



HAL
open science

Utilisation du sulfate de magnésium à visée préventive de l'éclampsie. Étude rétrospective à propos de 105 cas

Athéna Naeimi

► **To cite this version:**

Athéna Naeimi. Utilisation du sulfate de magnésium à visée préventive de l'éclampsie. Étude rétrospective à propos de 105 cas. Gynécologie et obstétrique. 2010. dumas-00672611

HAL Id: dumas-00672611

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00672611>

Submitted on 21 Feb 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE ROUEN

DÉPARTEMENT DES ÉTUDES DE SAGE-FEMME

**UTILISATION DU SULFATE DE MAGNÉSIUM À
VISÉE PRÉVENTIVE DE L'ÉCLAMPSIE**

Étude rétrospective à propos de 105 cas



Mémoire présentée par

Mademoiselle Athéna NAEIMI

Née le 19 avril 1986

DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME

PROMOTION 2010

Je remercie :

Monsieur le Docteur Rieu

Pour sa disponibilité et ses précieux conseils

Mme Le Guen

Pour son aide dans la réalisation de ce mémoire

Et le temps qu'elle m'a consacré

*Merci à ma famille
Qui de loin m'a toujours soutenue*

*Merci à mes parents
Pour leur amour et leur soutien
Tout au long de mes années d'études*

*Un grand merci à mon frère
Pour son soutien inestimable*

*Merci à tous mes proches
Qui ont su m'écouter et m'encourager*

A la promotion 2010

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
--------------------	---

REVUE DE LA LITTERATURE

1- LA PRE-ECLAMPSIE.....	2
1.1- DEFINITION	2
1.2- EPIDEMIOLOGIE	2
1.2.1- Incidence de la pré-éclampsie	2
1.2.2- Mortalité et morbidité liées à la PE	3
1.2.3- Facteurs de risque de la PE	3
1.3- PHYSIOPATHOLOGIE [1, 24, 38, 51]	5
1.3.1- La grossesse de déroulement normal.....	5
1.3.2- Lorsque la grossesse se complique.....	6
2- L'ECLAMPSIE	8
2.1- DEFINITION	8
2.2- EPIDEMIOLOGIE	8
2.3- MODE DE SURVENUE	9
2.4- LES FACTEURS DE RISQUE	9
2.5- LA CRISE D'ECLAMPSIE	9
2.6- PHYSIOPATHOLOGIE.....	10
3- LE SULFATE DE MAGNESIUM (MgSO4).....	10
3.1- HISTOIRE DU MgSO4.....	10
3.2- PHARMACODYNAMIE [1, 2, 57, 55, 58, 59]	11
3.2.1- Effets vasodilatateurs	11
3.2.2- Effets neurologiques	12
3.2.3- Inhibition de l'agrégation plaquettaire	12
3.2.4- Effets anticoagulants.....	12
3.2.5- Autres effets	12
3.3- PHARMACOCINETIQUE [52, 57, 55]	13
3.4- EFFETS SECONDAIRES	13
3.4.1- Effets maternels	13
3.4.2- Effets foetaux	14
3.5- POSOLOGIE.....	15
3.6- SURVEILLANCE.....	15
3.7- UTILISATION DU MgSO4 [50, 52]	15
3.7.1- Traitement de la crise d'éclampsie.....	15
3.7.2- Prévention de la récurrence de la crise d'éclampsie	16
3.7.3- Prévention de la première crise d'éclampsie	16
3.7.4- Le MgSO4 doit-il être administré devant toute pré-éclampsie ?	17
4- PRISE EN CHARGE :	18
4.1- CHEZ LA FEMME PRE-ECLAMPTIQUE [4, 59].	18
4.2- CHEZ LA FEMME ECLAMPTIQUE [38, 57]	20
4.3- PRISE EN CHARGE ET ANESTHESIE	21

ETUDE CLINIQUE

METHODOLOGIE :

1- OBJECTIFS :	22
2- MATERIEL :.....	22
3- SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES :	23
3.1- RECUEIL DE DONNEES :.....	23

3.2- TESTS STATISTIQUES :	25
RESULTATS :	
1- ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION ETUDIEE :	26
1.1- POPULATION MATERNELLE :	26
1.1.1- Renseignements socio-démographiques :	26
1.1.2- Les antécédents maternels :	27
1.1.3- Facteurs de risque de la grossesse actuelle :	27
1.1.4- Prise en charge maternelle à l'entrée :	28
1.1.5- Evolution au cours du séjour :	29
1.1.6- L'accouchement :	32
1.1.7- Le post-partum	34
1.2- LA POPULATION DES NOUVEAU-NES :	35
1.2.1- La corticothérapie anténatale :	35
1.2.2- Poids des nouveau-nés :	35
1.2.3- Etat du nouveau-né à la naissance : (n=97)	35
2- ANALYSE UNI-VARIEE DES DONNEES :	36
2.1- POPULATION MATERNELLE :	37
2.1.1- Distribution de la gravité de la pré-éclampsie à l'entrée :	37
2.1.2- Le séjour : sulfate ou pas sulfate ?	37
2.1.3- Cinétique des paramètres maternels de l'entrée à la sortie dans le groupe « sulfate » :	41
2.1.4- L'arrêt de la grossesse :	42
2.2- POPULATION DES NOUVEAU-NES :	44
2.2.1- Profil de la population néonatale :	44
2.2.2- Etat néonatal à la naissance :	45
DISCUSSION	
1- CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION :	46
1.1- L'AGE COMME FACTEUR DE RISQUE	46
1.2- PARITE ET SURVENUE DE PRE-ECLAMPSIE	46
1.3- LIEN ENTRE LES ANTECEDENTS ET LA PRE-ECLAMPSIE	46
1.4- LE TABAC : UN FACTEUR PROTECTEUR	47
2- LE SULFATE DE MAGNESIUM, UNE MOLECULE A RISQUE ?	47
2.1- LE SULFATE DE MAGNESIUM ENGENDRE T-IL PLUS D'EFFETS SECONDAIRES ?	48
2.2- EXISTE-T-IL PLUS DE SURDOSAGE DU AU SULFATE DE MAGNESIUM ?	49
2.3- LA MORBIDITE MATERNO-FŒTALE EST-ELLE ALTEREE PAR LE SULFATE DE MAGNESIUM ?	49
2.4- LE MgSO4 PROVOQUE-T-IL PLUS DE MORBIDITE FŒTALE ET NEONATALE ?	51
3- MGSO4 : ALLIER SECURITE ET EFFICACITE	52
3.1- LA SECURITE AUTOUR DES DOSES ADMINISTREES	53
3.2- LA DUREE DE TRAITEMENT INFLUENCE-T-ELLE SUR LA SURVENUE D'EFFETS INDESIRABLE ?	54
3.3- LA NECESSITE D'UNE SURVEILLANCE ACCRUE DES FEMMES SOUS MgSO4	55
3.4- SULFATE DE MAGNESIUM ET ASSOCIATIONS : ATTENTION AUX INTERACTIONS	56
3.5- UNE EFFICACITE DU SULFATE DE MAGNESIUM ?	57
3.6- LE SULFATE DE MAGNESIUM REDUIT-IL REELLEMENT LE RISQUE D'ECLAMPSIE ?	58
CONCLUSION	60
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

ACRONYMES :

AG : anesthésie générale
ALR : analgésie loco-régionale
APD : analgésie péridurale
ARCF : anomalie du rythme cardiaque
BEG : barre épigastrique
CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminée
DLG : décubitus latéral gauche
FIV : fécondation in vitro
IEC : inhibiteur des enzymes de conversion
IMC : indice de masse corporelle
IRA : insuffisance rénale aiguë
HDD : hémorragie de la délivrance
HTA : hypertension artérielle
HTAC : hypertension artérielle chronique
HTAG : hypertension artérielle gravidique
HRP : hématome rétro-placentaire
INCA : inhibiteur calcique
IU : infection urinaire
MFIU : mort fœtale in utero
MgSO₄ : sulfate de magnésium
NN : nouveau-né
OAP : œdème aigu pulmonaire
PAD : pression artérielle diastolique
PAS : pression artérielle systolique
PE : pré-éclampsie
RA : rachianesthésie
RCIU : retard de croissance intra utérin
ROT : réflexes ostéo-tendineux
RPM : rupture prématurée des membranes
SA : semaine d'aménorrhée
SFA : souffrance fœtale aiguë

INTRODUCTION

La gravité de la pré-éclampsie réside dans la possibilité de complications materno-foetales sévères puisqu'elle est responsable de 35000 crises par an dans le monde. Bien que depuis 1970, la prévalence de l'éclampsie ait diminué de façon importante dans les pays industrialisés, la PE et ses complications restent néanmoins la 1^{ère} cause de mortalité aux Etats-Unis, la seconde en France. Dans les pays développés, la mortalité maternelle associée à l'éclampsie est de 0,5%, la mortalité fœtale de 30%.

Au cours de ces dernières années, une molécule s'est imposée comme traitement de référence. Il s'agit du sulfate de magnésium (MgSO₄) qui a montré son efficacité dans le traitement de la crise d'éclampsie et dans la prévention secondaire de la récurrence de la crise d'éclampsie.

Dans les années 60, l'usage du sulfate de magnésium s'est étendu au traitement préventif de l'éclampsie. Malgré des études de grande envergure démontrant son efficacité à réduire significativement le risque d'éclampsie dans certaines pré-éclampsies sévères, cette molécule est utilisée avec parcimonie en France alors qu'aux Etats-Unis, son utilisation à cet effet est intégrée depuis longtemps dans les protocoles de soins.

Ce mémoire a pour but de dégager les bénéfices/risques liés à son usage et de comprendre les éventuelles réticences de certains professionnels vis-à-vis de ce médicament. Est-ce lié au fait que cette molécule n'est pas sans risque ? L'absence de consensus concernant sa prescription influe-t-elle également ?

Afin d'étudier la place qu'occupe le sulfate de magnésium dans la prise en charge de la femme pré-éclamptique, nous étudierons dans un premier temps la physiopathologie de la pré-éclampsie et de l'éclampsie, puis nous nous intéresserons aux modalités d'action du sulfate de magnésium ainsi qu'à ses effets, pour terminer par la prise en charge des femmes pré-éclamptiques et éclamptiques.

Dans un second temps, nous exposerons notre étude rétrospective uni-centrique réalisée au CHU de Rouen faisant un état des lieux de l'usage du sulfate de magnésium depuis 7 ans.

Enfin, nous analyserons et discuterons de nos résultats au regard de la littérature.

REVUE DE LA
LITTERATURE

1- LA PRE-ECLAMPSIE

1.1- Définition

L'hypertension artérielle gravidique (HTAG) est définie par l'existence d'une pression artérielle systolique (PAS) supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) supérieure ou égale à 90 mmHg, survenant après 20 SA et disparaissant avant la fin de la 6^{ème} semaine du post-partum [40].

La pré-éclampsie (PE) correspond à une HTAG associée à une protéinurie significative qui est définie par au moins deux croix sur la bandelette urinaire ou supérieure à 0,3g sur un dosage pondéral après recueil des urines de 24h [1].

La PE est dite précoce lorsqu'elle survient avant 22 SA [40].

Selon l'ASSHP (Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy), la PE est divisée en PE modérée ou sévère [40]. La pré-éclampsie sévère est définie selon la présence de signes de gravité (Annexe I).

La PE est dite surajoutée lorsqu'elle est associée à une hypertension artérielle chronique (HTAC), une protéinurie et/ou une hyperuricémie à partir de la 20^{ème} SA [1].

1.2- Epidémiologie

1.2.1- Incidence de la pré-éclampsie

En raison des divergences sur la définition et les classifications des HTAG, l'analyse des données permettant de préciser l'incidence et les facteurs de risque de la PE sont parfois difficile à interpréter.

A partir des données récentes de la littérature, il semblerait que l'incidence de la PE soit plus faible en France que dans un certain nombre de pays, en particulier aux Etats-Unis.

Les chiffres concernant l'incidence de la PE sont très variables : dans les pays anglo-saxons, dans lesquels la plupart des études sont réalisées, l'incidence va de 3 à 7% chez les primipares et 1 à 3% chez les multipares.

En France, la pré-éclampsie survient dans 0,5 à 7% des grossesses en fonction des facteurs de risque présentés par la patiente. L'étude multicentrique de Goffinet et al. portant sur la prévention de la PE, et réalisée sur plus de 3000 patientes à bas risque, montrait une incidence de la PE de 1,5% chez les primipares et de 0,7% chez les multipares, soit au total une incidence de 1% de PE [20].

Une autre étude multicentrique française portant sur la population générale, montrait une incidence de la PE de l'ordre de 0,6% [25].

Schématiquement, l'incidence de la PE peut donc être estimée entre 1 et 3% chez la primipare et entre 0,5 et 1,5% chez la multipare.

Des études montrent qu'avec l'âge gestationnel, l'incidence de la PE est augmentée.

En cas d'HTAG, le risque de développer une PE serait compris entre 15 et 25% et serait d'autant plus important que l'HTA est survenue précocement au cours de la grossesse [43]. Lorsque l'HTA survient après 36 SA, il ne serait que de 10%.

1.2.2- Mortalité et morbidité liées à la PE

Dans les pays développés, la PE reste une des premières causes de mortalité maternelle, de l'ordre de 15% en Europe et 20% aux Etats-Unis [47, 54].

La pré-éclampsie reste encore un problème de santé publique du fait de ses conséquences à la fois sur la mère et le fœtus (Annexe II).

En effet, la gravité de ce syndrome réside dans la possibilité de complications maternelles, qui sont représentées à court terme par le héllp syndrome dans 10 à 15% des PE, l'HRP (3 à 10/10000 accouchements), la CIVD, l'OAP, l'insuffisance rénale ainsi que l'éclampsie [1].

Quant aux complications fœtales et néonatales, celles-ci sont représentées par le RCIU (retrouvé dans 20% des PE), la prématurité induite (aux Etats-Unis, on estime à 15% la proportion de naissances prématurées du fait de la pré-éclampsie), l'anoxo-ischémie périnatale et le décès en période néonatale [54].

Afin de pouvoir repérer les patientes à risque de développer une PE, il est nécessaire de s'intéresser à présent aux facteurs de risque pouvant influencer sur la survenue de la PE.

1.2.3- Facteurs de risque de la PE

La connaissance des facteurs de risque de la PE permet un meilleur suivi des grossesses. Ces facteurs sont nombreux (Annexe III).

Il existe des facteurs familiaux : depuis de nombreuses années, il a été clairement démontré que le risque de PE augmentait en cas d'antécédents familiaux de

cette pathologie [1]. A titre d'exemple, certaines études ont montré qu'un antécédent familial de PE multipliait par 3 le risque de PE [10].

En plus de ces facteurs génétiques, il existe également des facteurs d'ordre immunologique : la PE est 4 à 5 fois plus fréquente chez la primipare que chez la multipare. Robillard et al. [14, 41] préfèrent employer le terme de primipaternité plutôt que celui de primiparité car le risque de PE serait plus important en cas de courte durée d'exposition au sperme du partenaire avant la conception, lors du changement de partenaire (retour de risque de PE comme à la 1^{ère} grossesse), ou lors d'insémination avec donneur.

L'origine ethnique, l'âge maternel ainsi que le terme et le poids de naissance de la femme constituent des facteurs physiologiques.

Une étude réalisée aux Etats-Unis a montré que les primipares africaines ont un risque plus élevé de PE que les primipares caucasiennes [28, 29].

Concernant l'âge maternel, le risque de PE est multiplié par 2 à 4 chez les femmes de plus de 35 ans. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'au-delà de 35 ans, il existe une augmentation du nombre de femmes présentant une HTAC. Cependant, des études récentes montrent que l'âge maternel reste un facteur de risque indépendant [45]. En revanche, l'âge maternel inférieur à 20 ans n'est plus considéré comme un facteur de risque [1].

Pour ce qui est du terme et du poids de naissance de la femme, une étude récente a montré que les femmes nées avant 34 SA ou qui pesaient moins de 2500g, avaient un risque de PE fortement augmenté [27].

Les pathologies maternelles telles que l'HTAC, l'obésité et le diabète de type 1 augmentent la probabilité de survenue d'une PE. En effet le risque est multiplié par 2.5 en cas d'IMC > 30.

De même, la maladie rénale constitue un risque de PE surajoutée. Il existe aussi un lien entre la thrombophilie et la PE.

Parmi les facteurs environnementaux, on retrouve le tabac, qui, bien qu'en général, tabac et grossesse soient liés à des complications (HRP, RCIU, RPM), il semblerait qu'en cas de PE, le tabac ait un effet protecteur d'autant plus important que

la femme a continué à fumer pendant la deuxième partie de sa grossesse et que le nombre de cigarettes par jour était élevé.

Une activité physique régulière aurait également un effet protecteur sur le risque de PE. D'autres études plus controversées montrent une relation entre un travail stressant et le risque de PE.

Enfin, subsistent les facteurs liés à la grossesse : l'incidence de la PE et de l'éclampsie est multipliée par 3 en cas de grossesse multiple aussi bien chez la primipare que la multipare.

1.3- Physiopathologie [1, 24, 38, 51]

La PE est une maladie liée exclusivement à l'état gravidique. Comme Page l'avait émis il y a 70 ans, il existe trois postulats qui sont toujours d'actualité pour expliquer cette pathologie :

- la présence du placenta
- l'ischémie placentaire
- l'existence de facteurs toxiques circulants

Bien que la cause exacte de la PE demeure toujours inconnue, on associe la PE à une placentation défectueuse.

Afin de comprendre la pathologie de la PE, il est nécessaire de faire un rappel de la physiologie de la grossesse.

1.3.1- La grossesse de déroulement normal

Le lieu privilégié de la placentation est l'interface materno-fœtale où se rencontrent les cellules maternelles (cellules déciduales, glandulaires, endométriales et endothéliales) et les cellules fœtales : cellules trophoblastiques villeuses (qui recouvrent l'ensemble des villosités placentaires) et extravilleuses (qui se situent à l'intérieur même des artères utéro-placentaires).

Le trophoblaste envahit la muqueuse utérine et favorise le développement des artères spiralées utérines du myomètre (Annexe IV). Son infiltration détruit les cellules musculaires lisses et l'endothélium jusqu'au tiers interne de la hauteur du myomètre.

Le trophoblaste extravilleux de par ces deux composantes : intra et extravasculaire, infiltre les espaces intercellulaires de la muqueuse endométriale et conditionne le degré de pénétration dans la caduque. Il entraîne des modifications de la structure des artères

spiralées de l'endomètre, les transformant à la fin du premier trimestre de la grossesse en artères utérines placentaires de grand calibre, dilatées, jouant le rôle de vaisseaux nourriciers peu sensibles aux substances vasoconstrictrices. Ces vaisseaux à basse pression et haut débit permettent une vascularisation optimale du placenta et du fœtus.

Par ailleurs, le trophoblaste possède des caractéristiques de surface qui le rapprochent des cellules endothéliales permettant d'éviter l'agrégation plaquettaire à leur niveau grâce à l'expression de molécules d'adhésion de type vasculaire (VCAM, PECAM1).

Dès le deuxième trimestre, la plaque basale est recouverte par un mélange de cellules trophoblastiques foetales et endothéliales d'origine maternelle qui s'étendent à partir d'ouvertures vasculaires et veineuses. Le développement considérable de l'espace vasculaire maternel va constituer l'espace intervilloux.

Cet espace constitue alors un véritable « réservoir » sanguin permettant les échanges et le stockage de nombreux composants.

1.3.2- Lorsque la grossesse se complique

Lors de la PE, l'invasion vasculaire trophoblastique est anormale. En effet, elle est réduite, voire absente car le trophoblaste extravilloux va être incapable d'exprimer complètement les molécules d'adhésion impliquées dans l'expansion et la pénétration du trophoblaste au sein de la déciduale. Les cellules trophoblastiques qui infiltrent le site d'implantation sont moins nombreuses et ne gagnent pas les couches profondes de la caduque. Par conséquent, les modifications vasculaires physiologiques propres à la grossesse sont insuffisantes, voire absentes (Annexe IV).

Les artères utérines placentaires, résultant de la transformation des artères spiralées, sont plus étroites et possèdent un degré de contractilité. Cette vascularisation anormale crée une hypoperfusion placentaire responsable d'anomalies placentaires d'ordre ischémique : infarctus placentaires et nécroses focales villositaires avec dépôts de fibrine. Les artères utérines placentaires sont le siège d'une athérosclérose aiguë qui entraîne une réduction considérable du calibre vasculaire. Il s'ensuit un débit sanguin maternel à l'entrée dans l'espace intervilloux qui est réduit avec comme corollaire une hypoxie tissulaire.

Cette hypoperfusion placentaire, responsable d'une ischémie placentaire va entraîner d'une part une hypoxie fœtale chronique avec un retard de croissance intra-utérin, et d'autre part, la production d'un facteur de croissance HIF1 (Hypoxia Inducible

Factor 1) qui va être surexprimé. HIF1 va à son tour activer la surexpression du TGFV3 (Transforming Growth Factor 3) qui est un puissant facteur de contrôle négatif de l'invasion trophoblastique.

La réduction de l'oxygénation placentaire va avoir pour conséquence trois effets:
-la génération de radicaux oxygénés et de peroxydes qui sont généralement toxiques pour les cellules endothéliales.

-un accroissement possible de l'apoptose qui va libérer des fragments de syncytiotrophoblaste dans la circulation, qui par leur action délétère sur la fonction endothéliale accroissent et compliquent le cercle vicieux.

