

Évaluation du protocole d'administration du sulfate de magnésium à visée neuro-protectrice fœtale au sein d'une maternité de niveau III

Laurine Gaspard

▶ **To cite this version:**

Laurine Gaspard. Évaluation du protocole d'administration du sulfate de magnésium à visée neuro-protectrice fœtale au sein d'une maternité de niveau III. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-03055943

HAL Id: dumas-03055943

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03055943

Submitted on 11 Dec 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

MÉDECINE
Santé
Université de Paris

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

MÉDECINE
Santé
Université de Paris

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de santé

UFR de médecine

ÉCOLE DE SAGES-FEMMES BAUDELOCQUE

Mémoire pour obtenir le

Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu publiquement

Le : 19 juin 2020

Par

Laurine GASPARD

Née le 27 juin 1996

Évaluation du protocole d'administration du sulfate de magnésium à visée neuro-protectrice fœtale au sein d'une maternité de niveau III

DIRECTEUR DU MEMOIRE :

M Le Docteur Clément Chollat	Pédiatre, Port-Royal

JURY :

Mme Christelle Verot	Sage-femme enseignante, école Baudelocque Paris
Mme Adèle Poincare	Sage-femme, Kremlin-Bicêtre
Mme Le Docteur Héloïse Torchin	Pédiatre, Port-Royal

Mémoire N° : 2020PA05MA14

© Université de Paris – Ecole de Sages-Femmes Baudelocque.

Remerciements

Je tiens particulièrement à remercier mon directeur de mémoire, Docteur Clément Chollat, à l'origine de ce projet. Merci pour votre temps accordé, votre accompagnement et vos précieux conseils qui ont permis l'élaboration de ce mémoire.

Je remercie les membres du jury pour le temps accordé dans la lecture de ce mémoire et pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je remercie l'équipe enseignante de l'école de sages-femmes de Baudelocque qui m'ont accompagnée et formée durant tout ce parcours.

À mes amis de promo : Léa, Lucie, Joséphine, Eugénie, Ozanne et Pierre. Merci pour ces quatre années que vous avez rendues des plus merveilleuses. Merci d'avoir été présents, à l'écoute et toujours comme il le fallait. Merci pour ces instants de joie et de folie, pour nos soirées, nos vacances, nos moments de décompression, nos verres à l'Excuse, nos karaokés aux Grands Voisins. Et tout cela n'est pas près de s'arrêter ! Et évidemment une pensée pour Romain.

À mes « potos » du lycée : Marie D, Marie K, Rebecca, Matthias, Alexis, Jean et Pierre, merci pour l'amitié que vous me portez depuis toutes ces années. À tous les souvenirs inoubliables que vous me laissez et pour tous ceux que vous créerez.

À Clarisse et à Juliette, vous qui depuis toujours (je n'ose plus compter les années) m'accompagnez dans chaque étape de ma vie, dans les bons comme dans les mauvais moments. Vous qui me connaissez par cœur. Merci d'être là.

À ma famille : merci maman pour tout ce que tu fais pour moi au quotidien, de me supporter, de m'écouter, de m'accorder autant de temps et de patience. Merci infiniment.

Merci Amaury d'être le frère que tu es. À tous nos moments partagés, nos intérêts communs, nos verres et nos longues discussions en compagnie d'Anass et Lucas qui nous accompagnent depuis tant d'années !

À mon père, de m'avoir transmis ce gout pour les sciences et la médecine. Ta perpétuelle curiosité est une grande source d'exemplarité.

Enfin à mes grands-parents, qui je le sais, sont très fiers de moi. Merci de me donner confiance en moi grâce au regard que vous me portez.

Résumé

Contexte : Le sulfate de magnésium, agent neuroprotecteur, a récemment montré son intérêt dans la diminution du risque de paralysie cérébrale chez les enfants nés prématurés. Le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) a publié en 2016 des Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC) concernant l'usage de ce dernier. Au vu du bénéfice apporté par le sulfate de magnésium, l'application de ces recommandations au sein des maternités françaises semble désormais indispensable.

Objectif : Évaluer l'application du protocole d'administration du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice au sein de la maternité de Port-Royal.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude de pratique quantitative monocentrique entre le 1er juillet 2018 et le 31 décembre 2019. Ont été incluses les femmes ayant accouché entre 23 SA et 28 SA+6 jours au sein de la maternité de Port-Royal. Les critères de non-inclusion étaient les suivants : mort fœtale *in utero*, interruption médicale de grossesse et projet de soins palliatifs dès la naissance. Le critère de jugement principal était le taux de prescription du sulfate de magnésium. Les critères de jugement secondaires étaient l'évolution de la prescription du sulfate de magnésium au cours de notre étude, les facteurs influençant l'oubli de prescription, les effets secondaires maternels et leur prise en charge ainsi que la surveillance lors de son administration.

Résultats : Les données de 196 patientes ont été analysées. Trois ans après la mise en place du protocole sur Port-Royal, le taux de prescription du sulfate de magnésium était de 94,6% chez les parturientes ne présentant pas de contre-indication. Une évolution de la prescription a été observée au cours de notre étude passant de 91,3% à 98,7% (p=0,042). Concernant la qualité de surveillance, nous avons montré une différence significative avec une surveillance amoindrie lorsque cette dernière avait lieu durant le week-end (p=0,021), lorsqu'elle durait moins de 2 heures (p=0,010) ou lorsque l'accouchement avait lieu par césarienne (p<0,01). L'interruption de l'administration suite à des effets secondaires a été observée pour 15 patientes (9,4%), mais aucun effet indésirable grave maternel a été relevé.

Conclusion : Notre étude a montré que le protocole d'administration du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice fœtale est appliqué avec succès au sein de la maternité de Port-Royal. Néanmoins, des efforts restent à accentuer quant à la surveillance de son administration Une sensibilisation des équipes sur ce sujet serait à envisager. Les résultats rassurants de cette étude sont en faveur d'une réflexion sur l'extension des indications jusqu'à 32 SA, comme le recommande le CNGOF.

Mots-clés : sulfate de magnésium, neuroprotection fœtale, recommandations pour la pratique clinique

Abstract

Background : Magnesium sulfate, a neuroprotective agent, has recently demonstrated its potential in reducing the risk of cerebral palsy in preterm infants. The National College of French Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) published Clinical Practice Guidelines (CPG) in 2016 regarding its application. In the matter of the valuable results obtained with magnesium sulfate, the implementation of these recommendations within French maternities evidently seems inevitable.

Objective : To assess the implementation of an antenatal magnesium sulfate protocol for fetal neuroprotection within the maternity of Port-Royal, a tertiary obstetric center.

Materials and Methods : This quantitative retrospective single-center study included all women who delivered between 23 weeks of gestation and 28+6 weeks of gestation from July 1, 2018 to December 31, 2019 within Port-Royal. Non-inclusion criteria were stillbirth, medical abortion and palliative care project for newborn. The primary outcome was the magnesium sulfate prescription rate as well as the evolution of the prescription rate throughout our study. The second outcomes were the evolution of the prescription rate throughout our study, the factors leading to forgetfulness, maternal side effects and the maternal monitoring during the administration.

Results : Data from 196 women were analyzed. Three years after the implementation of the protocol within Port-Royal, 94,6% of the women without contraindication received magnesium sulfate before preterm delivery. A significative evolution of the prescription rate has been observed along the study, rising from 91,3% to 98,7% (p=0,042). Suboptimal clinical surveillance was significatively augmented during the weekend (p=0,021), when the administration duration was less than 2 hours (p=0,010) or when the childbirth occurs *via* C-section (p<0,01). We observed 15 interruptions of administration after maternal side effects apparition (9,4%) but no severe adverse effects were noted.

Conclusion : Our study shown that the application of the magnesium sulfate protocol for neuroprotection fetal was thoroughly implemented within Port-Royal. Nevertheless, improvements are still required concerning the monitoring of its administration. Physicians awareness raising regarding this issue should be considered. However, in light of the reassuring results we obtained, the expansion of the protocol to 32 weeks of gestation, as per the recommendations of CNGOF seems henceforth feasible.

Keywords : magnesium sulfate, fetal neuroprotection, clinical practice guidelines

Table des matières

Remerciements **2**
Résumé **4**
Abstract **5**
Liste des tableaux **8**
Liste des figures **9**
Liste des annexes **10**
Lexique **11**
Introduction **12**
A. Prématurité : définition et épidémiologie 12
B. Les conséquences de la prématurité 12
C. La paralysie cérébrale. 13
D. Le sulfate de magnésium 14
Matériels et méthodes **21**
1. Problématique **21**
2. Objectifs et hypothèses de l'étude **21**
2.1 Objectif général 21
2.2 Objectif principal 21
2.3 Objectifs secondaires 21
2.4 Hypothèses 22
3. Type d'étude et population d'étude **22**
4. Recueil de données **23**
5. Critères de jugement et variables retenues **23**
6. Stratégie d'analyse **24**
6.1 Statistiques 24
6.2 Méthodologie 24
7. Aspects réglementaires **26**
Résultats **27**
1. Résultats descriptifs **27**
1.1 Description générale de la population d'étude 27
1.2 Caractéristiques de la population d'étude 29
1.3 Prescription du sulfate de magnésium 31
1.4 Effets secondaires maternels 34

1.5 Qualité de la surveillance 35
1.6 Oublis de prescription 36
2. Résultats analytiques 38
2.1 Évolution de la prescription du sulfate de magnésium 38
2.2 Facteurs influençant la qualité de la surveillance 38
Discussion 40
1. Principaux résultats 40
2. Forces et limites de l'étude 41
2.1 Forces 41
2.2 Limites 41
3. Discussion des résultats 42
3.1 Taux de prescription 42
3.2 Taux d'oubli/ Contre-indications/ Impossibilités de prescription 43
3.3 Effets secondaires maternels 44
3.4 Surveillance de l'administration du sulfate de magnésium 44
3.5 Autres critères évalués 45
4. Perspectives 45
Conclusion 47
Bibliographie 48
Annexes 52

Liste des tableaux

Tableau 1 : Protocoles d'administration du MgSO4 utilisés dans les essais randomisés 18
Tableau 2 : Caractéristiques socio-démographiques maternelles 29
Tableau 3 : Caractéristiques de la grossesse, de l'accouchement et de l'état néonatal..... 30
Tableau 4 : Délai entre l'admission de la patiente et l'extraction fœtale..... 32
Tableau 5 : Prescription et administration du MgSO4..... 34
Tableau 6 : Effets secondaires maternels..... 35
Tableau 7 : Surveillance de l'administration du MgSO4..... 36
Tableau 8 : Description des cas d'oubli de prescription 37
Tableau 9 : Évolution du taux de prescription du MgSO4 38
Tableau 10 : Surveillance du MgSO4 selon l'heure, le jour et la durée d'administration..... 39
Tableau 11 : Administration du MgSO4 selon les recommandations internationales..... 46

Liste des figures

Figure 1 : Diagramme de flux 28
Figure 2 : Évolution du taux de prescription du MgSO4 entre juillet 2018 et décembre 2019 32
Figure 3 : Évolution du taux de prescription du MgSO4 chez les patientes éligibles 33

Liste des annexes

Annexes.....52
Annexe 1 : Protocole d'utilisation du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice à Port-Royal 53
Annexe 2 : Feuille de surveillance du sulfate de magnésium. 57
Annexe 3 : Inscription au registre général des traitements de l'APHP sous le numéro 20190724212752.....58

Lexique

ARCF : Anomalie du Rythme Cardiaque Fœtal

AVB : Accouchement Voie Basse

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français

ECUN : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante

HELLP syndrome : Hemolysis-Elevated Liver enzymes-Low Platelet count syndrome

HIV : Hémorragie Intra-Ventriculaire

LPV : Leucomalacie Péri-Ventriculaire

MAP : Menace d'Accouchement Prématuré

MgSO4 : Sulfate de Magnésium

MTR : Métrorragies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PE : Pré-éclampsie

RCIU : Retard de Croissance *In Utero*

ROT : Reflexes Ostéo-Tendineux

RPC : Recommandations pour la Pratique Clinique

SA : Semaines d'Aménorrhée

Introduction

Les avancées médicales de la prise en charge des nouveau-nés prématurés ont permis une amélioration de la survie néonatale en France (1,2). Cependant, la prématurité est associée à de nombreuses morbidités, notamment neurologiques. Un des enjeux majeurs de la médecine périnatale actuelle est la mise en place de stratégies de neuroprotection.

A. Prématurité : définition et épidémiologie

La prématurité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme étant une naissance survenant avant le neuvième mois de grossesse, c'est à dire avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) (3). L'OMS distingue trois catégories : l'extrême prématurité (survenant avant 28 SA), la grande prématurité (survenant entre 28 SA et 32 SA) et la prématurité moyenne ou tardive (survenant entre 32 SA et 37 SA) (3).

