5 (16.6)	NS
- Haute probabilité d'accouchement dans les 24h⁴	36 (45)	11 (36.7)	NS

¹ patientes en début de travail avant 33 SA (dilatation cervicale ≥ 3 cm)

² césarienne chez une patiente non en travail (# césarienne en urgence en cours de travail).

³ patientes en phase active du travail (dilatation cervicale ≥ 6 cm).

⁴ patientes en probable début de travail ou pour qui on suspecte un échec de la tocolyse.

Tableau X: Contre-indications au traitement par MgSO₄, retrouvées dans nos populations

Contre-indications :	Avec MgSO ₄	Sans MgSO ₄	P
	n=80	n=30	
	Effectif (%)	Effectif (%)	
Contre-indications :			
- Insuffisance rénale¹	1 (1.25)	0	NS
- Troubles du rythme cardiaque²	0	1 (3.3)	NS
- Extraction urgente pour sauvetage fœtal	12 (15)	16 (53.3)	0.0001
- Sauvetage maternel imposant l'extraction fœtale en urgence	4 (5)	1 (3.3)	NS

¹ Insuffisance rénale aiguë découverte lors du diagnostic d'une leucémie (taux de clairance et de créatinine non retrouvés). Le MgSO₄ a été mis en place lors de son hospitalisation dans le service de réanimation médicale.

² Extrasystolie maternelle découverte pendant la grossesse

6.25% des patientes traitées par MgSO₄ avaient des contre-indications maternelles et 46.6% des patientes sans MgSO₄ ne présentaient aucune contre-indication.

4.2. Mise en place

Le traitement par MgSO₄ a été mis en place pour 80 patientes, soit 72,7% d'entre elles.

4.2.1. Prescripteur

Dans 92,5% des cas la prescription fut faite par le gynécologue-obstétricien de garde et l'interne. Pour 4 autres patientes, la décision fut prise de façon collégiale au sein du service des grossesses à hauts risques (GHR) ou au staff pluridisciplinaire qui a lieu quotidiennement au CHU d'Angers. Enfin, pour 2 patientes le traitement par MgSO₄ a été prescrit de façon anonyme (sans notification d'identité ni de qualification de médecin).

L'identité ou la qualification du médecin anesthésiste de garde fut retrouvée de façon anecdotique parmi les co-prescripteurs ou parmi les intervenants informés de la mise en place du protocole.

4.2.2. Terme de début du traitement

Le terme moyen de mise en place du traitement était de 29 SA + 6 j (± 2 SA + 1 j) avec des extrêmes entre 24 SA + 3 j et 32 SA + 6 j.

La durée moyenne du traitement était de 4h 45min ($\pm 6h 40min$). Les extrêmes vont de 7min à 36h.

➤ Bolus de MgSO₄

Pour toutes les patientes ayant reçu le traitement, celui-ci a débuté par un bolus de 4 grammes pur de MgSO₄, administré en perfusion IV lente. 75 patientes (93.75%) ont bénéficié d'un bolus de MgSO₄ en entier et 5 (6.25%) d'entre elles ont accouché avant la fin de celui-ci.

La durée moyenne de passage de ce bolus fut de 34min ($\pm 11min$), avec des extrêmes entre 7min et 1h 15min.

➤ Traitement relais

Suite au bolus, les patientes n'ayant pas encore accouché ont reçu un traitement relais de 1 gramme de MgSO₄ pur par heure toujours administré en IV au pousse-seringue électrique (PSE). 60 (75%) patientes ont bénéficié de ce relais.

La durée moyenne du traitement relais était de 5h 33min ($\pm 7h 9min$), avec des extrêmes entre 15 min et 35h 30min.

Parmi celles-ci, 5 patientes ont reçu le traitement pendant 12 heures et n'ont accouché qu'ensuite (entre 30 minutes et 18 jours) et 4 patientes ont reçu du MgSO₄ pendant plus de 12 heures (entre 16h 25 min et 35h 30min).

4.2.3. Dose totale de MgSO₄ administrée

La dose de MgSO₄ moyenne administrée aux patientes est de 7.99g \pm 6.73g. Sa valeur médiane est de 5.64g. Les patientes ont reçu au minimum 0.93g de MgSO₄ et 39.5g au maximum.

55 patientes (68.75%) ont reçu une dose plus faible que cette dose moyenne.

4.3. Surveillance maternelle

4.3.1. Lors du bolus

La surveillance maternelle lors de ce bolus a presque toujours eu lieu en salle de naissance (96.3%). Pour 1 autre patiente, le traitement par MgSO₄ a été mis en place dans le service de GHR, 1 patiente a reçu son traitement sur le trajet entre ce service et les salles de naissances et 1 patiente a été traitée dans le service d'hématologie en raison d'une leucémie aiguë nécessitant un traitement par chimiothérapie.

➤ Paramètres généraux

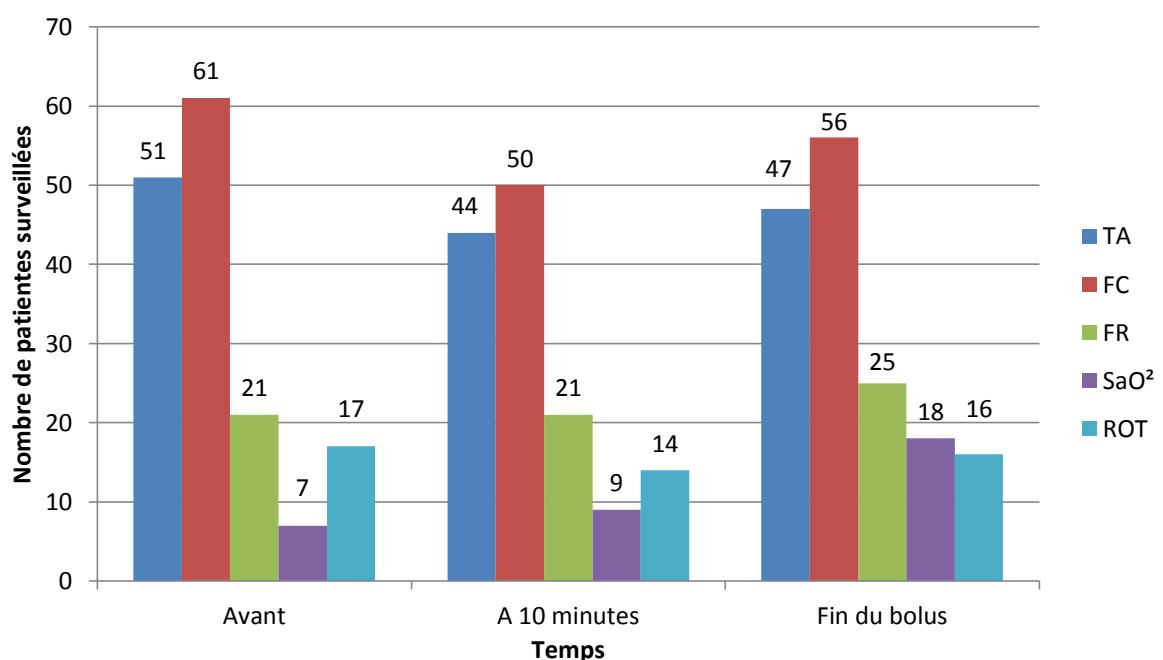


Figure 1: Surveillance des paramètres maternels pendant le bolus de MgSO₄

➤ Conscience maternelle

Lors de la mise en place du bolus de MgSO₄, 100% étaient conscientes (78/78). Les critères étaient non renseignés pour 2 patientes.

➤ Position maternelle pendant le bolus

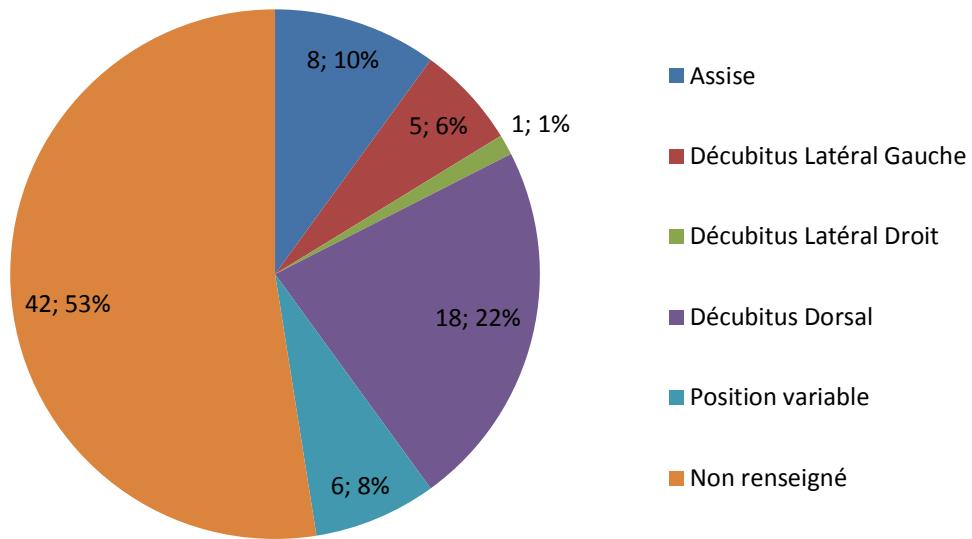


Figure 2: Positions maternelles pendant le bolus de MgSO₄

4.3.2. Lors du relais

La surveillance maternelle lors du traitement relais a eu lieu pour 68,8% des patientes en salle de naissance. 1 patiente a été suivie en hématologie et 1 autre en GHR pour la totalité de son traitement d'entretien. Pour 2 patientes, le retour en GHR s'est fait au bout de 4h de traitement et pour la dernière patiente au bout de 28 heures et 15 minutes.

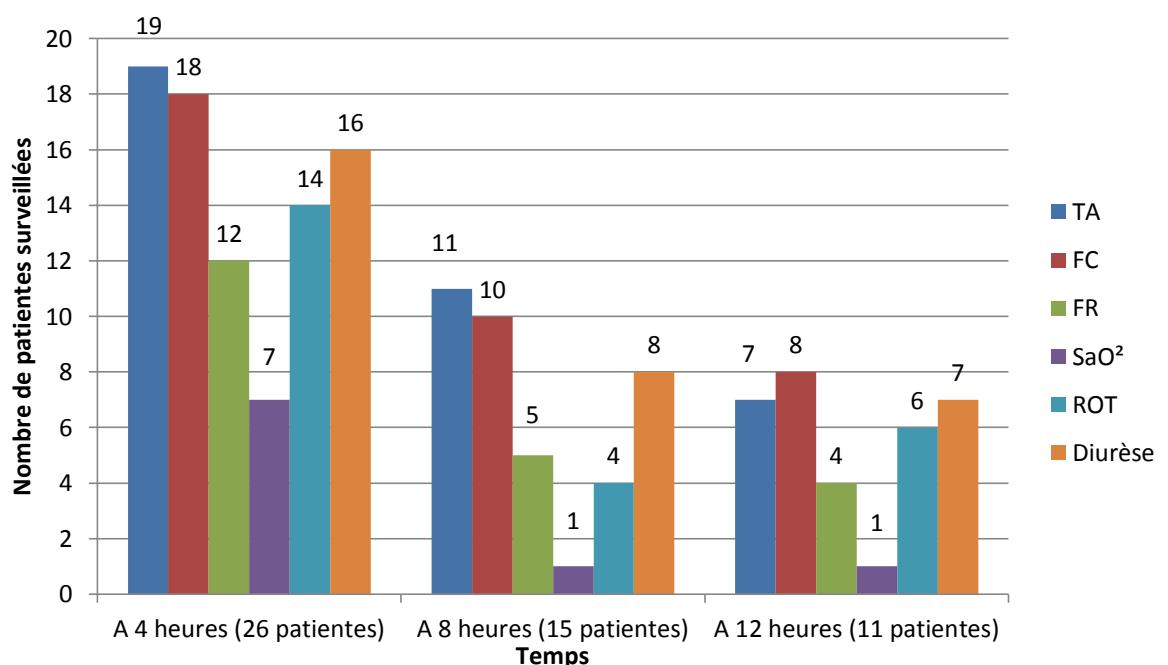


Figure 3: Surveillance des paramètres maternels pendant le traitement relais

L'évaluation de la conscience pendant le relais n'a pas été étudiée car elle n'était pas répertoriée dans le dossier médical des patientes ni sur le tracé de l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (ERCF).