-la production accrue de facteurs, plus particulièrement du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Celui-ci induit une altération de la perméabilité vasculaire mais également de la coagulation. Il joue aussi un rôle sur la réduction de la production des prostacyclines (PGI2) et de l'oxyde nitrique (NO). La production de VEGF est un agent capable à lui seul d'induire la dysfonction endothéliale.

Cette hypoxie est ainsi elle-même génératrice de lésions endothéliales.

Physiologiquement, les cellules endothéliales qui tapissent la paroi interne de l'ensemble du système vasculaire possèdent de nombreuses fonctions, entre autres la synthèse et la production :

-de molécules à action anticoagulante et anti-thrombotique (NO, PGI2...),

-de molécules pro-thrombotiques (libérées dans des conditions de dysfonctionnement endothélial (facteur Von Willebrant, PAF : platelet activating factor, facteur V, et thromboxane A2),

-de modulateurs du flux sanguin et de la réactivité vasculaire avec des facteurs vasomoteurs : soit vasodilatateurs : NO, PGI2 ; soit vasoconstricteurs : PAF, endothéline 1 (ET1).

Pendant la grossesse normale, la production de PGI2 est augmentée de façon significative tandis que celle d'ET1 est diminuée. Les facteurs pro-thrombotiques sont également présents, ce qui fait que la grossesse est un état à tendance pro-coagulante.

Lors de la PE, la fonction endothéliale est perturbée, la production de PGI2 et de NO est diminuée au profit du thromboxane A2 et de l'ET1. Ainsi, la plasticité des cellules endothéliales lors de cette maladie passe d'une production à prédominance

vasodilatatrice et anti-thrombotique à une prédominance vasoconstrictrice et pro-thrombotique.

Ces lésions endothéliales, dans un premier temps vasculaire, au niveau de l'interface materno-fœtale, peuvent s'étendre de manière diffuse et expliquer les manifestations cliniques qui en découlent. En effet, l'altération de l'endothélium est à l'origine d'une microangiopathie thrombotique ayant des répercussions tant sur le système vasculaire avec l'HTA que sur le rein (avec des lésions glomérulaires expliquant la protéinurie, une IRA), ou sur le foie (avec une thrombopénie pouvant être responsable d'un héllp syndrome). Il existe également des lésions cérébrales (éclampsie) et des troubles de la coagulation à type de CIVD et thrombopénie (Annexes V et VI).

2- L'ECLAMPSIE

2.1- Définition

L'éclampsie peut survenir à n'importe quel stade de la pré-éclampsie. Le terme d'éclampsie vient du grec « briller soudainement, éclater », ce qui est tout à fait représentatif du caractère brutal de son mode d'apparition.

L'éclampsie se définit par la survenue de convulsions tonico-cloniques et/ou de troubles de la conscience ne pouvant être rapportés à un problème neurologique préexistant chez une femme présentant les signes et les symptômes d'une PE.

Des signes de gravité peuvent précéder la crise : céphalées, troubles visuels, hyper-réflexie tendineuse. Cependant, le plus souvent, son apparition est imprévisible : elle peut survenir tant en période anténatale, qu'en per ou en post-partum.

2.2- Epidémiologie

La prévalence de l'éclampsie a diminué de façon importante dans les pays développés depuis les années 1970 en raison d'un meilleur suivi des femmes enceintes et de la mise en place de mesures de prévention [38].

La fréquence de l'éclampsie au décours d'une grossesse est de 0,5 à 0,7 pour 1000 dans les pays développés [32].

En France, on recense environ 350 à 400 éclampsies par an. Elle est responsable de 2,2% des morts maternelles [9]. Cependant, la mortalité périnatale est toujours plus élevée que la mortalité maternelle.

Dans les pays en voie de développement, l'éclampsie est la première cause de mortalité des femmes en âge de procréer et 1% d'entre elles va développer une éclampsie.

Les associations morbides à la crise d'éclampsie sont représentées par le hellep syndrome, la CIVD, l'HRP, les séquelles neurologiques, l'insuffisance surrénalienne, l'OAP et le syndrome de Mendelson [1].

La fréquence de ces associations morbides est très variable selon les auteurs.

2.3- Mode de survenue

Selon la littérature, 50% des crises surviennent avant 37 SA.

La crise éclampsique survient en pré-partum dans 45% des cas, en per-partum dans 25% des cas et en post-partum dans 30% des cas où elle survient le plus souvent durant les vingt-quatre premières heures, néanmoins le risque semble persister jusqu'au septième jour [1].

2.4- Les facteurs de risque

Les signes prédictifs de l'éclampsie sont la survenue de céphalées, de troubles visuels (photopsie, cécité corticale temporaire), de réflexe ostéotendineux vifs et de douleurs épigastriques [1, 47]. Une agitation et des mouvements anormaux divers comme des frissons ou cloni peuvent précéder la crise. Les facteurs de risque de l'éclampsie rejoignent ceux de la pré-éclampsie, mais ils ne permettent pas actuellement de dépister précocement les femmes à risque d'éclampsie. Le facteur de risque principal est un âge jeune, inférieur à 20 ans et une absence de suivi médical de la grossesse [38]

2.5- La crise d'éclampsie

Elle est précédée d'une phase plus ou moins longue de signes de pré-éclampsie qu'il est important de bien dépister.

La crise en elle-même n'a pas de caractère particulier. Elle évolue en quatre étapes comme une crise d'épilepsie (mais sans qu'il y ait perte d'urine en raison de l'oligurie) :

- phase d'invasion (5 à 30 secondes) intéressant la face, le cou et les membres inférieurs
- phase tonique (30 secondes) correspondant à une hypotonie généralisée

- phase clonique (1 à 2 minutes) où tous les muscles sont animés de mouvements saccadés
- phase d'hébétude qui peut laisser place à un réel coma en cas de répétition des crises mimant alors un véritable « état de mal éclamptique ».

Dans 50 à 77% des cas la crise est unique.

Des prodromes ont été identifiés chez 80 à 85% des patientes [16, 48].

Dans 50% des cas, il existe des céphalées et dans 20%, des troubles visuels et une barre épigastrique.

Dans 42% des cas, la pression artérielle est normale avant la crise.

2.6- Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique des crises de l'éclampsie reste encore mal élucidé et continue à être l'objet de recherches. D'après Belfort, l'éclampsie est le résultat d'un excès de pression, plutôt que d'une diminution du débit sanguin cérébral (ischémie). Cette augmentation de pression de perfusion cérébrale serait responsable d'un barotraumatisme cérébral et d'un œdème vasogénique [37, 38]. L'imagerie cérébrale montre des anomalies cérébrales similaires à celles retrouvées dans l'encéphalopathie hypertensive. Lors de l'autopsie des patientes décédées d'éclampsie, diverses lésions ont été retrouvées : œdème cérébral, microhémorragies, hémorragies intracérébrales. L'encéphalopathie cérébrale joue un rôle majeur dans la pathogénie des crises convulsives de l'éclampsie, mais reste encore à ce jour l'objet de spéculations diverses sur les phénomènes de vasospasme cérébral, de troubles de la régulation de la circulation cérébrale et de phénomènes de vasodilatation secondaires [38, 55]

3- LE SULFATE DE MAGNESIUM (MgSO₄)

3.1- Histoire du MgSO₄

Le MgSO₄ a été utilisé dès 1906 aux Etats-Unis pour traiter la crise d'éclampsie. A cette période, les indications de ce médicament sont aussi variées que la PE simple, l'éclampsie ou la tocolyse (le MgSO₄ ayant été considéré comme le traitement de première intention pendant des années) [52].

Après une longue période d'oubli, l'usage du MgSO₄ s'est répandu aux Etats-Unis à la suite des séries de Pritchard, alors qu'en Europe et Australie son utilisation est restée beaucoup plus occasionnelle.

En 1992, seulement 2% des obstétriciens britanniques utilisaient le MgSO₄ dans la PE et l'éclampsie [26].

En 1995, il a été démontré que le MgSO₄ était le meilleur des anticonvulsivants pour prévenir et traiter l'éclampsie. Cette étude a rendu populaire l'usage de ce produit hors des Etats-Unis [23, 49].

Au cours de ces dernières années, il s'est imposé comme le traitement de référence de l'éclampsie. De récentes études telles que l'étude Magpie trial, semblent prouver que ce traitement est utile dans la prévention primaire de l'éclampsie [50]. Cependant, malgré des études de grande envergure ayant démontré son efficacité à réduire significativement le risque d'éclampsie dans certaines PE sévères, le MgSO₄ est utilisé avec réticence dans la plupart des centres français car son utilisation reste bien souvent controversée : bénéfices/risques, type de PE, effets toxiques chez le nouveau-né...[19]

3.2- Pharmacodynamie [1, 2, 57, 55, 58, 59]

Le magnésium figure au deuxième rang des cations les plus abondants dans le liquide intracellulaire.

Il est indispensable dans l'activité de nombreux systèmes enzymatiques (rôle de cofacteur). Il joue un rôle dans la transmission neurochimique et l'excitabilité musculaire. Mais c'est essentiellement sa concentration extracellulaire, représentée par 1% seulement de la quantité globale de magnésium, qui permet de moduler les propriétés membranaires des cellules excitables (cellules neuronales, cardiaques, musculaires). Certains des effets du magnésium sur le système nerveux sont analogues à ceux du calcium.

3.2.1- *Effets vasodilatateurs*

Le point central des effets vasculaires du MgSO₄ est le blocage des canaux calciques par compétition avec l'ion calcium. Le MgSO₄ est ainsi un inhibiteur calcique.

L'ion magnésium, principe actif du MgSO₄, est responsable, à l'étage cellulaire, de la vasodilatation sur les vaisseaux de petits calibres.

Le MgSO₄ aurait également un mode d'action général par inhibition des différents processus humoraux impliqués dans l'élévation du tonus vasculaire observé dans la PE. Ainsi à la dose de 6 grammes, chez la femme pré-éclamptique, il peut

normaliser les taux sanguins d'ET1 (agent vasoconstricteur d'origine endothéliale), augmenter le métabolisme de la PGI2 et aurait un effet sur la modulation de NO. Grâce à son effet vasodilatateur, le MgSO4 possède donc un effet hypotenseur.

3.2.2- Effets neurologiques

L'action vasodilatatrice cérébrale en s'opposant à l'entrée de l'ion calcium dans les cellules musculaires lisses vasculaires permet de limiter l'ischémie tissulaire et les dommages cérébraux secondaires à celle-ci lors d'un vasospasme.

Il peut bloquer les récepteurs NMDA cérébraux (N-Méthyl-D-Aspartate). Ces récepteurs sont activés en situation d'hypoxie cérébrale et permettent l'entrée de calcium dans les neurones provoquant ainsi les lésions cellulaires. En bloquant ces récepteurs, le MgSO4 a donc une action protectrice sur les cellules nerveuses.

De plus, il diminue l'excitabilité neuronale d'où son utilisation dans le traitement de certaines convulsions comme l'éclampsie.

En revanche, l'inhibition de la transmission neuromusculaire par la baisse de libération d'acétylcholine renforce l'effet des médicaments curarisants.

3.2.3- Inhibition de l'agrégation plaquettaire

Le MgSO4 pourrait activer le clivage du PAI2 (Plasminogen Activator Inhibitor de type 2) qui joue un rôle délétère en favorisant les phénomènes de thrombose intra-placentaire. Par ce mécanisme, le MgSO4 réduirait l'importance des phénomènes thrombotiques intra-placentaires avec un bénéfice théorique sur l'évolution de la PE.

3.2.4- Effets anticoagulants

Sans que l'on sache quels en sont les mécanismes, il allongerait de 7 à 400% le temps de saignement.

3.2.5- Autres effets

Des études ont permis de montrer un effet protecteur du MgSO4 sur les cellules endothéliales. De plus, la réponse inflammatoire observée dans la PE sous forme d'activation des leucocytes peut également être une cible pour ce médicament.

3.3- Pharmacocinétique [52, 57, 55]

Bien que le magnésium soit à 99% un ion intracellulaire, son efficacité dans le traitement de la PE et de l'éclampsie est corrélée à sa concentration dans le secteur extracellulaire. Il s'oppose de façon compétitive à l'entrée du calcium dans la cellule. La distribution est intracellulaire, érythrocytaire, musculaire et osseuse. Il existe aussi un passage transplacentaire. Enfin, le MgSO₄ est éliminé par voie rénale. Le risque de surdosage est exceptionnel pour de faibles doses administrées hormis une insuffisance rénale ou une oligoanurie.

3.4- Effets secondaires

3.4.1- *Effets maternels*

Les effets secondaires liés au MgSO₄ sont modérés en l'absence de surdosage. Ces effets sont dus à ses propriétés sur les cellules excitables. Aux doses thérapeutiques, il peut entraîner des effets mineurs dans 15 à 67% des cas [2, 8, 42, 50]. Il s'agit de nausées, céphalées, flushs, mais également somnolence, diplopie, asthénie et troubles de l'élocution, liés à une myorelaxation générale. Plus rarement sont signalés des troubles visuels, nystagmus, hypothermie, rétention aigue d'urine (2% des cas) [52].

Pour des posologies élevées, il diminue de 20% la force inspiratoire et expiratoire. Ceci explique que la myasthénie et l'insuffisance respiratoire sont des contre-indications au traitement.

En revanche en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale, des effets secondaires plus graves surviennent. On peut voir apparaître en premier lieu une abolition des ROT. Une dépression respiratoire peut survenir avec un risque d'arrêt cardiaque. Ces complications graves, sont rares aux doses thérapeutiques, elles sont le plus souvent la conséquence d'erreurs de dosage ou de vitesse de perfusion. Ces complications sont le plus souvent régressives dès l'arrêt de la perfusion.

L'effet vasodilatateur du MgSO₄ explique la baisse de pression artérielle à l'instauration du traitement mais celui-ci est généralement bref et dose-dépendant.

Comme vu précédemment, le MgSO₄ augmente le temps de saignement et des troubles de la coagulation ont été décrits. Certaines études ont démontré qu'il existait une incidence légèrement supérieure d'évènements hémorragiques dans le per-partum (majoration du risque de 1,4%) [8].

En pratique, même si l'association du MgSO₄ aux INCA n'est pas contre-indiquée, celle-ci semble être dangereuse du fait des effets hémodynamiques pouvant se potentialiser.

De même, son association aux curares lors de l'anesthésie peut entraîner une curarisation prolongée.

3.4.2- Effets foetaux

Les risques périnataux liés au MgSO₄ contribuent à la réticence de beaucoup de praticiens à utiliser ce traitement [2, 7, 35, 39].

Une hypermagnésémie peut entraîner chez le nouveau-né une dépression neuromusculaire avec une hyporéflexie, asthénie, et au maximum une détresse respiratoire. Toutefois, ces effets n'ont pas été observés lors d'un traitement maternel par le MgSO₄, ils sont rares et peu marqués [52]. En revanche, des études ont montré qu'il existait une altération des mouvements respiratoires fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal en cas de souffrance fœtale chronique associée [22]. Le MgSO₄ n'entraînerait pas d'hypocalcémie néonatale probablement du fait du relargage osseux réactionnel. Grether et al. ne décrivait pas d'augmentation de la mortalité périnatale chez les enfants ayant été exposés in utero au MgSO₄.

Depuis 1995, des auteurs se sont intéressés à l'influence que pouvait avoir le MgSO₄ administré en anténatal chez les femmes en menace d'accouchement prématuré. Nelson KB et al. [36] puis Schendel DE et al. [44] ont montré qu'il existait une diminution des paralysies cérébrales chez les enfants de mère ayant reçu du MgSO₄ en anténatal. Devant de nombreuses controverses, quatre études ont précisé le rôle du MgSO₄ : deux réalisées aux Etats-Unis (MAGnet [13] et BEAM [53]), l'une en Australie et Nouvelle-Zélande : ACTOMgSO₄ et en France : Prémag [33]. Celles-ci ont permis de démontrer que le MgSO₄ semble diminuer de façon significative la morbidité neurologique sévère (IMOC) secondaire à la grande prématurité et lui conférerait ainsi un effet neuroprotecteur grâce à l'augmentation du flux sanguin cérébral via la vasodilatation artérielle et l'influence du magnésium sur les processus à l'origine de la mort cellulaire.

Dernièrement, la publication dans la Cochrane data base conclut que l'efficacité du MgSO₄ est maintenant établie [17, 53].

A présent, il semblerait que le MgSO₄ commence à entrer dans la panoplie thérapeutique puisque un protocole d'administration de MgSO₄, à visée

neuroprotectrice chez le grand prématuré en prépartum immédiat a été instauré depuis septembre 2009 au CHU de Rouen.

3.5- Posologie

Le MgSO₄ est le meilleur traitement préventif et curatif de l'éclampsie. Il doit être initié en cas de pré-éclampsie sévère avec signes neurologiques de gravité ou d'éclampsie. Dans les essais randomisés, il n'y a pas de consensus clair sur le moment optimal pour débiter le MgSO₄, la dose de charge, d'entretien, la voie d'administration ou la durée du traitement [42].

Au CHU de Rouen, le protocole thérapeutique est semblable à celui de Sibai [46], il consiste en l'administration intra-veineuse d'une dose de charge de 4 grammes en 30 min à la seringue auto-pousseuse (25 ml de MgSO₄ à 15% pur à 50 ml/h), suivie d'une dose d'entretien de 1 à 3 g/h au débit de 6 à 18 ml/h. Le traitement est poursuivi pendant 24 à 48 h après la naissance (Annexe VII).

3.6- Surveillance

D'après la conférence d'experts [1], la surveillance clinique est jugée suffisante pour déceler un éventuel surdosage. Pour la sécurité des patientes sous MgSO₄, sont requis la surveillance horaire de la fréquence respiratoire (>16/min), de la diurèse (>25ml/h), la présence des réflexes ostéotendineux. La pression artérielle et la conscience sont également surveillées.

En cas de surdosage, l'arrêt de la perfusion suffit généralement. Néanmoins ceci ne dispense pas d'avoir à disposition du gluconate de calcium afin de restaurer les conditions hémodynamiques et respiratoires si cela s'avère nécessaire (1g en IV).

L'insuffisance rénale contre-indique son utilisation.

3.7- Utilisation du MgSO₄ [50, 52]

3.7.1- *Traitement de la crise d'éclampsie*

Le traitement de l'éclampsie a trois buts qui sont d'interrompre la crise, de maintenir la pression artérielle et la ventilation maternelle. Le MgSO₄ s'est imposé comme le traitement de choix de la crise d'éclampsie du fait de son effet vasodilatateur cérébral.

3.7.2- Prévention de la récurrence de la crise d'éclampsie

Depuis le début des années 90, de nombreux essais ont cherché à évaluer les traitements préventifs des récurrences d'éclampsie. Ces travaux ont montré que le sulfate de magnésium était un médicament de choix dans la prévention des récurrences de la crise d'éclampsie, avec une efficacité supérieure à celle de la phénytoïne : 5,7 % versus 17,1% [21] ou du diazépam : 13,2 % versus 27,9 % [12, 49].

Les divers essais randomisés montrent une réduction de la mortalité maternelle de 33 % par rapport aux autres traitements. Les résultats de ces travaux prouvent donc la place de choix qu'a le sulfate de magnésium dans la prise en charge de la femme éclamptique (Annexe VIII).

3.7.3- Prévention de la première crise d'éclampsie

De nombreuses études ont évalué l'intérêt du sulfate de magnésium dans la prévention primaire de l'éclampsie, c'est-à-dire en cas de pré-éclampsie.

Du fait d'un manque de puissance, les premiers essais n'ont pas permis de montrer un bénéfice en faveur du sulfate de magnésium.

Plus récemment, une étude portant sur plus de 800 patientes présentant une pré-éclampsie sévère montrait une efficacité du sulfate de magnésium par rapport au placebo : 0,3 % contre 3,2 % d'éclampsie [11].

Lucas et al. montrait une efficacité supérieure du sulfate de magnésium sur la phénytoïne pour prévenir la survenue d'une crise d'éclampsie : 0,9 % versus 0 [31].

L'essai multicentrique Magpie [50] a évalué contre placebo le sulfate de magnésium dans la pré-éclampsie (Annexe IX). Le critère d'inclusion était la pré-éclampsie, même modérée et un doute quant à la nécessité d'administrer du sulfate de magnésium. L'inclusion pouvait avoir lieu avant la naissance ou dans les 24 heures qui suivaient l'accouchement.

L'intervention consistait à administrer sur 15 min, 4g d'une solution de sulfate de magnésium avec un relais à la vitesse de 2 ml/h pendant 24 heures. Dans les pays sous développés, le sulfate de magnésium était utilisé en intra-musculaire.

La surveillance était seulement clinique et consistait à contrôler les réflexes rotuliens et la fréquence respiratoire.

10110 femmes ont été incluses dans cet essai dont 10 % en Europe. Les résultats principaux montraient une réduction significative de 58 % du risque d'éclampsie correspondant à une réduction de 11 éclampsies pour 1 000 femmes pré-éclamptiques traitées. Cette réduction significative est retrouvée dans les sous-groupes suivants : pré-

éclampsies sévères et modérées, terme d'inclusion avant ou après 34 SA, pays à taux de mortalité périnatale élevé ou moyen.

En revanche, il n'y avait pas de différence dans les pays à faible taux de mortalité périnatale (pays développés), lorsque l'inclusion avait eu lieu après la naissance ou lorsqu'un anticonvulsivant avait déjà été administré avant l'inclusion.

Il existait une réduction non significative probablement par manque de puissance, du nombre de morts maternelles de 45 %.