Ces dernières années, le nombre d'accouchements prématurés a augmenté en France selon l'Enquête Nationale de Périnatalité (ENP) de 2016 (4). On décompte environ 60 000 naissances prématurées par an, ce qui représente environ 8% de la totalité des naissances (4,5). C'est la principale cause de mortalité néonatale en France et dans le monde (6). La mise en travail avant terme peut être spontanée ou induite médicalement pour des raisons maternelles, fœtales ou materno-fœtales (5).

B. Les conséquences de la prématurité

Des études de cohortes prospectives comme celles menées en France (Epipage 1 (1) et Epipage 2 (2)) permettent une appréciation des conséquences liées à la prématurité.

1. La mortalité

La mortalité diminue progressivement avec l'augmentation de l'âge gestationnel. D'après les premiers résultats de l'étude Epipage 2, la survie à deux ans des enfants nés prématurés est la suivante : 52% des enfants nés entre 22 et 26 SA, 93% de ceux nés entre 27 et 31 SA et 99% des enfants nés entre 32 et 34 SA (7).

2. Les morbidités

Les morbidités associées à la prématurité sont multiples et peuvent survenir à court et à long terme.

À court terme, les complications retrouvées sont d'ordre :

- Respiratoires : syndrome de détresse respiratoire néonatale, maladie des membranes hyalines, dysplasie broncho-pulmonaire ;
- Digestives : entéropathie du prématuré, entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) ;
- Infectieuses : infection néonatale bactérienne précoce, infections secondaires ;
- Neuro-sensorielles : hémorragies cérébrales (hémorragies intra-ventriculaires (HIV) et/ou intra-parenchymateuses), anomalies de la substance blanche, leucomalacies péri-ventriculaires (LPV), rétinopathie du prématuré. (2)

À plus long terme, la prématurité est un facteur de risque d'anomalie de trajectoire neuro-développementale. D'après plusieurs cohortes menées en Europe évaluant le devenir à long terme des nouveau-nés prématurés, comme Express (8), EPICure 2 (9) ou encore Epipage 1 (10), on retrouve chez ces enfants une augmentation des troubles du développement cognitif (comme un retard mental, un retard de l'acquisition du langage, des troubles de l'attention ou d'hyperactivité), des troubles sensoriels (comme une déficience visuelle ou auditive) ainsi que des troubles moteurs (comme une instabilité posturale, des troubles du tonus, des troubles de la coordination et de la motricité fine). Parmi les troubles moteurs, la paralysie cérébrale est une des complications décrites les plus sévères.

C. La paralysie cérébrale.

1. Définition

On employait auparavant les termes d'infirmité motrice cérébrale (IMC) et d'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) définis en 1969 par Guy Tardieu pour définir les troubles moteurs dus à des lésions cérébrales survenues au cours de la période périnatale (11). Ces termes sont aujourd'hui remplacés par la notion globale de « Paralysie Cérébrale ».

Une définition internationale de la paralysie cérébrale est proposée en 2005 : « La Paralysie Cérébrale désigne un ensemble de troubles permanents du développement, du mouvement et de la posture, responsables de limitations d'activité, imputables à des atteintes non progressives survenues sur le cerveau en développement du fœtus ou du nourrisson. Les troubles moteurs de la paralysie cérébrale sont souvent accompagnés de troubles sensoriels, perceptifs, cognitifs, de la communication et du comportement, par une épilepsie et/ou par des problèmes musculo-squelettiques secondaires » (12,13).

2. Épidémiologie

En Europe, le réseau SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) évalue la prévalence de la paralysie cérébrale à 1,77 pour 1000 naissances vivantes (14). Le facteur de risque majeur de la paralysie cérébrale est la prématurité (15). Le taux de paralysie cérébrale augmente de façon inversement proportionnelle à l'âge gestationnel : d'après les derniers résultats publiés d'Epipage 2, le taux de paralysie cérébrale à l'âge de deux ans, chez les enfants nés avant 32 SA atteint 4,6% et ce taux augmente jusqu'à 7% pour les enfants nés entre 24 et 26 SA (7).

Ainsi, la mise en place de stratégies de prévention des complications neurologiques liées à la prématurité est un des enjeux de la médecine périnatale actuelle. Le sulfate de magnésium occupe aujourd'hui une place prépondérante dans la prévention de la paralysie cérébrale chez le grand prématuré.

D. Le sulfate de magnésium

1. Généralités

Le magnésium est le second cation intracellulaire de l'organisme après le potassium. La quantité totale de magnésium dans le corps est d'environ 24 grammes (soit 16 mmol/kg) chez l'adulte. 60% du magnésium est retrouvé au niveau du tissu osseux et 30 à 40% au niveau du muscle. Sa concentration extracellulaire est de l'ordre de 0,9+/-0,1mmol/L, ce qui représente seulement 1% de la quantité totale de magnésium dans le corps. 60% du magnésium plasmatique se trouve sous forme libre, intervenant dans de nombreuses réactions physiologiques, et 40% est lié à l'albumine ou complexé à des anions. Le magnésium est excrété et filtré par les reins. Il y est également réabsorbé au niveau du tubule rénal afin d'assurer un équilibre entre les apports et les pertes (16,17).

Le magnésium est un cation ubiquitaire dans le corps humain. Indispensable dans plus de 300 activités enzymatiques différentes, on le retrouve notamment dans le contrôle de la respiration mitochondriale ainsi que dans les réactions dépendantes de l'ATP.

2. Actions cellulaires du magnésium

Au niveau cardiovasculaire

Le magnésium agit au niveau des canaux calciques en tant qu'antagoniste compétitif du calcium et régule ainsi les flux calciques. Cette action anticalcique du magnésium lui procure un effet myorelaxant, une action vasodilatatrice et une tendance à la tachycardie (18). Il semblerait également

que l'exposition *in utero* au magnésium stabilise la tension artérielle des nouveau-nés prématurés (19).

Au niveau neuromusculaire

La transmission neuromusculaire peut être bloquée par une forte concentration en magnésium. En effet, le magnésium est responsable du blocage des canaux calciques qui stimulent la libération d'acétylcholine et entraine une diminution de la sensibilité des récepteurs à l'acétylcholine (20)

Au niveau du système nerveux central

Le magnésium joue un rôle dans la diminution de la mort cellulaire lors de situation d'hypoxo-ischémie. En effet, l'ischémie induit un processus d'excitotoxicité : la sécrétion du glutamate est augmentée ce qui active les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Une entrée massive de calcium intracellulaire est alors induite, activant diverses réactions enzymatiques responsables de la mort neuronale.

Le magnésium tient son rôle d'agent neuroprotecteur en agissant comme antagoniste du récepteur NMDA ; en inhibant la libération de glutamate et en diminuant le vasospasme (améliorant ainsi le débit sanguin cérébral) (21,22).

Autres actions

Le magnésium présente des propriétés anti-inflammatoires (23,24) et d'anti-agrégation plaquettaire (25). Il intervient au niveau de la réponse immunitaire (26) et semble également potentialiser l'effet de certains médicaments (effets cardiovasculaires et neuromusculaires des bêtamimétiques, des bloqueurs calciques, des curares, de la gentamicine) (27).

3. Utilisation du sulfate de magnésium en obstétrique

Du fait de son action myorelaxante, le sulfate de magnésium a premièrement été utilisé comme tocolytique notamment aux États-Unis. Cependant, il a été démontré que le sulfate de magnésium ne présente aucune efficacité en tant que tocolytique (28). Par ailleurs, dans cette indication, les posologies utilisées sont élevées et peuvent induire potentiellement des effets secondaires maternels et néonataux (18).

En revanche l'efficacité du sulfate de magnésium dans le cadre de l'éclampsie ou de la prévention des pré-éclampsies sévères chez les femmes enceintes a été clairement démontrée (29).

Compte tenu de l'exposition fœtale au sulfate de magnésium en cas d'utilisation obstétricale, le devenir des nouveau-nés exposés a été étudié. Ainsi, deux premières études cas-témoins menées

en 1995 (30) et 1996 (31) ont observé une diminution du taux de paralysie cérébrale sur le long terme chez les enfants nés avec un poids inférieur à 1500g et qui avaient été exposés *in utero* au sulfate de magnésium.

4. Effets indésirables chez la mère

Les effets secondaires maternels lors de l'utilisation du sulfate de magnésium sont minimes ou modérés. Il est décrit la survenue de flushs, d'hypotension modérée, de céphalées, (induits par les effets vasodilatateurs), ou encore de nausées ou vomissements, d'une somnolence ainsi que d'une douleur au niveau du point d'injection (29).

Plusieurs signes cliniques peuvent signaler une hypermagnésémie (possible en cas de surdosage accidentel ou d'insuffisance rénale (IR) sévère) comme la diminution ou l'abolition des réflexes ostéo-tendineux (ROT) ou encore une détresse respiratoire. Dans ce cas, le traitement par sulfate de magnésium doit être arrêté et un antidote peut être utilisé : le gluconate de calcium (17)

L'administration du sulfate de magnésium requiert une surveillance clinique rigoureuse. Le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) propose ainsi : « une surveillance :

- avant la mise en route du traitement
- 10 minutes après le début de la dose de charge
- à la fin de la dose de charge (30 min)
- puis toutes les 4 heures si perfusion de relais en évaluant la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque (FC), la saturation en oxygène (SaO2), la pression artérielle (PA), la conscience, la diurèse et les réflexes ostéo-tendineux (ROT) » (32).

5. Le sulfate de magnésium, agent neuroprotecteur ?

Plusieurs essais cliniques randomisés contrôlés ont été menés afin d'évaluer l'intérêt du sulfate de magnésium en tant que neuro-protecteur chez les nouveaux nés prématurés (Tableau 1).

Un premier essai monocentrique Américain (MagNet trial) qui incluait 149 femmes en menace d'accouchement prématuré entre 25 et 33 SA a été réalisé. Dans cet essai, l'exposition au sulfate de magnésium était comparée à l'exposition à un autre tocolytique (33). Cet essai a été arrêté précocement pour cause d'un nombre de décès néonataux élevé dans le groupe « MgSO4 ». Mais les résultats de cette étude concluant à une mortalité élevée chez les nouveaux nés exposés au sulfate de magnésium ont fait l'objet de nombreuses discussions car les causes possibles de surmortalité observée dans le groupe « MgSO4 » étaient multiples (34).

Quatre autres essais randomisés ont été menés par la suite :

- Un essai multicentrique Australien et Néo-Zélandais (ACTOMgSO4) a été mené entre 1996 et 2000 en incluant 1062 femmes à risque d'accouchement prématuré imminent avant 30 SA. L'essai a conclu que le taux de mortalité pédiatrique, que le taux de paralysie cérébrale ainsi que le critère combinant décès ou paralysie cérébrale étaient diminués chez les survivants à deux ans mais sans différence significative. Cependant, le taux de déficience neuromotrice ainsi que le taux de décès combiné aux déficiences neuromotrices étaient significativement diminués (35).

- Un autre essai multicentrique Français (PREMAG) a été mené entre 1997 et 2003 et incluait 573 femmes à risque d'accouchement prématuré imminent avant 33 SA. L'essai a conclu à une diminution non significative de tous les critères de jugements principaux (mortalité néonatale, maladie sévère de la substance blanche, et le critère combinant maladie sévère de la substance blanche ou mortalité néonatale) chez les nouveau-nés exposés *in utero* au sulfate de magnésium. La diminution était significative ou tendait à la significativité pour les quatre critères combinés (décès ou paralysie cérébrale ; décès ou retard moteur ; décès, retard moteur ou retard cognitif ; décès, paralysie cérébrale ou retard cognitif). Aucun effet délétère majeur du sulfate de magnésium a été observé (36,37)

- Un essai multicentrique américain (BEAM) incluant 2241 femmes à risque d'accouchement prématuré entre 24 et 31 SA. Le critère de jugement principal combinant mortalité fœtale ou infantile avant un an ou paralysie cérébrale modérée ou sévère à deux ans n'était pas significativement différent entre le groupe « MgSO4 » et le groupe placebo. Cependant, l'essai a conclu à une diminution significative du taux de paralysie cérébrale modérée ou sévère dans le groupe « MgSO4 » (1,9% vs 3,5%) [RR : 0.55 (IC 95% : 0.32-0.95)] (38).

- Un essai multicentrique (MAGPIE) réalisé dans 175 centres de type II et III situés dans 33 pays différents. Cet essai a inclus 10110 femmes réparties avant ou après 34 SA. Le but de cette étude était d'évaluer le bénéfice du sulfate de magnésium dans le cadre de la pré-éclampsie et de l'éclampsie mais les données ont été reprises afin d'évaluer à 18 mois le développement des enfants ayant été exposés au sulfate de magnésium *in utero* (39).

