



	<b>Proposition de procédure médicale</b>	
	<b>RESEAU PERINAT GUYANE</b>	PROTOLE OBSTETRIQUE N°10
	Domaine d'application : hospitalier-SAMU	
	<b>UTILISATION DU SULFATE DE MAGNESIUM CHEZ LES PATIENTES A RISQUE D'ACCOUCHEMENT PREMA-TURE</b>	
Rédigée par : KODJO	Rédigée par :	Date de diffusion : mai 2011
approuvé par :	approuvé par :	Version : 1
approuvé par :	Validé par le conseil scientifique en date du : 08/04/2011	Total pages : 5

## 1. Introduction

La mortalité des enfants nés prématurés a régulièrement diminué dans les dernières décennies grâce au transfert des femmes en menace d'accouchement prématuré, à l'introduction de la corticothérapie anténatale et à l'amélioration des techniques de prise en charge.

Cependant, la protection du cerveau de ces enfants reste un défi pour les néonatalogistes et les gynécologues-obstétriciens puisque la prévalence des séquelles neurodéveloppementales à long terme ne diminue pas de façon parallèle.

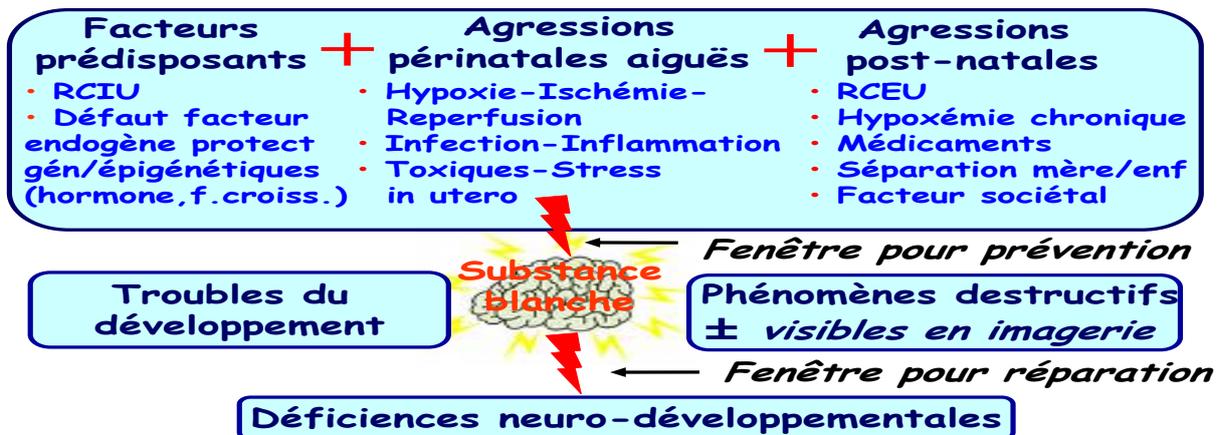
La gravité des séquelles neuromotrices à type de diplégie spastique ou d'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) (ou de **paralysie cérébrale : PC**) a probablement diminué grâce à un dépistage et une prise en charge plus précoce.

Mais les **séquelles cognitives** constituent la menace la plus fréquente pour le cerveau en développement de ces enfants et que celles-ci sont encore observées à des taux significatifs chez les prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée.

De nombreux facteurs interagissent au cours du développement pour favoriser l'apparition d'une PC incluant notamment :

- la **suppression de facteurs neurotrophiques ou hormonaux d'origine maternelle ou placentaire secondaire** à la naissance anticipée,
- des agressions périnatales comme une hypoxie-ischémie ou une maladie inflammatoire
- des facteurs post-natals tel que le stress, la dénutrition ou l'administration de médicaments.

## Origine multi-factorielle des incapacités acquises en périnatal



La stratégie de la neuroprotection chez le grand prématuré paraît donc difficile à établir du fait de la :

- Multiplicité des facteurs de risque,
- Non maîtrise du moment de l'initiation de la cascade délétère,
- Mauvaise spécificité des marqueurs stress foetal,
- Mauvaise spécificité des anomalies de l'adaptation à la vie extra-utérine,
- **Multiplicité de voies métaboliques responsables de troubles du développement**
- Effets secondaires des traitements essayés en dehors du sulfate de magnésium.

Le sulfate de magnésium ( $MgSO_4$ ) à visée neuroprotectrice a fait l'objet d'essais thérapeutiques randomisés chez la femme enceinte à risque d'accouchement prématuré imminent et a donné des résultats satisfaisants en terme de réduction de la morbidité cérébrale.