La morbidité sévère maternelle était comparable dans les deux groupes. Les résultats périnataux étaient comparables dans les deux groupes, en particulier le risque de décès in utero dans le groupe inclus avant la naissance.

24% des femmes sous sulfate de magnésium rapportaient des effets secondaires (essentiellement bouffées de chaleur, vomissements, hypotonie musculaire etc.) contre 5 % dans le groupe placebo.

Certains résultats annexes rapportaient que 30 % des femmes avaient reçu de manière simultanée du sulfate de magnésium et un inhibiteur calcique sans complication surajoutée ; le sulfate de magnésium n'avait apparemment eu aucun effet tocolytique ni antihypertenseur ; les crises d'éclampsie avaient été traitées avec succès avec le sulfate de magnésium, et non avec du diazépam comme souvent recommandé.

3.7.4- Le MgSO4 doit-il être administré devant toute pré-éclampsie ?

Il faut savoir que le risque de pré-éclampsie et d'éclampsie est beaucoup plus faible en France que dans les pays en voie de développement ou même qu'aux États-Unis. L'argumentation fréquemment proposée pour expliquer le faible taux d'éclampsie en France est la très large utilisation des inhibiteurs calciques comme traitement anti hypertenseur. Les inhibiteurs calciques pourraient également avoir un effet « protecteur cérébral », leur mode d'action se rapprochant de celui du sulfate de magnésium.

Dans l'étude Magpie [50], le risque d'éclampsie dans les pays développés était de 1 pour 156 pré-éclampsies et le nombre de femmes à traiter pour éviter une crise d'éclampsie était de 385 dans les pays développés contre 65 dans les pays en voie de développement.

A noter que dans cette étude, il n'existe pas de réduction du nombre de crises d'éclampsie dans les pays développés (4/778 versus 6/782) et il n'y a eu aucune mort maternelle dans ces pays au vu de la rapidité de la prise en charge par une équipe au complet (obstétriciens, sages-femmes, anesthésistes), de l'administration de thérapeutiques efficaces telles que les antihypertenseurs ou les césariennes sans délai.

Compte tenu de ces résultats, les 25 % d'effets secondaires retrouvés avec le sulfate de magnésium doivent être pris en compte.

Par ailleurs, les risques périnataux et maternels liés au sulfate de magnésium ne sont peut-être pas aussi négligeables. Cet essai ne montre pas d'excès de morbidité sévère maternelle, mais il existe, même si le taux est faible, deux fois plus de dépressions respiratoires (51 versus 21) et quatre fois plus d'hypotensions artérielles et/ou de palpitations (36 versus 9). De plus, il existe une augmentation significative de 50 % des décès néonataux dans le groupe sulfate de magnésium chez les femmes ayant reçu avant l'inclusion un anticonvulsivant (souvent du sulfate de magnésium) [50].

Il a été montré que le sulfate de magnésium est le traitement de choix dans la prévention de récurrence de crise d'éclampsie. Cependant, pour ce qui est de la prévention de la première crise, compte tenu de l'absence de bénéfice maternel démontré pour la grande majorité des pré-éclampsies prises en charge dans notre pays, des risques maternels mêmes faibles liés au traitement et des risques potentiels néonataux, d'après certains auteurs il ne semble pas prudent d'administrer systématiquement du sulfate de magnésium à toutes les pré-éclampsies. L'indication d'un traitement préventif de l'éclampsie en France, concerne essentiellement les femmes présentant une pré-éclampsie sévère, avec troubles neurologiques pour certains, faisant craindre l'imminence d'une crise d'éclampsie.

4- PRISE EN CHARGE :

4.1- Chez la femme pré-éclamptique [4, 59].

La PE est une situation à haut risque fœtal et maternel, même en cas de forme dite modérée, car l'évolution de la maladie vers une forme grave est particulièrement imprévisible et peut parfois se faire de manière rapide.

Quelque soit la gravité du tableau, l'hospitalisation est nécessaire jusqu'à l'accouchement à partir du moment où coexistent une HTA et une protéinurie supérieure à 0,3g/j.

La prise en charge de la PE comprend une évaluation de l'état maternel et fœtal. Concernant l'état maternel, la surveillance a pour but de rechercher des signes de PE sévère qu'ils soient circulatoires, neurologiques, digestifs ou biologiques.

Il est important de faire la distinction entre une PE modérée et sévère et de tenir compte de l'âge gestationnel afin de décider de l'attitude obstétricale.

Concernant l'état fœtal, les fœtus de mère PE sont menacés de RCIU (d'autant plus fréquent que la pathologie est sévère) et de prématurité le plus souvent induite. Lors de PE sévère, la fréquence de RCIU est de 80% et de 15% respectivement pour les naissances survenant avant 28 SA et après 36 SA.

L'état fœtal est apprécié par l'enregistrement pluriquotidien du rythme cardiaque fœtal, par le score biophysique de Manning, ainsi que par l'examen des dopplers utérins, ombilicaux et/ou cérébraux.

Bien sûr, la prise en charge initiale d'une PE sévère doit faire réaliser, dès que l'état hémodynamique de la femme est stabilisé, un transfert in utero vers un centre de niveau III si l'état maternel, l'âge gestationnel ou l'estimation du RCIU le justifient.

- Traitement symptomatique :

La prise en charge thérapeutique dépend de la sévérité de la PE ainsi que du terme de la grossesse. En effet, la survenue d'une PE à un terme précoce justifie un traitement médical visant à prolonger la grossesse et donc à gagner en maturité fœtale. En pratique, l'introduction d'un traitement antihypertenseur sera prescrit lorsque la PAS \geq 160 et/ou la PAD \geq 105 mmHg. Pour ce qui est des HTAG plus modérées, il n'existe pas de données permettant de préciser à partir de quel niveau tensionnel un traitement antihypertenseur doit être commencé. A l'heure actuelle, il semble raisonnable d'introduire ce traitement lorsque la diastolique est comprise entre 90 et 105 mmHg.

Les principales molécules utilisées au cours de la grossesse sont, par voie orale, l'Alpha-méthylidopa, les INCA, Labétalol, et par voie veineuse, le Labétalol, la Nicardipine et l'Urapidil. Les IEC sont contre indiqués en raison d'embryopathie et d'insuffisance rénale aigüe néonatale. Les Béta-bloquants peuvent être à l'origine de RCIU et les diurétiques, d'une hypovolémie.

L'introduction d'un traitement antihypertenseur doit être prudente. L'objectif thérapeutique n'est pas d'obtenir une normotension mais d'éviter les à coups tensionnels et les HTA graves. Une réduction trop rapide de la pression artérielle peut être délétère et causer une diminution de la perfusion placentaire.

Dans la PE modérée, l'objectif raisonnable est d'atteindre une PAS comprise entre 130 et 140 mmHg et une PAD comprise entre 85 et 95 mmHg.

Lorsqu'il s'agit d'une PE se présentant avant 34 SA, il sera plus judicieux d'effectuer une maturation pulmonaire fœtale avec une cure de corticoïdes (célestène® 12 mg) deux jours de suite dans le but de diminuer la morbidité et la mortalité fœtale. Les essais cliniques montrent un très important bénéfice néonatal (baisse de la maladie des membranes hyalines, des hémorragies intra-ventriculaires et de la mortalité néonatale) avec des effets secondaires maternels quasi-absents.

- Traitement étiologique :

Les grands principes du traitement reposent sur la guérison obtenue de manière constante avec la délivrance et la disparition du placenta.

En cas de PE sévère avant 24 SA, où le pronostic maternel est engagé, une interruption médicale de grossesse s'impose.

Lorsque le pronostic maternel est engagé entre 25 et 37 SA (HTA réfractaire, thrombopénie $< 100000/\text{mm}^3$, prodromes ou crise d'éclampsie, hellp syndrome, IRA, CIVD, HRP, OAP), l'accouchement doit se faire en urgence. Les modalités d'accouchement seront fonction du contexte obstétrical.

En l'absence de souffrance maternelle et fœtale au-delà de 37 SA, l'accouchement pourra être programmé par déclenchement si possible ou par césarienne.

En revanche, si des signes de souffrance fœtale aigüe ou chronique sont présents (RCF anormal, stagnation de la croissance, doppler fœtal présentant des anomalies sévères) une césarienne de sauvetage fœtal pourra être envisagée entre 25 et 37 SA.

4.2- Chez la femme éclamptique [38, 57]

C'est une urgence qui engage le pronostic tant maternel que fœtal. Il nécessite l'appel et la mobilisation de toute l'équipe de garde. La patiente sera mise en DLG, les voies aériennes seront dégagées. A la phase aigüe de la crise, une dose unique de diazépam (10 mg de Valium® en IV ou IM) ou de clonazépam (1 mg de Rivotril® en IV ou IM) voire d'emblée du MgSO_4 , doit être administrée sous couvert de l'assurance d'une ventilation efficace. La possibilité d'une assistance ventilatoire doit être envisagée à tout moment.

Une extraction fœtale en urgence par césarienne doit alors être réalisée et l'administration du sulfate de magnésium doit débiter sans tarder. Comme vu précédemment, le MgSO_4 est le traitement de référence en prévention de la récurrence de l'éclampsie. L'œdème vasogénique est probablement un des mécanismes prédominant

dans la survenue d'une crise d'éclampsie et justifie donc l'administration de vasodilatateurs tels que le MgSO₄. Il faut aussi corriger une erreur thérapeutique pouvant aggraver cette crise : l'hypotension artérielle secondaire à un traitement antihypertenseur trop agressif a un effet néfaste sur la perfusion cérébrale. Dans la majorité des cas, l'amélioration neurologique est rapide après la naissance de l'enfant.

4.3- Prise en charge et anesthésie

Du fait de la rapide évolution de l'affection, l'évaluation de la patiente, tant clinique que biologique doit être la plus proche possible de l'acte anesthésique. Pendant la réalisation du geste, le but est de stabiliser la pression artérielle maternelle en évitant les à-coups tensionnels.

D'après la conférence d'experts [1] et les annales françaises d'anesthésie-réanimation [40], pour le travail et l'accouchement, l'analgésie péridurale (APD) est recommandée car avantageuse chez la femme pré-éclamptique, la concentration plasmatique d'adrénaline est plus élevée que celle des femmes normotendues, ce qui aggrave l'HTA et altère le débit utéro-placentaire. L'APD est la technique qui procure l'analgésie la plus efficace et permet de diminuer la concentration de catécholamine plasmatique. Elle améliore ainsi la perfusion utéro-placentaire et facilite la prise en charge en cas de recours à une césarienne.

Si une césarienne avant travail est décidée pour indication maternelle ou foetale, l'AG ou l'ALR restent débattues. En dehors de l'urgence, l'ALR sera préférable pour les raisons vues ci-dessus. En revanche, le recours à l'AG est recommandé en cas de coagulopathie, d'HRP ou de SFA. De même, lorsque l'indication de césarienne est extrêmement urgente, l'AG est recommandée pour la rapidité de mise en œuvre. Cependant, l'AG expose au risque d'inhalation, d'intubation difficile (risque accru d'œdème pharyngo-laryngé) et de poussées d'HTA induite par l'intubation et l'extubation en partie prévenues par l'injection d'un morphinique dès l'induction.

ETUDE CLINIQUE

METHODOLOGIE :

1- Objectifs :

Notre étude avait pour objectif principal d'étudier la place qu'occupe le sulfate de magnésium dans la prise en charge de la femme pré-éclampsique et de comprendre la sous utilisation du MgSO₄ à notre échelle.

Nous avons émis 2 hypothèses :

- la réticence qui existe vis-à-vis de cette molécule est due aux effets indésirables qu'elle peut avoir sur la mère et sur l'enfant.
- La difficulté à établir un consensus dans sa prescription.

Nous avons souhaité pour cela, tout d'abord, déterminer les caractéristiques de la population présentant une pré-éclampsie sévère. Nous avons ensuite analysé comment le MgSO₄ a été utilisé. Enfin, nous nous sommes intéressées aux conséquences que le sulfate de magnésium peut avoir sur la femme et son enfant pour pouvoir ainsi dégager les bénéfices et risques qui découlent de l'utilisation de cette molécule.

2- Matériel :

Cette étude a reposé sur une enquête uni-centrique. Il nous a semblé plus judicieux de la mener au PME du CHU de Rouen pour deux raisons : la maternité du CHU de Rouen étant un hôpital de référence, c'est là que sont hospitalisées la grande majorité des femmes nécessitant un traitement par MgSO₄. De plus, elle dispose d'un service de soins intensifs et de réanimation néonatale et accueille de nombreux grands prématurés de la région car rappelons-le : la pré-éclampsie est responsable d'une part importante de prématurité induite.

Cette étude était rétrospective descriptive, elle s'est faite par le biais de dossiers allant de janvier 2002 à décembre 2009. Le Département d'Informatique Médicale a recensé les femmes ayant présenté une pré-éclampsie (modérée ou sévère) ou éclampsie, et ayant accouché au PME durant cette période. L'administration de MgSO₄ n'étant pas codée en informatique, le tri sur dossiers a été manuel à partir de l'ensemble des dossiers obstétricaux communiqué par le DIM.

Parmi nos critères d'inclusion, nous retrouvons : les femmes hospitalisées ou césarisées pour pré-éclampsie sévère et qui ont bénéficié de l'administration de sulfate de magnésium en anté, per ou post-partum à visée préventive de l'éclampsie.

Sont exclues, les femmes ayant reçu du sulfate de magnésium à visée curative

(post-éclampsie) ou en prévention de la récurrence d'une crise d'éclampsie.

Au total 560 dossiers ont été étudiés, 455 ont été exclus. Ainsi, notre étude a recensé 105 dossiers (Annexe X).

3- Saisie et analyse des données :

3.1- Recueil de données :

Pour la réalisation de notre étude, nous avons retenu différentes caractéristiques concernant les données générales de la patiente, l'hospitalisation en cours de grossesse, l'accouchement et les suites de couches. L'analyse porte à la fois sur le versant maternel et sur le versant périnatal.

Le recueil d'informations s'est fait à partir d'une grille constituée de 270 items.

✓ Les données générales :

Les informations recueillies permettaient tout d'abord de dégager les caractéristiques de notre population, à savoir :

- l'âge de la femme au moment de la grossesse, en prenant comme facteur de risque un âge < 20 ans ou > 35 ans

- la parité et l'origine ethnique, sachant que celle-ci peut influencer sur la survenue de cette pathologie

- la taille et le poids avant la grossesse afin de calculer l'IMC

- dans les antécédents, nous avons cherché à savoir s'il existait des facteurs de risque de PE, que ce soit familial, personnel (HTAC, néphropathie, diabète, maladie auto-immune), ou obstétrical (antécédent de PE, d'éclampsie, de MFIU, d'HRP, de RCIU).

- pour la grossesse actuelle, nous avons relevé la surveillance prénatale effectuée, la grossesse singleton ou multiple, spontanée ou induite. En cas de multiparité, nous avons recherché le changement de partenaire et l'intervalle entre deux grossesses. Nous avons aussi noté la consommation de tabac exprimée en nombre de cigarettes par jour.

✓ Déroulement de la grossesse :

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la survenue de la pathologie maternelle en notant le terme d'hospitalisation et les divers éléments permettant d'indiquer le caractère modéré ou sévère de la pré-éclampsie :

-la pression artérielle à l'entrée, le motif de consultation , la protéinurie sur

bandelette urinaire, l'existence de signes fonctionnels d'hypertension : la présence d'oedèmes, de signes neurologiques (réflexes ostéo-tendineux vifs, polycinétiques ou diffus, céphalées en casque), de barre épigastrique, phosphènes, acouphènes, HRP, MFIU...

Par la lecture du dossier médical, nous avons relevé la cinétique clinique (pression artérielle, œdème, ROT, céphalées, phosphènes, acouphènes, HRP, BEG, OAP) et biologique (protéinurie, transaminases, créatinine, urée, acide urique, plaquettes, hémoglobine, et éventuellement les complexes solubles, schizocytes, LDH et haptoglobine) au cours du séjour d'hospitalisation jusqu'au deuxième jour du post-partum. Nous avons également étudié l'administration ou non d'anti-hypertenseurs (en mono/bi ou trithérapie) et de corticothérapie anténatale (complète ou non).

Concernant l'administration du sulfate de magnésium, nous avons apprécié le terme d'administration, les doses utilisées, les débits, la présence d'effets secondaires, de surdosage, ainsi que la nécessité d'arrêt et d'usage de gluconate de calcium. Nous nous sommes intéressés au changement d'antihypertenseur associé au sulfate de magnésium, à la durée d'administration anté/per/post-partum et à la survenue éventuelle d'éclampsie.

- ✓ La surveillance fœtale : sur les échographies retrouvées, nous avons relevé :
 - la croissance fœtale à la recherche d'un retard de croissance intra-utérin. Nous avons considéré comme ayant une croissance normale les fœtus situés entre le 10^e et le 90^e percentile, RCIU modéré entre le 3^e et le 10^e percentile, RCIU sévère lorsqu'ils étaient < 3^e percentile.
 - les dopplers utérins grâce à l'index de résistance de chacune des artères. Ces dopplers ont été classés selon que celles-ci étaient normales, résistantes ou résistantes avec notch.
 - nous avons également recherché la réalisation de dopplers ombilical (classé en nul ou non nul) et cérébral (classé en normal ou pathologique).
- ✓ L'accouchement :

Dans cette partie, nous avons noté la cause d'arrêt de la grossesse avec la survenue complications à type de HRP, BEG, OAP, ARCF, IRA.

Sont repris le terme de la naissance afin d'évaluer la prématurité, le gain en jours de durée de gestation, le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne), ainsi que le type d'anesthésie (analgésie péridurale, rachianesthésie, anesthésie générale).

Pour le versant néonatal, nous avons appréhendé pour le nouveau-né à la naissance :

- son poids afin d'apprécier le retentissement de la pathologie sur la croissance fœtale. Nous avons classé ces nouveau-nés en eutrophes, hypotrophes modérés ou sévères en fonction de leur terme, d'après le percentile calculé informatiquement ou d'après des courbes pré-établies lorsque nous ne disposions pas du percentile.

- son sexe

- son adaptation à la vie extra-utérine via le score d'Apgar à 1, 3, 5, 10 minutes

- les valeurs biologiques : le pH et les lactates permettant d'apprécier l'état de l'enfant. L'acidose a été définie par un $\text{pH} < 7,25$ et qualifiée de sévère pour un $\text{pH} < 7,15$. L'acidose métabolique sévère est définie par un $\text{pH} < 7$ et des lactates $> 12 \text{mmol/L}$.

- la nécessité de réanimer (intubation, ventilation, massage cardiaque) et l'impression du pédiatre ou de la sage-femme quant à des signes neurologiques tels qu'une hypotonie axiale ou une dépression respiratoire.

✓ Les suites de couches :

Dans cette dernière partie, nous avons noté à court terme, quand avait été effectué l'arrêt du sulfate de magnésium (lorsque celui-ci n'avait pas été arrêté préalablement), la durée totale d'administration du sulfate de magnésium, la survenue de complications, la normalisation de la clinique, de la biologie, et le jour de la sortie avec ou sans antihypertenseur.

A plus long terme, lors de la visite post natale, la normalisation de la clinique et de la biologie. Eventuellement les résultats des bilans immunologiques et thrombophiliques et la nécessité d'orienter la patiente vers un néphrologue.

3.2- Tests statistiques :

Nous avons utilisé le logiciel Excel pour la saisie des dossiers. L'analyse des données s'est faite grâce aux logiciels Excel et Stata. Nous avons réalisé dans un premier temps une analyse descriptive puis une analyse uni-variée. Les principaux tests de comparaison utilisés sont le Chi-2 et le Fischer pour les variables qualitatives, les tests de Student et de Aspin-Welch pour les variables quantitatives.

Le seuil de significativité « p » retenu est 0,05 soit un risque d'erreur de 5%.

RESULTATS

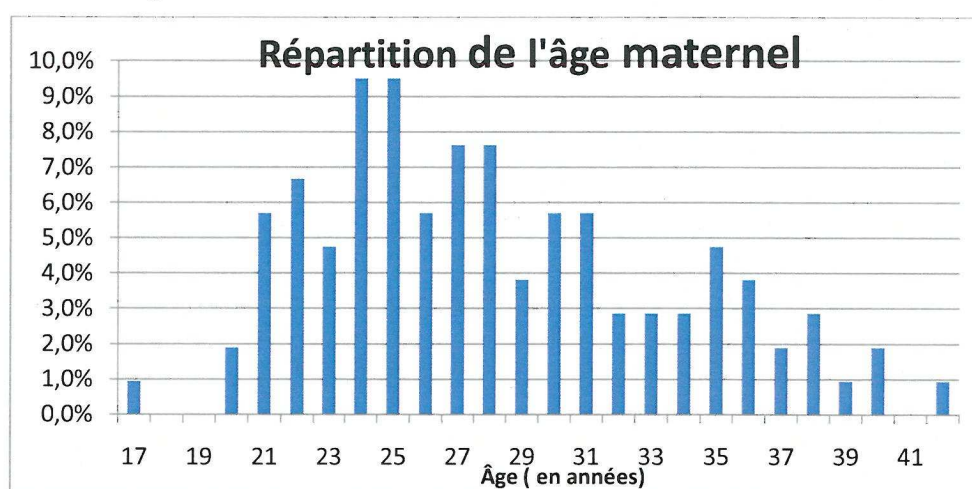
1- Analyse descriptive de la population étudiée :

Dans cette première partie, nous nous intéressons aux principales caractéristiques de la population, constituée de 105 patientes et de 112 nouveau-nés.