Tableau 1 : Protocoles d'administration du MgSO4 utilisés dans les essais randomisés (40)

Essai	Inclusion	Intention de traitement	Protocole de MgSO4	Produit comparé	Critère de jugement principal
MAGNET (Etats-Unis, 1997) (33)	24-33 SA Singleton ou jumeau	Bras tocolyse Bras neuroprotection	Charge :4g Entretien : 2-3g/h	Autre tocolytique : ritodrine, terbutaline, nifédipine ou indométhacine	Décès fœtal ou néonatal
ACTOMgSO4 (Australie, 1996-2000) (35)	< 30 SA Singleton ou multiple	Bras neuroprotection	Charge : 4g Entretien : 1g /h/12h	Placebo	-Mortalité pédiatrique à 2 ans d'âge corrigé -PC à 2 ans d'âge corrigé -Critère combiné mortalité pédiatrique ou PC
PREMAG (France, 1997-2003) (36)	< 33 SA Singleton ou jumeau	Neuroprotection	Charge : 4g Pas d'entretien	Placebo	-Mortalité néonatale -Maladie sévère de la SB -Critère combiné mortalité néonatale ou maladie sévère de la SB
BEAM (Etats-Unis, 1997-2004) (38)	24-31 SA Singleton ou jumeau	Neuroprotection	Charge : 6g par Entretien : 2g/h/12h	Placebo	-Décès fœtal ou mortalité infantile avant 1 an ou PC modérée à sévère à 2 ans d'âge corrigé
MAGPIE (1998-2001) (39)	<34 SA Singleton ou multiple	Neuroprotection de la mère en pré éclampsie	Charge : 4g Entretien :1g/h/24h	Placebo	-Éclampsie

MgSO4 : sulfate de magnésium ; PC : paralysie cérébrale SA : semaines d'aménorrhée ; SB : substance blanche

Suite à ces différents essais, quatre méta-analyses ont évalué les effets du sulfate de magnésium en tant que neuro-protecteur chez les nouveau-nés prématurés. La conclusion de ces méta-analyses (41–44) était en faveur d'une diminution significative du taux de paralysie cérébrale chez les enfants exposés *in utero* au sulfate de magnésium. Il est important de noter qu'il n'y avait pas de différence significative retrouvée dans le risque de décès néonatal ou pédiatrique.

En plus de ces 4 méta-analyses, une méta-analyse de données individuelles des participants a été réalisée par le groupe AMICABLE (45). Le risque relatif de paralysie cérébral chez les enfants ayant reçu du sulfate de magnésium en période périnatale était significativement diminué par rapport

au groupe placebo [RR : 0,68 (IC 95 % : 0,54-0,87). Le nombre nécessaire de patientes à traiter afin de prévenir un cas de paralysie cérébrale était de 46.

De plus, cette méta-analyse a mis en évidence que le taux de décès infantile combiné au taux de paralysie cérébrale était significativement diminué dans le groupe sulfate de magnésium [RR : 0,86 (IC à 95%: 0,75-0,99)]. Le sulfate de magnésium n'influençait pas la mortalité néonatale ou pédiatrique ni la survenue de morbidités néonatales (détresse respiratoire, maladie pulmonaire chronique, HIV, LPV kystique, ECUN, canal artériel perméable, ou rétinopathie du prématurée). Enfin, l'utilisation de sulfate de magnésium n'était pas associée à l'apparition d'effets secondaires graves chez la mère. Il n'a pas été mis en évidence d'effet de l'âge gestationnel à l'accouchement, de la cause de la prématurité, de la dose totale reçue, ou de l'administration d'une dose d'entretien après une dose de charge sur l'effet du sulfate de magnésium. Au vu de ces résultats, les auteurs de cette méta-analyse recommandait l'utilisation du sulfate de magnésium à faible dose (par exemple 4g en dose de charge puis 1g/ heure en dose d'entretien sans excéder un total de 16g).

6. Utilisation du sulfate de magnésium en France

Les dernières recommandations françaises concernant le sulfate de magnésium ont été publiées par le CNGOF en 2016 : « Son [sulfate de magnésium] administration est donc recommandée en cas de grossesse monofœtale ou multiple, et quelle que soit la cause de la prématurité en cas d'accouchement imminent, spontané ou programmé avant 32 SA (grade A) (NP2). [...] Il est recommandé d'administrer une dose de charge de 4 g (accord professionnel) suivie d'une dose d'entretien de 1 g/h jusqu'à l'accouchement ou pour une durée maximale de 12 h (accord professionnel) » (46).

Avant la parution de ces recommandations, l'utilisation du sulfate de magnésium n'était pas très répandue en France. En effet, seulement 4% des enfants nés en France en 2011 avant 27 SA avaient reçu du sulfate de magnésium (47). De plus, d'après une étude menée à l'échelon national, seulement 60% des maternités de niveau III en France utilisait le sulfate de magnésium dans le cadre de la neuroprotection fœtale entre 2014 et 2015 (48). La non-prescription du sulfate de magnésium par les professionnels de santé était notamment due à :

- un manque d'expérience (46%)
- un manque de protocole rédigé au sein de l'établissement où ils travaillent (43%)
- l'absence de recommandations nationales (41%) (48).

7. Utilisation du sulfate de magnésium à Port-Royal

Suite à la publication des recommandations du CNGOF sur l'utilisation du sulfate de magnésium, un protocole d'administration a été mis en place à la Maternité de Port-Royal, Hôpital Cochin (Paris).

Le protocole de Port-Royal d'administration du sulfate de magnésium (Annexe 1) a été rédigé et mis en place en juillet 2016. Est incluse « toute patiente en travail ou pour qui une césarienne a été décidée, jusqu'à 28 SA + 6 jours ». Les patientes dont l'âge gestationnel à l'accouchement est compris entre 29 SA et 31 SA + 6 jours ne bénéficient pas du sulfate de magnésium, comme recommandé par le CNGOF.

Le protocole décrit également les contre-indications, les modalités, les effets secondaires ainsi que la surveillance d'administration.

Dans le cadre de notre travail de recherche, nous proposons d'analyser l'application du protocole d'administration du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice au sein de la maternité de Port-Royal.

Matériels et méthodes

1. Problématique

La réduction des complications liées à la naissance prématurée est un défi pour les acteurs de la médecine périnatale. La prévention de la paralysie cérébrale par le sulfate de magnésium a été démontrée et son utilisation est recommandée par de nombreuses sociétés obstétricales internationales. En France, avant 2016 et les recommandations du CNGOF, son utilisation n'était pas très répandue.

Les recommandations du CNGOF relatives à l'utilisation du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice en cas d'accouchement prématuré sont essentielles pour diffuser la pratique sur notre territoire.

L'évaluation de l'application de ces recommandations dans une maternité de niveau III a fait l'objet de notre travail de recherche.

2. Objectifs et hypothèses de l'étude

2.1 Objectif général

L'objectif général de cette étude est d'analyser les pratiques d'utilisation du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice au sein d'une maternité de niveau III (Maternité de Port-Royal, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris).

2.2 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le taux de prescription du sulfate de magnésium en cas de menace d'accouchement prématuré avant 29 SA.

2.3 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- Évaluer le taux de prescription du sulfate de magnésium au cours de notre période d'étude.
- Évaluer la qualité de la surveillance lors de l'administration du sulfate de magnésium.

- Évaluer les effets secondaires maternels et leur prise en charge.
- Décrire les causes associées à l'oubli de prescription du sulfate de magnésium.

2.4 Hypothèses

Hypothèse 1 : L'application du nouveau protocole d'administration du sulfate de magnésium est bien respectée au sein de la maternité de Port-Royal.

Hypothèse 2 : On observe une augmentation du taux de prescription du sulfate de magnésium au fil du temps depuis la mise en place du protocole.

Hypothèse 3 : L'absence de prescription du sulfate de magnésium s'observe selon des facteurs organisationnels (les oublis sont notamment observés la nuit ou les week-ends, lorsque la durée du travail est rapide ou lorsque l'accouchement a lieu par césarienne).

Hypothèse 4 : La qualité de la surveillance dépend de facteurs organisationnels (surveillance moindre la nuit ou les week-ends, surveillance diminuée lorsque la durée d'administration est longue et lorsque l'accouchement a lieu par césarienne).

Hypothèse 5 : L'incidence des effets secondaires liés au sulfate de magnésium est faible.

3. Type d'étude et population d'étude

Il s'agit d'une étude de pratique quantitative monocentrique réalisée entre le 1er juillet 2018 et le 31 décembre 2019.

Le critère d'inclusion était un accouchement entre 23 SA et 28 SA + 6 jours à Port-Royal. Il faut noter qu'à Port-Royal, il a été décidé d'administrer du sulfate de magnésium seulement en cas de menace d'accouchement prématuré avant 29 SA (Annexe 1), contrairement aux recommandations. C'est la raison du choix de la limite supérieure d'inclusion dans notre étude à 28 SA + 6 jours.

Les critères de non-inclusion étaient : la mort fœtale *in utero*, l'interruption médicale de grossesse et l'absence de projet de prise en charge réanimatoire du nouveau-né décidé par l'équipe médical et le couple.

4. Recueil de données

Dans un premier temps le recueil de données a été réalisé grâce au logiciel Diamm où est notifié le terme de l'accouchement afin de recueillir tous les accouchements survenus entre 23 SA et 28 SA + 6 jours entre le 1er juillet 2018 et le 31 décembre 2019. Dans un second temps, les données nécessaires et les variables manquantes ont été recueillies par accès aux dossiers papiers de manière rétrospective pour les données de juillet 2018 à juillet 2019 et de manière prospective pour les données d'août 2019 à décembre 2019.

5. Critères de jugement et variables retenues

Le critère de jugement principal évalué était le taux de prescription du sulfate de magnésium.

Les critères de jugement secondaires évalués étaient l'oubli de prescription, les effets secondaires maternels et la surveillance lors de l'administration du sulfate de magnésium.

Les variables retenues étaient les suivantes :

- Caractéristiques maternelles : âge, origine géographique, protection sociale, indice de masse corporelle, consommation de toxiques, gestité et parité.
- Facteurs de risque associés à la prématurité : utérus cicatriciel, antécédent de prématurité, antécédent de pré-éclampsie, antécédent de menace d'accouchement prématuré, antécédent de rupture prématurée des membranes.
- Grossesse actuelle : type de grossesse (unique ou gémellaire), cerclage pendant la grossesse, grossesse spontanée ou parcours d'assistance médicale à la procréation.
- Pathologie(s) de la grossesse / Étiologie(s) de la prématurité : retard de croissance in utéro, pré-éclampsie, rupture prématurée des membranes, menace d'accouchement prématuré.
- Prise en charge : avis préalable du staff obstétrico-pédiatrique, corticothérapie, prescription du sulfate de magnésium, dose de charge, dose d'entretien, durée d'administration, surveillance maternelle (selon le protocole de Port-Royal), oubli d'administration, arrêt de l'administration, motifs de l'arrêt, utilisation de l'antidote, contre-indication au sulfate de magnésium.
- Accouchement : date d'accouchement, heure d'entrée en salle de naissance, heure de début du sulfate de magnésium, âge gestationnel à l'accouchement, durée du travail, mode d'accouchement (accouchement voie basse, instrumental, césarienne).
- État néonatal : poids fœtal, Apgar 1 min/Apgar 5 min/Apgar 10 mn, pH au cordon artériel.
- Équipe médicale : Médecin de garde, sage-femme de garde.

6. Stratégie d'analyse

6.1 Statistiques

La stratégie d'analyse a été réalisée en deux étapes : une première étape descriptive puis une seconde étape analytique.

Pour la partie descriptive, nous avons décrit les caractéristiques de la population étudiée puis présenté les pratiques associées à l'utilisation du sulfate de magnésium et à sa surveillance. Nous avons également décrit les effets secondaires maternels retrouvés. Puis nous nous sommes intéressés aux cas d'oubli de prescription.

Les variables continues recueillies sont exprimées sous forme de moyenne avec leur écart-type et les variables catégorielles sous forme d'effectifs et de pourcentages.

Dans la deuxième partie analytique, nous avons cherché à :

- Évaluer l'évolution de la prescription du sulfate de magnésium sur la période d'étude.
- Établir un lien entre les caractéristiques professionnelles/organisationnelles et la qualité de la surveillance.

Les tests statistiques utilisés étaient les suivants : un test du Chi 2 était utilisé pour les variables catégorielles lorsque les conditions d'application étaient respectées et un test de Fisher était utilisé lorsque les conditions d'application du Chi2 n'étaient pas remplies.