Synthèse de la surveillance des paramètres maternels tout au long du traitement

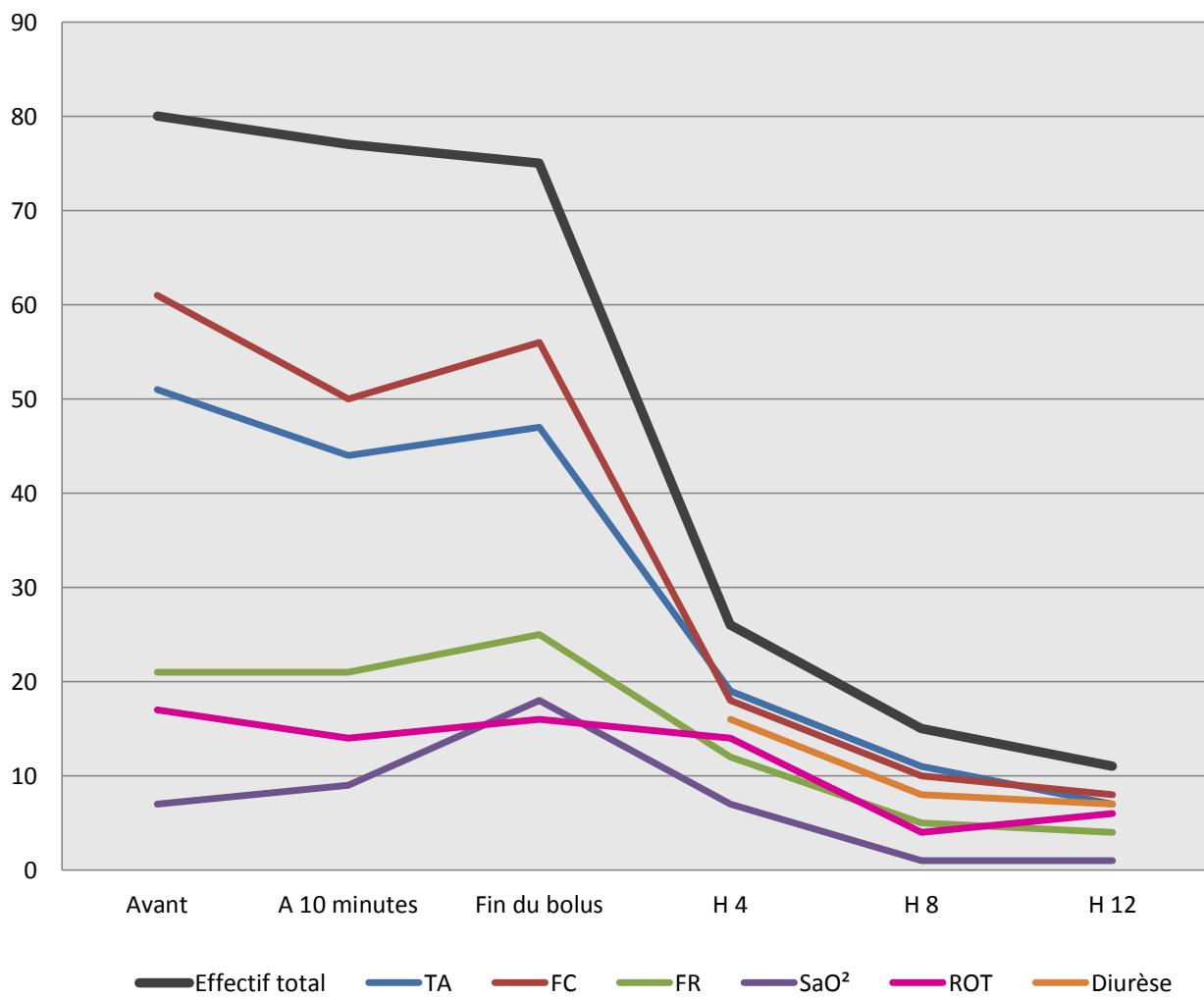


Figure 4: Surveillance des paramètres maternels tout au long du traitement

L'évolution des surveillances a permis de déterminer des valeurs de « p » pour chacun des paramètres étudiés.

La surveillance des ROT était effectuée pour 21.25% des patientes avant le bolus, 17.9% à 10 minutes et 21.3% à la fin du bolus, puis pour 53.8% des patientes à 4 heures de traitement, 26.7% à 8 heures et 54.5% à 12 heures ($p=0.003$).

Pour les autres paramètres les résultats n'étaient pas significatifs.

4.4. Effets secondaires et signes de surdosage

16 patientes ont présenté des effets secondaires. Pour 6 d'entre elles les effets étaient mineurs et 12 ont présenté des effets modérés. Ces derniers sont signes de surdosage. Certains d'entre eux ont entraîné une prise en charge active avec arrêt du MgSO₄ et administration d'un traitement symptomatologique.

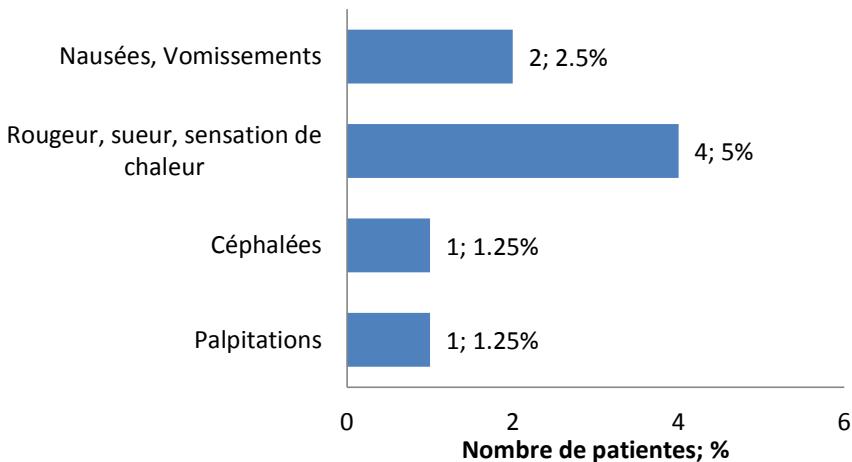
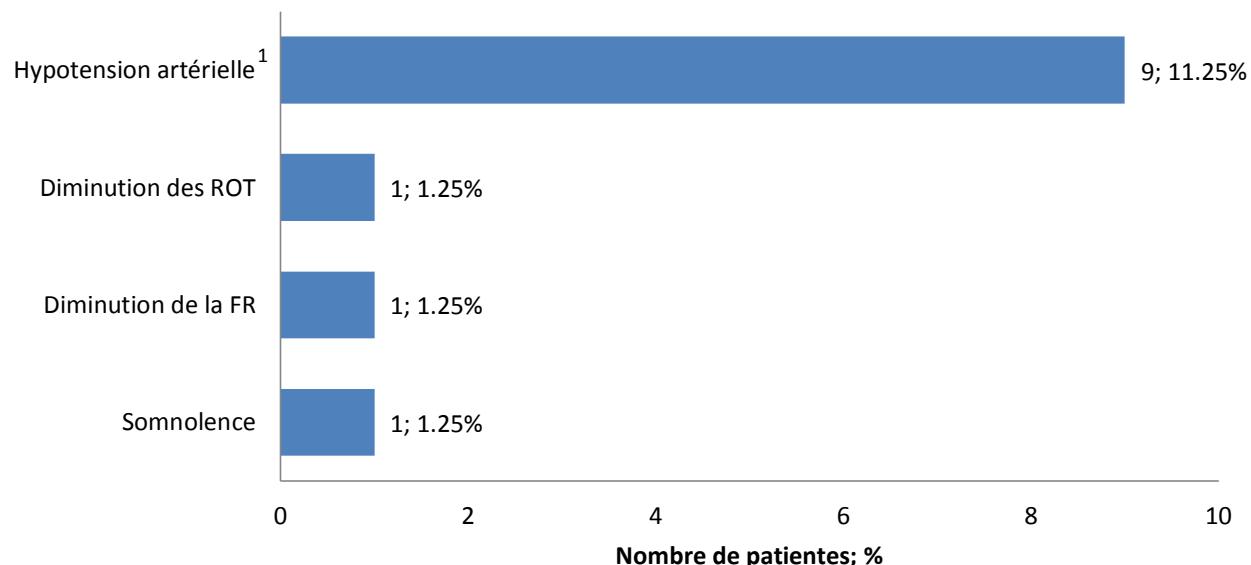


Figure 5: Effets secondaires du MgSO₄



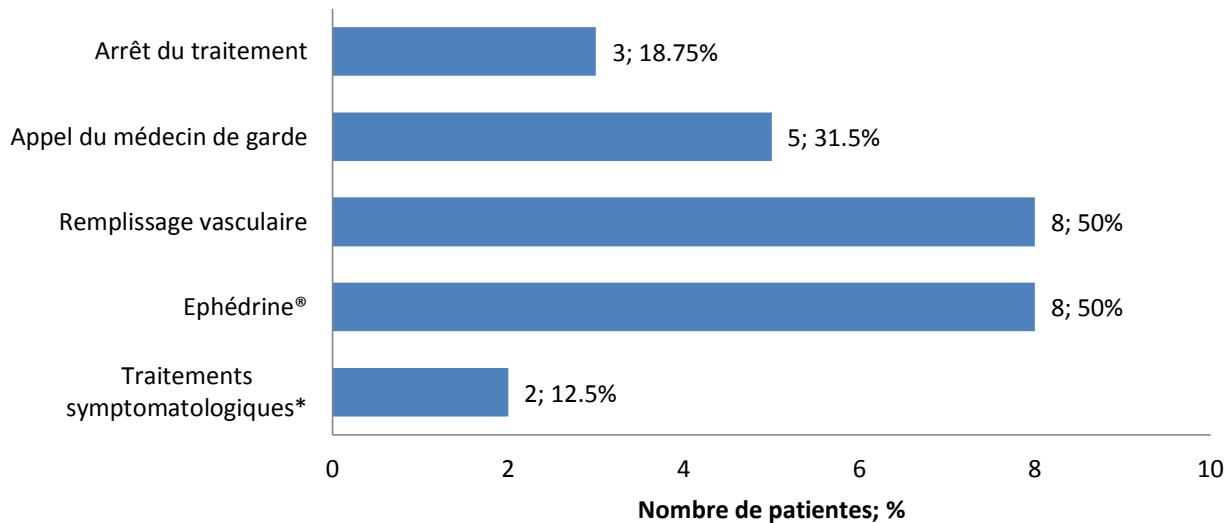
¹La responsabilité du MgSO₄ n'est pas certaine pour toutes les hypotensions car la pose d'APD était simultanée dans 4 cas.

Figure 6: Signes de surdosage du MgSO₄

Aucune patiente n'a présenté d'effets majeurs (abolition totale des ROT, coma, arrêt cardio-respiratoire, décès).

4.4.1. Prise en charge

Aucun antidote n'a été utilisé et aucun dosage de magnésémie n'a été effectué.

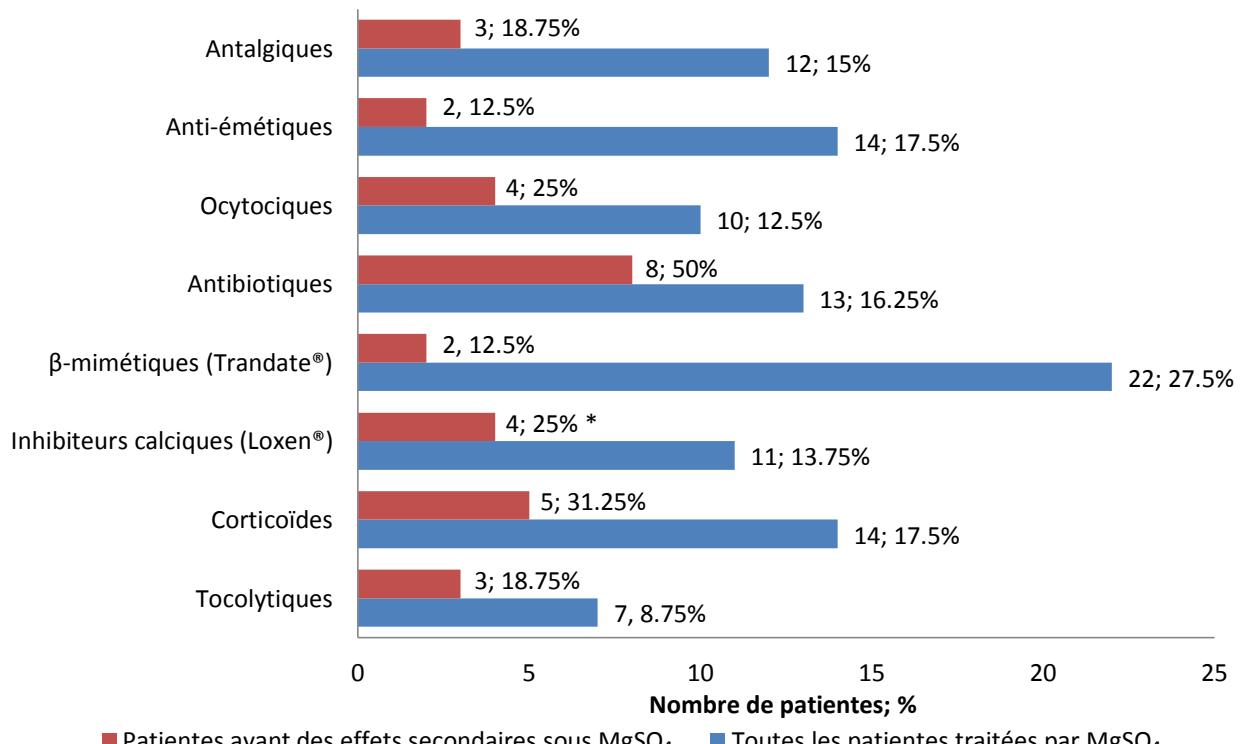


La dose moyenne d'Ephédrine® administrée était de 7,1 mg (± 1.6 mg)

*Les traitements symptomatiques utilisés dans ce cas étaient des anti-émétiques pour 1 patiente et un hypokaliémiant (sulfonate de sodium) pour la 2ème.

