

Année 2019/2020

N°

## Thèse

Pour le

**DOCTORAT EN MEDECINE**

Diplôme d'État

Par

**Camille GUIDON – GOIX**

Née le 17/12/1990 à BORDEAUX (33).

---

### IMPACT DE L'EXPOSITION PRENATALE AU SULFATE DE MAGNESIUM SUR LES MORBIDITES NEONATALES CHEZ LE NOUVEAU-NÉ PRÉMATURÉ NÉ AVANT 32 SEMAINES D'AMÉNORRHÉE

---

Présentée et soutenue publiquement le 30 avril 2020 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Elie SALIBA, Pédiatrie, PU, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Franck PERROTIN, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Delphine MITANCHEZ, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Antoine BOUISSOU, PH, Pédiatrie, CHU - Tours

Docteur Géraldine FAVRAIS, MCU-PH, Pédiatrie, Faculté de Médecine - Tours

Directeur de thèse : Docteur Géraldine FAVRAIS, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

**UNIVERSITE DE TOURS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**  
Pr Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**  
Pr Henri MARRET

**ASSESSEURS**  
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**  
Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**  
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr André GOUAZE - 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**  
Pr Daniel ALISON  
Pr Philippe ARBEILLE  
Pr Catherine BARTHELEMY  
Pr Gilles BODY  
Pr Jacques CHANDENIER  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Pierre COSNAY  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Dominique GOGA  
Pr Alain GOUDEAU  
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Roland QUENTIN  
Pr Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David .....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle ....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène .....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck .....	Urologie
BUCHLER Matthias .....	Néphrologie
CALAIS Gilles .....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe .....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe .....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice .....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier .....	Urologie
HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe .....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert .....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd .....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry .....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel .....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique .....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs  
POTIER Alain ..... Médecine Générale  
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine ..... Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BARBIER Louise..... Chirurgie digestive  
BERHOUET Julien ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique  
BRUNAUT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie  
DENIS Frédéric ..... Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure ..... Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine ..... Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
GATAULT Philippe ..... Néphrologie  
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie  
GUILLON Antoine ..... Réanimation  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
HOARAU Cyrille ..... Immunologie

IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric .....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille .....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure .....	Génétique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
BOREL Stéphanie .....	Orthophonie
NICOGLLOU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

---

BARBEAU Ludivine .....	Médecine Générale
RUIZ Christophe .....	Médecine Générale
SAMKO Boris .....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

### *Pour l'Ecole d'Orthophonie*

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie .....	Praticien Hospitalier

### *Pour l'Ecole d'Orthoptie*

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

### *Pour l'Ethique Médicale*

BIRMELE Béatrice .....	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

## SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

# Remerciements

Aux membres du jury,

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Géraldine Favrais,

Merci de m'avoir fait confiance pour ce travail. Merci pour ton expertise et ta présence à mes côtés dans la réalisation de cette thèse. Merci aussi pour tout ce que tu m'as appris tout au long de mon internat, me permettant ainsi de grandir et d'apprendre.

Au président du jury, Monsieur le Professeur Elie Saliba,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Merci pour votre engagement et votre désir de transmission. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Franck Perrotin,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de me faire l'honneur de juger ce travail. J'espère que votre expertise et votre regard d'obstétricien apporteront une vision différente et permettront d'enrichir ce travail.

A Madame le Professeur Delphine Mitanchez,

Merci de vous être intéressée à ce sujet et d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans ce jury, je vous en suis extrêmement reconnaissante.

A Monsieur Le Docteur Antoine Bouissou,

Antoine, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour tout ce que tu m'as transmis, ton éternelle patience, surtout quand il a fallu m'apprendre à poser des cathéters ou trouver un canal artériel à l'échographie... Tu es celui qui a m'a ouvert les portes de la cardiologie néonatale, jusqu'à ce que cela devienne une passion et je t'en remercie énormément. Tu seras aussi pour toujours, celui avec qui j'aurai fait mon premier Rashkind... Non sans stress !!

A l'équipe de néonatalogie,

Merci à Amélie, aux deux Anne, merci de m'avoir tant appris, quand je suis arrivée toute nouvelle interne et que la néonatalogie était alors un autre monde pour moi.

Merci à Sophie, Sandra, Christelle, Corinne et Dominique, de m'avoir appris la réanimation en salle de naissance, toujours avec une bienveillance absolue.

Merci à Emmanuel et Delphine, pour vos mots encourageants, pour tout ce que vous m'avez appris tout au long de mon internat.

Merci à Christine, d'avoir toujours su me mettre en confiance et m'apprendre à ne jamais douter de moi, même lorsque je te réveillais à 3 heures du matin pour un « nombril disparu ».

Merci à mes chefs de cliniques favorites, Elodie et Clémence. Pour nos gardes interminables, pour nos rires a n'en plus finir mais aussi pour nos pleurs, parfois.

A l'équipe de cardiologie,

A Monsieur Chantepie, aucun remerciement ne sera suffisant... Vous avez été un mentor, une source de motivation dans mon travail pour devenir cardiopédiatre. Vous m'avez tant appris, et c'est toujours avec une immense fierté que je raconte que vous êtes celui qui m'a fait confiance pour la réalisation de mon premier Rashkind en salle de naissance.

A Bruno et Nathalie, merci d'avoir toujours répondu à mes questions sans perdre patience et de m'avoir tant appris !

A l'équipe bordelaise, Professeur Thambo, Jean-Baptiste, Pierre-Emmanuel, Zak, Xavier, Julie, merci de continuer de m'apprendre chaque jour toujours plus, dans la joie et la bonne humeur.