Les analyses statistiques ont été effectuées à partir du site internet : BiostaTGV (https://biostatgv.sentiweb.fr/) et le résultat était considéré comme significatif quand la *p* value était inférieure ou égale à 0,05, soit correspondant à un risque de première espèce fixé à 5%.

6.2 Méthodologie

Afin de répondre à nos hypothèses nous avons procédé comme suit :

Hypothèse 1 : Nous avons établi comme objectif, pour les patientes éligibles (c'est-à-dire sans contre-indication) au sulfate de magnésium, d'atteindre un taux de prescription de 80% afin de considérer le protocole comme respecté. Ce seuil a été fixé en fonction des résultats des études retrouvées dans la littérature où en moyenne le taux de prescription du sulfate de magnésium dépassait les 75% 12 mois après la mise en place d'un protocole de service (49–52).

Hypothèse 2 : Nous avons évalué l'évolution de la prescription du sulfate de magnésium sur notre période d'étude. Pour cela, nous avons divisé notre étude en 2 périodes égales de 9 mois (de juillet 2018 à mars 2019 puis d'avril 2019 à décembre 2019) et avons comparé le taux de prescription sur chacune de ces périodes.

Hypothèse 3 : Nous avons décrit chaque cas d'oubli de prescription en analysant :
- L'heure et le jour d'entrée en salle de naissance de la patiente,
- L'étiologie de la prématurité,
- La voie d'accouchement,
- La durée du travail.

Hypothèse 4 : Pour évaluer la qualité de la surveillance du sulfate de magnésium, nous avons recueilli pour chaque patiente le déroulement de cette dernière en analysant les feuilles de surveillance mises en place lors de l'administration du sulfate de magnésium (Annexe 2). L'administration du sulfate de magnésium requiert une surveillance horaire pendant toute la durée du traitement (avec notamment 3 surveillances au cours de la première heure d'administration) en évaluant à chaque fois 7 critères : la tension artérielle, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la saturation en oxygène, la diurèse, la conscience et les réflexes ostéo-tendineux.

Nous avons considéré la surveillance comme « complète » lorsque l'intégralité des 7 items présents sur la feuille de surveillance était remplie à chaque surveillance horaire (les 3 surveillances à effectuer au cours de la première heure d'administration étaient chacune considérées comme des « surveillances horaires »).

Le protocole de Port-Royal (Annexe 1) indique la mise en place d'une sonde à demeure à partir de la pose d'anesthésie péridurale. Ainsi, une quantification horaire de la diurèse était attendue à partir de la mise en place de la péridurale. Pour les patientes dont l'accouchement avait été rapide (moins d'une heure) et/ou sans péridurale, la quantification de la diurèse n'était pas attendue et la feuille de surveillance considérée comme complète si les 6 autres critères étaient remplis.

La surveillance était dite « satisfaisante » lorsque plus de 50% des items à chaque surveillance horaire étaient complétés.

Dans le cas où au moins une surveillance horaire comportait moins de 50% des items ou était nulle, la surveillance était alors considérée comme « insuffisante ».

Enfin, elle était considérée comme « nulle » lorsqu'aucune surveillance n'était retrouvée.

Nous suggérions que la qualité de la surveillance dépendait de plusieurs facteurs notamment organisationnels. Nous avons donc comparé les surveillances lorsque celles-ci se déroulaient le jour ou la nuit. La surveillance était considérée de jour quand plus de 50% de cette dernière se déroulait entre 8h et 20h et considérée de nuit quand plus de 50% de cette dernière se déroulait entre 20h et 8h. Nous les avons également comparées lorsqu'elles avaient eu lieu en semaine ou pendant le week-end (le week-end étant défini comme débutant à partir du samedi 8h et se terminant le lundi 8h).

Nous avons également évalué l'impact de la durée d'administration sur la qualité de la surveillance. Étant donné que la médiane de distribution de la durée d'administration est de 2h, nous avons comparé la qualité de la surveillance lorsque l'administration durait moins de 2h ou lorsqu'elle durait 2h ou plus.

Puis nous nous sommes intéressés à la qualité de la surveillance selon la voie d'accouchement.

Hypothèse 5 : Nous avons évalué le taux d'effets secondaires ainsi que le nombre d'arrêt de traitement et le nombre d'utilisation d'antidote.

7. Aspects réglementaires

Dans le cadre de la recherche et de la protection des données, notre étude a fait l'objet d'un diagnostic de conformité et de sécurité de type MR004 (Annexe 3), sous la direction de Mr TOURENNE, référent de la protection des données des hôpitaux de Necker, Cochin, Hôtel-Dieu et Broca.

Les données recueillies dans le cadre de l'élaboration de ce mémoire ont été stockées anonymement sur un fichier Excel sécurisé.

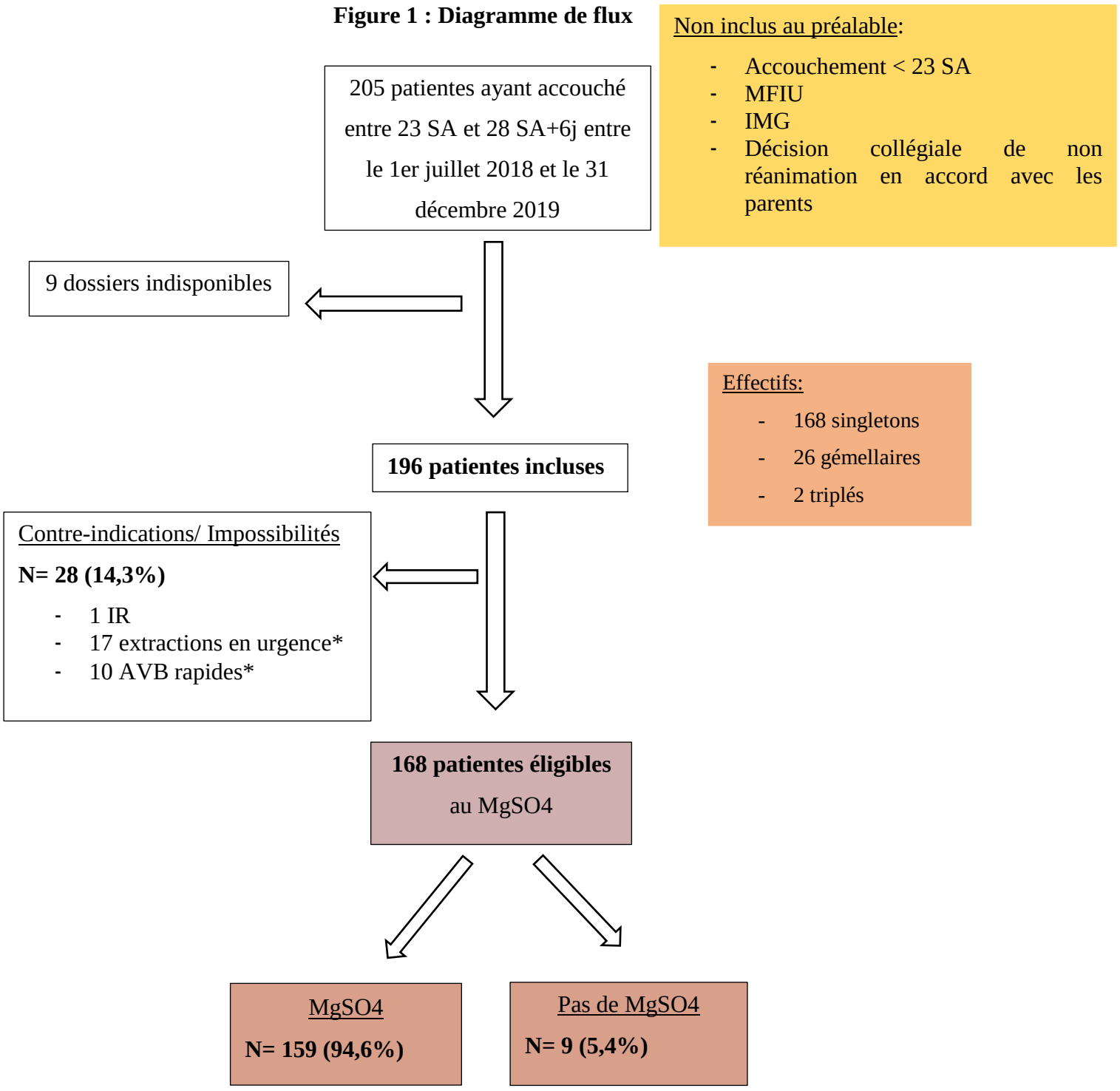
Résultats

1. Résultats descriptifs

1.1 Description générale de la population d'étude

Sur la période d'étude de juillet 2018 à décembre 2019, 205 femmes ont été incluses. 9 dossiers n'ont pas été retrouvés. Au total, les données de 196 patientes et de 226 nouveau-nés ont pu être évaluées. Sur ces 196 patientes, 28 présentaient des contre-indications à l'administration du sulfate de magnésium ; ainsi un total de 168 femmes étaient éligibles au sulfate de magnésium. (Figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux



AVB : accouchement voie basse, IMG : interruption médicale de grossesse, IR : insuffisance rénale, MFIU : mort fœtale *in utero*, MgSO4 : sulfate de magnésium, SA : semaine d'aménorrhée

*justifiés comme tels dans le dossier.

1.2 Caractéristiques de la population d'étude

La moyenne d'âge de notre population d'étude était de 29,6 ans (+/- 4,5). Plus d'une patiente sur deux était d'origine métropolitaine ou d'Afrique subsaharienne. Les patientes étaient principalement multigestes et nullipares. Un antécédent obstétrical a été retrouvé pour 21,4% des patientes (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques socio-démographiques maternelles

Caractéristiques maternelles	N=196 Moyenne +/- DS n (%)
Critères socio-démographiques	
Âge	29,6 +/- 4,5
IMC	25,8 +/- 5,9
Origine	
Métropole	46 (23,5)
Afrique du Nord	31 (15,8)
Afrique Subsaharienne	68 (34,7)
Asie	12 (6,1)
DOM TOM	8 (4,1)
Europe	12 (6,1)
Amérique	5 (2,6)
Autre	14 (7,1)
Critères obstétricaux	
Gestité	2,8 +/- 2
Gestité = 1	72 (36,7)
Gestité > 1	124 (63,3)
Parité	
Nullipare	108 (55,1)
Multipare	88 (44,9)
Antécédents	42 (21,4)
Utérus cicatriciel	24 (12,2)
Prématurité	27 (13,8)
PE	6 (3,1)
MAP	17 (8,7)
RPM	7 (3,6)

DS : déviation standard, IMC : indice de masse corporelle, MAP : menace d'accouchement prématuré, PE : pré-éclampsie, RPM : rupture prématurée des membranes.

Concernant les caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement, nous avons observé que les grossesses multiples représentaient 14,3% des grossesses. L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de 26 SA (+/- 1,3). 96,9% des patientes ont reçu une corticothérapie anténatale. La majorité des naissances prématurées faisait suite à une menace d'accouchement prématurée associée ou non à une rupture prématurée des membranes.

La prématurité induite en raison d'un retard de croissance *in utero* ou d'une pré-éclampsie était une cause moins fréquente.

La voie d'accouchement principale était l'accouchement par voie basse.

Le poids fœtal moyen à la naissance était de 791g (+ /- 185) (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques de la grossesse, de l'accouchement et de l'état néonatal.

Caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement	N=196 Moyenne +/-DS n (%)
Caractéristiques de la grossesse	
Grossesse multiple	28 (14,3)
Cerclage	24 (12,2)
Corticothérapie anténatale	190 (96,9)
Âge gestationnel à l'accouchement	26,1 +/- 1,3
Pathologies/ Étiologies de la prématurité	
RCIU	48 (24,5)
PE	32 (16,3)
MAP	123 (62,8)
RPM	84 (42,9)
MTR	16 (8,2)
Voie d'accouchement	
AVB	104 (53,1)
Dont AVB avec instruments	43 (21,9)
Césarienne	92 (46,9)
Avant travail	66 (33,7)
Pendant travail	26 (13,3)
État néonatal	
Poids fœtal	791g+/- 185
Apgar 5min	6 +/- 3
Apgar 10min	7 +/- 3
pH au cordon	7,3 +/- 0,1

AVB : accouchement voie basse, MAP : menace d'accouchement prématuré, MTR : métrorragies, PE : pré-éclampsie, RCIU : retard de croissance *in utero*, RPM : rupture prématurée des membranes

1.3 Prescription du sulfate de magnésium

A. Taux de prescription

Le sulfate de magnésium a été prescrit chez 159 patientes. Les causes de non prescription faisaient suite à :

- Un oubli de prescription par l'équipe médicale pour 9 patientes.
- Une contre-indication ou une impossibilité de prescrire du sulfate de magnésium pour 28 patientes.