Figure 7: Prise en charge des effets secondaires et des signes de surdosage

4.5. Traitements concomitants du MgSO₄



* Ces patientes ont présenté une hypotension, une somnolence, une diminution de ROT ou une diminution de la FR.

Figure 8: Répartition des autres traitements mis en place, concomitants au MgSO₄ dans la population traitée et la population ayant des effets secondaires

4.6. Arrêt du protocole

L'arrêt du MgSO₄ à la naissance de l'enfant n'a été notifié par preuve écrite et exacte seulement pour 13 de nos patientes (16.25%). Pour 15 autres patientes (18.75%) nous avons quand même considéré que le MgSO₄ avait été arrêté à la naissance. Ce résultat découlait de suppositions quant à la surveillance du postpartum, lorsque celle-ci ne révélait plus l'utilisation de MgSO₄ dans les traitements IV décrits (Ringer-Lactales, Isofindine, Sérum physiologique, Syntocinon®, etc...).

Parmi les 4 patientes (5%) qui ont reçu du MgSO₄ pendant plus de 12 heures, 3 l'ont en réalité reçu pendant plus de 24 heures.

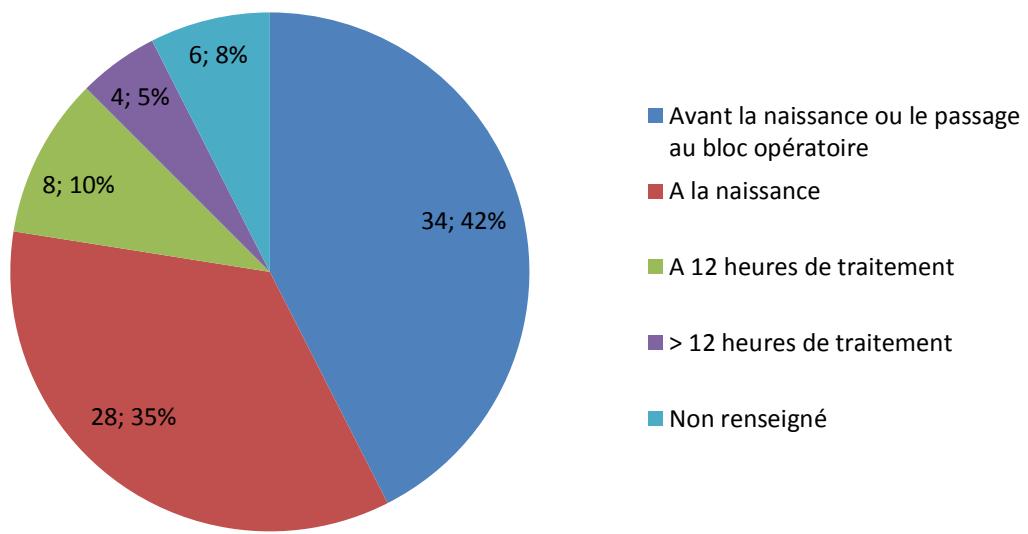


Figure 9: Moment de l'arrêt de la perfusion IV de MgSO₄

5. L'ACCOUCHEMENT

5.1. Terme d'accouchement

Le terme moyen d'accouchement était de 29 SA + 6 j (± 2 SA + 2 j) dans la population traitée par MgSO₄ vs 30 SA (± 2 SA + 1 j) dans la population non traitée. Le terme minimum de naissance était de 24SA+3j vs 25 SA + 2 j et le maximum était de 32 SA + 6 j pour les 2 populations.

5.2. Délais par rapport au traitement

68 patientes (85%) ont accouché dans les 12 heures après la mise en place du traitement. Seules 2 patientes (2.5%) ont accouché entre 12 et 24 heures. Les 10 autres patientes ont accouché entre 25h 44min et 18 jours après le début du traitement.

Concernant les patientes ayant accouché avant 24 heures, le délai moyen entre la fin du traitement et la naissance était de 19min (± 35 min). Les extrêmes se situaient entre 0 min et 4h 30min.

Concernant toujours ces mêmes patientes, le délai moyen entre la fin du bolus et la naissance était de 2h 46min, les extrêmes allant de 0 à 17h 6min.

5.3. Voie d'accouchement

Tableau XI: Voie d'accouchement

	Avec MgSO ₄ (n=80)	Sans MgSO ₄ (n=30)	P
	Effectif (%)	Effectif (%)	
Voie basse spontanée	22 (27.5)	10 (33.3)	
Voie basse + manœuvres ou instruments	8 (10)	1 (3.3)	NS
Césarienne¹	50 (62.5)	19 (63.3)	

¹ cumule toutes OCB, qu'elles soient « programmées » ou réalisées en cours de travail.

6. LES RESULTATS NEONATAUX

6.1. Etat néonatal

Tableau XII: Comparaison des sexes et poids de naissance des nouveau-nés

	Avec MgSO ₄ (n=94)	Sans MgSO ₄ (n=37)	p
	Effectif (%)	Effectif (%)	
	Moyenne ± ET	Moyenne ± ET	
Féminin	42 (44.7)	19 (51.4)	
Masculin	52 (55.3)	18 (48.6)	NS
Poids de naissance moyen (en grammes)	1360.2 ± 421.4	1364.1 ± 421.7	
- < 1500 gr	59 (62.8)	22 (59.5)	NS
- 1500 gr - 2500 gr	34 (36.2)	12 (32.4)	

Tableau XIII: Comparaison de l'adaptation à la vie extra-utérine des nouveau-nés

	Avec MgSO ₄ (n=94)	Sans MgSO ₄ (n=37)	p
	Effectif (%)	Effectif (%)	
pH moyen	7,27 ± 0.10	7.23 ± 0.14	NS
- pH < 7,10	2 (2.1)	5 (13.5) ¹	0.02
- pH < 7,20	10 (10.6)	4 (10.8) ²	NS
Taux de lactates moyen* (en mmol/L)	3.5 ± 2.1	4,7 ± 3.3	NS
- Lactates > 5 mmol/L	9 (9.6)	4 (10.8)	NS
- Lactates ≥ 9 mmol/L	3 (3.2)	5 (13.5)	0.04
Apgar à 1 minute de vie			
- ≤ 3	18 (19.1)	14 (37.8)	0.02
- 4 à 6	14 (14.9)	5 (13.5)	NS
- ≥ 7	61 (64.9)	16 (43.2)	0.01
Apgar à 3 minutes de vie			
- < 7	23 (24.5)	18 (48.4)	
- ≥ 7	71 (75.5)	19 (51.4)	0.006
Apgar à 5 minutes de vie			
- < 7	13 (10.8)	11 (29.7)	
- ≥ 7	81 (89.2)	26 (70.3)	0.03

¹ dont deux pH à 6.80 et 6.94 prélevés en veineux

² dont un pH à 7.10 prélevé à H1

6.2. Réanimation néonatale

Tableau XIV: Comparaison des gestes de réanimation réalisés vis-à-vis des nouveau-nés

	Avec MgSO ₄ (n=94)	Sans MgSO ₄ (n=37)	p
	Effectif (%)	Effectif (%)	
Aucun geste de réanimation	27 (28.7)	9 (24.3)	NS
Simple désobstruction pharyngée	66 (70.2)	26 (70.3)	NS
Aspiration sous laryngoscope	15 (16)	7 (16.9)	NS
Ventilation au masque	51 (54.2)	23 (62.2)	NS
Intubation trachéale	35 (37.2)	18 (48.6)	NS
Massage cardiaque externe	10 (10.6)	12 (32.4)	0.003
Administration médicamenteuse :			
- Adrénaline® intra-trachéale	8 (8.5)	9 (24.3)	0.01
- Adrénaline® intraveineuse	1 (1)	2 (5.4)	NS
- Curosurf® intra-trachéal	18 (19.1)	7 (16.9)	NS

6.3. Hospitalisation

Tous les nouveau-nés ont été hospitalisés dans le service de néonatalogie du CHU d'Angers du fait de leur prématurité. La durée de cette hospitalisation n'a pas été étudiée puisque certains enfants sont sortis du service d'Angers pour être hospitalisés dans un centre de type II, dans le cadre d'un rapprochement familiale. Ainsi les données n'étaient pas toutes complètes.

6.4. Décès néonataux

Tableau XV: Décès néonataux

	Avec MgSO ₄ (n=94)	Sans MgSO ₄ (n=37)	p
	Effectif (%)	Effectif (%)	
Décès :			
- Totaux	3 ¹ (3.2)	4 ² (10.8)	
- < J 1	1 (1)	2 (5.4)	NS
- < J 7	2 (2.1)	2 (5.4)	
Age moyen lors du décès (en heures)	48.3 ± 47.5	49.1 ± 42.2	NS

¹Une enfant n'a pas été réanimée à cause d'un trop faible poids de naissance, 2 enfants sont décédés d'atteintes multi-viscérales liées à la prématurité.

²Une enfant est décédée suite à une réanimation inefficace sur une hypoplasie pulmonaire, 2 enfants sont décédés d'atteintes multi-viscérales en lien avec la prématurité. Nous n'avons pas de données concernant le décès d'une enfant.

DISCUSSION

1. ANALYSE DE LA METHODOLOGIE

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer la qualité de la surveillance du traitement par MgSO₄ administré en prépartum immédiat aux patientes d'un terme inférieur à 33SA.

Les objectifs secondaires étaient de savoir si la prise en charge maternelle était adéquate (indications, contre-indications et mise en place du traitement respectées et prise en charge des effets secondaires adaptée) et si les effets du MgSO₄ sur l'organisme néonatal étaient ceux attendus.

Peu d'études ont analysé les effets potentiellement dangereux du MgSO₄ sur l'organisme maternel. La plupart d'entre elles sont axées sur les effets néonataux.

Notre étude avait pour ambition d'appuyer sur l'importance de la surveillance clinique, simple mais essentielle, lors du traitement maternel par MgSO₄. De plus nous souhaitions (ré)informer le corps obstétrical des bénéfices fœtaux de ce traitement et de l'importance de sa mise en place dès l'entrée en travail. Il ne faut pas hésiter, non plus, à le mettre en fin de travail.

➤ Limites de l'étude

Notre étude est limitée car il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers. Certaines données sont manquantes car non impérativement nécessaires lors d'une prise en charge active en urgence d'une patiente ou de son enfant. De plus, malgré une recherche active, 12 dossiers n'ont pas été retrouvés ou inexploitables (pas de dossier médical).

D'autre part les 2 groupes ne sont pas totalement comparables en effectifs et en caractéristiques. Ainsi certaines patientes auraient pu bénéficier du traitement par MgSO₄ et ne l'ont pas eu alors que pour d'autres, il était vraiment contre-indiqué.

Enfin, le protocole que nous avons choisi d'étudier date de septembre 2011 et n'avait qu'un an au début de notre étude. Les effets neurologiques pédiatriques ne sont donc pas encore visibles, même pour les premiers patients traités in-utero (critères non étudiés dans notre étude). Notre étude est trop précoce par rapport à cette mise en place au sein du CHU d'Angers.

2. DESCRIPTION DES ETUDES DE LA LITTERATURE

- « Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? » : l'étude internationale Magpie [3]

En 2002, The Magpie Trial Collaborative Goup publie dans *The Lancet* une étude internationale réalisée dans 175 hôpitaux de 33 pays différents entre 1998 et 2001, étudiant 10141 patientes et 8232 nouveau-nés. Cet essai n'incluait que des femmes atteintes de PE. Le MgSO₄ était alors utilisé dans le but de prévenir la crise d'éclampsie. Les résultats pédiatriques à long terme ont été évalués chez 805 nouveau-nés lorsque le MgSO₄ était administré à des patientes avant 34 SA.

