

Avis d'experts No 66

Commission Assurance Qualité
Président Prof. Dr Daniel Surbek

Sulfate de magnésium pour la neuroprotection du fœtus en cas de menace d'accouchement prématuré

Auteurs: T. Roos, I. Hösli, D. Bassler, M. Hodel, D. Surbek

Avec le soutien de la Société suisse de néonatalogie (SSN) et de l'Académie de médecine foeto-maternelle (AFMM) de SSGO gynécologie suisse

Résumé

Cet avis d'experts vise à orienter les professionnels sur l'utilisation du sulfate de magnésium (MgSO₄) pour la neuroprotection du fœtus lors d'un accouchement prématuré, en complément à la directive DGGG-SSGO-OeGGG: Prävention und Therapie der Frühgeburt (*Prévention et traitement de l'accouchement prématuré*) (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025I_S2k_Praevention-Therapie_Fruhegeburt_2019-05.pdf)

L'administration prénatale de MgSO₄ pour la neuroprotection fœtale est envisageable chez les femmes présentant des signes d'accouchement prématuré imminent entre 24+0 semaines d'aménorrhée (SA) et 32+0 SA: contractions utérines avec dilatation du col, avec ou sans rupture prématurée des membranes avant terme (PPROM), accouchement prématuré spontané ou indiqué / planifié, indépendamment de l'indication et du nombre de fœtus.

L'administration de sulfate de magnésium juste avant un accouchement prématuré précoce permet d'améliorer d'importantes issues pédiatriques, notamment la paralysie cérébrale et les troubles de la motricité globale. Un autre avis d'experts (N° 56) aborde l'administration prénatale de glucocorticoïdes, pour la neuroprotection du fœtus entre autres. D'autres substances pour la neuroprotection fœtale (EPO, traitement par cellules souches) se trouvent en phase d'expérimentation clinique et ne sont pas encore disponibles à ce jour pour une utilisation systématique. Le présent avis d'experts s'appuie sur la littérature publiée ainsi que sur les directives cliniques d'autres sociétés de discipline nationales.

Introduction

La prématurité est étroitement associée à une mortalité précoce chez les enfants concernés (1). Parmi les conséquences à court terme on trouve fréquemment le syndrome de détresse respiratoire (respiratory-distress-syndrom) et, plus rarement, des hémorragies intraventriculaires, des affections pulmonaires chroniques, une rétinopathie et une entérocolite nécrosante (2). Les séquelles à long terme de la prématurité touchent particulièrement le développement cérébral. Par rapports aux enfants nés à terme, les prématurés survivants présentent un risque accru de lésions cérébrales susceptibles d'entraîner une paralysie cérébrale (PC), une cécité, une surdité et des troubles cognitifs. Plus l'âge gestationnel atteint est précoce, et plus les risques de séquelles cérébrales substantielles sont élevés (2, 3).

Des études observationnelles réalisées dans les années 1990 ont suggéré pour la première fois une association potentielle entre l'administration prénatale de sulfate de magnésium à la mère et une réduction de la paralysie cérébrale infantile (4, 5, 6). Dans plusieurs essais randomisés contrôlés (ERC) menés par la suite, les résultats neurologiques des enfants ont semblé confirmer ces constatations, mais toutefois pas dans une mesure significative (7, 8, 9, 10, 11). Au total 5 ERC sur l'administration prénatale de magnésium, dont quatre avaient pour but la neuroprotection fœtale (7, 8, 9, 11) et un le traitement de la prééclampsie (10), ont inclus de manière combinée 5493 femmes et 6131 enfants et ont été saisis dans des analyses Cochrane. La dernière mise à jour de Cochrane en 2009 a identifié pour la première fois une réduction relative du taux de paralysie cérébrale de 32% dans le groupe des enfants survivants dont les mères avaient reçu du sulfate de magnésium avant l'accouchement (12). Bien que l'abaissement absolu du risque ne soit que de 1,7%, ce résultat signifie tout de même un progrès considérable dans la régression d'une affection clinique qui s'est montrée très résistante aux interventions. L'analyse commune de ces 5 études n'a identifié aucun effet significatif pour les résultats composites primaires des enfants, à savoir la réduction de la mortalité infantile ou de la paralysie cérébrale (risque relatif [RR] 0,94, intervalle de confiance à 95% (IC) 0,85 à 1,05) (13). Cependant la méta-analyse exclusive des quatre études initiées dans un but de