## 2. Rôles biologiques bénéfiques plausibles du sulfate de magnésium sur le cerveau foetal et néonatal

Le  $MgSO_4$  protège le cerveau de grands prématurés du fait de ces propriétés pharmacologiques :

- le magnésium augmente le flux sanguin cérébral par vasodilatation artérielle ; il a été noté un effet stabilisant sur les variations usuelles de la pression artérielle de l'enfant né prématuré durant les 48 premières heures de vie postnatale ;
- le magnésium joue un rôle-clé dans de nombreuses chaînes métaboliques au sein de la cellule notamment la glycolyse, la phosphorylation oxydative, la synthèse des protéines, la synthèse d'ADN et d'ARN et le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires ;
- le magnésium influence les processus à l'origine de la mort cellulaire : en diminuant les taux de radicaux libres ou de cytokines pro inflammatoires ou en prévenant les phénomènes d'excitotoxicité par inhibition présynaptique de la libération de glutamate, potentialisation des récepteurs à adénosine,



inhibition non compétitive des récepteurs N-méthyl-D-aspartate au glutamate et blocage des canaux calciques ;

**Antidote : gluconate de calcium 1 ampoule IV lente**

**CHEZ LE NOUVEAU-NE**, une hypermagnésémie peut entraîner :

- une **hyporéflexie**,
- des troubles de la succion-déglutition
- rarement une **dépression respiratoire** nécessitant le recours à la ventilation assistée

### 3. Intérêt du sulfate de magnésium

Les différentes méta-analyses confirment les tendances observées dans les divers essais et permettent d'affirmer que le MgSO<sub>4</sub>, donné aux mères en menace d'accouchement prématuré avant 33–34 semaines, diminue significativement les séquelles neuromotrices graves à type de PC observées entre 18 et 24 mois.

### 4. Indications

Grossesse unique ou multiple de 26 à 34 SA à risque élevé d'accouchement prématuré :

- rupture des membranes en travail ou accouchement prévu dans les 24h
- travail prématuré avancé : dilatation 4 à 8 cm à membranes intactes
- accouchement prématuré induit prévu dans 2 à 24h
- femmes en menace d'accouchement prématuré sévère (dilatation > 4 cm)
- césarienne avant 34 SA.

### 5. Contre-indications

#### CI obstétricale :

- malformation fœtale sévère ou anomalies chromosomique
- accouchement imminent < 2h ou
- dilatation du col > 8 cm
- rupture prématurée des membranes avant 25-26 SA

#### CI maternelle :

- insuffisance respiratoire,
- cardiomyopathie,
- insuffisance rénale chez la mère: créatinine > 100mmol/l

### 6. Modalités pratiques

#### Protocole initial :



#### Procédure médicale :

#### «UTILISATION DU SULFATE DE MAGNESIUM CHEZ LES PATIENTES A RISQUE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE»

- Dose de charge : 4g de MgSO<sub>4</sub> en IV lente (10 - 20mn)
- Dose d'entretien : 1g/h pendant 24h jusqu'à la naissance
- Si l'accouchement n'a pas eu lieu dans les 24h : arrêt

**Reprise MgSO<sub>4</sub>:** Quand on considère que l'accouchement est de nouveau imminent et **au moins 6h après l'arrêt** du traitement précédent.

- Nouvelle dose de charge 4g, et
- Dose d'entretien 1g/h jusqu'à la naissance.

#### Délivrance dirigée

**Forme et présentation : Ampoules à 15% (10 ml) donc l'ampoule contient 1,5g**  
**Conservation : au frais et au milieu sec à l'abri de la lumière.**

#### 7. Effets délétères potentiels du sulfate de magnésium (si doses supérieures à celles recommandées)

Le MgSO<sub>4</sub> a des effets secondaires dont certains peuvent être graves [10].

**CHEZ LA MERE**, l'hypermagnésémie peut entraîner :

- une **hypotension** induite par la rachianesthésie (restaurée au mieux par l'**éphédrine**)
- une sensation de chaleur,
- un flush cutané et une sudation excessive
- des nausées, des vomissements, des maux de tête et des palpitations ;
- Le MgSO<sub>4</sub> est un agent bloquant au niveau neuromusculaire responsable d'une **abolition des réflexes ostéotendineux** et un effet tocolytique modéré. Il potentialise les effets délétères cardiovasculaires ou neuromusculaires de médicaments tels que les bêtamimétiques, les inhibiteurs calciques, les digitaliques, la gentamicine et les agents bloquants neuromusculaires.

L'administration à des **doses supérieures à celles recommandées (> 6g)** peut entraîner **une dépression respiratoire, voire un arrêt respiratoire et un arrêt cardiaque, elle survient** pour des taux sériques supérieurs à 14 mg/dl :

#### 8. Conclusion

L'administration prénatale de sulfate de magnésium à faible dose chez la femme en menace d'accouchement prématuré imminent a des effets neuroprotecteurs prouvés.

L'utilisation de MgSO<sub>4</sub> à faible dose en prénatal pour la neuroprotection doit s'intégrer dans la panoplie des stratégies de neuroprotection du grand prématuré.

#### 9. Références :

- S. Marret, L. Marpeau, C. Follet-Bouhamed, G. Cambonie, D. Astruc, B. Delaporte, H. Bruel, B. Guillois, D. Pinquier, V. Zupan-Simunek, J. Bénichou. Effet du sulfate de



Procédure médicale :

«UTILISATION DU SULFATE DE MAGNESIUM CHEZ LES PATIENTES A RISQUE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE»

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 & Fertilité* 36 (2008) 278–288

- *S. Marret, C. Chollat, C. Levèque, L. Marpeau.* Prévention de la paralysie cérébrale du grand prématuré par le sulfate de magnésium : **Archives de pédiatrie**  
**Volume 18, numéro 3 pages 324-330 (mars 2011)**

- *Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., et al.* Antenatal magnesium sulphate and neurologic outcome in pre-term infants *Obstet Gynecol* 2009; 113 : 1327-1333

- Costantine M.M., Weiner S.J. for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants. A Meta-analysis *Obstet Gynecol* 2009 ; 114 : 354-364