Le protocole de l'étude prévoyait une dose de charge IV de 4g de MgSO₄ sur 10 à 15 minutes, suivie d'un relais IV de 1g/h pendant 24 heures ou d'une dose de 5g de MgSO₄ en IM, répétée toute les 4 heures pendant 24 heures.

- « Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants » : l'étude américaine MagNet [4]

En 2002, Mittendorf et al ont publié dans *l'American Journal of Obstetrics and Gynecology* un essai randomisé réalisé dans 16 centres à Chicago (USA). Le but de cette étude était de déterminer si l'utilisation du MgSO₄ en prénatal diminuait les HIV, les LPV, les PC et les décès néonataux. Ils ont étudié entre 1995 et 1997 les cas de 149 patientes en MAP et constitué deux bras d'analyse. Le premier évaluait les effets du MgSO₄ en tant que tocolytique vis-à-vis d'un autre traitement tocolytique. Le deuxième bras analysait les effets du MgSO₄ dans le cadre de la prévention neurologique pour 57 de ces patientes.

Les patientes recevaient un bolus unique de 4g de MgSO₄ en IV pour le bras « neuroprotection » et ce même bolus suivi d'un relais IV de 2 à 3g/h de MgSO₄ pour le bras « tocolyse ».

- « Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth » : l'étude austalienne et néo-zélandaise de l'ACTOMgSO₄ (Australasian Collaborative Trial of MgSO₄) [5]

En 2003, Crothwer et al ont publié dans *the Journal of American Medical Association* leurs travaux menés dans 16 centres australiens et néo-zélandais regroupant 1062 femmes avant 30 SA à risque sévère d'accouchement prématuré (naissance prévue dans les 24 heures). Le but était de savoir quels étaient les effets du MgSO₄ administré à ces patientes sur la mortalité pédiatrique et les morbidités neurologiques, notamment sur la PC. Ainsi les cas de 1255 nouveau-nés ont été étudié jusqu'à l'âge de deux ans.

Le protocole prévoyait une dose de charge IV de 4g de MgSO₄ sur 20 minutes puis un relais de 1g/h jusqu'à la naissance ou pendant 24 heures maximum, vs les mêmes dosages d'un placebo.

- « Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain » : l'étude française PREMAG [6], [27] et [28]

En 2006, Marret et al ont publié dans *The British Journal of Obstetrics and Gynecology* une étude réalisée dans 13 centres français les effets du MgSO₄ sur la prévention de la mortalité pédiatrique et les maladies de la substance blanche. 573 femmes enceintes de moins de 33 SA dont l'accouchement était attendu dans les 24 heures ont été incluses. Les femmes présentant une PE, une hypotension artérielle ou des contre-indications relatives au MgSO₄ ont été exclues.

Les séquelles neurologiques pédiatriques ont été évaluées chez 688 nouveau-nés dont 88% étaient encore suivis à deux ans.

Les patientes ont reçu un bolus IV unique de 4g de MgSO₄ pendant 30 minutes vs le même bolus de sérum salé isotonique.

- « A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy »: l'essai américain BEAM. [7]

En 2008 Rouse et al publient dans *The New England Journal of Medicine* leur étude sur l'exposition fœtale au MgSO₄. Ils cherchaient à démontrer que le magnésium réduisait le risque d'IMOC. 20 centres nord-américains furent mis à contribution entre 1997 et 2004, incluant ainsi 2241 patientes. Elles étaient entre 24 et 31 SA et présentaient une MAP sévère (RPM entre 22 et 31 SA, dilatation cervicale entre 4 et 8 cm à membranes intactes ou accouchement prématuré imminent mais > 2 heures). Les patientes de cette étude n'ont pas reçu de traitement tocolytique une fois le MgSO₄ mis en place. Les auteurs ont étudié les décès précoces (avant 1 an) et les IMOC sévères à 2 ans ou plus.

Le protocole de cette étude prévoyait une dose de charge IV de 6g de MgSO₄ administré en 20 à 30 minutes puis un relais IV de 2g/h vs une solution placebo administré dans les mêmes conditions. Le protocole était suspendu au bout de 12 heures si la patiente n'avait pas accouché et repris lorsque le travail semblait de nouveau imminent.

- « Evaluation of the clinical use of magnesium sulfate for cerebral palsy prevention » [29]

En février 2013 Gibbins et al ont publié un récent essai via l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* sur la mise en place d'un protocole utilisant le MgSO₄ à visée neuroprotectrice. Les patientes incluses dans l'étude risquaient d'accoucher avant 32 SA, que ce soit de manière spontanée ou induite. L'évolution de la mise en place de ce protocole ainsi que les taux moyens de MgSO₄ administrés étaient évalués.

Le patientes recevaient 6g IV de MgSO₄ suivi d'un relais IV de 2g/h administré jusqu'à la naissance. Si la MAP venait à se tempérer, le traitement était suspendu et repris lors d'une nouvelle menace.

3. ANALYSE DES RESULTATS DE NOTRE ETUDE

Nous recherchions comment était appliqué le protocole de neuroprotection fœtal au CHU d'Angers. Grâce à notre étude, nous constatons que seules 72,7% des patientes ont bénéficié du traitement par MgSO₄ à visée neuroprotectrice en prépartum immédiat entre début septembre 2011 et fin décembre 2012.

Or, Rouse [7], Marret [6], Mittendorf [4], Crowther [6] et Gibbins [29] souhaitaient démontrer que le MgSO₄ réduisait le risque d'IMOC. Ainsi dans les études le MgSO₄ n'était administré qu'à un seul bras de la population.

3.1. Caractéristiques de la population

Dans notre étude, les âges moyens sont comparables dans les deux groupes (29,8 ans \pm 6,3 vs 30,1 ans \pm 4). Cette moyenne d'âge correspond à celles retrouvées dans la littérature. Selon les études [4-7 et 30] les moyennes d'âge vont de 26,1 ans (\pm 6,3 ans) à 29,3 ans (\pm 5,3 ans) pour les groupes MgSO₄ et de 25,9 ans (\pm 6,2 ans) à 29,5 ans (\pm 5,1 ans) pour les groupes placebo. De plus, les moyennes d'âge sont semblables dans les deux populations de chaque étude.

Nos patientes sont principalement originaires de la métropole française dans les deux groupes (68,5% pour le groupe MgSO₄ vs 76,7% pour le groupe sans MgSO₄). Mais l'ethnie ne représente pas une donnée influant sur la mise en place ou non du traitement, ce qui est en lien avec les données de la littérature. [4-7 et 30]

Les patientes du groupe MgSO₄ de notre étude ont un IMC plus faible que les patientes de l'autre groupe, sans différence significative (23,3 vs 23,9). D'autre part, l'IMC est plus souvent retrouvé normal (entre 18,5 et 25) de manière significative dans le groupe MgSO₄. Gibbins [29] ne retrouve pas cette différence dans son étude. Dans l'étude BEAM [7], les IMC moyens sont semblables mais on note que ses populations sont en surpoids (26 vs 26,4). Cette différence peut s'expliquer par l'origine de nos populations (française dans notre étude, nord-américaine dans l'étude BEAM).

➤ Le rôle de la parité

Pour chaque population, nous avons calculé les taux de nullipares et de multipares. En effet, la parité est un facteur qui intervient sur la durée du travail et qui pourrait expliquer pourquoi les patientes du groupe sans MgSO₄ n'ont pas toujours eu le temps de recevoir le traitement. La parité n'apparaît pas significativement différente entre les 2 groupes dans notre étude, ni dans la littérature. [4-7 et 30]

➤ Un tabagisme important inciterait-il une prise en charge par MgSO₄?

Nous retrouvons une proportion plus importante de patientes fumeuses dans le groupe sans MgSO₄ (21,3% vs 26,7%) sans valeur statistique significative. Ces résultats correspondent à ceux de Gibbins [29] (16,6% vs 21,4%) et de Rouse [7] (27,3% vs 27,9%) même si ces différences sont également non significatives dans les deux études. Dans la population traitée par MgSO₄ de MagNet [4], 42% des patientes sont fumeuses contre 40% de la population témoin. Cependant cette dernière étude n'a regroupé que 57 patientes dans le bras « neuroprotection ».

Nous pouvons également signaler que les plus grandes consommatrices de tabac font partie du groupe traité par MgSO₄. La consommation est presque deux fois plus élevée. En effet nous savons que le tabac est généralement associé à un plus grand nombre de RPM, de placenta prævia et RCIU. Ces pathologies induisent une prématurité non négligeable, d'où l'intérêt du traitement par MgSO₄.

- La grossesse multiple serait-elle un argument pour ne pas mettre en place le MgSO₄ ?

18,8% de nos patientes menaient une grossesse multiple dans le groupe MgSO₄ contre 20% du groupe non traité. Dans les différentes études de la littérature, les proportions de grossesses multiples vs les grossesses monofoetales sont sensiblement identiques. Alors pourquoi notre étude révèle que plus de patientes menant une grossesse gémellaire ou triple n'ont pas reçu de MgSO₄ ? Serait-ce une réticence du corps médical ?

Dans l'étude BEAM [7], Rouse a analysé la proportion de grossesses gémellaires en fonction de l'état neurologique de l'enfant. Il ne relève aucune augmentation significative des mortalités et morbidités pédiatriques lors de l'utilisation de MgSO₄ sur les grossesses multiples.

3.2. Le rôle du diagnostic de la pathologie gravidique dans la mise en place du MgSO₄

- Principales pathologies entraînant un travail prématuré spontané

Dans notre étude, les MAP, les RPM ainsi que les métrorragies sont plus nombreuses dans le groupe sans MgSO₄. Elles représentent 43,8% de la population traitée par MgSO₄ pour les MAP (vs 50%), 31,3% pour les RPM (vs 40%) et 25% pour les métrorragies (vs 30%). Ces résultats ne sont cependant pas significativement vérifiés.

En 2002 Mittendorf [4] n'avait sélectionné que des patientes présentant une MAP. Les résultats que nous utilisons ne concernent que les patientes qui ont effectivement accouché prématurément, qu'elles aient reçu ou non du MgSO₄. 71% de ces patientes ont présenté une RPM et 22% des métrorragies durant la semaine précédant l'accouchement.

Dans l'étude ACTOMgSO₄ [5] ces pathologies sont respectivement représentées à 63%, 8% et 13% pour la population traitée par MgSO₄. Dans PREMAG [6], Marret en retrouve respectivement 85%, 61% et 19%. Dans BEAM [7], Rouse retrouve 11% de MAP et 86% de RPM et pour Gibbins [29] les MAP représentent entre 20 et 93.9% de la population traitée, en fonction de l'année d'étude. Les métrorragies n'ont pas été étudiées dans ces deux derniers travaux. Dans aucune étude ces résultats n'étaient significatifs.

Au final la nature de la pathologie n'influera pas sur la décision de mise en route du sulfate.

➤ Pathologies vasculaires

Les patientes de notre groupe ayant reçu du MgSO₄ présentaient plus de pathologies vasculaires pendant leur grossesse, à type de RCIU (15% vs 10%) et HTAG (3,8% vs 3,3%), sans différence significative par rapport au groupe n'ayant pas bénéficié de MgSO₄.

Mais les patientes présentant des PE et/ou HELLP Syndrome étaient significativement plus souvent traitées par MgSO₄ (respectivement 28,8% et 11,9% pour le groupe MgSO₄ vs 3,3% et 0% pour le deuxième groupe).

Il faut cependant relativiser ce résultat puisque certaines de nos patientes atteintes de PE ont bénéficié du traitement par MgSO₄ à la fois à visée neuroprotectrice pour l'enfant à naître mais aussi en prévention de l'éclampsie ou en traitement anti-hypertenseur.

Les travaux de Gibbins et al [29] révélaient que les patientes présentant des RCIU avaient moins tendance à recevoir du MgSO₄. Crowther [5] ne retrouvait pas de différence significative avec 9% vs 8% de RCIU et 16% vs 14% de PE dans ses populations. L'étude Magpie [3] comprenait 100% de patientes pré-éclamptiques. Les auteurs des autres études [4], [6] et [7] ont exclu les patientes présentant une pré-éclampsie.

➤ Les anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF) : une origine non négligeable des naissances prématuées

Nous souhaitions à travers notre étude comprendre pour quelles raisons certaines patientes n'ont pas bénéficié du traitement par MgSO₄ à visée neuroprotectrice. Nous avons observé que plus de 50% des patientes ayant échappé au protocole présentaient des ARCF. Certes une grande proportion d'entre elles étaient exposées à d'autres pathologies. Mais 15 de ces 16 patientes ont été césarisées en urgence du fait de ces anomalies qui constituaient une contre-indication théorique quant à la neuroprotection fœtale. La 16^{ème} patiente a accouché spontanément dans les 30 minutes. Nous comprenons donc que la priorité n'était pas la neuroprotection mais la survie de ces enfants. La neuroprotection fœtale ne doit pas retarder la naissance si une extraction en urgence est nécessaire.