Niveau de preuve

la

la

neuroprotection prénatale a montré qu'aussi bien la mortalité que les taux de paralysies cérébrales et de troubles fonctionnels de la motricité globale pouvaient être réduits significativement chez les prématurés dont les mères avaient été traitées par du magnésium avant l'accouchement, par rapport à l'absence de traitement (RR 0,86, IC à 95% 0,75 à 0,99, 4448 enfants). Le «number-needed-to-treat» (*nombre de sujets à traiter*) (NNT) pour éviter un décès ou une paralysie cérébrale chez un prématuré a été de 41 (13).

Par la suite une méta-analyse des cinq études, basée sur les données individuelles des participants, a confirmé un effet protecteur puissant du traitement par le sulfate de magnésium contre la paralysie cérébrale chez les enfants survivants (13). Ce résultat concernait tant l'analyse de l'ensemble des 5 études (RR 0,68, IC à 95% 0,54 à 0,87, 4601 enfants, 5 études, NNT de 46 pour un bénéfice) que celle des 4 essais uniquement menés dans un but neuroprotecteur (RR 0,68, IC à 95% 0,53 à 0,87, 3988 enfants, 4 études, NNT de 42 pour un bénéfice).

En cas d'accouchement avant 33 semaines d'aménorrhée, l'effet thérapeutique de la neuroprotection n'a que peu varié quant aux causes de l'accouchement prématuré ou de l'âge gestationnel, car le sulfate de magnésium avait été donné dans un but neuroprotecteur. La quantité totale de sulfate de magnésium ou l'administration d'une dose d'entretien, généralement sous forme de perfusion continue, n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur le critère d'évaluation primaire, à savoir la réduction de la mortalité infantile ou de la paralysie cérébrale (13). Par conséquent il est recommandé d'administrer le sulfate de magnésium à la plus faible dose effective, en une injection bolus unique de 4g de MgSO₄ (13).

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être constatée en termes d'issues néonatales secondaires (13). Ces dernières comprenaient entre autres: score APGAR à 5 minutes <7; réanimation active à la naissance, ventilation mécanique après la naissance, hémorragies intraventriculaires, convulsions néonatales, encéphalopathie néonatale, infections systémiques, entérocolite nécrosante. Seule une diminution minimale du poids de naissance, sur la base du score Z, a été observée dans le groupe traité par MgSO₄ (différence principale -0,05, IC à 95% -0,10 à -0,00; p = 0,04).

Le critère d'évaluation principal de deux études randomisées était la saisie de complications sévères chez les femmes en rapport avec l'administration de magnésium. Sur un total de 1635 femmes, aucun événement indésirable grave, incluant le décès et l'arrêt cardiaque ou respiratoire, n'a été enregistré (7, 8). Le mécanisme exact de la neuroprotection par le sulfate de magnésium n'est pas clair. Le sulfate de magnésium est en mesure de bloquer les récepteurs de glutamate dans le cerveau et de réduire ainsi l'afflux de calcium dans les cellules. Ce mécanisme pourrait éventuellement éviter les lésions cérébrales post-hypoxiques pendant la période néonatale (12).

Ib

Indication

Le présent avis d'experts s'appuie d'une part sur des essais randomisés et des méta-analyses et d'autre part sur les recommandations déjà en vigueur dans de nombreux pays (14, 15, 16, 17, 18, 19). La directive commune de la DGGG, la OEGG et la SSGO (20) recommande l'administration de sulfate de magnésium pour la neuroprotection du fœtus.