Au total, 81,1% des patientes incluses ont bénéficié de MgSO4 avant l'accouchement. En retirant les patientes avec contre-indication ou impossibilité inscrite dans le dossier, 94,6% des patientes éligibles ont reçu du MgSO4 (Figure 1).

B. Contre-indications et impossibilités de prescription

Les contre-indications ou impossibilité de prescription notées dans le dossier concernaient :

- 1 insuffisance rénale
- 10 accouchements voie basse rapides : pour 8 d'entre eux, la durée entre l'admission de la patiente en salle de naissance et la naissance était de moins d'1 heure. Pour 2 accouchements la durée entre l'admission et la naissance était de 2 heures.
- 17 extractions en urgence : les extractions en urgence étaient réparties entre 8 extractions pour anomalie du rythme cardiaque fœtal (ARCF), 3 pour procidence du cordon, 2 pour un hématome rétro-placentaire (HRP), 2 pour une pré-éclampsie (PE) +/- associée à un HELLP syndrome et 2 pour une hémorragie. L'intervalle de durée entre l'admission de la patiente en salle de naissance et la réalisation de la césarienne est noté dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Délai entre l'admission de la patiente et l'extraction fœtale

Extractions	Hémorragie n=2	PE n=2	Procidence n=3	HRP n=2	ARCF n=8
Durée entre admission et naissance	Cas 1 : 1h48 Cas2 : 45min	Cas 1 : 1h15 Cas 2 : Non renseignée	Cas 1 : 40min Cas 2 : 15min Cas 3 : 22min	Cas 1 : 22min Cas 2 : 23min	Cas 1 : 38min Cas 2 : 34min Cas 3 : 45min Cas 4 : 1h00 Cas 5 : 1h04 Cas 6 : 4h17 Cas 7 : 3h30 Cas 8 : 5h00

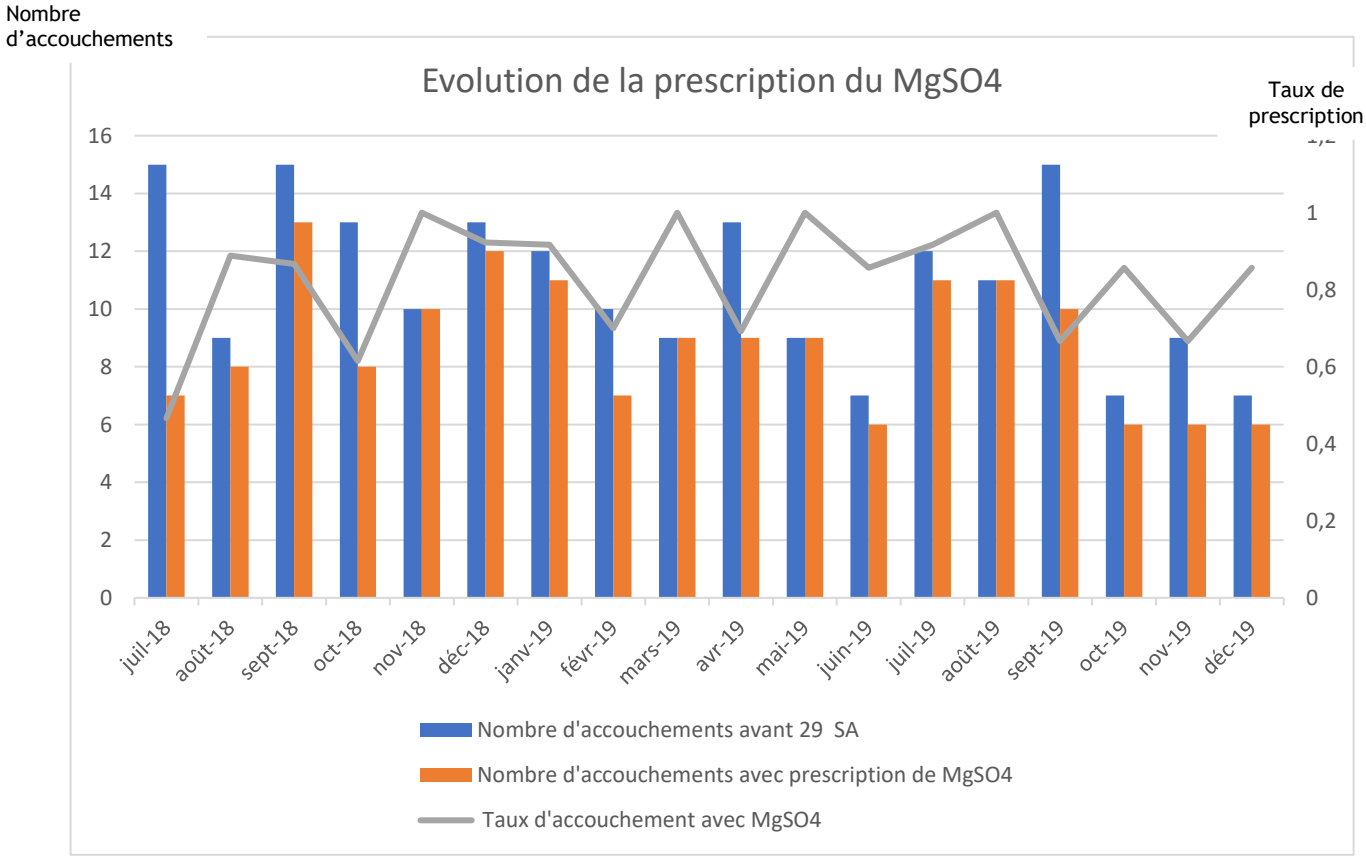
ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal, HRP : hématome rétro-placentaire, PE : Pré-éclampsie

C. Évolution dans le temps

La Figure 2 présente l'évolution de la prescription du sulfate de magnésium au cours de notre étude chez les patientes incluses dans notre étude (N=196).

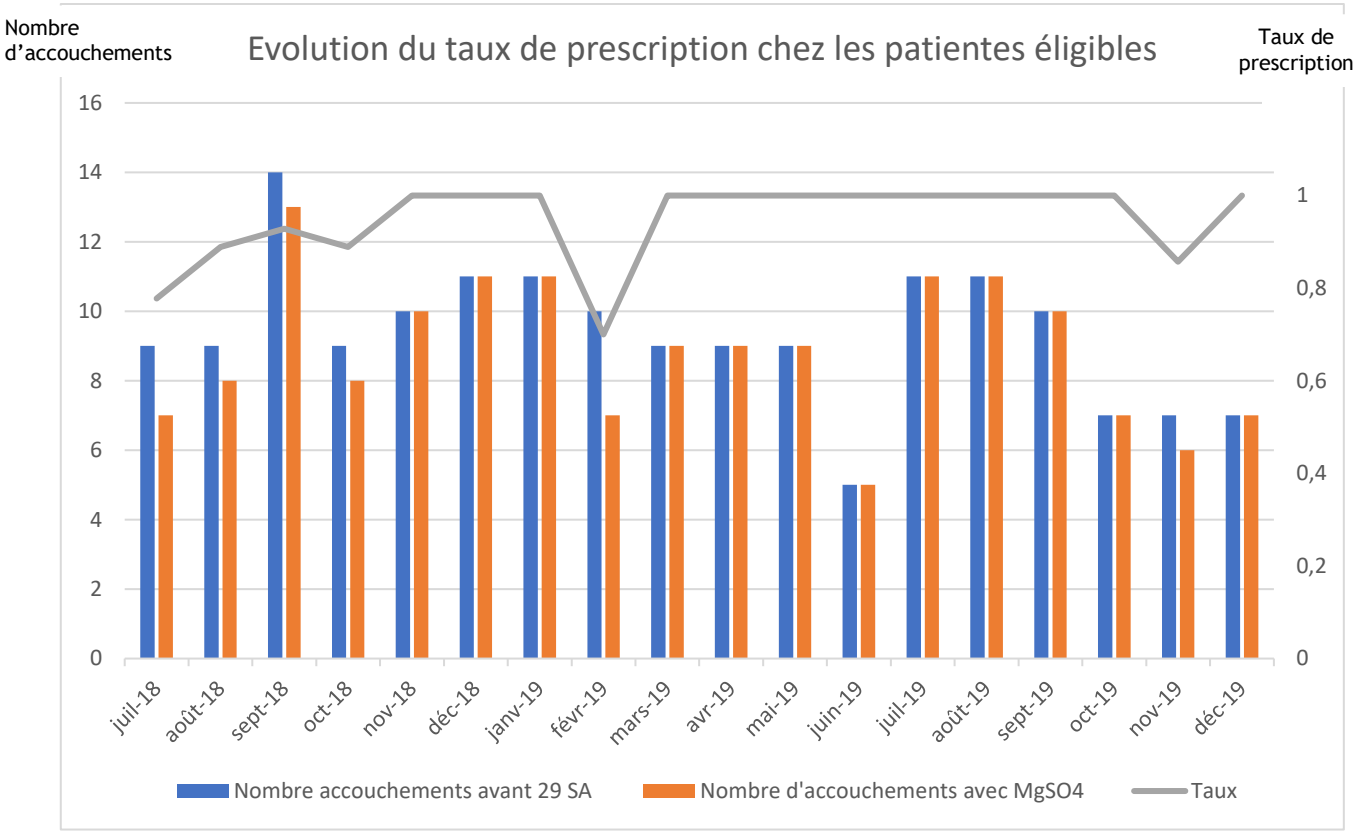
La Figure 3, présente, elle, l'évolution de la prescription au cours de notre étude pour les patientes éligibles au sulfate de magnésium (N=168).

Figure 2 : Évolution du taux de prescription du MgSO4 entre juillet 2018 et décembre 2019



MgSO4 : sulfate de magnésium, SA : semaines d'aménorrhée

Figure 3 : Évolution du taux de prescription du MgSO4 chez les patientes éligibles



MgSO4 : sulfate de magnésium, SA : semaines d'aménorrhée

D. Durée d'administration

Chez les 159 patientes ayant reçu du sulfate de magnésium, 105 ont bénéficié de la dose d'entretien. En cas d'absence d'administration de dose d'entretien, 57,4% des accouchements étaient une césarienne avant travail

La durée moyenne d'administration retrouvée était de 186min (+/-192min).

Le délai moyen entre l'admission de la patiente et le début d'administration du sulfate de magnésium était de 114min (+/- 8min) (Tableau 5).

Tableau 5 : Prescription et administration du MgSO4

Prescription et administration du MgSO4	N= 159 Moyenne +/- DS n (%)
Prescription	
Dose de charge	159 (100)
Dose d'entretien	105 (66,0)
Durée d'administration : moyenne médiane	186min +/-192 120min
Délai entre admission de la patiente et début d'administration MgSO4 : moyenne médiane	114min +/-8 47min

MgSO4 : sulfate de magnésium

1.4 Effets secondaires maternels

Il a été observé 15 interruptions d'administration (9,4%). Ces interruptions faisaient toutes suite à l'apparition d'effets secondaires maternels répertoriés dans le Tableau 6.

Le motif principal retrouvé d'interruption était une diminution des ROT (60%) suivi de la somnolence (20%). L'interruption du traitement a eu lieu au cours des 3 premières heures pour 13 patientes sur 15. La durée moyenne d'apparition des effets secondaires maternels était de 119min (+/-109).

L'antidote, le gluconate de calcium, a été utilisé 1 seule fois chez une patiente présentant une abolition des ROT associée à une somnolence.

Tableau 6 : Effets secondaires maternels

Interruption d'administration et effets secondaires maternels	N= 15 Moyenne +/- DS n (%)
Effets secondaires/ Motifs de l'arrêt	
Diminution des ROT	9 (60,0)
Nausées/Vomissements	2 (13,3)
Somnolence	3 (20,0)
Malaise	2 (13,3)
Dyspnée	1(6,7)
Céphalées	1 (6,7)
Utilisation antidote	
Oui	1 (6,7)
Durée d'administration et apparition des effets indésirables	
Durée moyenne d'apparition des effets indésirables	119min +/-109
Durée < ou égale à 3h	13/15 (86,7)
Durée >3h	2/15 (13,3)

ROT : réflexes ostéo-tendineux.

1.5 Qualité de la surveillance

La surveillance était complète ou satisfaisante dans 63% des cas. Aucune surveillance n'a été retrouvée pour environ 16% des administrations. En cas de surveillance incomplète, les items manquants étaient par ordre de fréquence : la diurèse, l'absence d'au moins une surveillance horaire et les ROT (Tableau 7).