Les ARCF ne représentent qu'à peine 4% des causes de prématureté de la population MgSO₄ et 2,5% de la population témoin dans l'étude ACTOMgSO₄ [5]. D'autre part Marret et al [6] indiquent que 28% des femmes bénéficiant du bolus de MgSO₄ présentent des ARCF contre 30% des femmes non exposées. Ces résultats ne sont cependant statistiquement significatifs.

➤ Cause de non mise en place

D'un autre côté nous pouvons donc nous interroger sur les 14 autres patientes. Pourquoi n'ont-elles pas reçu de MgSO₄ ? Ces dernières ne présentaient aucune contre-indication à son utilisation et ni d'indication de naissance en extrême urgence. Ne serait-ce que des oubliés ?

3.3. Les autres prises en charges anténatales

➤ La tocolyse

Elle concerne 51.25% des femmes exposées au MgSO₄ et 53.3% des femmes non exposées. Seule la moitié des patientes de chaque groupe a reçu une cure complète.

Il semble opportun de rappeler que cette thérapeutique n'est indiquée qu'en cas de MAF et RPM. Les faibles taux retrouvés dans notre étude s'expliquent par la grande proportion de patientes présentant des pathologies vasculaires. En effet, celles-ci n'ont aucun bénéfice à tirer de ce type traitement.

Quelle que soit la population, la cure se termine en moyenne à 29 SA + 2 j. Elle est décalée de 4 jours par rapport à la date de mise en place du MgSO₄ dans la population traitée et de 5 jours dans l'autre groupe.

Marret et al [6] ont quant à eux retrouvé 68% de femmes tocolysées dans le groupe MgSO₄ et 71% dans le groupe témoin. Gibbins et al [29] ont également analysé ce critère. Ils constatent que seules 49.4% des patientes admissibles ont été tocolysées.

➤ La politique de maturation pulmonaire anténatale doit être poursuivie

Contrairement à la tocolyse, la corticothérapie anténatale devrait intéresser toutes les patientes qui risquent d'accoucher avant 34 SA. Une cure classique se compose de 2 injections de 12mg de Bétaméthasone® à 24h d'intervalle.

D'une part nous observons que dans le groupe MgSO₄, 96.25% des patientes ont bénéficié d'une cure de corticoïdes. La majorité d'entre elles (70.1% vs 82.6%) l'ont reçue en intégralité. Seules 3 patientes (3.75%) n'ont pas reçu de corticoïdes mais nous pouvons néanmoins remarquer qu'elles ont reçu du MgSO₄. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. [4], [6] et [7]

D'autre part, 76.9% des femmes du groupe sans MgSO₄ ont reçu des corticoïdes et 7 patientes (23.3%) n'en ont pas eu. Ainsi nous observons de manière significative une plus faible utilisation des corticoïdes dans le groupe sans MgSO₄ ($p<0.01$). Ces résultats sont corrélés au manque de temps empêchant la mise en place de traitements chez la plupart de ces patientes. Cependant aucune étude ne retrouve la différence notable que nous avons observée entre le groupe avec MgSO₄ et le groupe sans MgSO₄.

3.4. L'anesthésie

Les médecins anesthésistes ont deux fois moins recours à l'anesthésie générale chez les patientes traitée par MgSO₄. ($p=0.01$) (95%, IC=0.1-0.8). Cette donnée s'explique par la nécessité d'extraction fœtale en extrême urgence chez la moitié des patientes du groupe sans MgSO₄. On retrouve ce critère de jugement dans l'étude de Marret et al [6] qui ne révèle pas de différence significative quant au choix de l'anesthésie.

3.5. Le traitement par MgSO₄ : mise en place et surveillance

➤ Indications et mise en place

Nous savons désormais que le MgSO₄ doit être mis en place dès que possible pour qu'il ait le temps d'agir. Nous savons également qu'avant-terme la durée du travail est raccourcie et qu'il est impératif de le mettre en place rapidement. C'est-à-dire lorsque la patiente est en

travail, dès que celui-ci est diagnostiqué ou dès lors que la décision de césarienne est prise (si cette dernière est prévue dans les 12h). Lorsqu'une patiente est sous tocolyse, il est plus difficile de savoir si elle va se mettre rapidement en travail ou si la tocolyse en cours va avoir ses effets attendus. Ainsi l'indication de MgSO₄ peut être avancée ou au contraire retardée.

Nous pouvons observer que 53.75% des patientes du groupe MgSO₄ sont entrées en travail spontanément vs 63.3% des patientes du groupe témoin, mais cette différence reste non significative. Nous ne pouvons donc pas prouver que les patientes n'ayant pas eu de MgSO₄ sont entrées plus rapidement en travail et qu'elles n'auraient pas bénéficié du traitement pour cette raison.

L'indication du traitement était un critère de jugement important. Notre étude permet de dire que la principale indication était la forte probabilité d'accoucher dans les 24 heures. Mais il n'y a pas de définition précise pour cette situation et elle est dépendante de chaque clinicien. Ainsi, le diagnostic étant retardé, la mise en place du MgSO₄ l'est également. Le taux de césariennes effectuées avant travail est significativement plus élevé chez les patientes du groupe sans MgSO₄ (12.5% vs 30%, p=0.03). Mais cette différence est à priori la cause du non-traitement et non sa conséquence.

Cela dit, les indications du MgSO₄ diffèrent de l'aboutissement du travail. En effet certaines patientes étaient en travail ou faisaient partie de la catégorie « haute probabilité d'accouchement dans les 24 heures » mais ont finalement été césarisées. Ainsi la majorité des patientes (62.5% vs 63.3%) ont accouché par césarienne. Ces résultats sont bien plus élevés que dans la littérature. [4], [6] et [7]. Nous pouvons les expliquer par la grande proportion d'ARCF retrouvée dans l'étude qui a impliqué des extractions fœtales en urgence.

➤ Doses reçues

75 patientes (93.75%) ont au moins reçu la dose de charge. Ce résultat est en accord avec les données des études. [3], [5], [6] et [7]

La majorité des patientes (85%) a accouché dans les 12 heures après le début du traitement. Les délais entre la fin du bolus et l'accouchement sont un peu plus élevés que dans l'étude de Marret et al [6] : (2h 46min ± 60h 1min pour notre étude et 1h 38min vs 1h 30min pour l'étude de Marret)

La dose totale moyenne de MgSO₄ reçue par les patientes est d'environ 8 g, soit théoriquement la dose bolus suivie de 4 heures de traitement d'entretien. Ces doses sont corrélées aux travaux de Crowther et al [5] (6,5g en moyenne). Pour Marret et al [6], cette moyenne est à 4 g puisque seule la dose de charge était proposée. Les doses moyennes reçues par les patientes sont 3 à 4 fois supérieures dans les travaux de Gibbins et al [29] et de Rouse et al [7] (respectivement 30,5 g et 31,5 g), alors que la durée moyenne du traitement n'était qu'à peine moitié plus faible (7 h et 16 min pour Gibbins vs 4 h et 45 min pour notre étude).

Ces divergences s'expliquent par la différence de protocole entre les 6 études.

➤ Surveillance du traitement

La surveillance du traitement est notre critère de jugement principal. Nous remarquons que celle-ci est loin d'être parfaite.

Tous critères confondus, le taux maximal de surveillance n'atteignait pas les 80%. Elle varie en fonction du temps et selon des paramètres surveillés. En effet les pics de surveillance sont le début du traitement et à 4 heures de traitement. A l'inverse, la surveillance à tendance à être déficitaire à 10 minutes du bolus et à 8 heures de traitement. Cette interprétation n'est significative que pour la surveillance des ROT qui est censée être le principal paramètre de surveillance du traitement.

D'autre part la TA et la FC sont beaucoup plus surveillées que les autres constantes, et cela de manière significative quelle que soit la période de surveillance ($p<0.04$).

Nos résultats sont à relativiser du fait d'un report insuffisant du suivi dans les dossiers des patientes. En effet il arrive, assez régulièrement en pratique, que des surveillances cliniques soient effectuées mais qu'elles ne soient pas notifiées ; et ce du fait d'une activité de service trop mouvementée. Ainsi nous ne pouvons juger la surveillance réelle mais seulement celle rapportée sur les différents documents étudiés.

Aucun auteur n'a rapporté de taux de surveillance du traitement par $MgSO_4$. Nous ne pouvons donc pas mettre en corrélation nos résultats avec ceux de la littérature.

➤ Durée du traitement

Il est intéressant de noter que 3.75% des patientes ont reçu du $MgSO_4$ pendant plus de 24 heures alors que le protocole ne prévoit ce traitement que sur 12 heures maximum.

De plus 12.5% des patientes ont accouchés au-delà de 24h après le début du traitement. Nous en déduisons que l'indication initiale n'était pas la bonne pour ces patientes-là.

➤ Effets secondaires et surdosage

Pour évaluer les risques du traitement par $MgSO_4$ sur l'organisme maternel, nous avons évalué les taux d'effets secondaires mineurs et modérés survenus dans la population traitée.

Tous effets indésirables confondus 20% de nos patientes qui y ont été sujettes. Elles ont tendance à présenter plus d'effets modérés que d'effets mineurs (15% vs 7.5%). Les hypotensions sont les effets secondaires les plus souvent rapportés (75% des signes, soit 11.25% des patientes). Cependant, 22% des patientes étaient installées en décubitus dorsal ; cette position est plus à risque d'hypotension. Le décubitus latéral gauche prophylactique n'était utilisé que pour 6% des patientes.

Cependant, du fait du manque de puissance de l'étude, nous ne pouvons pas interpréter convenablement nos résultats. Il aurait fallu comparer ses effets avec un groupe témoin recevant un placebo.

D'après Cande-Agudelo et Romero [9], ces taux sont globalement plus élevés, avec une tendance plus forte des effets mineurs.

D'autre part, la prise en charge de ces signes est variable d'une étude à l'autre. La perfusion de $MgSO_4$ a été suspendue pour 3.75% des patientes. Cette proportion correspond à l'étude de Rouse et al. [7] Crowther et al [5] retrouvent un taux plus haut (14.6%) d'arrêt de la perfusion.

Enfin, le médecin de garde a été prévenu pour la moitié de ces effets modérés. Les principales prises en charges furent l'administration d'Ephédrine®, accompagnée d'un remplissage vasculaire (66% des patientes avec signes de surdosage, soit 10% de la population).

➤ Traitements concomitants

Il nous a aussi paru intéressant d'étudier la part et la nature des traitements concomitants au MgSO₄. En effet, il aurait fallu vérifier que le MgSO₄ n'interagissait pas avec d'autres thérapeutiques.

Nous savons que l'association de MgSO₄ avec un inhibiteur calcique tel que le Loxen® est à surveiller de façon très rapprochée. Sur les 10 patientes recevant simultanément du Loxen® et du MgSO₄, une a été admise dans le service de GHR après 4 heures de MgSO₄. Parmi ces 10 mêmes patientes l'une d'entre elles a présenté des effets secondaires à type de rougeur, sueur et sensation de chaleur et 3 autres patientes ont développé des signes de surdosage(hypotension n'ayant bénéficié d'aucune prise en charge, somnolence et diminution de la FR). Pour les deux dernières patientes le médecin de garde a été contacté et le MgSO₄ a été suspendu pour l'une d'entre elles.

Or, dans les mises à jour de 2006 du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Pottecher et Cortot [19] affirment que l'association du MgSO₄ et des inhibiteurs calciques ne semble pas augmenter de manière importante le risque de complications.

Nous ne signalons rien de particulier concernant l'interaction du MgSO₄ avec les autres traitements.

3.6. Les résultats néonataux.

Il nous a paru intéressant de savoir si le traitement par MgSO₄, bénéfique à long terme pour le nouveau-né, n'était pas délétère sur les critères de la naissance.

Nous n'avons pas observé de différence significative sur le poids de naissance en fonction de l'utilisation ou non du MgSO₄. Dans la littérature les poids ne sont pas significativement plus petits mais sont plus souvent inférieurs à 1500 grammes. [4]

Par ailleurs, nous avons observé 37.8 % de scores d'Apgar ≤ 3 à une minute de vie chez les nouveau-nés n'ayant pas reçu de MgSO₄ en prépartum contre 19.1 % de l'autre groupe et davantage de d'Apgar ≥ 7 dans la population traitée par MgSO₄, que ce soit à une, trois ou cinq minutes de vie. Ces résultats sont tous significatifs d'un point de vue statistique. Ainsi nous pourrions dire que le MgSO₄ a tendance à améliorer l'adaptation à la vie extra-utérine, mais aucune étude ne retrouve cette tendance. [4-7] et [29]

Concernant les taux de pH et de lactates à la naissance, ils étaient significativement plus pathologiques lorsque les nouveau-nés n'avaient pas reçu du MgSO₄. Seuls Gibbins et al [29] ont étudiés les valeurs moyennes du pH. Ils retrouvaient des moyennes semblables entre les deux groupes.