L'administration prénatale de sulfate de magnésium pour la neuroprotection doit se limiter à la période située avant 32+0 SA. Le taux de lésion cérébrale des prématurés, et donc de paralysie cérébrale, augmente nettement en cas de naissance avant 32+0 SA (2, 3). Jusqu'à présent les données issues d'observations à long terme n'ont pas révélé de désavantage ou de bénéfice du traitement prénatal par MgSO₄ à l'âge scolaire; toutefois les données sont limitées (7, 21, 22, 23). La limite inférieure pour instaurer un traitement par MgSO₄ doit être de 24+0 SA. Avant 24+0 semaines d'aménorrhée des cas de rupture intestinale fœtale spontanée ont été décrits après l'administration de sulfate de magnésium (24).

la

En conséquence le sulfate de magnésium (MgSO₄) prénatal peut être administré en cas de menace aiguë d'accouchement prématuré entre 24+0 SA et 32+0 SA.

La neuroprotection par le sulfate de magnésium peut être réalisée en cas d'accouchement prématuré spontané ou planifié, indépendamment de l'indication fœtale ou maternelle et du mode d'accouchement, qu'il s'agisse de grossesses uniques ou multiples. Signes de risque d'accouchement prématuré imminent: contractions avec dilatation du col, avec ou sans rupture prématurée des membranes avant terme (PPROM).

À quel moment administrer le MgSO₄: d'après l'utilisation dans le cadre d'essais et conformément aux recommandations de diverses sociétés nationales en Australie, USA et GB, dans l'idéal, l'intervalle temporel entre l'administration de MgSO₄ et l'accouchement devrait être de 4 heures au minimum (14, 15,

16, 17, 18). En cas de poursuite des contractions en dépit de la tocolyse, il est pertinent d'administrer du MgSO₄ prénatal pour la neuroprotection lors de l'arrêt des tocolytiques.

Posologie

L'administration prénatale de sulfate de magnésium pour la neuroprotection du fœtus est pertinente à la plus faible dose efficace en un bolus unique de 4 g (13). Le MgSO₄ devrait être injecté en perfusion courte de 15 minutes.

En option, une dose d'entretien de 1g de MgSO₄/heure peut être administrée en perfusion continue, mais n'est en principe pas recommandée (13). Ce traitement peut être poursuivi jusqu'à l'accouchement, mais ne doit pas dépasser 24 heures.

Répétition

En cas de nouvelle menace aiguë d'accouchement prématuré au cours de la grossesse, le MgSO₄ peut être répété une fois pour la neuroprotection du fœtus (14, 18).

Contrôles cliniques et laboratoire

Des contrôles réguliers du taux sanguin de magnésium ne sont pas nécessaires. La dose de MgSO₄ en bolus pour la neuroprotection, recommandée dans le présent avis d'experts et éprouvée dans des essais randomisés, n'a pas entraîné d'événements indésirables maternels graves ou d'effets secondaires à court et moyen terme chez les nouveau-nés (13). Des effets indésirables maternels modérés (rougeurs, tachycardie) ne sont pas éliminés en prolongeant la durée de perfusion du bolus jusqu'à 60 minutes (19). L'efficacité neuroprotectrice du bolus pourrait éventuellement s'en trouver diminuée.

L'interaction potentielle entre des inhibiteurs calciques tels que la nifédipine et le MgSO₄ peut en principe entraîner une hypotension et un blocage neuromusculaire. Mais une étude contrôlée n'a pas révélé de risque accru pour cette association et, d'après les recommandations canadiennes, le traitement neuroprotecteur n'est pas contre-indiqué lorsque la nifédipine est utilisée comme antihypertenseur ou tocolytique (16, 25). D'autres guidelines nationales ne recommandent aucune observation particulière pour ces associations médicamenteuses (18).