1.1- Population maternelle :

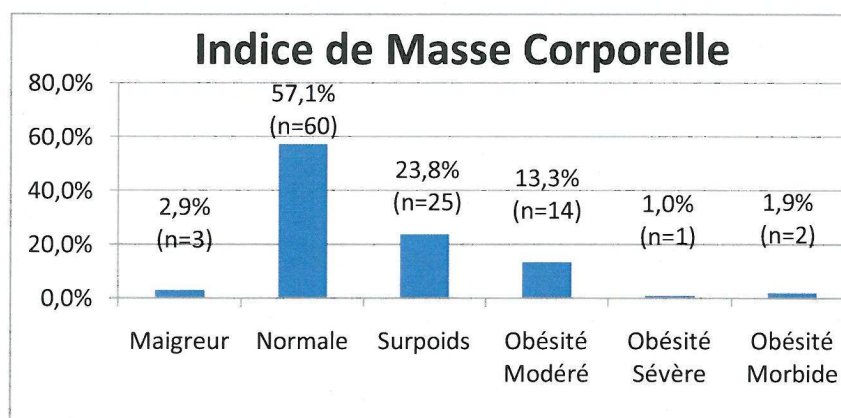
1.1.1- Renseignements socio-démographiques :

- Age maternel :



La moyenne d'âge des patientes est de 28,22 ans, la médiane se situe à 27 ans. Les âges extrêmes étant de 17 et 44 ans. 0,95% de notre population a moins de 20 ans et 12,38% plus de 35 ans.

- Profil morphologique :



L'IMC moyen est de 24,9 kg/m². 40% des femmes ont un IMC supérieur à 25. En effet, 23,8% (n=25) sont en surpoids et 16,2% (n=17) sont obèses. Le minimum est à 17,3 et le maximum à 43,5kg/m². La médiane se situe à 23,6 kg/m².

- Origine géographique :

82,9% (n=87) de notre population est d'origine caucasienne et 17,1% (n=18) d'origine africaine.

1.1.2- Les antécédents maternels :

Antécédants	% (n)
Familiaux dont :	37,1% (n=39)
hypertension artérielle	61,53 (24)
diabète	12,82 (5)
hypertension artérielle et diabète	23,07 (9)
éclampsie	2,56 (1)
Médicaux dont :	23,8% (n=25)
néphropathie	8 (2)
hypertension artérielle chronique	32 (8)
diabète	12 (3)
infection urinaire	32 (8)
lupus érythémateux disséminé	4 (1)
sclérose en plaque	4 (1)
épilepsie	8 (2)
Obstétricaux dont :	28,7% (n=30)
pré-éclampsie	36,66 (11)
hellp syndrome	3,33 (1)
éclampsie	3,33 (1)
mort fœtale in utero	13,33 (4)
hématome rétro-placentaire	6,66 (2)
retard de croissance intra utérin	36,66 (11)

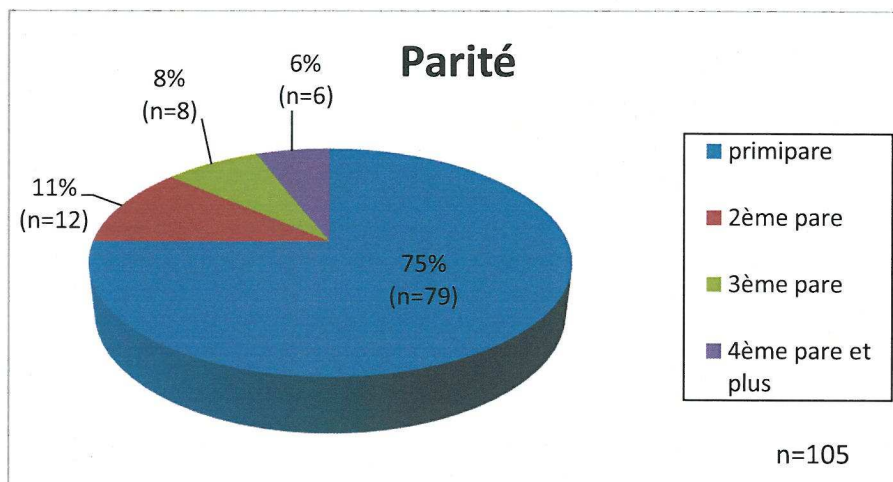
Parmi les antécédents familiaux, nous retrouvons essentiellement l'hypertension artérielle qui est présente chez 61,53% des patientes avec une parenté du premier degré. Dans les antécédents médicaux, l'hypertension artérielle chronique et les infections urinaires sont les plus fréquentes. Enfin, parmi les antécédents personnels, les incidences de pré-éclampsie et de retard de croissance intra-utérin sont les plus élevées.

1.1.3- Facteurs de risque de la grossesse actuelle :

- Parité :

Les primipares représentent 74,3% (n=78) de notre population.

Parmi les multipares, soit 25,7% de notre population (n=27), 37% d'entre elles, soit 10, ont changé de conjoint. Il existe une différence significative entre la primiparité et la primiparité (p=0.001).



- PMA :

Dans notre population, 88,6% (n=93) sont des grossesses spontanées, 11,4% (n=12) sont induites : 3 sont issues de la FIV, 7 de la stimulation, et 2 de l'insémination artificielle avec conjoint.

- Grossesses multiples :

Elles sont toutes bichoriales-biamniotiques et représentent 6,7% des grossesses.

- Intervalle de grossesse :

36,2% des femmes ont un intervalle de grossesse de plus de 2 ans.

- Tabac :

Seules 25,8% (n=25) des femmes fument, dont 6 plus de 10 cigarettes par jour.

1.1.4- Prise en charge maternelle à l'entrée :

- Terme d'hospitalisation :

Le terme moyen d'hospitalisation se situe à 30 SA ± 3 SA. La médiane est à 31 SA. Le minimum étant de 23 SA et 1 jour et le maximum de 40 SA.

terme d'apparition de la pré-éclampsie	% (n)
<28 SA	20 (21)
28-32,6 SA	48,6 (51)
33-36,6 SA	24,8 (26)
>37 SA	6,7 (7)

- Critères de gravité de la pré-éclampsie :

La PE est jugée sévère à l'entrée dans 67,6% des cas (n=71). Les divers signes cliniques et biologiques sont représentés dans le tableau suivant :

	%, (n)
TA>16/11	29,5 (31)
Protéinurie à la BU	
1+	17,1 (18)
2+	14,3 (15)
3+	29,5 (31)
4+	33,3 (35)
5+	5,7 (6)
signes fonctionnels d'HTA	
céphalées	52,9 (55)
phosphènes	24 (25)
acouphènes	10,5 (11)
douleurs épig./BEG	27,6 (29)
HRP	1,9 (2)
oligurie	5,9 (6)
réflexes ostéo-tendineux	
normaux	21,9 (23)
vifs	48,6 (51)
vifs, diffus	8,6 (9)
vifs, polycinétiques	6,7 (7)
vifs, polycinétiques, diffus	7,6 (8)
non renseigné	6,7 (7)

La PAS > 160 mmHg est retrouvée chez 63,8% des patientes, le maximum étant à 230 mmHg.

La PAD > 110 mmHg chez 30,5% avec un maximum allant jusqu'à 140 mmHg.

1.1.5- Evolution au cours du séjour :

- Traitement anti-hypertenseur de première intention :

75 patientes (71,4%) ont reçu un traitement anti-hypertenseur.

69 d'entre elles ont eu une monothérapie :

- 1 du Sactal®
- 1 de l'Avlocardil®
- 4 de l'Aldomet®
- 6 du Trandate®
- 14 de l'Eupressyl®
- 43 du Loxen®

6 autres ont eu une bithérapie qui comportait soit une association d'Eupressyl® et Trandate® ou Loxen®, soit une association de Trandate® et de Loxen®.

- Administration du sulfate de magnésium :

- Terme d'instauration :

Il est en moyenne de 30 SA ± 3 SA. La médiane se situe à 31 SA.

Le terme le plus précoce est de 24 SA et 3 jours, le terme le plus tardif à 2 jours du post-partum.

anté-partum	65,71% (n=69)
< 28 SA	16,2 (17)
28-32,6 SA	34,3 (36)
33-36,6 SA	11,4 (12)
> 37SA	6,7 (7)
per-partum	0,95% (n=1)
post-partum	33,33% (n=35)
J0	27,6 (29)
J1	1,9 (2)
J2	3,8 (4)

- Utilisation :

Concernant le bolus de MgSO₄, la dose de charge était de :

- 1 gramme à 100 ml/h pour 1 seule patiente (bolus sur 4 minutes)
- 2 grammes à 100 ml/h pour 1 patiente (bolus sur 8 minutes)
- 3 grammes de MgSO₄ à 10% pour 2 patientes, à 50 ml/h (sur 25 minutes) et à 100 ml/h (sur 12 minutes)
- 4 grammes pour 91 patientes avec des débits allant de 33 à 100 ml/h. 48 femmes ont eu ce bolus à 50 ml/h sur ½ heure et 39 à 100 ml/h sur 15 minutes.
- 4,5 grammes à 100 ml/h sur 20 minutes pour une patiente

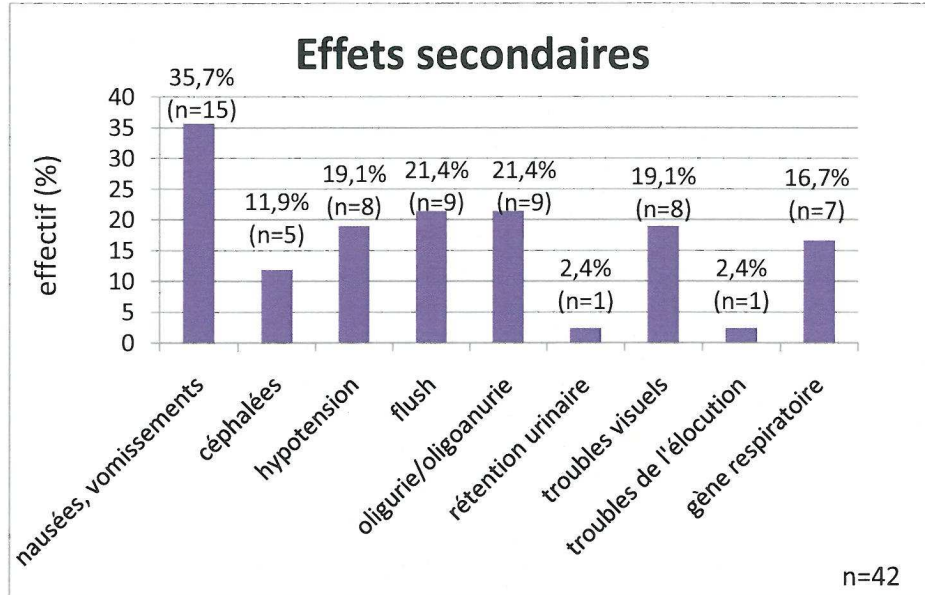
A noter que 8,57% des patientes (n=9) n'ont pas reçu de bolus avant la dose d'entretien.

Concernant la dose d'entretien, le débit allait de 1 à 3 grammes par heure, 78,09% (n=82) des patientes ont reçu du MgSO₄ à 1 g/h, pour 69 d'entre elles avec un débit de 6 ml/h.

- Effets secondaires :

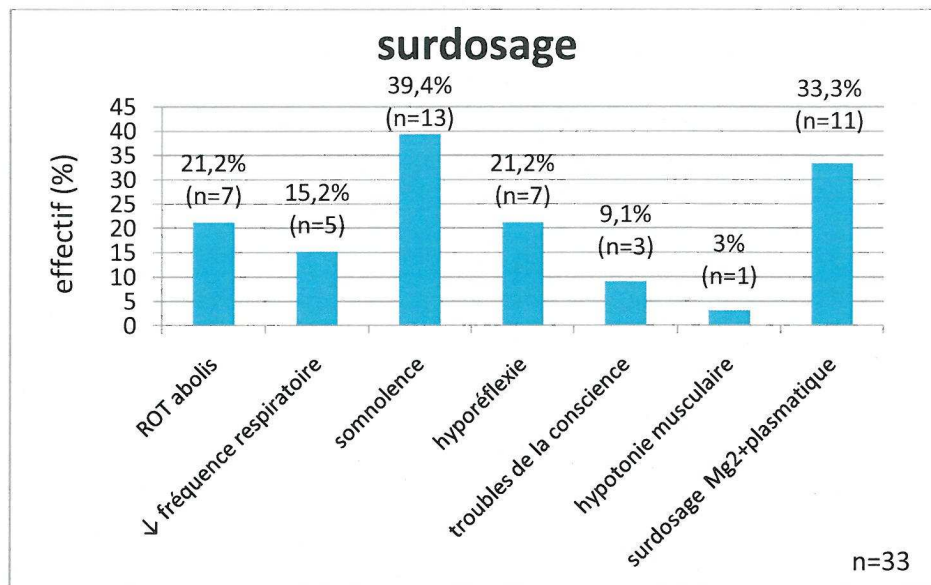
40% des patientes (soit n=42) ont présenté des effets secondaires pouvant être attribués au sulfate de magnésium.

Les hypotensions, flush, oligoaurie, troubles visuels et gênes respiratoires sont retrouvés à des taux équivalents.



- Surdosage :

31,4% (n=33) ont présenté un surdosage. 9 patientes ont présenté au minimum 2 signes associés.



Dans 23,8% des cas (n=25), le sulfate a dû être arrêté en raison de plusieurs signes cliniques de gravité associés:

- 10 pour somnolence
- 6 pour des ROT abolis et 6 pour une hyporéflexie ostéotendineuse

- 3 pour une baisse importante de la fréquence respiratoire
- 2 suite à des troubles de la conscience
- 1 pour une hypotonie musculaire
- 1 suite à une hyperkaliémie
- 2 suite à des hypotensions

Dans la majorité des cas, l'arrêt de la perfusion a permis une régression des signes, cependant, le recours au gluconate de calcium a été nécessaire dans 3 cas.

- Durée d'administration :

Le sulfate de magnésium a été administré en antépartum pour 69 patientes avec une durée allant d'un quart d'heure à 11 jours et demi (281h). La moyenne étant de 29 h avec une médiane à 12h.

2 patientes ont bénéficié du sulfate en per partum. La durée moyenne d'administration était de 8h.

Enfin, l'administration de sulfate en post partum concernait 91 femmes (dont 56 qui en avaient déjà en antépartum). La moyenne était de 36h. Le minimum était d'une heure et demi, le maximum, de 96h.

- surveillance échographique :

- Versant maternel :

Les dopplers utérins étaient résistants pour 47,6% des patientes. On notait un notch bilatéral dans 19% des cas seulement.

- Versant foetal :

Un retard de croissance était suspecté pour 45 fœtus (40,1%).

Le liquide amniotique était peu abondant ou en oligoamnios dans 20,6 % des cas.

Les dopplers ombilical et cérébral étaient respectivement pathologiques dans 28,6% et 16% des cas.

1.1.6- L'accouchement :

- Terme de l'accouchement :

Le terme moyen d'accouchement est de 32 SA \pm 3SA, la médiane est de 32 SA.

92,4% des patientes ont accouché prématurément : 18,1% avant 28 SA, 48,6% entre 28 et 32 SA et 6 jours et 25,7% entre 33 et 37 SA exclues.

Seules 7,6% des femmes ont accouché au-delà de 37 SA.

- Causes de l'arrêt de la grossesse :

La grossesse a été interrompue majoritairement pour cause maternelle. Les causes d'arrêt de la grossesse sont résumées dans le tableau suivant, chaque patiente ayant pu présenter plusieurs indications.

causes maternelles	% (n)
HRP	7,6 (8)
BEG	37,1 (39)
Eclampsie	0,95 (1)
CIVD	0,95 (1)
hellp syndrome	24,8 (26)
cytolyse hépatique	7,6 (8)
IRA	8,7 (9)
OAP	0,95 (1)
arrêt cardio-respiratoire	0 (0)
signes neurologiques	37,1 (39)
PA non contrôlées	16,2 (17)
Autres	8,6 (9)
causes foetales	% (n)
RCIU	7,1 (8)
stagnation croissance	7,1 (8)
ARCF	25,49 (26)
MFIU	4,5 (5)
ATCD MFIU	1,8 (2)
DC pathologique	6,2 (7)

- Mode d'accouchement :

11,4% des patientes ont accouché par voie basse (n=12). Parmi elles, nous comptons 6 interruptions médicales de grossesse pour sauvetage maternel, 3 mises en travail spontané et 5 déclenchements dont 2 ayant abouti à une césarienne. 10 de ces femmes ont bénéficié de l'analgésie péridurale.

88,6 % de notre population a donc accouché par césarienne (n=93), sous analgésie péridurale pour 12,9% (12), sous rachianesthésie pour 47,3% (44) et sous anesthésie générale pour 39,8% (37).

- Les complications :

9,52% des patientes ont présenté des complications : 6 ont eu une hémorragie de la délivrance (dont 2 ont nécessité une hystérectomie), 1 éclampsie au moment de la pose de l'analgésie, 1 œdème laryngé et 1 choc cardiogénique.

Nous n'avons pas observé au cours de notre étude, la survenue de curarisation prolongée chez les femmes ayant eu l'association de sulfate de magnésium et de curares (Norcuron® ou Célocurine®) lors d'anesthésie générale.

1.1.7- *Le post-partum*

- Transfert en réanimation :

13,3% des patientes ont nécessité un transfert en réanimation dans le post-partum :

2 pour des pressions artérielles non contrôlées sous trithérapie, 1 pour HDD, 2 pour hystérectomie, 2 pour hellep syndrome, 2 pour surveillance (l'une post-éclamptique, l'autre pour état de mal éclamptique), 1 pour CIVD, 1 pour OAP, 1 pour cardiomyopathie, 1 pour choc cardiogénique et 1 pour choc septique.

La durée moyenne de séjour en réanimation est de 3 jours, la médiane se situe à 2,6 jours (mini/maxi=une demi-journée à 9 jours)

- Le sulfate de magnésium en suites de couches :

Pour 8 femmes (7,6%), le sulfate a été arrêté peu de temps avant la césarienne et n'a pas nécessité sa reprise dans le post-partum.

La perfusion de MgSO₄ a été stoppée dans les heures suivant la césarienne pour 12 patientes (11,4%) et il a été poursuivi jusqu'au 1er jour du post-partum pour 29 patientes (27,6%) et jusqu'au 2ème jour pour 45 patientes (42,9%).

Pour 11 patientes (10,5%), le sulfate a été poursuivi au-delà de 2 jours.

La durée moyenne d'administration totale de cet inhibiteur calcique est de 52 h avec une déviation standard de 46h et une médiane de 45h. Le minimum étant d'1 heure, le maximum de 13 jours et demi.

- Évolution clinique et biologique des patientes :

70,2% des patientes ont eu une pression qui s'est normalisée durant le séjour, sachant que 60% d'entre elles sont sorties sous traitement anti-hypertenseur. Seules 9,6% des femmes présentaient encore des signes fonctionnels d'hypertension à type céphalées et troubles visuels.

La protéinurie se normalisait durant les suites de couches pour 17,3% de notre population. Les valeurs biologiques pour 84,3%.

70,5% des patientes sortaient entre le 5^{ème} et le 10^{ème} du post-partum, 21,9% entre le 10^{ème} et le 15^{ème} jour et 4,8% au-delà du 15^{ème}.

1.2- La population des nouveau-nés :

1.2.1- *La corticothérapie anténatale :*

83,5% des fœtus ont bénéficié de bétaméthasone, dont 79,07% d'une cure complète. Parmi les 16,5% n'en ayant pas eu, il s'agissait de fœtus soit n'étant pas dans les termes indiqués pour la corticothérapie, soit morts in utero.

1.2.2- *Poids des nouveau-nés :*

Parmi les nouveau-nés, 53,3% sont hypotrophes, dont 14,4% des hypotrophes sévères. 46,7% sont eutrophes et 17% n'ont pu être évalués par manque de données, du fait du petit terme de certains d'entre eux.

Le poids moyen est de 1464,1 grammes \pm 711,3 grammes. La médiane est de 1330 grammes.

En fonction du sexe, le poids moyen varie.

filles poids moyen=1387,	% (n=60)
hypotrophe sévère	20 (12)
hypotrophe modérée	26,6 (16)
eutrophe	36,6 (22)
non évalué	16,6 (10)
garçons poids moyen=1552,4g	% (n=52)
hypotrophe sévère	3,8 (2)
hypotrophe modérée	40,4 (21)
eutrophe	38,5 (20)
non évalué	17,3 (9)

1.2.3- *Etat du nouveau-né à la naissance : (n=97)*

- L'apgar :

Le score d'apgar moyen à 1 minute est de 6,39 avec une médiane à 8 ; il est de 9,05 à 5 minutes (médiane à 10) et de 9,32 à 10 minutes (médiane à 10).

39,21% des nouveau-nés ont un apgar < 7 à 1 minute, 6,86% à 5 minutes puis 2,94% à 10 minutes.