Enfin, au sujet de la réanimation néonatale, nous avons retrouvé des différences significatives en ce qui concerne les massages cardiaques externes et l'utilisation d'Adrénaline® intra-trachéale. En effet nos résultats indiquent que les nouveau-nés n'ayant pas bénéficié du MgSO₄ nécessitaient davantage de ces techniques de réanimation. Cela nous laisserait penser que le MgSO₄ est protecteur vis-à-vis de l'adaptation à la vie extra-utérine. Les données de la littérature sont variables mais jamais significatives. Cela dit, une augmentation de l'hypotonie et des apnées a été retrouvée.[6],[7]et [29]

Enfin nous n'avons retrouvé aucune action significative du MgSO₄ sur le taux de décès néonataux, ce qui est en accord avec la littérature.

3.7. Les autres résultats pédiatriques de la littérature

Comme stipulé plus haut, les principales études relatant l'utilisation du MgSO₄ en obstétrique, les auteurs ont étudié les effets de ce produit sur le développement neurologique de l'enfant.

Ainsi, l'étude de Marret a montré que « le MgSO₄ donné à faible dose chez la femme enceinte en MAP a des effets bénéfiques sur la morbidité neurologique à deux ans de l'enfant né avant 33 semaines » [6]

Les 3 méta-analyses publiées en 2009 sont toutes venues conforter les 5 premiers essais que nous avons mentionnés. Elles indiquent que le MgSO₄ administré en prépartum à des fins neuroprotectrices fœtales diminue les risques globaux d'IMOC, notamment les IMOC modérées à graves, et des « dysfonctions substantielles de la motricité globale » qui se traduisent par l'incapacité de marcher sans aide à 2 ans. [9]

L'incidence des HIV et LPV a tendance à diminuer avec l'utilisation du MgSO₄ mais cette hypothèse n'est pas vérifiée d'un point de vue statistique.

3.8. Que recommandent les sociétés savantes ?

La Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada (SOGC) a publié des recommandations en Mai 2011 [30] :

- Le MgSO₄ à des fins de neuroprotection fœtale devrait être utilisé chez les patientes présentant un accouchement prématuré imminent, que ce soit lors d'un travail actif (dilatation cervicale ≥ 4 cm) avec ou sans RPM ou lorsque l'accouchement prématuré est planifié pour des indications fœtales ou maternelles.
- Le terme jusqu'auquel le MgSO₄ peut être mis en place à ces fins ne fait pas preuve de consensus. Les guidelines recommandent cependant son utilisation à partir de la viabilité et jusqu'à 31 SA + 6 j voire 33 SA + 6 j.
- L'administration du MgSO₄ devrait commencer par un bolus IV de 4g sur 30 minutes suivi d'un relais continu de 1g de MgSO₄ par heure jusqu'à l'accouchement. Le traitement peut être suspendu dès lors que l'accouchement ne semble plus imminent. Il est aussi à arrêter au-delà de 24 heures. La SOGC ne recommande pas une 2^{ème} cure systématique si la naissance n'a pas eu lieu. Cette décision est à prendre au cas par cas.
- Le traitement devrait être commencé le plus tôt possible avant la naissance pour les MAP, RPM et métrorragies. Pour les patientes dont l'accouchement prématuré est induit pour des raisons fœtales ou maternelles, il devrait idéalement débuter 4 heures avant la naissance.
- Si l'extraction fœtale en urgence est de rigueur, elle ne devrait cependant pas être retardée au bénéfice du protocole.
- Enfin, la surveillance clinique de ces patientes devrait être identique à celles les patientes pré-éclamptiques ou éclamptiques traitées par MgSO₄.

Le CNGOF n'a pas encore publié de directives quant à la neuroprotection fœtale par MgOS₄ mais son utilisation dans le cadre de la pré-éclampsie a fait l'objet de nombreux rapports.

En 2006, Pottecher soulignait que la surveillance de ce traitement était basée sur la

clinique (ROT) et le monitorage de la fonction cardiorespiratoire. De plus, il signalait que le dosage de la magnésémie n'est pas justifié en dehors des manifestations cliniques de surdosage ou d'insuffisance rénale. [31]

En décembre 2011, lors des 35^{èmes} journées nationales du CNGOF, Kayem a exposé les utilisations du MgOS₄ en obstétrique. Il conclut que ce traitement serait « recommandable en cas de prématurité avant 32 SA pour son effet neuroprotecteur ». [14]

Et en janvier 2012, Le réseau périnatal « sécurité naissance – naître ensemble » [32] des Pays-de-la-Loire, a mis à disposition de l'ensemble du réseau des recommandations adaptées depuis les protocoles du CHU d'Angers [annexe I] et du CHU de Rouen [annexe III].

4. QUE POURRIONS-NOUS APPORTER DE PLUS ?

Notre étude révèle principalement un défaut de surveillance des patientes sous MgSO₄. Pour pallier à cette problématique, nous pourrions mettre en place une fiche de surveillance horaire adaptée au traitement, comme celles qui existent déjà pour les hémorragies de la délivrance.

L'unité d'anesthésie-réanimation de l'hôpital Esquirol en région parisienne (désormais hôpitaux de Saint Maurice) a élaboré un protocole accompagné de deux fiches de surveillance [annexe II]. Nous pourrions nous baser sur celles-ci. En pratique, ceci rappellerait aux médecins et sages-femmes tous les paramètres maternels à surveiller. Le monitorage continu des constantes maternelles et la surveillance clinique des ROT ainsi que leur évolution seraient alors bien répertoriées.

Notre protocole impose l'arrêt de la perfusion après la 12^{ème} heure de traitement. Le CHU de Rouen, où le MgSO₄ est utilisé en routine depuis 2010, [annexe III], autorise le renouvellement de la cure si la patiente n'a pas accouché à la suite de la première et que la menace d'un accouchement imminent réapparaît. La précédente cure doit seulement dater de plus de 12 heures. Il pourrait être intéressant pour nos patientes de bénéficier de cette 2^{ème} cure si la grossesse a pu être prolongée au-delà de la 1^{ère}. En effet les bénéfices du MgSO₄ sur le cerveau fœtal n'ont été démontrés qu'en prépartum immédiat.

CONCLUSION

Conclusion

L'analyse de nos résultats nous a permis de dépister les points faibles et les points forts du protocole de neuroprotection fœtale par MgSO₄ employé au CHU d'Angers.

Ce traitement peu onéreux et simple à mettre en place peut être lourd de conséquence s'il n'est pas correctement utilisé et/ou non surveillé de manière adéquate. La sage-femme est en première ligne de cette prise en charge.

Nos deux groupes ne sont pas exactement comparables d'un point de vue statistique, ce qui crée des biais de comparaison. Néanmoins, plus le diagnostic de la pathologie gravidique est fait précocement, meilleure est la prise en charge globale des patientes qui pourront ainsi bénéficier du protocole de MgSO₄. Malgré la présence d'effets secondaires maternels, les enfants dont la mère a reçu en antépartum immédiat du MgSO₄ ont une meilleure adaptation à la vie extra-utérine (Apgar, pH, Lactates) sans incidence les décès néonataux.

D'après ces résultats, la surveillance clinique adéquate de la patiente reste le point essentiel de ce protocole. Elle permet à elle seule de dépister les effets secondaires qu'ils soient mineurs ou graves et de les prendre rapidement en charge.

Nous proposons de mettre en place une fiche de surveillance pour mieux surveiller et prendre en charge les patientes.

ANNEXES

ANNEXE I : PROTOCOLE DU CHU D'ANGERS

	Pôle Gynécologie Obstétrique	POG-POG-BP-0010
	Sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice chez le grand prématuré en prépartum immédiat	Version 02
		26/09/2011
		Page 1 sur 4

1. OBJECTIF

Décrire le protocole médical de traitement au sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice chez le grand prématuré en prépartum immédiat.

2. DOMAINES D'APPLICATION

Protocole médical de prise en charge en obstétrique

3. DESTINATAIRES

Médecins du pôle Gynécologie Obstétrique
Médecins du pôle Anesthésie Réanimation
Médecin du service de néonatalogie, pôle enfant

4. DOCUMENTS LIÉS Néant

5. REFERENCES Néant

6. SOMMAIRE

Objectifs	2
Indications	2
Contre-indications maternelles à l'usage du sulfate de magnésium	2
Lieu du traitement	2
Modalités du traitement	2
Précautions, surveillance maternelle	3
Effets secondaires CHEZ LA MERE	3
Interactions médicamenteuses	4

7. EVALUATION Recueil des événements indésirables

8. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

NOM Prénom	Fonction	Secteur d'activité	Rôle
Pr DESCAMPS Philippe	Chef de pôle	Pôle Gynécologie Obstétrique	Rédacteur
Pr SENTILHES Loïc	PU-PH	Pôle Gynécologie Obstétrique	Rédacteur
Dr GILLARD Philippe	PH	Pôle Gynécologie Obstétrique	Rédacteur
Dr MONRIGAL Christine	PH	Pôle Anesthésie Réanimation	Rédacteur
Dr LE BOUEDEC Stéphane	PH	Pôle Enfant	Rédacteur
Dr BOUET Pierre Emmanuel	CCA	Pôle Gynécologie Obstétrique	Rédacteur
CLEMENTEAU Fabien	Cadre de gestion	Pôle Gynécologie Obstétrique	Relecteur

Validation (Expertise)	Approbation (Responsabilité)
Nom : Pr L. SENTILHES Fonction : PU-PH Secteur d'activité : Pôle Gynécologie Obstétrique Visa :	Nom : Pr Ph. DESCAMPS Fonction : Chef de pôle Secteur d'activité : Pôle Gynécologie Obstétrique Visa :
Vérification (Normes documentaires)	
Nom : Anne Laure LE GUERN	Secteur d'activité : Cellule qualité Visa :

9. SULFATE DE MAGNEZIUM A VISEE NEUROPROTECTRICE CHEZ LE GRAND PREMATURE EN PREPARTUM IMMEDIAT

9.1. Objectif

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

9.2. Indications

Elle relève uniquement de l'obstétricien de garde (CCA, PH, PUPH), en accord avec le médecin anesthésiste de garde.

- Accouchement imminent ou haute probabilité d'accouchement dans les 24 heures.
- Femmes en travail avant 33 semaines d'aménorrhée
- Césarienne avant 33 semaines d'aménorrhée

9.3. Contre indications maternelles à l'usage de 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)

PS : Les inhibiteurs calciques ne sont pas formellement contre-indiqués. Une administration conjointe « inhibiteurs calciques + sulfate de magnésium » est possible mais sous surveillance maternelle renforcée.

9.4. Lieu du traitement

Salle de naissance, bloc opératoire,

- Chariot de réanimation et matériel de ventilation immédiatement accessible
- Médecin rapidement disponible si complications
 - Traitement initié en Salle de naissance ou au Bloc opératoire.
 - Relais possible au 1er B, après 1 heure de perfusion de Sulfate de Magnésium, sauf si administration conjointe d' « inhibiteurs calciques + sulfate de magnésium ».

9.5. Modalités du traitement

- Dose initiale 4 g en perfusion intraveineuse lente sur 30 minutes soit 26 ml de MgSO4 à 15 % pur (débit 52 ml/heure)
- Perfusion de relais 1 g par heure à la SAP soit 6,5 ml/h de MgSO4 à 15% pur
- Arrêt à la naissance de l'enfant.
- Sinon, arrêt à H12 si pas d'accouchement

9.6. Précautions, surveillance maternelle

- Prévention du syndrome de compression aortocave par DLG
- Surveillance :
 - Fréquence respiratoire (FR)
 - Fréquence cardiaque (FC), SaO₂
 - Pression artérielle (PA)
 - Conscience
 - Réflexes ostéo-tendineux (ROT)
 - avant la mise en route du traitement
 - 10 minutes après le début de la dose de charge
 - à la fin de la dose de charge (30 min)
 - puis toutes les 4 heures si perfusion de relais
 - Diurèse toutes les 4h si perfusion de relais

ARRET IMMEDIAT DU TRAITEMENT ET APPEL MEDECIN SI
Fréquence respiratoire < 10/minut ou
Hypotension artérielle ou
Abolition ROT ou
Troubles de conscience ou
Diurèse des 4h < 100 ml

NB: les signes régressent rapidement à l'arrêt du sulfate de Mg et sous traitement symptomatique. L'antidote est rarement utile sauf si surdosage accidentel.