Tableau 7 : Surveillance de l'administration du MgSO4

Caractéristiques de la surveillance	Moyenne +/- DS n (%)
Surveillance	**N=159**
Complète	18 (11,3)
Satisfaisante / >50% des items	82 (51,6)
Insuffisante / <50% des items	34 (21,4)
Nulle	25 (15,7)
Critère(s) manquant(s)	**N=116***
≥ 1 surveillance horaire	34 (29,3)
ROT	25 (21,6)
Diurèse	80 (68,9)
Fréquence cardiaque	1 (0,9)
Fréquence respiratoire	10 (8,6)
Saturation	2 (1,7)
Conscience	3 (2 ,1)

*Comprend les surveillances satisfaisantes et les surveillances insuffisantes.
ROT : réflexes ostéo-tendineux

1.6 Oublis de prescription

Les 9 cas d'oubli de prescription sont détaillés dans le Tableau 8. Au vu du faible nombre d'oublis, nous n'avons pas pu mener d'analyses statistiques.

5 oublis sur 9 ont eu lieu sur la période de juillet 2018 à octobre 2018.

Le terme moyen à l'accouchement était de 27 SA +/- 1. Pour 7 cas sur 9 l'admission de la patiente a eu lieu en journée et durant la semaine.

La durée moyenne entre l'admission de la patiente en salle de naissance et l'accouchement était de 4h08min.

L'accouchement a eu lieu par voie basse pour 5 cas sur 9 (Tableau 8).

Tableau 8 : Description des cas d'oubli de prescription

	Date	Grossesse Pathologie(s)	Terme	Heure d'entrée en SDN	Jour d'entrée	Durée entre l'admission et l'accouchement	Voie d'accouchement
Oubli 1	06/07/2018	Simple MAP	25+4	23h00	Semaine	2h15	AVB
Oubli 2	30/07/2018	Simple MAP	28+6	23h15	Semaine	2h	Césarienne pendant travail pour ARCF
Oubli 3	15/08/2018	Gémellaire MAP	28+5	17h20	Week-end	10h	Césarienne pendant travail pour ARCF
Oubli 4	17/09/2018	Simple MAP/RPM	25+3	11h00	Semaine	1h20	AVB
Oubli 5	25/10/2018	Simple RCIU	28+2	Non renseignée	Semaine	Non renseignée	Césarienne avant travail pour RCIU
Oubli 6	05/02/2019	Simple RCIU	26+3	16h15	Semaine	3h	Césarienne avant travail pour RCIU
Oubli 7	06/02/2019	Simple RPM/MAP	25	9h10	Week-end	4h	AVB
Oubli 8	28/02/2019	Simple MAP/RPM	27+3	11h45	Semaine	5h30	AVB
Oubli 9	28/11/2019	Simple MAP/RPM	27+3	13h30	Semaine	5h	AVB

AVB : accouchement voie basse, MAP : menace d'accouchement prématuré, RCIU : retard de croissance *in utero*, RPM : rupture prématurée des membranes

2. Résultats analytiques

2.1 Évolution de la prescription du sulfate de magnésium

Nous observons une augmentation significative de la prescription du sulfate de magnésium au cours de notre étude chez les patientes éligibles (p= 0,042) (Tableau 9).

Tableau 9 : Évolution du taux de prescription du MgSO4

Évolution de la prescription du MgSO4 chez les patientes éligibles N= 168		
Période	**Nombre et taux d'accouchement avec MgSO4 n (%)**	***p***
Juillet 2018 – Mars 2019	84/92 (91,3)	**0,042**
Avril 2019 – Décembre 2019	75/76 (98,7)	

MgSO4 : sulfate de magnésium

2.2 Facteurs influençant la qualité de la surveillance

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant la qualité de la surveillance en fonction de si cette dernière se déroulait la journée ou la nuit.

Cependant, les surveillances insuffisantes et nulles étaient significativement augmentées le week-end ou lorsqu'elle durait moins de deux heures (p=0,021 et p=0,010 respectivement)

De plus, la qualité de la surveillance était significativement diminuée en cas de césarienne (p<0,01) (Tableau 10).

Tableau 10 : Surveillance du MgSO4 selon l'heure, le jour et la durée d'administration

Qualité de la surveillance			
Surveillance	**Complète/Satisfaisante**	**Insuffisante/Nulle**	***p***
Période de surveillance			
Jour (N=84) Nuit (N=75)	50 (59,5) 50 (66,7)	34 (40,5) 25 (33,3)	0,352
Jour d'admission			
Semaine (N=114) Week-end (N=45)	78 (68,4) 22 (48,9)	36 (31,5) 23 (51,1)	**0,021**
Durée d'administration			
<2h (N=73) >ou égale à 2h (N=86)	38 (52,1) 62 (72,1)	35 (47,9) 24 (27,9)	**0,010**
Voie d'accouchement			
AVB (N=89) Césarienne (N=70)	67 (75,3) 33 (47,1)	22 (24,7) 37 (52,8)	**<0,01**

Discussion

1. Principaux résultats

Hypothèse 1 : L'application du nouveau protocole d'administration du sulfate de magnésium est bien respectée au sein de la maternité de Port-Royal.

Le protocole mis en place concernant l'administration du sulfate de magnésium est effectivement bien appliqué au sein de la maternité de Port-Royal. Avec un taux de prescription de 96,4% pour les patientes sans contre-indication, notre objectif d'atteindre les 80% de prescription est atteint. Nous pouvons ainsi valider cette hypothèse.

Hypothèse 2 : On observe une augmentation de l'utilisation du sulfate de magnésium au fil du temps depuis la mise en place du protocole.

Le taux de prescription pour les patientes éligibles au sulfate de magnésium a significativement augmenté sur notre période d'étude en passant de 91,3% au cours des 9 premiers mois à 98,7% sur les 9 derniers mois (p=0,042). Cette hypothèse est validée.

Hypothèse 3 : L'absence de prescription du sulfate de magnésium s'observe en fonction de facteurs organisationnels (les oublis sont notamment observés la nuit ou les week-ends, lorsque la durée du travail est rapide ou lorsque l'accouchement a lieu par césarienne).

Concernant les oublis de prescription, la majorité d'entre eux faisait suite à une patiente admise pour MAP ou RPM. L'admission de la patiente avait majoritairement lieu durant la journée et en semaine. La voie d'accouchement principale retrouvée était l'accouchement par voie basse avec une durée du travail moyen de 4h08min. Ces observations contredisent donc notre hypothèse.

Hypothèse 4 : La qualité de la surveillance dépend de facteurs organisationnels (surveillance moindre la nuit ou les week-ends, surveillance diminuée lorsque la durée d'administration est longue).

D'après nos résultats, nous retrouvons une différence significative de la qualité de surveillance avec une qualité de surveillance moindre lorsque cette dernière se déroulait le week-end (p= 0,021) et lorsque la durée d'administration durait moins de 2 heures (p=0,01). De même la qualité de la surveillance était diminuée lorsque l'accouchement a eu lieu par césarienne (p<0,01). Cependant, pas de différence significative a été retrouvée en comparant les surveillances de jour avec les surveillances

de nuit. Nous pouvons ainsi observer que les facteurs organisationnels influent la qualité de la surveillance.

Hypothèse 5 : L'incidence des effets secondaires liés au sulfate de magnésium est faible.

Nous avons observé chez seulement 15 patientes une interruption de traitement suite à l'apparition d'effets secondaires (soit 9,4% de l'effectif). Etant donné qu'aucun effet maternel grave n'a été observé, nous pouvons valider cette hypothèse.

2. Forces et limites de l'étude

2.1 Forces

Notre étude présente des forces : il s'agit tout d'abord d'une étude originale. À notre connaissance, seulement 4 études se sont penchées sur l'application d'un protocole d'administration du sulfate de magnésium dont seulement une seule française (49-52).

Cette étude permet de comparer nos pratiques avec celles des pays comme l'Australie, les Etats-Unis et la Nouvelle-Zélande où l'utilisation du sulfate de magnésium est plus ancienne et la couverture des femmes éligibles meilleure.

De plus, avec une étude menée sur une période d'un an et demi, où le recueil de données s'est effectué à la fois de manière rétrospectif mais également prospectif (concernant les données recueillies sur toute la deuxième moitié de l'année 2019), les résultats rendus permettent une vision précise et actuelle de l'utilisation du sulfate de magnésium au sein de la maternité de Port-Royal.

Relativement peu de données sont manquantes dans notre étude. En effet 9 dossiers n'ont pas pu être analysés soit seulement 4% de l'effectif.

Par ailleurs, notre étude décrit les situations d'absence de prescription. L'analyse des facteurs d'oublis a vocation à optimiser l'utilisation du sulfate de magnésium en réfléchissant à des mesures d'amélioration.

Notre étude étant monocentrique, lanalyse des résultats permettra de cibler précisément les axes d'amélioration au sein du centre évalué.

2.2 Limites

Notre étude présente des limites : le recueil de données rétrospectif par accès aux dossiers papiers présente un biais de retranscription où certaines données peuvent être manquantes, ou alors non retranscrites même si elles ont pu être effectuées. Notamment dans les situations où l'urgence prime sur la traçabilité du dossier. Cette notion concerne par exemple la traçabilité de la surveillance du sulfate de magnésium.

Par ailleurs, il est également difficile de rendre compte *a posteriori* des facteurs indépendants du professionnel de santé pouvant limiter le respect du protocole comme une surcharge d'activité ou le degré d'urgence étant à l'origine d'un manque de temps pour l'administration du sulfate de magnésium ou pour assurer une surveillance optimale.

Nos critères d'accès aux dossiers papiers n'ont pas permis d'évaluer la prescription à tort du sulfate de magnésium, c'est-à-dire chez les patientes dont l'âge gestationnel était supérieur à 29 SA ou pour les patientes dont l'accouchement n'a finalement pas eu lieu.

Le caractère monocentrique, de notre étude est également une limite car notre travail ne reflète les pratiques que d'une maternité.

3. Discussion des résultats

3.1 Taux de prescription

Notre étude a permis de montrer une évolution significative du taux de prescription du sulfate de magnésium au cours de notre période évaluée. De plus, d'après une précédente étude (non publiée) évaluant la mise en place du protocole d'administration du sulfate de magnésium à Port-Royal en 2016, le taux de prescription retrouvé chez les femmes éligibles un an après la mise en place du protocole était de 58,7%. Trois ans après, 94,6% des patientes ayant accouché avant 29 SA et sans contre-indication ont pu bénéficier du sulfate de magnésium. On observe donc une réelle évolution quant à l'utilisation du sulfate de magnésium au sein de Port-Royal depuis 2016, reflétant l'adhésion de l'équipe médicale au protocole établi.

4 études évaluant la mise en place d'un protocole de service pour l'utilisation du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice ont été retrouvées dans la littérature :

- Ow et al. ont évalué que 73% des patientes éligibles au sulfate de magnésium et ayant accouché avant 32 SA ont reçu du sulfate de magnésium au cours des 12 premiers mois faisant suite à la mise en place du protocole (49).

- Gibbins et al. ont retrouvé une évolution du taux de prescription du sulfate de magnésium passant de 28% (à l'instauration du protocole) à 93% quatre ans après chez les patientes éligibles au sulfate de magnésium et ayant accouché avant 32 SA (50).
- Tan et al. ont, eux, rapporté un taux de prescription atteignant 82% pour les patientes incluses dans l'étude et 95% chez les patientes éligibles au sulfate de magnésium dans l'année suivant la mise en place du protocole (51).
- Enfin, Bouet et al. ont conclu que 68% des femmes de l'étude et 81% de celles éligibles ont reçu du sulfate de magnésium dans l'année suivant la mise en place du protocole (52).

Le taux de prescription du sulfate de magnésium à Port-Royal est ainsi superposable avec les résultats retrouvés dans la littérature.

3.2 Taux d'oubli/ Contre-indications/ Impossibilités de prescription

L'analyse descriptive des patientes présentant des contre-indications à l'administration du MgSO4 a soulevé certains questionnements sur l'absence de prescription :

- Parmi les 17 césariennes en urgence pour lesquelles le sulfate de magnésium n'a pas pu être administré, il s'est écoulé plus d'une heure entre l'admission de la patiente en salle de naissance et la réalisation de la césarienne pour 7 patientes. Pour 5 cas sur 7, il s'agissait de patientes admises pour un contrôle du rythme cardiaque fœtal pour lesquelles une césarienne a finalement été décidée pour persistance des ARCF ou aggravation de ce dernier. La raison de leur admission n'était pas un critère d'administration du sulfate de magnésium. Cependant, au vu du risque d'extraction fœtale élevé dans ces conditions il pourrait se poser la question de l'administration de la dose de charge de magnésium. Dans ce cas, le risque serait de prescrire à tort du sulfate de magnésium.

- Concernant les 10 cas d'accouchements voie basse rapides, 2 présentaient une durée entre l'admission de la patiente et l'accouchement supérieure à 2 heures. Il se pose également la question d'oubli pour ces 2 patientes.