- Le pH au cordon :

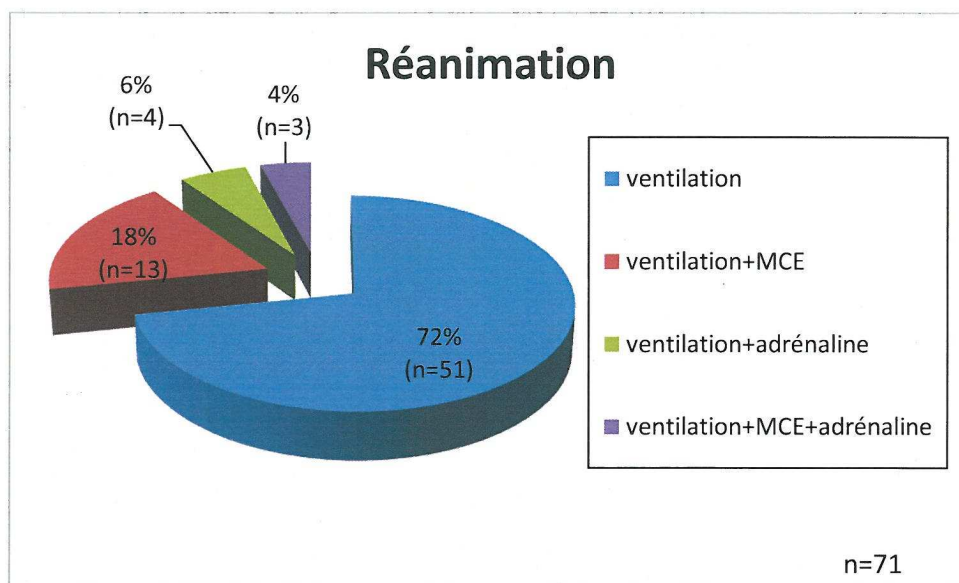
Le pH a été réalisé pour 92,8% des nouveau-nés (n=90). Le pH moyen est de 7,27 avec une déviation standard de 0,08 et une médiane à 7,28. 8,89% des nouveau-nés sont en acidose dont 1,1% en acidose métabolique sévère.

- Les lactates :

Ils ont été réalisés pour 51,5% des nouveau-nés (n=50). 64% ont eu des lactates inférieurs à 4 mmol/L et 36% des lactates compris entre 4 et 12 mmol/L. Aucun n'a eu de lactates supérieurs à 12 mmol/L.

- La réanimation :

69,61% des nouveau-nés (soit n=71) ont nécessité une réanimation.



La moitié des nouveau-nés ont uniquement eu besoin d'une ventilation. 19,5% ont nécessité une ventilation associée à un autre geste.

- Décès périnatal :

Nous comptons 7 morts fœtales in utero, 3 interruptions médicales de grossesse et 5 décès néonataux.

2- Analyse uni-variée des données :

Au sein de notre population, nous avons distingué 2 groupes : l'un ayant reçu du sulfate de magnésium en anté-partum, appelé groupe « MgSO₄ », l'autre ayant reçu du sulfate de magnésium uniquement en post-partum, qui est par conséquent appelé groupe « sans MgSO₄ » en anté-partum.

2.1- Population maternelle :

2.1.1- *Distribution de la gravité de la pré-éclampsie à l'entrée :*

	MgSO4 % (n)	sans MgSO4 % (n)	total % (n)	p
gravité de la pré-éclampsie (n=105)				
Sévère	71,01 (49)	61,11(22)	67,62 (71)	0,303
Modérée	28,99 (20)	38,89 (14)	32,38 (34)	
traitement anti-hypertenseur (n=105)				
Oui	71,01 (49)	72,22 (26)	71,43 (75)	0,897
Non	28,99 (20)	27,78 (10)	28,57 (30)	

Nous constatons que le taux de pré-éclampsie sévère, qui représente 67,6% de notre population, est un peu plus élevé dans le groupe MgSO4 mais de façon non significative. En revanche, dans les deux groupes, nous retrouvons une proportion équivalente de femmes traitées par un anti-hypertenseur.

2.1.2- *Le séjour : sulfate ou pas sulfate ?*

- Signes cliniques :

	MgSO4 % (n)	sans MgSO4 % (n)	total % (n)	p
PA				
PAS (moyenne ± DS) n=67	1477±21,08	153,62±22,69	149,67±21,68	0,124
PAD (moyenne ± DS) n=32	89,52±16,12	94,43±15,66	91,11±16,06	0,221
céphalées (n=100)				
oui	10,45 (7)	21,21 (7)	14 (14)	0,145
non	89,55 (60)	78,79 (26)	86 (86)	
phosphènes (n=87)				
oui	14,52 (9)	4 (1)	11,49 (10)	0,164
non	85,48 (53)	96 (24)	88,51 (77)	
acouphènes (n=93)				
oui	4,55 (3)	0 (0)	3,23 (3)	0,26
non	95,45 (63)	100 (27)	96,77 (90)	
oligurie (n=93)				
oui	9,38 (6)	0 (0)	6,45 (6)	0,088
non	90,63 (58)	100 (29)	93,55 (87)	

Nous n'observons pas de différence significative en ce qui concerne les signes cliniques durant le séjour d'hospitalisation dans les deux groupes. Néanmoins, les PA systoliques et diastoliques sont en moyenne plus basses, et les signes neurologiques majoritairement présents dans le groupe traité par sulfate.

- Le sulfate de magnésium : bénéfique ou risque ?

- Sulfate de magnésium et effets secondaires :

	EII (n=42)	pas EII (n=63)	total %, n	p
pas de bolus				
entretien 1g/h	42,86 (3)	57,14 (4)	6,67 (7)	0,873
entretien 1-2g/h	0 (0)	100 (2)	1,90 (2)	0,358
charge 1-3g				
entretien 1g/h	66,67 (2)	33,33 (1)	2,86 (3)	0,351
entretien 1-2g/h	0 (0)	100 (1)	0,95 (1)	0,6
charge 4g				
entretien 1g/h	41,67 (30)	58,33 (42)	68,57 (72)	0,607
entretien 1-2g/h	27,78 (5)	72,22 (13)	17,14 (18)	0,245
entretien 3g/h	100 (2)	0 (0)	1,90 (2)	0,158

Il n'existe pas de différence significative entre la dose de charge et d'entretien administrées et la survenue d'effets secondaires. Nous pouvons néanmoins noter une fréquence plus élevée (71,43%) d'effets secondaires chez les femmes ayant reçu 4 g puis 1 g/h de sulfate de magnésium.

- Sulfate de magnésium et surdosage :

	surdosage (n=33)	pas surdosage (n=72)	total %, n	p
pas de bolus				
entretien 1g/h	42,86 (3)	57,14 (4)	6,67 (7)	0,5
entretien 1-2g/h	0 (0)	100 (2)	1,90 (2)	0,468
charge 1-3g				
entretien 1g/h	33,33 (1)	66,67 (2)	2,86 (3)	0,682
entretien 1-2g/h	0 (0)	100 (1)	0,95 (1)	0,686
charge 4g				
entretien 1g/h	31,94 (23)	68,06 (49)	68,57 (72)	0,866
entretien 1-2g/h	22,22 (4)	77,78 (14)	17,14 (18)	0,355
entretien 3g/h	100 (2)	0 (0)	1,90 (2)	0,097

Il n'existe pas de différence significative entre les doses de traitement administré et le surdosage. Toutefois, l'incidence de surdosage est là aussi plus importante chez les femmes ayant reçu 4 g puis 1 g/h de sulfate de magnésium.

- Sulfate de magnésium et arrêt de la perfusion :

	arrêt MgSO4 (n=25)	pas arrêt MgSO4 (n=80)	total %, n	p
pas de bolus				
entretien 1g/h	57,14 (4)	42,86 (3)	6,67 (7)	0,032
entretien 1-2g/h	0 (0)	100 (2)	1,90 (2)	0,579
charge 1-3g				
entretien 1g/h	33,33 (1)	66,67 (2)	2,86 (3)	0,562
entretien 1-2g/h	0 (0)	100 (1)	0,95 (1)	0,762
charge 4g				
entretien 1g/h	20,83 (15)	79,17 (57)	68,57 (72)	0,29
entretien 1-2g/h	16,67 (3)	83,33 (15)	17,14 (18)	0,434
entretien 3g/h	100 (2)	0 (0)	1,90 (2)	0,055

Nous remarquons qu'il existe une différence significative entre les doses de traitement administré et l'arrêt de la perfusion de MgSO4. En effet, parmi les femmes ayant eu une dose d'entretien de 1 g/h sans bolus préalable, 16% des perfusions ont du être arrêtées. Il en est de même pour les perfusions de charge de 4 g suivies de 3 g/h où le traitement a été suspendu dans 8% des cas.

- Sulfate de magnésium et recours au gluconate de calcium :

	antidote (n=3)	pas d'antidote (n=102)	total %, n	p
pas de bolus				
entretien 1g/h	0 (0)	100 (7)	6,67 (7)	0,639
entretien 1-2g/h	0 (0)	100 (2)	1,90 (2)	0,943
charge 1-3g				
entretien 1g/h	0 (0)	100 (3)	2,86 (3)	0,916
entretien 1-2g/h	0 (0)	100 (1)	0,95 (1)	0,971
charge 4g				
entretien 1g/h	2,78 (2)	97,22 (70)	68,57 (72)	0,943
entretien 1-2g/h	5,56 (1)	94,44 (17)	17,14 (18)	0,45
entretien 3g/h	0 (0)	100 (2)	1,90 (2)	0,943

Il n'y a pas de significativité établie entre les posologies de MgSO4 et la nécessité d'administration de gluconate de calcium. Cependant, nous notons une affluence plus forte de recours à l'antidote pour des doses de charge de 4 g suivies de doses d'entretien allant de 1 à 2 g/h.

- Relation entre hypermagnésémie plasmatique et surdosage en MgSO₄

Taux de Mg ²⁺ plasmatique	pas de dosage % (n)	<2 mmol/L % (n)	2-4 mmol/L % (n)	>4 mmol/L % (n)	total % (n)	p
surdosage (n=105)						
Oui	25,88 (22)	0 (0)	100 (11)	0 (0)	31,43 (33)	0,001
Non	74,12 (63)	100 (9)	0 (0)	0 (0)	68,57 (72)	
arrêt (n=105)						
oui	21,18 (18)	22,22 (2)	45,45 (5)	0 (0)	23,80 (25)	0,319
Non	78,82 (67)	77,78 (7)	54,55 (6)	0 (0)	76,20 (80)	
gluconate de calcium (n=105)						
Oui	0 (0)	11,11 (1)	18,18 (2)	0 (0)	2,86 (3)	0,003
Non	100 (85)	88,89 (8)	81,82 (9)	0 (0)	97,14 (102)	

Au cours de l'étude des dossiers, nous avons relevé que beaucoup de dosages de magnésémie plasmatiques avaient été effectués lors de l'apparition d'effets secondaires au traitement (ex : troubles de la vision) et son résultat pouvait parfois contribuer à l'arrêt de sulfate de magnésium.

Aussi, nous avons voulu observer s'il existait un lien entre le taux de magnésium plasmatique et le surdosage. Près d'un tiers des patientes présentant des signes cliniques de surdosage ont bénéficié d'un dosage de la magnésémie. Il ressort de cette série qu'il existe une différence significative entre les signes cliniques de surdosage observés et le surdosage biologique en magnésium. En effet, 100% des femmes ayant une magnésémie comprise entre 2 et 4 mmol/L ont présenté un surdosage clinique.

Le taux d'arrêt de la perfusion de MgSO₄ est également plus élevé pour des taux identiques de magnésium plasmatique mais sans qu'il existe de différence significative.

Concernant le recours au gluconate de calcium, il est établi, comme pour le surdosage, une prédominance significative lorsque la magnésémie est de 2 à 4 mmol/L.

- Sulfate de magnésium et interaction

Avec la nicardipine :

Parmi l'ensemble de notre population ayant reçu du MgSO₄, 40% ont présenté des effets secondaires mineurs, 31,4% un surdosage, 23,8% un arrêt et 2,9% du gluconate.

Nous nous sommes intéressés aux possibles interactions lors de l'association de sulfate de magnésium et de Loxen®. Nous notons que malgré une petite population (n=5), il existe une proportion d'effets secondaires plus importante lors de l'administration conjointe de ces deux molécules (60% versus 39%).

Le taux de surdosage est également significativement plus élevé chez ces femmes en comparaison de celles ayant reçu du MgSO4 avec un autre anti-hypertenseur.

Le taux d'arrêt de la perfusion de MgSO4 et d'utilisation du gluconate de calcium est moindre dans notre petite population.

	MgSO4+Loxen®	Mgso4+autre	total	p
	% (n)	% (n)	% (n)	
effets secondaires (n=105)				
Oui	60 (3)	39 (39)	40 (42)	0,001
Non	40 (2)	61 (61)	60 (63)	
surdosage (n=105)				
Oui	40 (2)	31 (31)	31,42 (33)	0,001
Non	60 (3)	69 (69)	68,57 (72)	
arrêt (n=105)				
oui	20 (1)	24 (24)	23,81 (25)	0,838
Non	80 (4)	76 (76)	76,19 (80)	
gluconate de calcium (n=105)				
Oui	0 (0)	3 (3)	2,86 (3)	0,912
Non	100 (5)	97 (97)	97,14 (102)	

Avec les curares :

Lors des anesthésies générales ayant eu lieu chez 35,24% de nos patientes, aucun effet délétère du MgSO4 avec le Norcuron® ou la Célocurine® n'a été relevé.

2.1.3- Cinétique des paramètres maternels de l'entrée à la sortie dans le groupe « sulfate » :

- Sulfate de magnésium et HTA (Annexe XI) :

Nous remarquons que chez les femmes traitées par du sulfate de magnésium, il existe une baisse significative de la pression artérielle, tant systolique que diastolique, à chaque étape de leur hospitalisation (hormis la PAD entre l'accouchement et le 2^{ème} jour du post-partum, qui bien qu'étant plus basse n'est pas significative).

- Sulfate de magnésium et valeurs biologiques (Annexe XI) :

Nous constatons qu'il n'existe aucune différence significative entre les variations des valeurs biologiques et les différentes étapes de l'hospitalisation de nos patientes, sauf pour les taux moyens d'hémoglobine dont la différence est significativement plus basse entre l'entrée et l'administration de MgSO4/entre l'accouchement et le 2^{ème} jour du

post-partum. Nous observons également une baisse significative de la protéinurie en fin de séjour.

2.1.4- L'arrêt de la grossesse :

- Pathologies à l'origine de l'arrêt de la grossesse :

	MgSO4 % (n)	sans MgSO4 % (n)	total % (n)	P
hématome rétro placentaire (n=105)				
oui	2,89 (2)	16,67 (6)	7,61 (8)	0,0001
non	97,11 (67)	83,33 (30)	92,39 (97)	
barre épigastrique (n=105)				
oui	34,78 (24)	41,67 (15)	37,14 (39)	0,0001
non	65,22 (45)	58,33 (21)	62,86 (66)	
hellp syndrome (n=105)				
oui	30,43 (21)	13,89 (5)	24,76 (26)	0,0001
non	69,57 (48)	86,11 (31)	75,24 (79)	
signes neurologiques (n=105)				
oui	42,03 (29)	27,78 (10)	37,14 (39)	0,0001
non	57,97 (40)	72,22 (26)	62,86 (66)	
PA non contrôlée (n=105)				
oui	15,94 (11)	16,67 (6)	16,19 (17)	0,0001
non	84,06 (58)	83,33 (30)	83,81 (88)	

Les complications à type de hellp syndrome et les signes neurologiques sont 1,5 à 2 fois plus présentes dans le groupe sulfate.

Cependant, en ce qui concerne l'hématome rétro-placentaire, la barre épigastrique ainsi que les pressions artérielles mal contrôlées sous bi voire trithérapie, nous relevons que celles-ci sont significativement plus basses dans le groupe sulfate.

A noter qu'une éclampsie et un OAP sont survenus chez deux femmes sous MgSO4.

	MgSO4 % (n)	pas de MgSO4 % (n)	total % (n)	p
motif maternel				
oui	56,52 (39)	55,56 (20)	56,19 (59)	0,925
non	43,48 (30)	44,44 (16)	43,81 (46)	
motif foetal				
oui	31,88 (22)	41,67 (15)	35,24 (37)	0,419
non	68,12 (47)	58,33 (21)	64,76 (68)	
anomalies du RCF				
oui	20,29 (14)	33,33 (12)	24,76 (26)	0,142
non	79,71 (55)	66,67 (24)	75,24 (79)	

Nous observons que malgré les complications maternelles vues précédemment, le motif maternel aboutissant à l'arrêt de la grossesse dans 56,1% des cas est équivalent dans les deux groupes.

Le motif foetal regroupant la stagnation de la croissance, les dopplers cérébraux, MFIU et ARCF, est moins fréquent que le motif maternel puisqu'il représente 35,2% des décisions d'arrêt de la grossesse. Sans qu'il existe de différence significative, l'hypoxie foetale semble être plus importante dans le groupe non traité par sulfate de magnésium en antépartum, de même que les anomalies du RCF sont plus fréquentes.

- L'accouchement :

	MgSO4 % (n)	pas de MgSO4 % (n)	total % (n)	p
accouchement (n=105)				
Césarienne	88,41 (61)	88,89 (32)	88,57 (93)	0,941
voie basse	11,59 (8)	11,11 (4)	11,43 (12)	
anesthésie (n=105)				
Aucune	1,45 (1)	2,78(1)	1,91 (2)	0,465
analgésie péridurale	21,74 (15)	19,45 (7)	20,95 (22)	
rachianesthésie	46,38 (32)	33,33 (12)	41,90 (44)	
anesthésie générale	30,43 (21)	44,44 (16)	35,24 (37)	

Dans les deux groupes, nous n'observons pas de différence significative à propos de la voie d'accouchement : dans notre population, la césarienne représente 88,6% des cas sans répartition distincte dans un groupe plus que l'autre.

Pour le type d'anesthésie utilisé, nous notons des taux plus importants, mais non significatifs, d'analgésie péridurale et de rachi-anesthésie dans le groupe sulfate.

- Complications immédiates:

	MgSO4 % (n)	sans MgSO4 % (n)	total % (n)	p
Hémorragie de la délivrance				
oui	4,35 (3)	11,11 (4)	6,67 (7)	0,187
Non	95,65 (66)	88,89 (32)	93,33 (98)	
Thrombopénie				
oui	11,59 (8)	8,33 (3)	10,48 (11)	0,605
Non	88,41 (61)	91,67 (33)	89,52 (94)	
transfert en réa				
Oui	11,59 (8)	19,44 (7)	14,29 (15)	0,275
Non	88,41 (61)	80,56 (29)	85,71 (90)	

Concernant les hémorragies de la délivrance et les thrombopénies, nous remarquons que le sulfate de magnésium n'influe pas sur la survenue de ces évènements. Il n'est pas non plus mis en évidence un taux de transfert plus important dans le groupe sulfate.

2.2- Population des nouveau-nés :

2.2.1- Profil de la population néonatale :

	MgSO4 % (n)	sans MgSO4 % (n)	total % (n)	p
corticothérapie (n=103)				
oui	91,18 (62)	68,57 (24)	83,50 (86)	0,003
non	8,82 (6)	31,43 (11)	16,50 (17)	
poids nouveau-nés à la naissance (n=93)				
poids moyen	1580,01	1770,85	1464,08	0,18
± DS	± 588,55	± 755,46	± 711,29	
hypotrophes sévères (n=90)				
oui	16,36 (9)	11,43 (4)	14,44 (13)	0,516
non	83,64 (46)	88,57 (31)	85,56 (77)	
hypotrophes modérés (n=90)				
oui	38,18 (21)	40 (14)	38,89 (35)	0,863
non	61,82 (34)	60 (21)	61,11 (55)	
eutrophes (n=90)				
oui	45,45 (25)	48,57 (17)	46,67 (42)	0,773
non	54,55 (30)	51,43 (18)	53,33 (48)	

Nous avons voulu évaluer l'influence que pouvait avoir le sulfate de magnésium, administré chez nos 69 patientes en anté-partum, sur leurs nouveau-nés.

Nous avons pu observer qu'en terme de gain gestationnel, avant 48h celui-ci est de l'ordre de 21,74%, entre 2 et 3 jours de 17,39% et au-delà de 3 jours de 60,87%.

Nous notons que le taux de corticothérapie est significativement plus élevé dans le groupe sulfate.

Enfin, il n'existe pas de différence significative entre les poids des nouveau-nés du groupe sulfate et du groupe non sulfate. Nous pouvons relever que tout groupe confondu, les filles représentent significativement près de 86% des hypotrophes sévères ($p=0,001$).

2.2.2- Etat néonatal à la naissance :

	MgSO4 % (n)	sans MgSO4 % (n)	total % (n)	p
Apgar < 7 à 5 minutes (n=102)				
oui	7,46 (5)	5,71 (2)	6,86 (7)	0,74
non	92,54 (62)	94,29 (33)	93,14 (95)	
pH < 7,15 (n=90)				
oui	5,08 (3)	16,13 (5)	8,89 (8)	0,08
non	94,92 (56)	83,87 (26)	91,11 (82)	
lactates entre 4 et 12 mmol/L (n=50)				
oui	39,47 (15)	25 (3)	36 (18)	0,362
non	60,53 (23)	75 (9)	64 (32)	
réanimation (n=102)				
oui	71,64 (48)	65,71 (23)	69,61 (71)	0,537
non	28,36 (19)	34,29 (12)	30,39 (31)	
vivant (n=112)				
oui	90,54 (67)	92,11 (35)	91,07 (102)	0,783
non	9,46 (7)	7,89 (3)	8,93 (10)	

Nous avons voulu savoir si le sulfate de magnésium administré in utero aux fœtus pouvait avoir un retentissement positif ou négatif sur l'état néonatal de ces enfants.

Cette série nous montre que l'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes, les taux de réanimation et de nouveau-nés vivants sont approximativement les mêmes dans les deux groupes. Seuls le pH < 7,15 et les lactates diffèrent mais de façon non significative.