9.7. Effets secondaires CHEZ LA MERE

9.7.1. Lors de la mise en route du traitement

- Rougeur, sueurs, sensation de chaleur (prévenir la patiente)
- plus rarement: nausées, vomissements, céphalées, palpitations
- hypotension artérielle, dépression respiratoire, troubles de la conscience dont la survenue imposent l'arrêt du traitement
- exceptionnellement œdème pulmonaire (injection trop rapide d'une dose importante)

9.7.2. Signes de surdosage

- Premiers signes : diminution ROT, de la FR, somnolence
- Puis : aréflexie, bradypnée, troubles de conscience
- Enfin : arrêt respiratoire, coma, arrêt cardiaque

ANTIDOTE : Gluconate de calcium 10 % en IV lente sur 10 minutes
Dosage de la Magnésémie uniquement si signes de surdosage

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

9.8. Interactions médicamenteuses

- Pas d'effet observé sur coagulation
- Attention à la potentialisation des effets avec les **inhibiteurs calciques**
- Pas de contre indication aux différentes analgésies loco-régionales ou à l'anesthésie générale mais :
 - Attention à une possible accentuation des effets hémodynamiques par **vasodilatation**
 - Préférer l'anesthésie loco-régionale
 - Si anesthésie générale: attention aux **curares non dépolarisant** fortement potentialisés (effet curare like du sulfate de Mg): diminuer les doses, monitorage++

Relation Magnésémie / effets cliniques

Magnésémie mmoles/l	Effets cliniques
0,8 - 1	Concentrations normales
1,7 – 3,5	Concentrations thérapeutiques
2,5 - 5	Modifications ECG (allongt PQ, élargissement QRS)
4 - 5	Diminution ROT
> 5	Abolition ROT, bradypnée
> 7,5	Troubles de conduction cardiaque, dépression respiratoire
> 12	Arrêt cardiaque

10. DESCRIPTION DU PROCESSUS EN MODE DEGRADE Néant

ANNEXE II : FEUILLES DE SURVEILLANCE DU PROTOCOLE D'ESQUIROL

E.P.S. ESQUIROL	PROTOCOLE SULFATE DE MAGNESEIUM INDICATIONS, EFFETS SECONDAIRES	Classeur Protocoles Médicaux	Chapitre	Année / indice	Pages/ nb de pages
Unité d'anesthésie-réanimation				2010	1/1

Fait et validé le 13/01/2010

PROTOCOLE SULFATE DE MAGNESEIUM INDICATIONS, EFFETS SECONDAIRES

A. MODE D'ACTION

Antagoniste du calcium, il s'oppose de façon compétitive à l'entrée du calcium dans la cellule.

Son mode d'action chez la pré-éclamptique reste encore à élucider. Il agirait par :

- Vasodilatation cérébrale, en s'opposant à l'entrée du calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaire. Il limiterait ainsi l'ischémie tissulaire due à un vasospasme.
- Blocage de récepteurs cérébraux (N-méthyl-D aspartate). Ces récepteurs sont activés en cas d'hypoxie cérébrale, permettant l'entrée du calcium dans les neurones, provoquant des lésions cellulaires.
- Diminution des phénomènes thrombotiques intraplaacentaires (augmentation du temps de saignement)
- Effet hypotenseur propre
- Effet protecteur des cellules endothéliales [1].

Il a longtemps été considéré comme le traitement tocolytique de 1ere intention aux Etats-Unis, administré à des doses beaucoup plus importantes que pour la prévention de la crise d'éclampsie. Il est utilisé lors du traitement de la crise d'éclampsie et en prévention de sa récidive.

B. ROLE DANS LA PREVENTION DE LA 1ERE CRISE D'ECLAMPSIE

- Son intérêt ressort EN CAS DE PREECLAMPSIE SEVERE. 4 études contrôlées randomisées ont comparé l'utilisation du sulfate de magnésium pour prévenir les convulsions chez les patientes ayant une PE sévère (2 monocentriques, 2 multicentriques) [2-5]. Le sulfate de magnésium diminuerait le taux d'éclampsie (RR=0.39 (0.28-0.55) sans diminuer le taux d'hématome rétroplacentaire. Par contre, il s'accompagnerait d'une augmentation du taux de dépression respiratoire (RR= 2.06 (1.33-3.18)) [6].

C. EFFETS SECONDAIRES

1. MATERNELS

- Mineurs: céphalées, flushs, sécheresse buccale, nausées, troubles visuels, nystagmus
- En cas de surdosage ou d'insuffisance rénale: abolition des ROT qui précède La dépression respiratoire.
- L'antidote est le gluconate de calcium

2. PERI-NATALE

- Hypotonie et retard à l'émission du méconium
- A faibles doses et administré juste avant l'accouchement, le MgSO₄ aurait un effet neuroprotecteur pour le nouveau-né [7-9].
- A fortes doses (doses cumulées >50g) le MgSO₄ serait associé à un excès de mortalité néonatale [10].

D. SURVEILLANCE

Cet agent peu coûteux nécessite une surveillance clinique simple (FR, ROT, conscience, diurèse). Si des signes de toxicité apparaissent, il doit être antagonisé par le gluconate de calcium (1g).

SURVEILLANCE : EN SSPI ++

- Scope en continu (ECG, PA, SpO₂)
- ROT, FR, Conscience / horaire
- Diurèse/ 3 heures
- Le dosage de la magnésémie n'est plus recommandé

**ARRET DE LA PERfusion SI:**

- Abolition ou diminution des ROT
- Dépression respiratoire: FR \leq 10/min
- Trouble de la conscience

+ injection de 1 ampoule de gluconate de Ca (ampoule à 10% DE 10 mL) en IVL

Son élimination a lieu exclusivement par voie rénale : si la diurèse s'effondre, il faudra adapter la posologie du sulfate de magnésium.

E. CONCLUSION

- Traitement de choix dans la prévention de la récidive de la crise d'éclampsie.
- En prévention de la 1ere crise:
 - Pas d'administration systématique
 - Intérêt dans les pré-éclampsies sévères
 - Peser Bénéfices/Risques
 - Surveillance clinique rapprochée
 - A faibles doses et en cas de grande prématurité: effet neuroprotecteur probable.

1. Azria E, Tsatsaris V, Goffinet F, Kayem G, Mignon A, Cabrol D. Magnesium sulfate in obstetrics: current data J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2004 Oct;33(6 Pt 1):510-7.
2. Moodley J, Moodley VV. Prophylactic anticonvulsant therapy in hypertensive crises of pregnancy_ The need for a large, randomized trial. Hypertens Preg 1994; 13:245-52.
3. Coetze EJ, Domisse J, Anthony J A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol. 1998 Mar;105(3):300-3.
4. The Magpie Trial Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2002 Jun 1;359(9321):1877-90.
5. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr; Nimodipine Study Group. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. N Engl J Med. 2003 Jan 23;348(4):304-11.
6. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol. 2004 Jun;190(6):1520-6. Review.
7. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? Pediatrics. 1995 Feb;95(2):263-9.
8. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decoufle P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years. JAMA. 1996 Dec 11;276(22):1805-10
9. 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. 2003 Nov 26;290(20):2669-7
10. Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality? Lancet. 1997 Nov 22;350(9090):1517-8.

PRESCRIPTION ET SURVEILLANCE DU SULFATE DE MAGNESEIUM 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		
Securité :	PRESCRIT	FAIT
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Scope</u> SPO2, ECG, PB en continu - <u>1 Ampoule de gluconate de calcium</u> (à 10% de 10 mL) : antidote du MgSO4- présente dans la chambre - <u>Personne en charge</u> (à désigner :) <u>de la Surveillance horaire</u> : FR, ROT, conscience, diurèse. 		
ALERTER l'ensemble de l'équipe (sages-femme, anesthésiste, obstétricien) si : <ul style="list-style-type: none"> • FR ≤ 10/min • ROT abolis ou diminués • Trouble de la conscience 		

**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 =				
H =				

ANNEXE III : PROTOCOLE DU CHU DE ROUEN

 CHU Hôpitaux de Rouen				Appliqué(e) le Octobre 2010
Clinique Gynécologique et Obstétricale Service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation				
SULFATE DE MAGNESEIUM A VISEE NEUROPROTECTRICE CHEZ LE GRAND PREMATURE EN PREPARTUM IMMEDIAT				
Nom(s) et fonction(s)		Pr Loïc MARPEAU- Pr Stéphane MARRET Dr Delphine PROVOST Dr Brigitte RACHET		

Sommaire

1	Objet	1
2	Contenu	1
2.1	Objectif	1
2.2	Indications	1
2.3	Contre indications maternelles à l'usage du sulfate de magnésium	1
2.4	Lieu du Traitement	2
2.5	Modalités du traitement	2
2.6	Précautions, Surveillance maternelle	2
2.7	Effets secondaires CHEZ LA MERE	2
2.8	Interactions médicamenteuses	3

1 Objet

SULFATE DE MAGNESEIUM A VISEE NEUROPROTECTRICE CHEZ LE GRAND PREMATURE EN PREPARTUM IMMEDIAT

2 Contenu

2.1 Objectif

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

2.2 Indications

- Accouchement imminent
- Femmes en travail avant 33 semaines d'aménorrhée
- Césarienne avant 33 semaines d'aménorrhée

2.3 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)

2.4 Lieu du Traitement

Salle de naissance, SSPI, bloc opératoire

- Chariot de réanimation et matériel de ventilation immédiatement accessible
- Médecin rapidement disponible si complications

2.5 Modalités du traitement

- Dose initiale 4 g en perfusion intraveineuse lente sur 30 minutes soit 26 ml de MgSO₄ à 15 % pur (débit 52 ml/heure)
- Perfusion de relais 1 g par heure à la SAP soit 6,5 ml/h de MgSO₄ à 15% pur
- Arrêt à H12 si pas d'accouchement
- Traitement renouvelable si besoin.

2.6 Précautions, Surveillance maternelle

- Prévention du syndrome de compression aortocave par DLG
- Surveillance :
 - avant la mise en route du traitement
 - 10 minutes après le début de la dose de charge
 - à la fin de la dose de charge (30 min)
 - puis toutes les 4 heures si perfusion de relais
 - Fréquence respiratoire (FR)
 - Fréquence cardiaque (FC), SaO₂
 - Pression artérielle (PA)
 - Conscience
 - Réflexes ostéo-tendineux (ROT)

ARRET IMMEDIAT DU TRAITEMENT ET APPEL MEDECIN SI:

Fréquence respiratoire < 10/min ou
Hypotension artérielle ou
Abolition ROT ou
Troubles de conscience ou
Diurèse des 4h < 100 ml

NB: les signes régressent rapidement à l'arrêt du sulfate de Mg et sous traitement symptomatique.
L'antidote est rarement utile sauf si surdosage accidentel.

ANTIDOTE : Gluconate de calcium 10 % en IV lente sur 10 minutes
Dosage de la Magnésémie uniquement si signes de surdosage

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

2.7 Effets secondaires CHEZ LA MERE

2.7.1 Lors de la mise en route du traitement

- Rougeur, sueurs, sensation de chaleur (prévenir la patiente)
- plus rarement: nausées, vomissements, céphalées, palpitations
- hypotension artérielle, dépression respiratoire, troubles de la conscience dont la survenue imposent l'arrêt du traitement
- exceptionnellement œdème pulmonaire (injection trop rapide d'une dose importante)

Page 2/3

2.7.2 Signes de surdosage

- Premiers signes : diminution ROT, de la FR, somnolence
- Puis : aréflexie, bradypnée, troubles de conscience
- Enfin : arrêt respiratoire, coma, arrêt cardiaque

2.8 Interactions médicamenteuses

- Pas d'effet observé sur coagulation
- Attention à la potentialisation des effets avec les **Inhibiteurs calciques**
- Pas de contre indication aux différentes analgésies loco-régionales ou à l'anesthésie générale mais :
 - Attention à une possible accentuation des effets hémodynamiques par **vasodilatation**
 - Préférer l'anesthésie loco-régionale
 - Si anesthésie générale: attention aux **curares non dépolarisant** fortement potentialisés (effet curare like du sulfate de Mg): diminuer les doses, monitorage++

Relation Magnésémie / effets cliniques

Magnésémie mmoles/l	Effets cliniques
0,8 - 1	Concentrations normales
1,7 - 3,5	Concentrations thérapeutiques
2,5 - 5	Modifications ECG (allongt PQ, élargissement QRS)
4 - 5	Diminution ROT
> 5	Abolition ROT, bradypnée
> 7,5	Troubles de conduction cardiaque, dépression respiratoire
> 12	Arrêt cardiaque