Aucun effet négatif supplémentaire n'est à craindre pour les prématurés dont les mères ont reçu du MgSO₄ pour la neuroprotection fœtale à la dose injectée en bolus recommandée ici (13). En outre, d'après les ERC et les méta-analyses réalisés, aucune déficience respiratoire additionnelle n'est attendue (7, 8, 12). Il est toutefois pertinent d'informer les pédiatres de l'administration d'un traitement neuroprotecteur par MgSO₄.

En cas de prééclampsie simultanée le bolus de magnésium neuroprotecteur peut être intégré dans le schéma de traitement de la prééclampsie ou de prévention de l'éclampsie spécifique au service. Rappelons que le bolus pour la neuroprotection est administré en perfusion courte de 15 minutes.

Une perfusion continue de MgSO₄ pour la neuroprotection n'est en principe pas recommandée (13). Si cette option thérapeutique était toutefois mise en place, des contrôles de la pression artérielle, du pouls, de la fréquence respiratoire et du réflexe rotulien devraient avoir lieu au minimum toutes les 4 heures, conformément à la recommandation du RCOG (18). En cas d'insuffisance rénale, d'oligurie ou de signes de défaillance rénale aiguë, la fréquence des contrôles doit être augmentée et la dose de MgSO₄ perfusée réduite. Dans ces cas, outre la surveillance clinique, des mesures des taux sériques de magnésium sont indiquées. En cas de surdosage la perfusion doit être interrompue. Antidote: CaCl₂ 10%, 5-10 ml i.v. Contre-indications au traitement par le sulfate de magnésium: myasthénie grave, pathologie pulmonaire sévère, troubles de la conduction cardiaque.

Le traitement prénatal par MgSO₄, administré peu avant un accouchement prématuré précoce dans un but de neuroprotection du fœtus, réduit le risque de paralysie cérébrale et le risque combiné de mortalité fœtale/néonatale et de paralysie cérébrale. Le bénéfice est observé indépendamment de la cause de la prématurité, avec un effet similaire sur une longue période de la grossesse et quel que soit le schéma thérapeutique utilisé (13). Un vaste recours à cette prophylaxie a le potentiel de diminuer les séquelles neurologiques à long terme des très grands prématurés et de contribuer à leur santé de manière déterminante.

la

IV

la

III

la

IIb

IV

IV

la

la

Recommandation

Le sulfate de magnésium (MgSO₄) prénatal pour la neuroprotection du fœtus peut être administré à la mère en cas de menace d'accouchement prématuré imminent entre 24+0 SA et 32+0 SA. Ce traitement peut être mis en place lors d'un accouchement prématuré spontané ou planifié, indépendamment de l'indication fœtale ou maternelle, du mode d'accouchement, aussi bien pour des grossesses uniques que multiples.

L'administration prénatale de sulfate de magnésium pour la neuroprotection fœtale est pertinente à la plus faible dose effective, en injection bolus unique de 4g (13) par perfusion courte de 15 minutes. Dans l'idéal l'intervalle temporel entre l'administration de MgSO₄ et l'accouchement doit être de 4 heures au minimum (14, 15, 16, 17, 18).

En cas de nouvelle menace aiguë d'accouchement prématuré au cours de la grossesse, l'administration de MgSO₄ pour la neuroprotection du fœtus peut être répétée une fois (14, 18).

la

la

la

IV

Date: 16.12.2019

Déclaration de conflits d'intérêts des auteurs:

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant le contenu du présent avis d'experts

Bibliographie: disponible auprès des auteurs

Niveau de preuve	Grade de recommandation
Ia Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	A Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
Ib Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	B Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)
IIa Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	C On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
IIb Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	Le point de bonne pratique Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive
III Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	<input checked="" type="checkbox"/>
IV Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	

Traduit de l'anglais (source RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.