DISCUSSION

1- CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION :

1.1- L'âge comme facteur de risque

Dans notre étude, nous constatons que seules 12,38% des patientes ont un âge supérieur à 35 ans. Or, selon Siedman, un âge maternel élevé multiplie par 2 à 4 le risque de développer une pré-éclampsie du fait de la dégradation du système vasculaire favorisant l'apparition d'HTAC et/ou de diabète. Nous aurions donc pu nous attendre à avoir une grande proportion de femmes dans cette classe. Cependant, nous notons que parmi elles, les antécédents tant médicaux qu'obstétricaux sont beaucoup plus marqués.

Des études récentes concernant l'âge maternel ont également montré qu'un âge inférieur à 20 ans ne constituait plus un facteur de risque. Notre étude va en ce sens puisque la proportion retrouvée est de 0,95%.

Ainsi, nous avons observé que l'âge moyen de notre population ayant présenté une pré-éclampsie sévère est de 28,22 ans avec une déviation standard de 5,41 ans.

1.2- Parité et survenue de pré-éclampsie

La PE complique 1 à 2% des grossesses chez la primipare et 0,5 à 1% chez la multipare, d'après Edouard. De ce fait beaucoup d'auteurs s'accordent à dire que la PE est une maladie de la première grossesse, l'incidence étant très faible chez la multipare n'ayant pas changé de partenaire. C'est pour cela que nous retrouvons une population constituée de 74,3% de primipares versus 25,7% de multipares. Selon Landau, ceci implique toutefois que plutôt qu'une maladie de la primiparité, il s'agit d'une maladie de la primipaternité. Dans notre étude, une différence significative est établie entre primiparité et primipaternité avec $p=0,001$.

Cependant, concernant les multipares, il a récemment été suggéré que c'est l'intervalle de temps survenant entre les grossesses chez les femmes multipares plutôt qu'un changement de conjoint qui augmenterait le risque de PE. En se penchant davantage sur cette remarque, nous observons que parmi nos multipares (dont 63% seulement n'ont pas changé de partenaire), 81,5% ont une grossesse espacée de plus de 2 ans avec la précédente.

1.3- Lien entre les antécédents et la pré-éclampsie

Les prédispositions génétiques constituent également un facteur pouvant favoriser la survenue de PE : selon Edouard, les antécédents personnels multiplient par

7 le risque de PE, les antécédents familiaux par 3. Dans notre travail, parmi les patientes pré-éclamptiques, nous avons relevé 52,5% d'antécédents médicaux et obstétricaux (principalement HTAC, IU à répétition, PE et RCIU) et 37,1% d'antécédents familiaux dont 61,5% une hypertension artérielle retrouvée chez une parenté du premier degré.

1.4- Le tabac : un facteur protecteur

Nous nous apercevons que parmi les femmes ayant présenté une pré-éclampsie sévère, seules 25,8% sont fumeuses. Bien que tabac et grossesse soient généralement associés à un plus grand nombre de ruptures prématurées des membranes, de placenta prævia ou d'hypotrophies ; dans le cadre de la PE, il constituerait un facteur protecteur. C'est certainement pour cela que nous retrouvons une proportion de fumeuses bien moindre que celle de la population générale féminine qui comporte près de 30% de fumeuses.

Ainsi, d'après les renseignements socio-démographiques étudiés, nous notons que le profil de notre population se rapproche grandement de celui de la littérature. Ce qui nous permet de nous appuyer sur nos données afin de dresser un état des lieux de l'utilisation du MgSO₄ afin de juger des bénéfices et des risques que cette molécule peut apporter tant sur le versant maternel que fœtal et néonatal.

Ceci nous permettra d'apporter quelques éléments de réponses aux différences de comportement face à l'usage du MgSO₄ entre les Américains et les Français. Toutefois, nous sommes conscients que nos chiffres ne sont pas extrapolables à grande échelle du fait d'un faible effectif. Certains résultats nécessitent néanmoins d'être soulignés et mis en valeur.

2- LE SULFATE DE MAGNESIUM, UNE MOLECULE A RISQUE ?

Dans le but d'étudier les effets bénéfiques ou néfastes que peut avoir le MgSO₄ sur les femmes pré-éclamptiques sévères et leurs nouveau-nés, nous avons dans un premier temps étudié l'ensemble de notre population. La comparaison avec une population témoin « placebo » aurait été intéressante, cependant il aurait fallu pour cela remonter au début des années 90 où le MgSO₄ n'était que très rarement utilisé. L'évolution des techniques médicales et la prise en charge de ces femmes auraient alors constitué un plus grand biais que si notre population avait été scindée en 2 groupes :

l'un constitué de 69 femmes ayant reçu du sulfate en antépartum (groupe « MgSO₄ »), l'autre constitué de 36 femmes ayant nécessité du sulfate en post-partum, appelé groupe « sans MgSO₄ » en antépartum. Le groupe sans MgSO₄, qui certes est atteint de la même pathologie, a bénéficié du MgSO₄ à un temps T différent.

Les différentes comparaisons ont donc été effectuées à partir de ces deux groupes.

2.1- Le sulfate de magnésium engendre t-il plus d'effets secondaires ?

Le Magpie Trial, essai randomisé placebo contrôlé, réalisé dans 33 pays entre 1998 et 2001, a comparé les effets du MgSO₄ versus placebo sur 10110 femmes enceintes ou ayant accouché dans un délai de moins de 24h et présentant une PE.

Dans cet essai, 24% des femmes se sont plaintes des effets secondaires versus 5% dans le groupe placebo, différence hautement significative. Dans notre enquête, 40% des patientes ont présenté des effets secondaires, soit 1,5 fois plus. Nous pouvons peut-être expliquer cette différence par le fait que plusieurs paramètres varient entre ces 2 études :

- dans l'essai Magpie, la population est constituée à la fois de PE modérées et sévères ; la notre uniquement de PE sévères.

- les doses de MgSO₄ et la durée d'administration sont très différentes : dans l'essai Magpie, les voies IV ou IM sont utilisées (pour le sulfate en IV, il s'agit de 4g sur 10-15 minutes suivi de 1g/h pendant 24h). Au CHU de Rouen, le sulfate est uniquement administré en IV. Nous retrouvons dans la majorité des cas une administration de 4g sur 20-30 minutes suivi de 1 à 3 g/h avec une durée moyenne de traitement de 29h en anté-partum et de 36h en post-partum.

- enfin, par effets secondaires, nous avons pris en compte les effets mineurs à type de nausées, céphalées, hypotension, flush... tandis que dans l'essai Magpie, la disparition des ROT, la diminution de la fréquence respiratoire faisaient partie des critères compris dans les effets secondaires ; critères que nous avons associés dans notre série à un surdosage.

D'autre part, parmi les effets secondaires les plus récurrents, nous retrouvons que 19,1% des femmes ont présenté une hypotension. Devant ce résultat, nous pouvons nous demander si la mise en DLG des femmes recevant le MgSO₄ permettrait de diminuer la fréquence de cet effet indésirable.

2.2- Existe-t-il plus de surdosage du au sulfate de magnésium ?

Du fait des remarques précédentes, nous ne disposons pas de comparaison avec la littérature.

Dans notre population, nous avons observé qu'un surdosage est survenu chez 31,4% des patientes. Nous constatons que deux signes de surdosage se distinguent à plus forte proportion :- la diminution, voire l'abolition des ROT (42,2%)

- la somnolence (39,3%)

Dans 23,8% des cas, l'arrêt de la perfusion a permis une régression totale des signes.

Le recours au gluconate de calcium n'a été nécessaire que dans 2,8% des cas. A noter que dans un cas le gluconate de calcium a été utilisé non pas à cause d'un surdosage mais en prévention, du fait d'une décompensation cardiaque et d'une hyperkaliémie qui conduisait la patiente à une insuffisance rénale et donc à un risque de surdosage accru.

Dans cette optique, la Conférence d'Experts de 2009 renouvelle ses recommandations concernant la surveillance étroite de la fréquence respiratoire, de la conscience, diurèse et des ROT des femmes sous MgSO₄.

Comme l'avancent Winer et Tsasaris, les effets secondaires majeurs comme la dépression respiratoire sont rares. Aucun arrêt cardio-respiratoire ni mort maternelle ne sont survenus à cause du MgSO₄. Ainsi, une surveillance clinique simple mais rigoureuse suffit à détecter un surdosage avant que celui-ci n'entraîne un effet délétère sur la femme et son enfant.

2.3- La morbidité materno-fœtale est-elle altérée par le sulfate de magnésium ?

- *une influence sur le séjour ?*

Les femmes ayant reçu du MgSO₄ ont de façon non significative des signes neurologiques à type de phosphènes et d'acouphènes dont les proportions sont plus élevées que celles n'ayant pas eu de MgSO₄. Ceci met en évidence la bonne application du MgSO₄ dans les indications requises et non lors de PE sévères sans signes neurologiques. Il existe une tendance à la baisse des pressions artérielles systoliques et diastoliques dans ce même groupe, probablement due à une diminution de la pression de perfusion cérébrale, expliquant ainsi des céphalées moins fréquentes.

- *une influence sur l'arrêt de la grossesse ?*

Le taux d'arrêt de grossesse pour cause maternelle est équivalent, que la femme ait reçu ou non du MgSO₄. Lorsque les complications sont prises à part, nous notons

que les femmes sous MgSO₄ en anté-partum présentent 1,5 à 2 fois plus de hellp syndrome et de signes neurologiques que dans le groupe sans MgSO₄. Au contraire, les HRP et BEG sont retrouvés avec beaucoup moins de prévalence dans le groupe MgSO₄, respectivement 2,9% versus 16,7% pour l'HRP et 34,8% versus 41,7% pour la BEG. Ces données résultent sans doute du biais entre nos deux groupes, car les femmes du groupe sans MgSO₄ sont le plus souvent venues consulter à un stade où les signes cliniques qu'elles présentaient ne permettaient pas de temporiser la grossesse davantage.

En ce qui concerne, le motif fœtal, celui-ci est moins fréquemment la cause d'arrêt de la grossesse dans le groupe traité par MgSO₄ (31,9% versus 41,7%). L'hypoxie fœtale semble être en effet moins importante dans le groupe MgSO₄ avec notamment des anomalies de rythme cardiaque fœtal moins fréquentes.

- une influence sur l'accouchement et ses complications ?

Nous retrouvons au sein de notre population autant d'accouchement par césarienne dans les deux groupes (88,6%). La présence de MgSO₄ n'a donc pas influencé le mode d'accouchement.

Toutefois, au niveau du type d'anesthésie, nous constatons des taux plus importants d'APD et de RA dans le groupe sulfate et plus d'AG dans l'autre groupe. La différence, bien que non significative, s'explique par la même raison que précédemment, à savoir, que les femmes du groupe sans MgSO₄ ont bien souvent consultés avec des signes de gravité laissant peu de temps à la mise en place de MgSO₄ et la césarienne étant généralement faite en urgence, l'AG a permis de gagner en rapidité et efficacité des soins.

Dans cette même continuité, nous nous sommes intéressés aux complications immédiates qu'ont pu présenter les femmes accouchées car d'après Kynczl-Leisure, le sulfate de magnésium peut avoir pour effet d'augmenter le temps de saignement par altération de l'agrégation plaquettaire. Nous nous attendions donc à ce que les hémorragies de la délivrance soient plus fréquemment observées dans le groupe sulfate. Or ce n'est pas le cas, puisque 4,35% d'entre elles ont eu une HDD versus 11,1% dans le groupe sans sulfate. Par ailleurs, les chiffres biologiques vont dans ce sens car il n'existe pas de baisse significative de l'hémoglobine entre l'instauration du MgSO₄ et l'accouchement. L'essai Magpie ne met guère en avant plus d'HDD sous sulfate puisque la proportion de femmes ayant eu une hémorragie supérieure à 500 ml de sang est de 17% versus 18% dans le groupe placebo. Il est regrettable dans notre étude de ne

pas avoir relevé les taux de transfusion dans chacun des deux groupes, cela aurait pu peut-être donner un autre reflet des HDD ou des anémies sévères survenues.

Au sujet des thrombopénies, nous observons seulement une tendance dans le groupe sulfate. Cela pourrait être associé à un taux également plus élevé de hellep syndrome. Le MgSO₄ ne pourrait à lui seul être responsable de la baisse des plaquettes : en comparant les taux plaquettaires chez les femmes sous sulfate à différents moments clés de leur séjour, nous remarquons qu'il n'existe pas de baisse significative des plaquettes.

Enfin, certaines complications peuvent être reflétées par un taux important de surveillance rapprochée en réanimation, dans la population globale, 14,2% des femmes ont été transférées sans qu'il ne soit mis en évidence une proportion plus importante dans un groupe plus qu'un autre.

2.4- Le MgSO₄ provoque-t-il plus de morbidité fœtale et néonatale ?

Le sulfate de magnésium administré en ante-partum agit non seulement sur la mère mais aussi sur le fœtus et le nouveau-né. Selon Girard, les risques périnataux liés au MgSO₄ contribuent également à la réticence de beaucoup de praticiens à utiliser ce traitement. C'est pourquoi afin d'avoir un point de vue global sur les effets du MgSO₄, il nous a semblé essentiel de nous pencher sur le devenir de ces enfants exposés in utero au MgSO₄.

Sur le versant fœtal, les résultats sont éloquentes puisque au sein des fœtus dont la mère a reçu du sulfate, l'attitude conservatrice a permis un prolongement de la grossesse de plus de 72h pour 60,9% des fœtus.

Ce bénéfice n'est pas unique car ces fœtus ont bénéficié de façon significative d'une corticothérapie dans 91,2% des cas contre 68,6% dans le groupe sans MgSO₄.

Aussi, nous pouvons nous demander si l'attitude conservatrice ne permettrait pas de diminuer la morbidité néonatale liée à la prématurité sans prendre de risque maternel.

Les auteurs tels que Sibai, Winer et Tsasaris pensent que la temporisation de la grossesse est fonction du terme : avant 34 SA, la prolongation de la grossesse prime, en revanche au-delà de 34 SA, la césarienne est de rigueur.

Au niveau néonatal, d'après Rasch, l'hypermagnésémie peut entraîner chez le nouveau-né une dépression neuromusculaire avec hyporéflexie, asthénie et au maximum une détresse respiratoire. Dans les essais, ces effets n'ont pas été observés lors de traitement maternel par MgSO₄. Dans notre population, lors de l'examen clinique pratiqué par le pédiatre ou la sage-femme à la naissance, nous n'avons pas relevé de

dépressions neuromusculaires majeures, simplement des hypotonies axiales initiales, attribuées le plus souvent à une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine et à la prématurité plutôt qu'à une hypermagnésémie induite in utero.

Nous avons jugé utile d'étudier l'état des nouveau-nés à la naissance. En effet, étant donné que sur le plan fœtal, le MgSO₄ favorise les effets hémodynamiques en augmentant la pression de perfusion utéro-placentaire, nous avons pensé que les fœtus exposés in utero au MgSO₄ auraient une meilleure adaptation à la vie extra-utérine. Malheureusement, notre étude ne met pas en avant cette hypothèse. L'état néonatal est similaire dans les deux groupes.

Parmi les nouveau-nés « MgSO₄ », aucun effet délétère du sulfate n'a été observé, en particulier une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, reflétée par un apgar < 7 à 5 minutes, une acidose, un nombre de réanimation ou une mortalité plus importante. Les résultats alarmants qu'avaient publiés en 1997 Mittendorf et al, concluant à une augmentation de la mortalité des enfants nés prématurément de mères ayant reçu du MgSO₄ n'est plus d'actualité. Grether, en 1998, ne décrivait pas d'augmentation de la mortalité périnatale.

Depuis les premiers essais publiés en 1997 sur les effets favorables que pouvaient avoir le MgSO₄ en diminuant les lésions cérébrales des prématurés (diminution des leucomalacies péri ventriculaires, hémorragies inter ventriculaires), cette molécule pourrait prendre de plus en plus d'importance grâce aux méta-analyses récentes qui arrivent dernièrement à conclure à une baisse importante des infirmités motrices d'origine cérébrale chez les prématurés et surtout chez les prématurissimes (traitement de 28 femmes pour éviter une paralysie cérébrale).

C'est dire l'incroyable avancée que pourrait avoir le MgSO₄ comme impact sur les ex-prématurés en terme de santé publique.

3- MGSO₄ : ALLIER SECURITE ET EFFICACITE

L'innocuité du MgSO₄ peut être jugée sur deux variables : l'une étant les risques, vus ci-dessus, que le sulfate de magnésium peut avoir tant sur la mère que sur l'enfant en augmentant leur morbi-mortalité, l'autre étant les doses administrées. Risques et doses de MgSO₄ étant étroitement liés.

En effet, la « juste » dose thérapeutique doit permettre à la fois une augmentation de son efficacité et une réduction des risques (effets secondaires, surdosage...)

Or, il semblerait que l'utilisation du MgSO₄ aussi bien en Europe qu'en France soit très hétérogène, même d'un établissement à un autre.

3.1- La sécurité autour des doses administrées

Comme le met en avant Rozenberg, le schéma de prescription des recommandations ne retrouve pas de consensus clair dans les essais randomisés sur le moment optimal pour débiter le MgSO₄, la durée de traitement, la voie d'administration et les doses de charge et d'entretien.

D'après Pottechen, les posologies proposées sont très variables. Cependant les protocoles les plus employés sont ceux de Pritchard et de Sibai.

Pritchard propose une dose de charge de 4g suivie d'une injection en IM de 5g toutes les 4h pendant 24h.

Sibai : une dose de charge de 4g suivie d'une injection continue de 1g/h.

Lors de notre étude, nous avons relevé les doses de charge et d'entretien de MgSO₄ administrées à l'ensemble de notre population et comparé ces doses à la survenue d'effets secondaires, de surdosages, d'arrêt de perfusion, du recours au gluconate de calcium et les éventuelles interactions survenues.

Nos résultats ne mettent guère en avant des effets secondaires ou des surdosages significativement plus fréquents lors des doses de traitement reçus. Nous notons seulement une tendance aux effets secondaires et surdosages plus importantes lorsque le MgSO₄ est administré à la dose initiale de 4 g suivie d'un entretien de 1 g/h. Néanmoins, il faut avoir à l'esprit que ces doses d'administration concernent 68,57% des patientes tandis que les autres schémas d'administration sont majoritairement retrouvés dans moins de 8% des cas. Par conséquent, la population très inégalement répartie ne donne pas la puissance statistique escomptée permettant de conclure.

Concernant ces items, nous avons peu de moyen de comparaison avec la littérature et historiquement le sulfate de magnésium a été utilisé à diverses doses lors des études. Pour exemple, l'essai Magnet Trial de Mittendorf, qui avait utilisé des doses de sulfate largement supérieures aux doses recommandées, avait retrouvé une augmentation de la mortalité des enfants nés prématurés de mères ayant reçu du MgSO₄ par rapport au groupe placebo. Aujourd'hui encore, il n'existe pas de consensus, et bien que les Experts recommandent un schéma thérapeutique initial avec un bolus de 4 g puis une perfusion continue de 1 g/h, l'administration de MgSO₄ est très variable d'un établissement à l'autre :

- au Havre : dans les formes très sévères : un bolus de 4,5g sur 30 minutes puis un entretien de 1,5g/h ; dans les formes plus modérées de PE sévères : pas de bolus et perfusion d'entretien de 1,5g/h

- à Clamart : le bolus est de 4g suivi d'un entretien de 1 à 2g/h. la durée est fonction de l'état de la femme. La surveillance est essentiellement clinique et le dosage de la magnésémie non systématique. Son administration se fait uniquement en salle de naissance ou de réveil. Dans cette maternité, le sulfate de magnésium est rarement utilisé.

Par ailleurs, nous retrouvons dans notre population que la survenue d'un surdosage est significativement plus importante lorsque la magnésémie est comprise entre 2 et 4 mmol/L. 100% des femmes ayant une magnésémie entre 2 et 4 mmol/L ont présenté un surdosage. Ces chiffres sont toutefois à relativiser car l'effectif est faible. Mais là encore, nous relevons beaucoup de contradictions, selon Diemunsch, les signes de toxicité peuvent apparaître dès une magnésémie de 2 mmol/L et devenir graves dès 4 mmol/L. En revanche selon Edouard, les concentrations plasmatiques thérapeutiques de magnésium sont comprises entre 2 et 4 mmol/L, et sont très en dessous des seuils de toxicité.

Aussi devant la diversité des schémas d'administration, une étude de plus grande envergure reprenant les différentes doses utilisées et la survenue des effets secondaires, de surdosage, d'arrêt de perfusion et de recours au gluconate de calcium nous paraît intéressante dans le but de déterminer les doses adéquates d'efficacité thérapeutique permettant de conclure à des effets indésirables moins fréquents pour un type de dose de charge et d'entretien donné tout en gardant une efficacité thérapeutique. Cela permettra peut-être d'arriver à une homogénéité de l'utilisation de ce traitement et ainsi diminuer la crainte de certains professionnels.

3.2- La durée de traitement influence-t-elle sur la survenue d'effets indésirable ?

D'après Edouard, la durée d'administration du MgSO₄ est d'environ 24h après l'accouchement ou la dernière crise. Dans notre série, en anté-partum, la durée moyenne est de 29h et en post-partum de 36h.

Il aurait été intéressant de voir si la durée pendant laquelle les femmes bénéficiaient de la dose d'entretien induisait plus d'effets indésirables. Ceci n'a pu être exploité étant donné la variation de ces doses en fonction de la clinique des femmes hospitalisées.

Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé si la durée de traitement influait sur la survenue d'effets secondaires plus importants.

3.3- La nécessité d'une surveillance accrue des femmes sous MgSO₄

Tous accordent une importance à la surveillance adaptée des patientes compte tenu des risques existants. Néanmoins, les recommandations de surveillance varient selon les auteurs :

- d'après Dreyfus ou Pottecher, « la surveillance du traitement ne nécessite aucun dosage. Elle est clinique, fondée sur les ROT et la fréquence respiratoire ».
- pour Diemusich ou Edouard, « le traitement est conduit en unité de soins continus ou en soins intensifs car il impose la surveillance clinique du niveau de conscience, le contrôle horaire des ROT, de la fréquence ventilatoire, de la diurèse et un monitoring multiparamétrique de base comprenant une électrocardioscopie, pression artérielle et SpO₂. Le dosage de la magnésémie est indiqué en cas de signes cliniques de surdosage ».
- pour Raphaël, il n'est pas nécessaire de monitorer le taux de magnésémie maternel si on respecte les posologies.

Devant cette diversité des recommandations, il n'est pas surprenant d'observer la « peur » des professionnels vis-à-vis de l'utilisation du MgSO₄ puisque que pour un tiers des femmes ayant présenté des signes cliniques de surdosage, un dosage de la magnésémie a été fait. Or, d'après le protocole du CHU de Rouen, le dosage de la magnésémie est inutile car les résultats trop long. Par contre, comme la SFAR le recommande, toutes celles dont l'état a justifié du gluconate de calcium ont eu une magnésémie.

De par ces constats, nous pouvons également émettre l'hypothèse que la crainte des professionnels vis-à-vis de l'usage du MgSO₄ réside dans l'absence d'une présence permanente auprès des femmes sous sulfate de magnésium. En effet, au CHU de Rouen, le sulfate de magnésium peut-être administré en unité de grossesses pathologiques (où les sages-femmes peuvent être amenées à s'occuper de 15 patientes), en salle de naissance ou en suites de couches (dont la capacité d'accueil est d'une vingtaine de femmes et enfants). La nécessité d'une surveillance rapprochée de ces femmes nous amène à proposer au sein de la maternité, une unité de soins intensifs de médecine materno-foetale dans le but d'améliorer la prise en charge des patientes. Selon l'étude de Kirshon et al, le taux de mortalité maternelle était resté stable après l'installation de

soins intensifs en maternité. La présence de cette unité dans la maternité peut présenter de nombreux avantages : la prévention, la reconnaissance précoce et le traitement rapide des complications, la continuité des soins avant et après l'accouchement, et l'absence de rupture immédiate du lien mère/enfant. Les soins intensifs obstétricaux permettraient ainsi de diminuer le nombre de transferts en réanimation en dépistant précocement les complications. Les patientes transférées en réanimation seraient celles nécessitant une assistance respiratoire ou ayant une défaillance multiviscérale.

3.4- Sulfate de magnésium et associations : attention aux interactions

Au sujet des interactions médicamenteuses possibles, nous avons constaté une différence fondamentale entre les effets secondaires, surdosages et l'association de sulfate de magnésium et de loxen® : 60% ont présenté des effets secondaires, 40% un surdosage nécessitant dans 20% des cas, l'arrêt de la perfusion. Ces chiffres restent tout de même à utiliser avec précaution car la population étant faible (4,76%), la répartition devient très vite fluctuante.

Dans la littérature, il est classiquement recommandé de ne pas associer MgSO₄ et INCA du fait d'un risque d'arrêt cardio-vasculaire. Ce risque de bloc neuromusculaire est basé sur quelques cas cliniques qui ont été rapportés mais non retrouvés dans les grands essais. Même si pendant longtemps, leur association était déconseillée, des travaux récents semblent rassurants à l'égard de cette association et ne contre indiquent plus leur association en pratique. Par ailleurs, dans l'essai Magpie, parmi les 29% des patientes traitées par MgSO₄ ayant reçu également les INCA, aucune n'a présenté de bloc neuromusculaire et l'incidence des épisodes d'hypotension n'a pas été augmentée. Nos constatations sont donc en accord avec la littérature puisque aucune complication surajoutée n'est survenue.

L'administration conjointe de sulfate et de Loxen® reste néanmoins prudente au CHU de Rouen puisque dans notre étude avant l'administration de MgSO₄, 40,95% des patientes avaient pour anti-hypertenseur la nicardipine. L'ajout de MgSO₄ a réduit l'utilisation de la nicardipine à 4,76% des femmes.

Enfin, l'interaction la mieux connue des anesthésistes est certainement la potentialisation des curarisants par le magnésium. Cet effet est d'autant plus important que l'administration de MgSO₄ a été prolongée. Dans notre étude, aucune des 35,24% de femmes ayant eu une anesthésie générale avec administration de Célocurine® ou de Norcuron® n'ont présenté de complication à la suite de ce geste.

C'est sans doute cette absence de consensus sur les doses de charge, d'entretien et la durée d'administration qui conduit à une réticence de la part des professionnels.

3.5- Une efficacité du sulfate de magnésium ?

Dans notre étude, nous remarquons que le terme moyen d'hospitalisation et d'administration est le même, à savoir $30 \text{ SA} \pm 3 \text{ SA}$ avec une médiane à 31 SA. Plus précisément, nous nous apercevons que parmi :

- 20% des femmes ayant eu une PE avant 28 SA, 16,2% d'entre elles ont eu du MgSO₄
- 48,6% des femmes ayant eu une PE entre 28 et 32 SA + 6 j, 34,3% d'entre elles ont eu du MgSO₄
- 24,8% des femmes ayant eu une PE entre 33 et 36 SA + 6 j, 11,4% d'entre elles ont eu du MgSO₄
- au-delà de 37 SA, toutes ont eu du MgSO₄

L'administration du MgSO₄ n'est donc pas en rapport avec le terme de la grossesse. Mais il est à mettre en relation avec la gravité de la PE. En effet, à l'entrée, 67,6% des patientes présentaient des signes de gravité qui associaient principalement :

- une PAS > 160 mmHg dans 63,8% des cas.
- des signes neurologiques : céphalées (52,9%), phosphènes (1/4), ROT au minimum vifs (78,2%).
- une oligurie dans 5,9% des cas.
- une douleur épigastrique ou une BEG dans 1/3 cas.

Comme les recommandations formalisées d'experts le précisent, c'est donc bien devant une pré-éclampsie « neurologique » faisant craindre l'imminence d'une éclampsie que peut se poser la question d'un traitement prophylactique par sulfate de magnésium.

A la suite de la publication de Haddad qui n'avait observé aucun cas d'éclampsie ou de morts maternelles parmi 239 femmes ayant eu une PE sévère entre 24 et 33 SA et dont le traitement conservateur ne comportait pas l'utilisation de MgSO₄, Sibai précise les indications de MgSO₄ en fondant son raisonnement sur les bénéfices/ risques selon le groupe considéré.

Selon lui, le taux de convulsions parmi les femmes ayant une PE modérée et ne recevant pas de MgSO₄ est très faible, de l'ordre de 1/200 femmes. Si la prophylaxie par MgSO₄ réduit le risque de convulsions de 50%, il faut traiter 400 femmes pour éviter 1 crise

d'éclampsie. Dans ce groupe, l'utilisation de MgSO₄ peut être associée à un taux plus élevé d'effets secondaires maternel que l'éclampsie elle-même. Le rapport bénéfice/risque n'est donc pas en faveur de la prophylaxie par MgSO₄ lors d'une PE modérée.

Concernant le groupe de PE sévère ne recevant pas de MgSO₄, le taux de convulsions est de 2% versus 0,6% sous MgSO₄. Il faudrait ainsi traiter 71 femmes présentant une PE sévère pour éviter un cas d'éclampsie, sans omettre que ces femmes constituent un groupe hétérogène présentant des risques très différents de convulsions selon la présence ou non de signes de gravité tels que les céphalées en casque, les troubles de la vision ou les douleurs épigastriques.

A partir des données issues de l'essai Magpie, Sibai en déduit qu'il faudrait traiter 36 patientes en présence de signes neurologiques pour éviter un cas de crises de convulsions. En l'absence de signes neurologiques, il s'agirait de traiter 129 voir 385 femmes dans les pays industrialisés. Ainsi d'après lui, les femmes ayant une PE sévère avec signes neurologiques de gravité sont les meilleures candidates pour recevoir une prophylaxie par MgSO₄.

3.6- Le sulfate de magnésium réduit-il réellement le risque d'éclampsie ?

Dans notre étude, un traitement anti-hypertenseur, la nicardipine dans la majorité des cas, a d'abord été instauré en première intention. L'apparition de signes de gravité a nécessité le recours au MgSO₄ dans 69% des PE sévères. A noter que le MgSO₄ a également été utilisé dans 58,8% des PE dites « modérées ». Ceci s'explique par le fait que le caractère modéré ou sévère a été relevé à l'entrée des patientes et qu'une évolution certaine des PE modérées en sévères lors de l'hospitalisation a justifié l'instauration de MgSO₄ devant des signes neurologiques.

Au total, dans notre population, 1 femme (0,95%) a présenté une crise d'éclampsie en pré-partum. Statistiquement, à notre échelle, si les 105 patientes de notre étude présentant une PE sévère avec signes neurologiques n'auraient pas été traitées par le sulfate, nous serions à près de 3 crises d'éclampsie au lieu d'une. Le MgSO₄ a ainsi permis de réduire le risque d'éclampsie de 66% (58% dans l'essai Magpie).

Pour la patiente en question, le MgSO₄ avait été instauré 45h avant. Devant l'aggravation des signes neurologiques (aggravation du hellp syndrome, augmentation des PA, céphalées et ROT vifs, polycinétiques, diffus), une césarienne avait été décidée. C'est au moment de la pose de rachianesthésie que la patiente a présenté des crises convulsives avec absences répétées nécessitant aussitôt une anesthésie générale et

l'extraction de l'enfant.

Le taux d'éclampsie dans notre population est en accord avec la littérature qui met en avant que l'éclampsie survient dans moins de 1% des PE et qu'elle est retrouvée dans 6 à 12% des femmes avec hellp syndrome. Nous ne disposons pas de chiffres exacts en France, hormis que d'après Bouvier en 1991, on recensait près de 400 éclampsies par an. Comme il est dit dans la littérature, c'est en anté-partum qu'il existe un maximum de risque de crises tonico-cloniques dues à l'éclampsie.

La poursuite de MgSO₄ en post-partum chez cette patiente en prévention secondaire a empêché la récurrence de la crise. D'après Edouard, le risque de récurrence sous MgSO₄ est de 10% versus 20% sans traitement.

Une autre situation nécessite d'être soulignée : celle de 2 femmes qui ont présenté dans le post-partum à J0 et J3 des signes prodromiques d'éclampsie : absences répétées associées à des malaises, vertiges et flou visuel sans HTA (comme dans 42% des éclampsies). Ces deux femmes n'avaient pas eu besoin de MgSO₄ en anté-partum ; la mise sous MgSO₄, devant ces signes, a probablement permis d'éviter une crise d'éclampsie.

Ainsi, nous confirmons donc les propos d'Edouard selon laquelle la prévention de l'éclampsie passe aussi par la détection précoce des signes de gravité et l'information des femmes à risque.

CONCLUSION

Notre étude a cherché à savoir la place qu'occupe le MgSO₄ dans la prise en charge des femmes PE et si la réticence qui pouvait exister autour du sulfate de magnésium était liée aux risques que celle-ci pouvait engendrer ou bien à la discordance des auteurs sur les recommandations.

Dans notre population, aux doses thérapeutiques, les principaux effets secondaires étaient mineurs (flush, nausées). Les surdosages, représentés majoritairement par une diminution des ROT et une somnolence, ont régressé à l'arrêt de la perfusion. Le gluconate de calcium, utilisé dans de rares cas a permis de restaurer les paramètres hémodynamiques et respiratoires. Aucun arrêt cardiorespiratoire ou mort maternelle n'est survenu. Par ailleurs, il n'a pas été noté d'augmentation de la morbidité materno-fœtale et néonatale. Les complications imputables au MgSO₄ semblent exceptionnelles sous couvert d'un protocole d'utilisation et d'une surveillance clinique.

Nous avons également pu observer que les désaccords retrouvés dans la littérature quant aux moyens de surveillance des femmes sous MgSO₄, notamment le dosage de la magnésémie, pouvaient influencer sur notre prise en charge. Dans tous les cas, c'est la surveillance clinique qui a permis de déceler une éventuelle toxicité. Des études à plus grande échelle seraient nécessaires afin d'établir un protocole consensuel concernant les doses adéquates. L'harmonisation permettrait ainsi peut-être de diminuer la crainte des professionnels. D'après Sibai, le traitement de 36 femmes pré-éclamptiques sévères neurologiques permet d'éviter une crise d'éclampsie. Dans notre étude, seule 1 femme parmi les 105 a eu une éclampsie, les bénéfices liés à l'utilisation du MgSO₄ ont donc été supérieurs au risque encouru pour la mère et son enfant.

Enfin, bien que l'éclampsie soit une pathologie peu fréquente en France où le réseau de soin permet une prise en charge optimale, la PE est responsable d'un nombre non négligeable de naissances prématurées induites. A ce jour, le MgSO₄ constitue le seul traitement donné en anténatal qui ait montré un bénéfice : cette molécule jusqu'alors trop « diabolisée » commence à prendre de plus en plus d'importance depuis que son action sur la prévention des paralysies cérébrales et la diminution des difficultés motrices chez le prématuré a été mise en avant. Son usage à cet effet devrait ainsi permettre au MgSO₄ de prendre place dans la panoplie thérapeutique obstétricale et pédiatrique. Une étude sur le devenir des enfants, exposés in utero au MgSO₄, à l'âge de 6 ans serait intéressante dans le but d'évaluer les bénéfices que pourraient avoir cette molécule face aux troubles des apprentissages et des dyspraxies.

BIBLIOGRAPHIE

OUVRAGES :

(1) Conférence d'Experts- Réanimation des formes graves de pré-éclampsie- Paris- Elsevier- 2000- 255 pages- La collection de la SFAR

(2) Diemunsch P- Bases pharmacologiques de l'intérêt du magnésium dans la pré-éclampsie et interférences avec les antihypertenseurs- Anesthésie-réanimation cœur et vaisseaux, Mises au point 2007-2008-éditions scientifiques L&C

(3) Diemunsch P- Hyperrtension artérielle et grossesse- Hypertension artérielle péri-opératoire, Mises au point 2005- éditions scientifiques L&C

(4) Haddad B- Prise en charge de la prééclampsie. In: CNGOF, ed. Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique- Paris- 2001 (vol Tome XXV).

(5) Société française de médecine périnatale- La pré-éclampsie : comprendre pour prévenir et traiter. 36^{ème} journées nationales de médecine périnatale- édition Arnette- Paris- octobre 2006- pages 12 à 40.

(6) Société française de médecine périnatale- Prise en charge des formes sévères de pré-éclampsie. 25^{ème} journées nationales de médecine périnatale-édition Arnette-Paris- 1995- pages 35 à 41.

ARTICLES :

(7) Atkinson MW, Belfort MA, Saade GR, Moise KJJ- The relation between magnesium sulfate therapy and fetal heart rate variability- "Obstet Gynecol"- 1994- 83: pages 967 à 970.

(8) Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC- A comparison of magnesium sulphate and nimodipine for the prevention of eclampsia- "N Engl J Med"- 2003- vol 348: pages 304 à 311

- (9) Bouvier-Colle MH et al et le groupe d'experts sur la mortalité maternelle. Mortalité maternelle en France. Fréquence et raisons de sa sous-estimation dans la statistique des causes médicales de décès- «J Gynecol Obstet Biol Reprod »- 1991- 20 : pages 885 à 891
- (10) Cincotta RB et al.- Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas- «Int J Gynecol Obstet »- 1998- 60 : pages 23 à 27.
- (11) Coetzee EJ – Randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with preeclampsia- “Br J obstet Gynaecol”– 1998 – vol 105- pages 300 à 303
- (12) Crowther C- Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia: a randomized controlled trial- “Br J Obstet Gynaecol”- 1990- 97: pages 110 à 117.
- (13) Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR- Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial- “JAMA”- 2003- 290: pages 2669 à 2676.
- (14) Dekker G et al.- The birth interval hypothesis-does it really indicate the enf of the primipaternity hypothesis- «J Reprod Immunol »- 2003- 59 : pages 245 à 251
- (15) Deruelle P- Allons-nous utiliser le sulfate de magnésium chez les patientes à risque d'accouchement prématuré ?- «Gynécologie obstétrique et fertilité »-2008- vol 36- pages 492-493.
- (16) Douglas KA- Eclampsia in the United Kingdom- “BMJ”- 1994- 309: pages 1395 à 1400
- (17) Doyle LW, Crowther CA, Marret S, Middleton P-Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus-«Cochrane data base »-2009- vol 1
- (18) Edouard D- Hypertension artérielle et pré-éclampsie-«Anesthésie-Reanimation obstétricale »-Masson 2009- pages 179 à 193

- (19) Girard B – Sulfate de magnésium et pré-éclampsie sévère. Innocuité en pratique courante dans des indications ciblées - « Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction » - 2005- vol 34 n°1– pages 17 à 22
- (20) Goffinet F. et al.- Systematic screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low-dose aspirin in cases with abnormal results. Multicentre randomized controlled trial- “Am J Obstet Gynecol”- 2000-
- (21) Goldman RS, Finkbeiner SM.-Therapeutic use of magnesium sulfate in selected cases of cerebral ischemia and seizure. “N Engl J Med” 1988; 319: 1224-5.
- (22) Grether JK, Hoogstrate J, Selvin S, Nelson KB- Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death- “Am J Obstet Gynecol”- 1998- 178: pages 1 à 6.
- (23) Gulmezoglu AM – Use of anticonvulsants in eclampsia and pre-eclampsia : survey of obstetricians in the UK and Republic of Ireland- “BMJ” – 1998 – vol 316- pages 975 à 976
- (24) Haddad B, Deis S-Principales complications de la grossesse, 2eme partie : HTAG, PE-« La Revue du Praticien »-2006-tome 56 n°9-pages 1033 à 1038
- (25) Haelterman E.- Effect of uncomplicated chronic hypertension on the risk of small for gestational age birth- “Am J Epidemiol”- 1997- 145 : pages 689 à 695
- (26) Hutton JD- Management of severe preeclampsia and eclampsia by UK consultants- “Br J Obstet Gynecol”- 1992- vol 99- pages 554 à 556
- (27) Innes KE- A woman’s own birth weight and gestational age predict her later risk of developing preeclampsia, a precursor of chronic disease. “Epidemiology”- 1999- 10: pages 153 à 160
- (28) Irwi DE- The risk of pregnancy-induced hypertension: black and white differences in a military population- “Am J Public Health”- 1994- 84: pages 1508 à 1510

- (29) Knuist M- Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups: a prospective cohort study- "Am J Obstet Gynecol"- 1998- 92: pages 174 à 178
- (30) Landau R-Données récentes sur la physiopathogénie de la pré-éclampsie et de l'éclampsie-« JEPU Anesthésie-Réanimation »- 2003- pages 51à 67.
- (31) Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG- A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia- "N Engl J Med"- 1995- 333: pages 201 à 205.
- (32) Mandelbrot L, Tchobroustsky C.- Modifications physiologiques de l'organisme gravide –« Godeau »-2004-pages 2112 à 2113
- (33) Marret S. et al.- Effets du sulfate de magnésium sur la mortalité et la morbidité chez le prématuré de moins de 33 semaines avec un recul de deux ans: résultats de l'essai prospectif multicentrique contre placebo PREMAG- « gynécologie obstétrique et fertilité »- 2008- vol 36 n°3- pages 278 à 288
- (34) Marret S.- Le sulfate de magnésium : une avancée dans le domaine de la protection cérébrale de l'enfant né prématuré-« Gynécologie obstétrique et fertilité »-2009.
- (35) Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JC, Besinger RE et al- Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants- "Am J Obstet Gynecol"- 2002- 186: pages 1111 à 1118.
- (36) Nelson KB, Grether JK- Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants?- "Pediatrics"- 1995- 95: pages 263 à 269.
- (37) Pottecher T-Eclampsie-« GYPOM »- 6 et 7 avril 2006- pages 1 à 19.
- (38) Raphaël V, Levasseur J-Eclampsie-« EMC, Médecine d'urgence »- 2007-pages 1 à 14.