TABLE DES MATIERES

I INTRODUCTION.....	7
II GENERALITES	9
1. La prématureté	10
1.1. La prise en charge anténatale et néonatale	10
1.2. Physiologie cérébrale.....	10
1.3. Pathologie cérébrale.....	11
1.3.1. Les déficiences motrices : paralysies cérébrales et infirmités motrices d'origines cérébrales	11
2. Le sulfate de magnésium	12
2.1. Rappels pharmacodynamiques	12
2.1.1. Effet cardiaques et vasculaires.....	12
2.1.2. Effets neurologiques et neuromusculaires	12
2.1.1. Effets inflammatoires	13
2.1.2. Effets sur l'agrégation plaquettaire	13
2.2. Rappels pharmacocinétiques	13
2.3. Indications et contre-indications	13
2.4. Effets spécifiques du MgSO ₄ sur le cerveau fœtal et néonatal	14
2.5. Effets spécifiques du MgSO ₄ sur l'organisme maternel	14
3. Le protocole de neuroprotection fœtal par MgSO ₄ au CHU d'Angers	15
III MATERIELS ET METHODES	16
1. Présentation de l'étude.....	17
1.1. Critères d'inclusion et d'exclusion	17
1.2. Méthodologie	17
2. Critères d'étude et recueil de données	19
2.1. Critères de jugement principaux	19
2.2. Critères de jugement secondaires	19
3. Autres définitions	20
4. Analyses statistiques.....	21
IV RESULTATS.....	22
1. Caractéristiques maternelles	23
1.1. Caractéristiques générales.....	23
1.2. Gestité et parité	24
1.3. Addictions	24
1.4. Antécédents médicaux	24
2. La grossesse actuelle	25
2.1. Type de grossesse	25

2.2. Pathologies de la grossesse	25
2.3. Prises en charge anténatales	26
3. Le travail.....	27
3.1. Mode d'entrée en travail	27
3.2. Analgésie du travail et de l'accouchement	27
4. Le traitement par MgSO ₄	28
4.1. Indications et contre-indications du traitement MgSO ₄	28
4.2. Mise en place.....	29
4.2.1. Prescripteur.....	29
4.2.2. Terme de début du traitement.....	29
4.2.3. Dose totale de MgSO ₄ administrée.....	29
4.3. Surveillance maternelle	30
4.3.1. Lors du bolus	30
4.3.2. Lors du relais	31
4.4. Effets secondaires et signes de surdosage.....	33
4.4.1. Prise en charge	34
4.5. Traitements concomitants du MgSO ₄	34
4.6. Arrêt du protocole	35
5. L'accouchement.....	36
5.1. Terme d'accouchement	36
5.2. Délais par rapport au traitement.....	36
5.3. Voie d'accouchement.....	36
6. Les résultats néonataux	37
6.1. Etat à la néonatal	37
6.2. Réanimation néonatale	38
6.3. Hospitalisation	38
6.4. Décès néonataux	38
V DISCUSSION	39
1. Analyse de la méthodologie	40
2. Description des études de la littérature	41
3. Analyse des résultats de notre étude	43
3.1. Caractéristiques de la population.....	43
3.2. Le rôle du diagnostic de la pathologie gravidique dans la mise en place du MgSO ₄	44
3.3. Les autres prises en charges anténatales	46
3.4. L'anesthésie.....	46
3.5. Le traitement par MgSO ₄ : mise en place et surveillance	46
3.6. Les résultats néonataux.....	49
3.7. Les autres résultats pédiatriques de la littérature.....	50
3.8. Que recommandent les sociétés savantes ?	50
4. Que pourrions-nous apporter de plus ?	51
VI CONCLUSION	53
VII ANNEXES.....	55

VIII TABLE DES MATIERES	67
IX TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES	70
X BIBLIOGRAPHIE	71

TABLES DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau I: Age, origine géographique et statut pondéral	23
Tableau II: Profil obstétrical	24
Tableau III: Consommation journalière de tabac	24
Tableau IV: Type de grossesse	25
Tableau V: Pathologies de la grossesse	25
Tableau VI: Tocolyse et corticothérapie anténatales réalisées	26
Tableau VII: Mode d'entrée en travail	27
Tableau VIII: Analgésie du travail et de l'accouchement	27
Tableau IX: Indications du traitement par MgSO ₄	28
Tableau X: Contre-indications au traitement par MgSO ₄ , retrouvées dans nos populations	28
Tableau XI: Voie d'accouchement	36
Tableau XII: Comparaison des sexes et poids de naissance des nouveau-nés	37
Tableau XIII: Comparaison de l'adaptation à la vie extra-utérine des nouveau-nés	37
Tableau XIV: Comparaison des gestes de réanimation réalisés vis-à-vis des nouveau-nés	38
Tableau XV: Décès néonataux	38
Figure 1: Surveillance des paramètres maternels pendant le bolus de MgSO ₄	30
Figure 2: Positions maternelles pendant le bolus de MgSO ₄	31
Figure 3: Surveillance des paramètres maternels pendant le traitement relais	31
Figure 4: Effets secondaires du MgSO ₄	33
Figure 5: Signes de surdosage du MgSO ₄	33
Figure 6: Prise en charge des effets secondaires et des signes de surdosage	34
Figure 7: Répartition des autres traitements mis en place, concomitants au MgSO ₄	34
Figure 8: Moment de l'arrêt de la perfusion IV de MgSO ₄	35

BIBLIOGRAPHIE

1. Inserm, I. n. *Déficiences et handicaps d'origine périnatale: Dépistage et prise en charge. Synthèse et recommandations.* Paris: Les éditions Inserm, 2004.
2. Amiel-Tison, C., & Gosselin, J. *Pathologie neurologique périnatale et ses conséquences.* Elsevier Masson, 2010.
3. The Magpie Trial Collaborative Group. *Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial.* The Lancet, 2002 Jun, 359; 1877-1890.
4. Mittendorf, R., Dambrosia, J., Pryde, P. G., Lee, K.-S., Gianopoulos, J. G., Besinger, R E et al. *Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants.* American journal of Obstetrics and Gynecology, 2002 Jun, 186(6); 1111-1118.
5. Crowther, C., Hilter, J., Doyle, L., & Haslam, R. *Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth: A randomized Controlled Trial.* Journal of American Medical Association, 2003 Nov, 290(20); 2669-2676.
6. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simmunek 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.* British Journal of Obstetrics and Gynecology, 2007 March, 114; 310-318.
7. Rouse, D., Hirtz, D., Thom, E., & al. *A Randomized, Controlled Trial of Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy.* The New England Journal of Medicine, 2008 August, 359(9); 895-905.
8. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. *Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus.* In: *The Cochrane Collaboration*, Doyle LW, editors. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2013 Mar 23]. Available from: <http://summaries.cochrane.org/fr/CD004661/sulfate-de-magnesium-pour-la-neuroprotection-du-foetus-chez-la-femme-presentant-un-risque-d'accouchement-premature>
9. Conde-Agudelo A, Romero R. *Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis.* American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2009 Jun; 595-609.
10. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Effect of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis.* Obstet Gynecol, 2009, 114; 354-364
11. Inserm, I. n. *Grande prématuroité: Dépistage et prévention du risque.* Paris: Les éditions Inserm, 1997.

12. La Haute Autorité de la santé. *Grossesses à risques: orientation des femmes enceintes entre les maternités en vue de l'accouchement.* Recommandations pour la pratique clinique, 2009.
13. Nolan J-P, Hazinski M-F & al. *International consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations.*, Resuscitation 81S, 2010; pp 16
14. Kayem, G. *Principe de l'utilisation du sulfate de magnésium.* Paris-La Défense: 35èmes journées nationales de gynécologie-obstétrique, 9 décembre 2011. Available from : http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/conf2011/confs2011/042/swf/index.htm
15. Amiel-Tison C. *Neurologie périnatale* (éd. 3). Paris: Masson, 2005.
16. Marret S, Chollat C, Levèque C, & Marpeau L. *Prevention of cerebral palsy using magnesium sulfate in pre-term newborns.* Archives de Pédiatrie(18), 2011 ; pp. 324-330
17. Durlach J, & Bara M. *Le magnésium en biologie et en médecine.* (éd. 2). Editions médicales internationales, 2000.
18. Azaria E, Tsatsaris V, Gofinet F, Kayem G, Mignon A& Cabrol D. *Le sulfate de magnésium en obstétrique: données actuelles.* Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Octobre 2004 33(6), 510-517.
19. Pottecher T (Strasbourg), Cortot F et Collange O. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. *Indication et utilisation pratique du sulfate de magnésium en obstétrique.* Paris: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français; 2006. p. 39–54.
20. *Le dictionnaire VIDAL* (éd 86), 2010 ; p 1255-1256
21. Hallak M, Berry S, Madincea F, Romero R, Evans M & Coton D. *Fetal serum and amniotic fluid magnesium concentrations with maternal treatment.* Obstet Gynecol, 1993 Feb ; pp. 185-188.
22. Ngan Kee W. *Hypotension au cours de la rachianesthésie pour césarienne: prophylaxie et traitement.* Le praticien en anesthésie réanimation, Avril 2005, 9(2), pp. 136-139.
23. Combe C. *Insuffisance rénale.* Inserm. Available from : <http://www.inserm.fr/thematiques/circulation-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/insuffisance-renale>
24. Lansac J, Descamps P et Oury J-F .*Pratique de l'accouchement.*(éd 5).Elsevier Masson, 2011
25. Aron C. *La crise d'éclampsie : exposé oral.* Décembre 2009
26. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists & Committee on Obstetrics Practice. *The Apgar Score.* Pediatrics. 2006 Apr 1, 117(4); 1444–1447.

27. Marret S, Mapreau 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, avec recul à deux ans: résultats de l'essai prospectif multicentrique contre placebo PREMAG.* Gynécologie Obstétrique et Fertilité, 2008, 36, 278-288.
28. Marret S, Marpeau L & Bénichou J. *Benefit of Magnesium Sulfate given very preterm birth to protect infant brain.* Pediatrics, 2008, 121, 225.
29. Gibbins J, Browning R, & Lopes V. *Evaluation of the clinical use of magnesium sulfate for cerebral palsy prevention.* Obstetrics and Gynecology, 2013 Feb, 121(2), 235-240.
30. Magee L, Sawchuck D, Synnes A et Von Dadelszen P. *Recours au sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale.* Mai 2011 (258):530-45.
31. Pottecher T (Strasbourg). *Indication et utilisation du sulfate et magnésium en obstétrique.* 2006. Available from: http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/conf2006/conf2006/016/index.htm
32. Branger B, Ronchi C et Paumier A. *Sulfate de magnésium à visée neuro-protectrice chez le grand prématuré en pré-partum immédiat.* Réseau Sécurité-Naissance. 2012.

Résumé :

Objectif : Evaluer la mise en place et la surveillance maternelle réalisée lors du traitement par sulfate de magnésium ($MgSO_4$) à visée neuroprotectrice chez la patiente à risque d'accouchement prématuré avant 33 SA.

Matériel et méthode : Nous avons mené une étude rétrospective du 1^{er} Septembre 2011 au 31 Décembre 2012 au CHU d'Angers. Toutes les naissances vivantes survenues avant 33 SA étaient incluses, qu'elles soient uniques ou multiples.

Résultats : L'analyse des résultats a mis en évidence une meilleure adaptation à la vie extra-utérine des nouveau-nés dont la mère avait reçu du $MgSO_4$ en prépartum immédiat, malgré une augmentation des effets secondaires maternels.

Conclusion : Au terme de notre travail, nous observons que le protocole suivi au CHU n'entraîne pas de complications maternelles majeures, si une surveillance adaptée est réalisée. Nous proposons de mettre en place une fiche de surveillance adéquate afin d'améliorer cette dernière.

De plus, il paraît important de rappeler que toutes les patientes dont l'accouchement avant 33 SA est prévu ou imminent, doivent recevoir du $MgSO_4$ en prépartum immédiat si elles ne présentent pas de contre-indications.

Mots clés : Sulfate de Magnésium, neuroprotection fœtal, accouchement prématurité, effets secondaires.

Abstract:

Objective: Assess the implementation and maternal monitoring carried out during the magnesium sulfate ($MgSO_4$) treatment to cerebral palsy prevention in mothers at risk of preterm delivery before 33 weeks' gestation.

Material and methods: We conducted a retrospective study of 1st September 2011 to 31th December 2012 at the University Hospital of Angers. All live births before 33 week's gestation were included, whether single or multiple.

Results: The analysis of the results highlighted a better neonatal adaptation of newborns whose mothers received $MgSO_4$ in immediate prepartum, despite an increase in maternal adverse effects.

Conclusion: At the end of our work, we observe that the protocol followed at the University Hospital does not lead to major maternal complications, if appropriate monitoring is carried out. We propose to implement an adequate paper monitoring to improve it. In addition, it seems important to remember that all patients with delivery before 33 week's gestation is planned or imminent should receive $MgSO_4$ in immediate prepartum if they do not show against-indications.

Keywords: Magnesium Sulfate, fetal neuroprotection, preterm delivery, adverse effects