Au total, 9 patientes parmi celles classées comme ayant une contre-indication au sulfate de magnésium auraient pu bénéficier au moins de la dose de charge avant l'accouchement. Ainsi, en ajoutant ces 9 patientes dans notre population, le nombre de patientes éligibles serait de 177 avec un taux de prescription à 89,8% et un taux d'oubli à 10,2%.

La question autour de l'administration du sulfate de magnésium pour les patientes dont l'accouchement n'est pas certain dans les heures qui viennent est complexe et mérite d'être étudiée. Une attention particulière doit être portée de la part du prescripteur pour optimiser au mieux la couverture en magnésium de ces patientes.

3.3 Effets secondaires maternels

Au cours de notre étude, l'administration a été interrompue chez 15 patientes (9,4%) suite à l'apparition d'effets secondaires maternels mineurs (somnolence, diminution des ROT, nausées ou vomissements, malaise, dyspnée, céphalées). Cette interruption immédiate à l'apparition des effets secondaires montre une prise en charge adéquate des patientes. Aucun effet indésirable grave a été observé. Nos résultats sont conformes avec ceux présents dans la littérature (35,36,38,39) et sont rassurants quant à la faisabilité et la sécurité du protocole.

3.4 Surveillance de l'administration du sulfate de magnésium

La surveillance clinique des patientes recevant du sulfate de magnésium est essentielle car l'apparition d'effets secondaires peut aboutir à l'interruption de cette administration. Nous avons retrouvé majoritairement une surveillance optimale (c'est-à-dire complète ou satisfaisante) dans 62,9% des cas. Ainsi, les surveillances dites insuffisantes et nulles concernaient 37,1% des cas. Il apparait au travers de notre étude que le jour d'admission influait sur la qualité de la surveillance avec une surveillance moindre le week-end (p=0,021). La durée d'administration influait également sur la surveillance avec une surveillance diminuée quand la durée d'administration dure moins de 2 heures (p=0,010).

Cependant, en observant nos résultats, sur les 17 surveillances nulles observées lorsque la durée d'administration était inférieure à 2h, 10 correspondaient à des césariennes avant travail (pour ARCF ou HELLP syndrome) où la dose de charge a été effectuée directement au bloc opératoire. Cette raison pourrait expliquer le fait qu'aucune surveillance n'ait été retrouvée dans le dossier.

En observant nos résultats avec l'étude menée en 2016 à Port-Royal, le nombre de surveillance complète est passé de 30,8% à 11,3% et les surveillances insuffisantes ont, elles, augmenté : 14,8% vs 21,4%. On peut suggérer qu'une utilisation de « routine » du sulfate de magnésium induise une habitude des équipes et une négligence de la surveillance.

Lors des surveillances incomplètes, les critères majoritairement manquants étaient la diurèse, la surveillance horaire et l'évaluation des ROT. Concernant la diurèse, une quantification horaire de la diurèse par lecture du sac de recueil était attendue suite à la pose d'une sonde à demeure (dès l'anesthésie péridurale). Cependant, en analysant les dossiers, il s'avère que la pose d'une sonde à demeure pour les patientes en travail était peu respectée. Cette raison expliquerait l'absence régulière de la quantification de la diurèse à chaque surveillance horaire.

Nous avons également pu observer que pour 3 cas (2%), l'administration du sulfate de magnésium s'était poursuivie au-delà de la limite des 12 heures recommandées par le protocole.

Ainsi, la surveillance non-optimale et le risque de manquement au protocole sont des facteurs nécessitant une évaluation et un rappel régulier de l'intérêt du respect du protocole à l'ensemble de l'équipe médicale.

3.5 Autres critères évalués

Nous avons pu observer au cours de notre étude que le délai moyen entre l'admission de la patiente et le début de l'administration du sulfate de magnésium était de 114min (+/- 8min). Aucune raison particulière en analysant les dossiers n'a été retrouvée sur l'explication de cette durée.

Un travail semble donc à apporter sur la mise en place rapide du sulfate de magnésium dans le cadre des accouchements prématurés.

4. Perspectives

Au vu de notre étude, la surveillance est un critère à améliorer. Pour cela une sensibilisation des équipes et la mise en place d'interventions auprès des infirmières, sages-femmes obstétriciens et anesthésistes seraient à envisager. Une supervision de la surveillance par l'anesthésiste, en signant la feuille de surveillance par exemple, pourrait améliorer la qualité de cette dernière.

Malgré le protocole qui indique que la surveillance doit être effectuée par l'infirmier(e), la surveillance est souvent établie par différents intervenants : sages-femmes, infirmier(e)s et externes, ce qui peut induire une confusion dans la régularité de la surveillance. Une personne unique et dédiée à la surveillance durant toute l'administration serait davantage à respecter afin de limiter les manquements de surveillance.

Le taux d'administration du sulfate de magnésium pourrait encore être amélioré, notamment dans les situations de surveillance du rythme cardiaque fœtal en salle de travail avant une possible extraction par césarienne. La prescription du MgSO4 dans ces situations doit être envisagée dès lors que l'accouchement est possible 30 minutes à 1 heure après l'entrée en salle de travail.

Enfin, il serait envisageable d'élargir le protocole d'administration du sulfate de magnésium dans le cadre de la neuroprotection fœtale aux patientes accouchant prématurément jusqu'au terme de 32 SA, comme le recommande le CNGOF et les diverses instances internationales (Tableau 11).

Tableau 11 : Administration du MgSO4 selon les recommandations internationales

Protocoles d'administrations du MGgSO4 selon les diverses recommandations internationales			
Pays	Date	Age gestationnel maximum (en semaines d'amenorrhée)	Protocole
Australie-NZ	2010	29+6	Charge : 4g Entretien : 1g/h/24h
États-Unis	2010	« Les médecins (…) devraient élaborer des directives spécifiques concernant les critères d'inclusion, les schémas thérapeutiques, et la surveillance conformément aux essais cliniques ».	
Canada	2011	31+6	Charge : 4g Entretien : 1g/h/24h
Irlande	2013	31+6	Charge : 4g Entretien : 1g/h/24h
Belgique	2014	31+6	Charge : 4g Entretien : 1g/h/24h
Royaume-Uni	2015	29+6 voire 33+6	Charge : 4g Entretien : 1g/h/12h
FIGO	2015	31+6	Charge : 4g Entretien : 1g/h/24h
OMS	2015	31+6	Charge : 4g Entretien : 1g/h/12H
France	2016	31+6	Charge : 4g Entretien : 1g/h/12h

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, MgSO4 : sulfate de magnésium, OMS : Organisation Mondiale de la Santé, NZ : Nouvelle-Zélande

En cas d'élargissement du protocole, il faudra intensifier la vigilance quant à la prescription du sulfate de magnésium. En effet, la population qui bénéficiera du sulfate de magnésium sera plus importante, il faudra alors s'assurer de la continuité de l'application du protocole d'administration et de sa surveillance

Conclusion

Notre étude a mis en évidence que trois ans après la mise en place d'un protocole d'administration du sulfate de magnésium au sein de Port-Royal, 94,6% des femmes éligibles au sulfate de magnésium ont bénéficié de ce traitement neuroprotecteur pour leur enfant.

Aucun effet indésirable grave faisant suite à l'utilisation du sulfate de magnésium n'a été observé. En effet, une surveillance adéquate en respectant le protocole de service assure une sécurité quant à l'utilisation du sulfate de magnésium.

Cependant, la qualité de surveillance de l'administration du sulfate de magnésium doit être améliorée car seulement la moitié des surveillances sont complètes ou satisfaisantes. Une sensibilisation régulière de l'équipe médicale quant à l'intérêt de cette surveillance semble être importante.

Compte tenu des résultats rassurants sur l'application du protocole, il semble envisageable de proposer l'administration du sulfate de magnésium jusqu'au terme de 32 SA, comme recommandé par le CNGOF et les autres sociétés savantes internationales.

Bibliographie

1. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mars 2004;89(2):F139-144.

2. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. JAMA Pediatr. 1 mars 2015;169(3):230-8.

3. OMS. Naissances prématurées [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth

4. Inserm D. Enquête nationale périnatale. Rapport 2016 : Les naissances et les établissements: situation et évolution depuis 2010. 2017.

5. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). oct 2015;44(8):723-31.

6. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. The Lancet. 31 janv 2015;385(9966):430-40.

7. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. BMJ. 16 2017;358:j3448.

8. Serenius F, Källén K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmström G, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. JAMA. 1 mai 2013;309(17):1810-20.

9. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. BMJ. 4 déc 2012;345:e7961.

10. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. The Lancet. 8 mars 2008;371(9615):813-20.

11. Tardieu G. Le dossier clinique de l'IMC. Cahier du Cercle de Documentation et d'Information pour la rééducation des IMC, no 39, avril-mai-juin 1969

12. Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. Dev Med Child Neurol. août 2005;47(8):571-6.

13. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. Dev Med Child Neurol Suppl. févr 2007;109:8-14.

14. Sellier E, Platt MJ, Andersen GL, Krägeloh-Mann I, Cruz JDL, Cans C. Decreasing prevalence in cerebral palsy: a multi-site European population-based study, 1980 to 2003. Dev Med Child Neurol. 2016;58(1):85-92.

15. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, McMichael GL, Haan EA, Broadbent JL, et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy. Obstet Gynecol. sept 2011;118(3):576-82.

16. de Rouffignac C, Quamme G. Renal magnesium handling and its hormonal control. Physiol Rev. avr 1994;74(2):305-22.

17. Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW. Magnesium--essentials for anesthesiologists. Anesthesiology. avr 2011;114(4):971-93.

18. Gordon MC, Iams JD. Magnesium sulfate. Clin Obstet Gynecol. déc 1995;38(4):706-12.

19. Rantonen TH, Grönlund JU, Jalonen JO, Ekblad UU, Kääpä PO, Kero PO, et al. Comparison of the effects of antenatal magnesium sulphate and ritodrine exposure on circulatory adaptation in preterm infants. Clin Physiol Funct Imaging. 2002;22(1):13-7.

20. Ayuk J, Gittoes NJL. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. Ann Clin Biochem. mars 2014;51(Pt 2):179-88.

21. Kang SW, Choi S-K, Park E, Chae S-J, Choi S, Jin Joo H, et al. Neuroprotective effects of magnesium-sulfate on ischemic injury mediated by modulating the release of glutamate and reduced of hyperreperfusion. Brain Res. 31 janv 2011;1371:121-8.

22. Odom MJ, Zuckerman SL, Mocco J. The role of magnesium in the management of cerebral vasospasm. Neurol Res Int. 2013;2013:943914.

23. LaMarca B, Brewer J, Wallace K. IL-6-induced pathophysiology during pre-eclampsia: potential therapeutic role for magnesium sulfate? Int J Interferon Cytokine Mediat Res IJIM. 1 juill 2011;2011(3):59-64.

24. Sugimoto J, Romani AM, Valentin-Torres AM, Luciano AA, Ramirez Kitchen CM, Funderburg N, et al. Magnesium decreases inflammatory cytokine production: a novel innate immunomodulatory mechanism. J Immunol Baltim Md 1950. 15 juin 2012;188(12):6338-46.

25. Laecke SV, Nagler EVT, Vanholder R. Thrombotic microangiopathy: A role for magnesium? Thromb Haemost. 2012;107(3):399-408.

26. Wu N, Veillette A. Immunology: Magnesium in a signalling role. Nature. 27 juill 2011;475(7357):462-3.

27. L'Hommedieu CS, Nicholas D, Armes DA, Jones P, Nelson T, Pickering LK. Potentiation of magnesium sulfate-inducedneuromuscular weakness by gentamicin, tobramycin, and amikacin. J Pediatr. 1 avr 1983;102(4):629-31.

28. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD001060.

29. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 10 nov 2010;(11):CD000025.

30. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? Pediatrics. févr 1995;95(2):263-9.

31. 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. 11 déc 1996;276(22):1805-10.

32. Marret S, Ancel P-Y. [Neuroprotection for preterm infants with antenatal magnesium sulphate]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). déc 2016;45(10):1418-33.

33. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. Am J Obstet Gynecol. 1 janv 2002;186(6):1111-8.

34. Bénichou J, Zupan V, Fernandez H, Marpeau L, Marret S. Tocolytic magnesium sulphate and paediatric mortality. Lancet Lond Engl. 24 janv 1998;351(9098):290-1.

35. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. JAMA. 26 nov 2003;290(20):2669-76.

36. Marret S, Marpeau L, Follet-Bouhamed C, Cambonie G, Astruc D, Delaporte B, et al. [Effect of magnesium sulphate on mortality and neurologic morbidity of the very-preterm newborn (of less than 33 weeks) with two-year neurological outcome: results of the prospective PREMAG trial]. Gynecol Obstet Fertil. mars 2008;36(3):278-88.

37. Marret S, Marpeau L, Bénichou J. Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain. Pediatrics. janv 2008;121(1):225-6.

38. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N Engl J Med. 28 août 2008;359(9):895-905.

39. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet Lond Engl. 1 juin 2002;359(9321):1877-90.

40. Marret S, Chollat C, Levèque C, Marpeau L. [Prevention of cerebral palsy using magnesium sulfate in pre-term newborns]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. mars 2011;18(3):324-30.

41. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev. 21 janv 2009;(1):CD004661.

42. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. juin 2009;200(6):595-609.

43. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to

magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. Obstet Gynecol. août 2009;114(2 Pt 1):354-64.

44. Zeng X, Xue Y, Tian Q, Sun R, An R. Effects and Safety of Magnesium Sulfate on Neuroprotection: A Meta-analysis Based on PRISMA Guidelines. Medicine (Baltimore). janv 2016;95(1):e2451.

45. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, et al. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. PLoS Med. oct 2017;14(10):e1002398.

46. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes) — Texte des recommandations (texte court). [Internet]. 6 déc 2016 [cité 8 mai 2020]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/1097403

47. Diguisto C, Foix L'Helias L, Morgan AS, Ancel P-Y, Kayem G, Kaminski M, et al. Neonatal Outcomes in Extremely Preterm Newborns Admitted to Intensive Care after No Active Antenatal Management: A Population-Based Cohort Study. J Pediatr. 2018;203:150-5.

48. Chollat C, Le Doussal L, de la Villéon G, Provost D, Marret S. Antenatal magnesium sulphate administration for fetal neuroprotection: a French national survey. BMC Pregnancy Childbirth. 13 sept 2017;17(1):304.

49. Ow LL, Kennedy A, McCarthy EA, Walker SP. Feasibility of implementing magnesium sulphate for neuroprotection in a tertiary obstetric unit. Aust N Z J Obstet Gynaecol. août 2012;52(4):356-60.

50. Gibbins KJ, Browning KR, Lopes VV, Anderson BL, Rouse DJ. Evaluation of the clinical use of magnesium sulfate for cerebral palsy prevention. Obstet Gynecol. févr 2013;121(2 Pt 1):235-40.

51. Tan YH, Groom KM. A prospective audit of the adherence to a new magnesium sulphate guideline for the neuroprotection of infants born less than 30 weeks' gestation. Aust N Z J Obstet Gynaecol. févr 2015;55(1):90-3.

52. Bouet P-E, Brun S, Madar H, Baisson A-L, Courtay V, Gascoin-Lachambre G, et al. Implementation of an antenatal magnesium sulfate protocol for fetal neuroprotection in preterm infants. Sci Rep. 29 sept 2015;5:14732.

Annexes

Annexe 1 : Protocole d'utilisation du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice à Port-Royal

Protocole d'utilisation du sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice fœtale

I Objectif

L'administration de sulfate de magnésium aux mères à risque imminent d'accouchement prématuré a pour but de réduire le nombre d'infirmité motrice cérébrale chez l'enfant à naître.

II Indication :

Toute patiente en travail ou pour qui une césarienne a été décidée, jusqu' à 28 semaines d'aménorrhée et 6 jours

L'indication est posée par l'obstétricien senior de garde en accord avec l'anesthésiste senior de garde.
L'administration de sulfate de magnésium ne doit en aucun cas retarder la prise en charge obstétricale

III Contres indications

Maternelles :

1/Absolues :
Myasthénie, Insuffisance cardiaque, OAP liée à une pré éclampsie, traitement par digitalique, circonstances maternelles nécessitant une extraction en urgence dans les 30 minutes

2/Relatives :
Trouble hydro électrolytique connu, trouble du rythme connu, insuffisance rénale (créatininémie >90 µmol/L)

Fœtale :
Circonstances fœtales nécessitant une extraction en extrême urgence

IV Modalités

Lieu d'administration :

Le traitement sera débuté en salle de naissance. Si la patiente est surveillée en SSPI, le traitement pourra y être débuté.
En cas de décision de césarienne et d'indication à du sulfate de magnésium, la patiente descend en salle de naissance (chaise ou à pied), puis passera au bloc opératoire sur le mode d'une urgence en cours de travail.

Précautions avant début du traitement :

Mise en condition de la patiente par l'IDE de salle de naissance sous la responsabilité du senior d'anesthésie

Monitorage :
Electrocardioscope en continu
Pression artérielle/15min
SpO2
Fréquence respiratoire

Utilisation d'un « octopus », ou à défaut pose d'une deuxieme voie d'abord dediée à la perfusion de MGSO4 (pas d'autre traitement en y)

Prélèvement d'un ionogramme sanguin et créatininémie à la pose de perfusion

Pose de sonde urinaire à demeure :
En cas de travail prématuré, la sonde sera posée dès la pose de péridurale
En cas de césarienne programmée, la patiente doit passer au bloc opératoire après la dose de charge. En cas d'impossibilité de passer au bloc et de dose d'entretien, une sonde urinaire doit être posée sans analgésie loco régionale.

Posologie du MgSO4:

Administration à la seringue électrique
Dose de charge : 4g sur 30 minutes en IVSE
Dose d'entretien : 1g / heure IVSE jusqu'à l'accouchement
Après 12h de traitement, re-discussions de l'intérêt de la poursuite ou du renouvellement du traitement
Le traitement est arrêté au clampage du cordon

Préparation :

Préparer séparément :

Seringue de la dose de charge
Ampoules 10ml de Sulfate de magnésium à 15% (1,5 g par ampoule) :
26 ml de sulfate de magnésium à 15% pur, dans une seringue de 60 cc sans dilution (IVSE)
Au débit de 52 ml/h pendant 30 minutes

Seringue(s) de la dose d'entretien
Ampoule de 10ml à 15%
20 ml soit 2 ampoules de sulfate de magnésium pur dans une seringue de 60cc sans dilution
Au débit de 6,5 ml/h jusqu'à accouchement

V Effets secondaires :

Fréquents et attendus (prévenir la patiente) :

Rougeur, sueurs, sensation de chaleur, nausées, vomissements, céphalées, palpitations

Graves nécessitant l'arrêt de traitement :

Arrêt cardio respiratoire, trouble de conscience, OAP

VI Surveillance maternelle

Réalisée par l'IDE sous la responsabilité du senior d'anesthésie

Feuille de surveillance spécifique à remplir et à laisser dans la salle d'accouchement

Paramètres à évaluer:

Fréquence respiratoire
Fréquence cardiaque
SaO2
Pression artérielle
Conscience
Diurèse
Réflexes ostéo tendineux par l'externe, rotulien en première intention, en bicipital en cas de bloc moteur ou de rot rotulien non retrouvé.
Débit de la seringue électrique

Quand :

Avant la mise en route du traitement
10 minutes après le début du traitement
A la fin de la dose de charge (30min)
A une heure du début du traitement
Toutes les heures pendant la dose d'entretien

Critères d'arrêt du traitement et appel immédiat de l'équipe médicale :

Fréquence respiratoire < 10 cycles par minutes
Baisse de 20% de la pression artérielle systolique
Abolition des ROT
Trouble de conscience/Somnolence
Diurèse inférieure 25 ml/heure

Antidote :

Gluconate de calcium 10% : 2 ampoules en IVL à passer en 10 minutes
Ampoule dans le chariot d'anesthésie

Les indications du gluconate de calcium sont les mêmes que les critères d'arrêt du traitement.
2 ampoules en IVD, en cas de critère clinique d'arrêt du traitement

Interaction médicamenteuse :

Possible potentialisation des curares non dépolarisant

Possible potentialisation des inhibiteurs calciques avec risque d'hypotension artérielle. L'administration concomitante du MgSO4 et des ICC n'est cependant pas contre-indiquée

Pas de risque hémorragique accru en cas d'utilisation de sulfate de magnésium, pas de contre indication aux analgésies péridurales et rachi-anesthésie.

Annexe 2 : Feuille de surveillance du sulfate de magnésium.

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES PARIS CENTRE ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS	**Sulfate de Magnésium** *Protocole d'administration & Surveillance*	*Etiquette patiente*
Indication : ❒ Prévention primaire de l'éclampsie ❒ Prévention secondaire (récidive) de l'éclampsie ❒ Neuroprotection fœtale	**Site :** ❒ Salle de naissance ❒ SSPI	**Prescrit** par le Dr ... Date et heure :

- ✓ **Utilisation d'un octopus (ou à défaut VVP dédiée)**
- ✓ **Monitoring : ECG, PA/15min, SpO2, FRespiratoire**

- ✓ **Posologie** : **dose de charge = 4g en 30 min IVSE** (26mL de MgSO4 15%)
  entretien = 1g/heure IVSE (20mL de MgSO4 15%)

➢ **Surveillance**	**M 0** .. .. **H**	**M10**	**M30**	**H1**	**H2**	**H3**	**H4**
Débit de l'IVSE à vérifier	←----------**1° seringue à 52mL/h**----------→			←----------**2° seringue 6,5mL/h**----------→			
PA (mmHg)							
FC (/min)							
FRespiratoire (/min)							
SpO2n (%)							
Diurèse (mL + cumulée)							
Conscience (normale/somnolence/coma)							
Réflexes ostéo tendineux (++ vifs, + normaux, 0 abolis)							
Initiales et fonction de l'IDE							

➢ **Signes d'alerte :**	• Baisse de 20% de la PA • FRespiratoire < 10 /min • Diurèse < 25 mL/h • Troubles de conscience, somnolence • ROT abolis	⇨ **Arrêt immédiat de la SE** ⇨ **Appel équipe obstétrique/anesthésie** ⇨ **Préparer Antidote = Calcium 2 g IV**

Annexe 3 : Inscription au registre général des traitements de l'APHP sous le numéro 20190724212752

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
BUREAU DE LA PROTECTION DES DONNÉES

Registre général des traitements de l'AP-HP

Entité déclarante
12 - HUPC

CCH-2019-208 MASTER GASPARD

Traitement n°
20190724212752

Finalités
Description succincte des finalités principales et secondaires
Finalité principale : Enseignement master sage-femme Finalité secondaire : Effets de l'utilisation du sulfate de magnésium en cas d'accouchement prématuré imminent. Etude rétrospective monocentrique

Catégorie du traitement
Recherche

Licéité du traitement:
Le traitement est nécessaire pour l'exécution d'une mission d'intérêt publique ou relève de l'exercice de l'autorité publique du responsable du traitement

Formalité applicable
Engagement de conformité (MR, ARU)

Sites/PIC concernés par le traitement
☑ 12 - HUPC

Responsables de traitement

Personne morale responsable du traitement
AP-HP

Coordonnées
HUPC 27, rue du Faubourg St Jacques 75014 Paris

Responsable des opérations de traitement au sein de l'AP-HP
CHOLLAT Clement

Direction ou service de rattachement
Ecole de sage-femmes Baudelocque

Collaboration avec des sous-traitants ou des fournisseurs ?
Non

Traitement mis en oeuvre

Date de première mise en œuvre du traitement
01/09/2019

Modification substantielle

Date de dernière modification substantielle

Durée de conservation
2 ans après soutenance du mémoire

Catégories & destinataires de données

Personnes concernées par le traitement	Types de données	Destinataires de données
Personnes concernées par le traitement	Types de données	Destinataires de données

Patients pris en charge à l'AP-HP	☑ Données d'identification (civilité, nom, prénom, date de naissance, n° CNI etc.) ☑ N° Identifiant du Patient (NIP/IPP/INS/Code alphanumérique) ☑ Données de santé relatives aux soins (Ex : observations médicales, comptes rendus d'hospitalisation, courriers, résultats d'examens...) ☑ Habitudes de vie (mode de vie et comportement)	☑ Utilisateurs de l'application (préciser) ☑ Encadrement AP-HP (préciser)
		Elève Laurine GASPARD Directeur de mémoire Clément CHOLLAT Université Paris Descartes pour le mémoire données anonymisées

Diagnostic conformité & sécurité des données

Diagnostic sécurité complété

Non

PIA renseigné

Non

Transfert de données hors UE envisagé

Non

Information et consentement des personnes

Type d'information

Collective

Précisions

Affichage et livret d'accueil

Recueil du consentement

Non

Autres précisions

MR 004

Pièces jointes

(*ex : PIA, notice d'information, diagnostic conformité et sécurité, pièces du marché, annexes fonctionnelles et techniques, etc...*)

MR004 Laurine.pdf

DROITS DE REPRODUCTION :

Le mémoire des étudiantes de l'école de sages-femmes Baudelocque de l'école de sages-femmes Baudelocque de l'université Paris Descartes sont des travaux réalisés à l'issue de leur formation et dans le but de l'obtention du diplôme d'Etat. Ces travaux ne peuvent faire l'objet d'une reproduction sans l'accord des auteurs et de l'école.