- (39) Rasch DK, Huber PA, Richardson CJ, L'Hommedieu CS, Nelson TE, Reddi R- Neurobehavioral effects of neonatal hypermagnesemia- "J Pediatr"- 1982- 100: pages 272 à 276.
- (40) Recommandations formalisées d'experts communes SFAR/CNGOF/SFMP/SFNN- Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de pré-éclampsie- « Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction »- 2009- vol 38 n°4- pages 352 à 357.
- (41) Robillard PY et al.- Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception- « Lancet »- 1994- 344 : pages 973 à 975
- (42) Rozenberg P.- Intérêt du sulfate de magnésium dans la prise en charge de la pré-éclampsie- « Gynécologie Obstétrique et Fertilité »- 2006- vol 34 n°1- pages 55 à 59.
- (43) Saudan P.- Does gestational hypertension become pre-eclampsia?- "Br J Obstet Gynecol"- 1998- pages 1177 à 1184
- (44) 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- 276: pages 1805 à 1810.
- (45) Seidman DS- The effect of maternal age and socioeconomical background on neonatal outcome- "Int J Gynecol Obstet"- 1990- 33: pages 7 à 12
- (46) Sibai BM – Magnesium sulphate prophylaxis in preeclampsia: lessons learned from recent trials. - « AM J. Obstet Gynecol » - 2004 – vol 190- pages 1520 à 1526
- (47) Sibai B. et al.- Pre-eclampsia- « Lancet »- 2005- 365 : pages 785-799
- (48) Smith GCS et al.- Eclampsia in Scotland- « Contemp Rev Obstet Gynecol »- 1996- 8 : pages 132 à 136

(49) The eclampsia collaborative group – Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative Eclampsia trial.- “Lancet” 1995 ; 345- pages : 1455 à 1463

(50) The Magpie trial collaborative group- Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie trial: a randomized placebo-controlled trial – “Lancet” – 2002 – vol 359 – pages 1877 à 1890

(51) Tsasaris V – Physiopathologie de la pré-éclampsie - « Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction » -2008 – vol 37 n°1 – pages 16 à 23

(52) Tsatsaris V. et al.-Le sulfate de magnésium en obstétrique : données actuelles- « Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction »-2004- vol 33- pages 510 à 517

(53) Winer N, Peultier AS-Prévention de la paralysie cérébrale par le sulfate de magnésium : étude randomisée contrôlée-« La Revue de la Sage-Femme »-2009- vol 8- pages 209 à 212

(54) Winer N, Tsasaris V.-Etat des connaissances : prise en charge thérapeutique de la prééclampsie-« La Revue de la Sage-Femme»-2008-vol 7-n°1-pages 28 à 37.

DOCUMENTS NON PUBLIES:

(55) Bourret-Baselga B. – Prévention de la crise d’éclampsie et utilisation du sulfate de magnésium. Etude rétrospective sur 7 ans – thèse pour le doctorat en médecine – Rouen – 2009

(56) Marcou Labarre A. - Etude de l’influence du sulfate de magnésium anténatal sur le développement psychomoteur à 2 ans des prématurés de moins de 33 SA de la cohorte Prémag - thèse pour le doctorat en médecine - Rouen – 2008

AUTRES SOURCES :

❖ sites internet:

(57) Données récentes sur la physiopathogénie de la PE et recommandations pour la prise en charge (consulté en sept 2009)

<http://titan.medhyg.ch/mh/formation/article.php3?sid=30112>

(58) Le sulfate de magnésium injectable (consulté en août 2009)

www.ppcdrugs.com/fr/FR_WebInsert_MagnesSulf.pdf

(59) Le sulfate de magnésium- (consulté en août 2009)

http://trouveur.chu-rouen.fr/samu/Htm/pharmacologie/magnesium_sulfate.htm

(60) Pré-éclampsie : prise en charge multi-disciplinaire optimisée- (consulté en novembre 2009)

http://www.alrf.asso.fr/site/obstetrique/sfar_2007/mignon_1.pdf

❖ CD-Rom :

(61) 41^{ème} Congrès national du Club d'Anesthésie-Réanimation en Obstétrique- mai 2008

ANNEXES

SOMMAIRE DES ANNEXES :

Annexe I : Critères de gravité de la pré-éclampsie

Annexe II: Incidence des manifestations: pré-éclampsies sévères pour 1500 naissances

Annexe III: Principaux facteurs de risque de pré-éclampsie

Annexe IV: Schéma de la vascularisation placentaire

Annexe V: Schéma de la physiopathologie de la pré-éclampsie

Annexe VI: Cercle vicieux de la pré-éclampsie

Annexe VII: Protocole du CHU de Rouen concernant les indications et surveillance des femmes traitées par le MgSO₄

Annexe VIII: Comparaison de l'efficacité du sulfate de magnésium au diazépam et à la phénytoïne

Annexe IX: Résultats de l'essai Magpie évaluant l'efficacité du sulfate de magnésium dans la prévention primaire de la crise d'éclampsie

Annexe X: Population étudiée de janvier 2002 à décembre 2009 au CHU de Rouen

Annexe XI: Cinétique des paramètres maternels de l'entrée à la sortie dans le groupe « MgSO₄ »

Annexe I :

Critères de gravité de la pré-éclampsie :

- une HTA sévère : la PAS \geq 160 et/ou la PAD \geq 110 mmHg
- l'existence d'une atteinte rénale avec oligurie (<500ml/j) ou créatinine>135 μ mol/l, ou protéinurie>5g/j
- un œdème aigu pulmonaire (OAP), un Hellp syndrome, un hématome sous capsulaire du foie ou une éclampsie
- des troubles neurologiques rebelles tels que des troubles visuels, des réflexes ostéo-tendineux (ROT) polycinétiques, des céphalées
- un hématome rétro-placentaire (HRP), une barre épigastrique (BEG)
- des signes biologiques : des transaminases élevées (>2 fois la normale), une hémolyse (présence de schizocytes ou LDH>600UI), une thrombopénie inférieure à 100G/l
- un retentissement fœtal : retard de croissance intra-utérin (RCIU), index diastolique ombilical inversé.

Annexe II :

Incidence des manifestations : pré-éclampsies sévères pour 1500 naissances

Entité clinique	Fréquence	Soit pour 1500 naissances annuelles
Pré-éclampsie	2,6% à 8%	39 à 120
Pré-éclampsie sévère	0,52%	8
Éclampsie	0,2%	3
HELLP Syndrome	0,15% à 1,6%	2 à 24
Hématome sous-capsulaire du foie	1/45000-250000	1/30 ans
Œdème aigu du poumon	0,13%	2

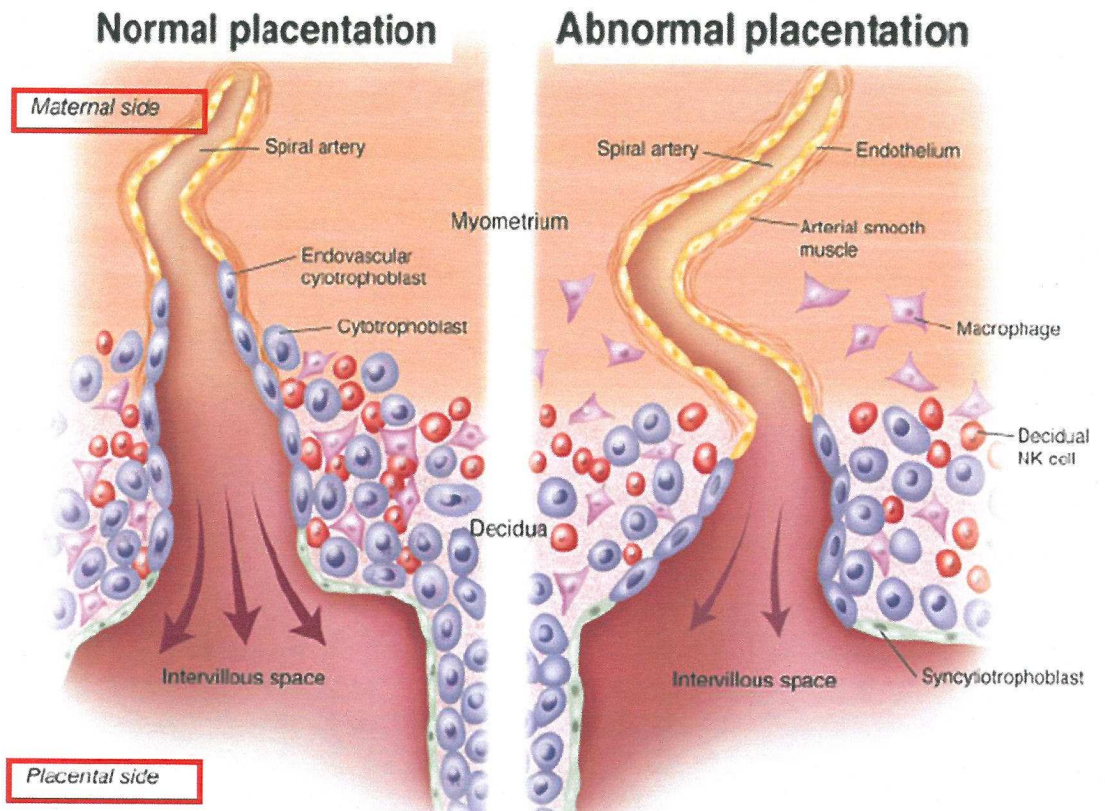
Annexe III :

Principaux facteurs de risque de pré-éclampsie :

Type de facteurs	Facteurs
Facteurs Génétique	Histoire familiale
Facteurs immunologique	Primiparité, primipaternité Changement de partenaire Sperm exposure courte Insémination avec donneur
Facteurs physiologique	Age maternel élevé Index pondéral élevé Origine ethnique Poids et terme de naissance de la femme
Pathologies maternelles	Obésité et insulino-résistance HTA ou néphropathie chronique Thrombophilie Anticorps antiphospholipides Hyperhomocystéinémie
Facteurs environnementaux	Effet "protecteur" du tabac Altitude, stress, travail
Facteurs associés à la grossesses	Intervalle long entre deux grossesses Grossesses multiples Anomalies congénitales Anomalies chromosomiques Anasarque fœtale Môle hydatiforme Infection urinaire Antécédents de PE ou d'HTAG

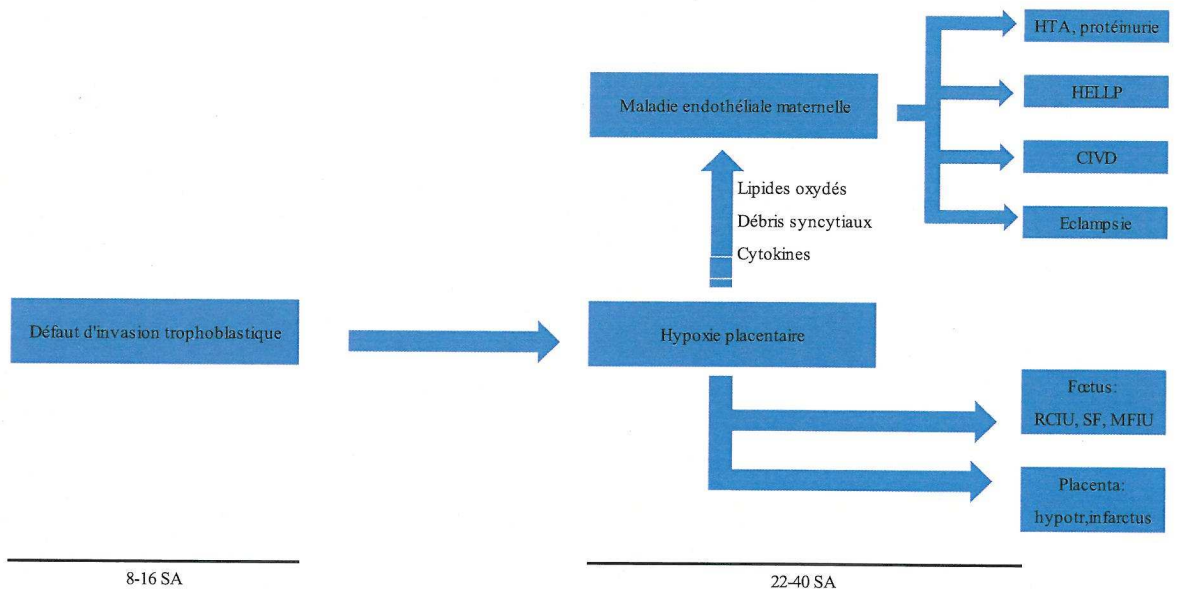
Annexe IV :

Schéma de la vascularisation placentaire :



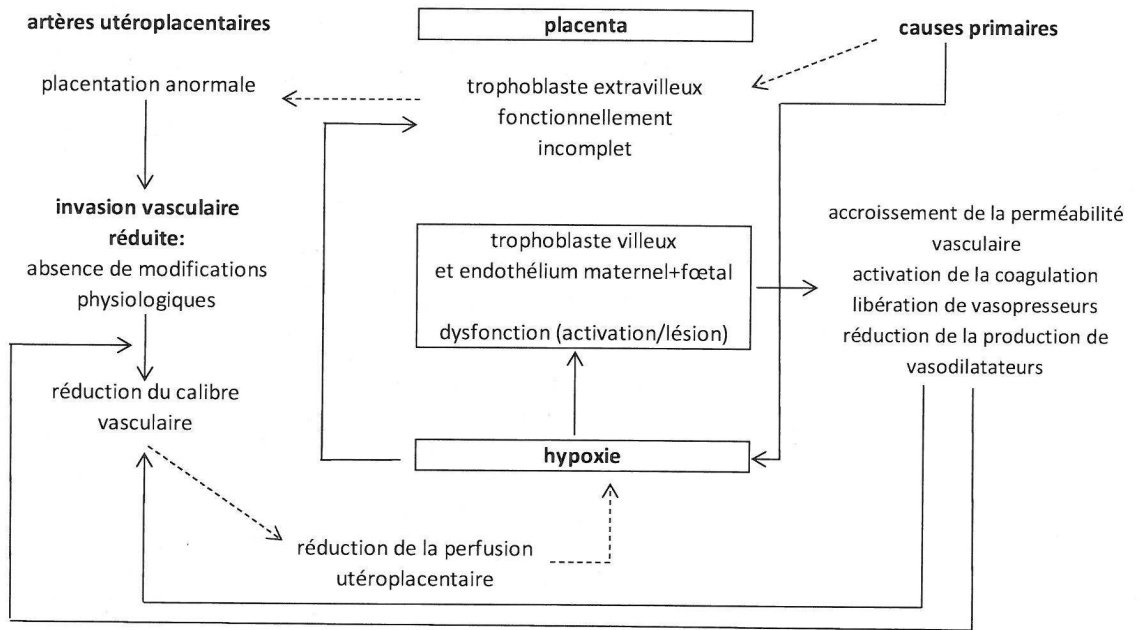
Annexe V :

Schéma de la physiopathologie de la pré-éclampsie :



Annexe VI :

Cercle vicieux de la pré-éclampsie :



Annexe VII :

Protocole du CHU de Rouen concernant les indications et surveillance des femmes
traitées par le sulfate de magnésium:

1) Indications :

- Pré-éclampsie sévère ET signes neurologiques de gravité : céphalées, agitation, ROT vifs et polycinétiques
- Eclampsie

2) traitement :

Dose de charge : 4 g en 30 minutes à la SAP, utilisé pur (25 ml de MgSO₄ à 15% à passer à 50 ml/h

Entretien : 1 à 3 g/h à la SAP (MgSO₄ à 15% : 6 à 18 ml/h)

3) Surveillance : essentiellement clinique, maternelle

- ROT : toutes les heures pendant 3 heures puis toutes les 4 heures
- Fréquence respiratoire : > 16/min
- Diurèse : > 25 ml/h
- Pression artérielle : toutes les 15 minutes pendant 1 heure puis toutes les heures
- Conscience

4) Surdosage :

Le 1^{er} signe de surdosage est l'abolition des ROT et la somnolence

Conduite à tenir : ralentir l'administration de MgSO₄

Signes graves : abolition des ROT, diminution de la fréquence respiratoire, arrêt respiratoire, arrêt cardiaque

Conduite à tenir :

- arrêt de l'administration de MgSO₄
- gluconate de calcium 10% 10ml en 10 minutes
- réanimation cardiorespiratoire

5) Remarques :

Ne jamais associer au Loxen® (si Loxen®, arrêt 30 min avant la SAP de sulfate).

Le MgSO₄ est potentialisé par les curares donc diminuer les doses de curares si AG.

Maintenir le traitement au minimum 24 à 48 heures après la naissance.

Annexe VIII :

Comparaison de l'efficacité du sulfate de magnésium au diazépam et à la phénytoïne :

	MgSO4 (n=453) (%)	vs	Diazépam (n=452) (%)	MgSO4 (n=388) (%)	vs	Phénytoïne (n=387) (%)
Crises Multiples	13,2		27,9	5,7		17,1
Décès Maternel	3,8		5,1	2,6		5,2

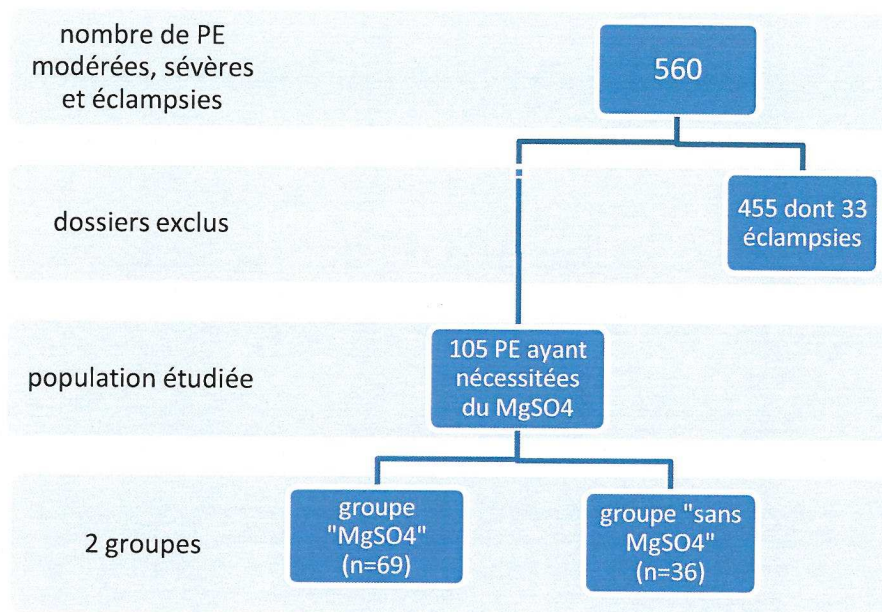
Annexe IX :

Résultats de l'essai Magpie évaluant l'efficacité du MgSO₄ dans la prévention primaire de la crise d'éclampsie :

	sulfate de magnésium (n=5055)	placebo (n=5055)	risque relatif (95% IC)
Eclampsie	40 (0,8%)	96 (1,9%)	0,42 (0,29-0,60)
Nombre de crises			
1	27	63	
2	10	24	
3	2	7	
4 ou plus	1	1	
Décès maternel	11 (0,2%)	20 (0,4%)	0,55 (0,26-1,14)
Dépression respiratoire	46 (0,9%)	27 (0,5%)	
Œdème pulmonaire	32 (0,6%)	33 (0,7%)	
Arrêt cardiaque	4 (0,1%)	5 (0,1%)	
Défaillance rénale	49 (1%)	61 (1,2%)	
Défaillance hépatique	52 (1%)	67 (1,3%)	
Coagulopathie	73 (1,4%)	86 (1,7%)	
Durée moyenne d'hospitalisation	6	6	
Admission en unité de soins intensifs	2803 (55%)	2800 (55%)	
Décès de l'enfant	576 (12,7%)	558 (12,4%)	1,02 (0,92-1,14)

Annexe X :

Population générale de janvier 2002 à décembre 2009 au CHU Charles Nicolle de Rouen



Sélection des dossiers retenus par année :

Année	Nombre de PE modérées/sévères	PE sévères	Traitement par sulfate
2002	95	52	6 (11,54%)
2003	78	23	19 (82,61%)
2004	86	30	15 (50%)
2005	82	28	14 (50%)
2006	28	11	5 (45,45%)
2007	27	7	5 (71,43%)
2008	58	29	19 (65,52%)
2009	73	36	22 (61,11%)

Annexe XI :

Cinétique des paramètres maternels de l'entrée à la sortie dans le groupe « MgSO₄ » :

- Sulfate de magnésium et hypertension artérielle :

critères cliniques	entrée	MgSO ₄	accouchement	J2 post partum
PAS moyenne ±DS (mmHg)	167,87 ± 22,74	157,84 ± 19,88	149,67 ± 21,68	144,14 ±14,38
PAD moyenne ± DS(mmHg)	101,57 ± 12,79	95,46 ± 11,11	91,11 ± 16,06	87,87 ±10,99

p	entrée/MgSo ₄	MgSO ₄ /acct	acct/J2 PP
PAS	0,003	0,013	0,035
PAD	0,001	0,038	0,098

- Sulfate de magnésium et valeurs biologiques :

critères biologiques (moy±DS)	entrée	MgSO4	accouchement	J2 du post partum
ASAT en UI/L	61,64 ± 100,41	74,55 ± 83,21	85,26 ± 143,78	55,97 ± 110,35
ALAT en UI/L	63,14 ± 128,35	70,21 ± 79,14	83,89 ± 145,37	60,20 ± 117,47
plaquettes en G/L	208,94 ± 85,52	197,85 ± 84,32	188,41 ± 70,67	197,43 ± 89,90
Hb en g/dl	12,03 ± 1,66	10,93 ± 2,26	10,47 ± 2,04	9,79 ± 2,23
créatinine en mcmol/L	72,18 ± 36,21	72,90 ± 44,79	73,99 ± 39,3	67,54 ± 33,31
a. urique en mcmol/L	365,42 ± 109,79	398,74 ± 109,17	391,70 ± 100,29	373,60 ± 97,11
protéinurie en g/24h	4,06 ± 4,06	5,88 ± 4,55	5,85 ± 4,79	2,71 ± 2,97

P	entrée/MgSO4	MgSO4/accouchement	accouchement/J2
ASAT en UI/L	0,46	0,59	0,12
ALAT en UI/L	0,69	0,48	0,22
plaquettes en G/L	0,49	0,5	0,44
Hb en g/dl	0,008	0,25	0,03
créatinine en mcmol/L	0,92	0,88	0,22
a. urique en mcmol/L	0,12	0,72	0,21
protéinurie en g/24h	0,13	0,98	0,0004