A l'équipe de réanimation, à l'équipe d'USP, à l'équipe de génétique, à tous mes chefs, pour ce que vous m'avez transmis, chacun dans votre domaine. J'ai tellement appris à vos côtés !

Merci aux infirmières, aux aides puéricultrices, aux secrétaires, de m'avoir tant aidé durant ces années d'internat.



Merci à vous tous d'avoir fait de moi l'interne que je suis.

A ma famille,

A mes parents, merci de m'avoir soutenue depuis toujours. Merci de m'avoir encouragée dans les moments les plus difficiles, et fêté avec moi toutes mes petites victoires. Merci de continuer de veiller sur moi et de m'aider à continuer d'avancer. Je vous aime.

A ma sœur Sophie, mon chat, tu sais déjà tout. Merci pour nos disputes et nos fous rires, merci pour ta douceur et ton caractère. Merci de me redonner confiance en moi quand j'en ai besoin et de me rabattre le clapet quand il le faut. Merci de partager ma folie, mes délires, que toi seule peut pleinement comprendre (et supporter sans sourciller). Tu es la meilleure petite sœur que l'on puisse rêver d'avoir, et je suis extrêmement fière d'être ta grande sœur.

A ma tante et mon oncle. Merci d'être toujours aussi présents pour moi, pour votre amour.

A mes grands-parents, je pense à vous chaque jour. Je sais que vous rêviez du meilleur pour moi... Soyez rassurés, le meilleur, je l'ai obtenu, en grande partie grâce à vous et pour vous.

A ma belle-famille,

Marcelle, Sylvie, Arnaud, Olivier, Séverine, et mon amour d'Andréa. Merci de partager ce moment avec moi, merci d'être si présents dans ma vie et de la rendre encore plus belle.

A mes amis et co-internes,

A Marie, toi qui es près de moi depuis nos 5 ans, toi que je n'ai jamais perdue, toi qui es devenue ma sœur. Merci de me pousser dans mes retranchements comme tu sais si bien le faire. Mais surtout merci pour nos millions de fous rires, qui j'espère, ne s'arrêteront jamais.

A Cécile et Fanny... Il existe des rencontres qui changent les gens, vous en faites clairement partie. Les années de faculté n'auraient pas eu la même saveur sans vous. Malgré la distance on a su toujours rester proches et il me tarde aujourd'hui que l'on se retrouve enfin pour vivre de nouvelles aventures dont on se souviendra longtemps.

A Marion et Pierre-Alexandre, vous faites partie de nos plus belles rencontres. La vie sans vous à Bordeaux a un gout amer mais je suis sûre que ce n'est que le début de notre amitié. J'espère que votre nouvelle vie à Nantes vous apportera tout ce dont vous souhaitez.

A Marjorie, Benjamin et Valentin, merci de votre présence, votre amour. Vous nous manquez énormément. Valentin ne le sait pas encore, mais il a des parents en or.

A Laura et Pad, Clarisse et Nicolas, j'espère que la vie tourangelles continuera d'être douce pour vous.

A Laure, mon petit chat de néonatalogie, celui qui est devenu grand ! Merci pour nos mois à Orléans et tous ceux qui ont suivi à Tours !

A Anne-Sophie et Jérôme, merci !! Merci pour nos rires, nos cafés, nos pétages de plomb (« j'avouuuuuue »). Merci de m'avoir accompagnée pendant mon premier semestre, et de m'avoir montré que l'internat c'est avant tout des rencontres fabuleuses.

A Julien, mon incontournable binôme de réanimation. Sans toi je n'aurai clairement pas survécu (« c'est pas faux ») ! Merci d'avoir partagé le même regard de merlan-frit devant les paramètres de ventilation, les incompréhensions face à l'hémodynamique post opératoire... Mais surtout merci pour ton soutien infailible.

A Mathilde, merci pour nos fous rires, nos « 3 points positifs de la journée » (et dont les points tournaient toujours plus au moins autour de la bouffe...), et nos siestes dans le bureau quand les semaines enchaînaient beaucoup trop d'heures de travail au compteur.

Merci à tous les autres, à vous tous qui avaient marqué mon internat, Yannis, Laure, Rime, Violette, Sophie, Oriane, Pierre, Charly, Manon, Christelle, Céline, Margaux, Léa, Caroline, Chloé.

Et enfin, merci à mes petits chatons bordelais, Benjamin, Thomas et Alexandre... merci d'avoir supporté la seule pédiatre de la bande, mais la moins atteinte des teuteus !!

A Cyril, évidemment... mon complice, mon confident, mon roc. Tu es le meilleur des papas et le meilleur des maris. Merci de m'avoir supportée dans cette folie que de passer mémoire, thèse et DIU en un mois. Merci de m'avoir aidée, soutenue, réconfortée. Merci de me redonner confiance en un rien de temps, et d'arriver encore et toujours à me faire rire en une fraction de secondes. Je t'aime.

A Chloé. Peu importe tout ce que je pourrais accomplir dans ma vie, tu resteras ma plus grande fierté.

## RESUME

Introduction – Le sulfate de magnésium ( $\text{MgSO}_4$ ) a démontré un effet neuroprotecteur chez le nouveau-né grand prématuré lorsque celui-ci était administré à la mère juste avant la naissance. Un protocole d'administration du  $\text{MgSO}_4$  à la future mère présentant une menace d'accouchement prématuré avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) a été implémenté au CHRU de Tours au cours du premier semestre 2016. L'objectif de ce travail était d'évaluer la tolérance de cette nouvelle intervention sur la survenue d'hypotension artérielle dans les 12 heures suivant la naissance, de même que la survenue d'autres effets indésirables tels que la mortalité et l'intolérance digestive, via la durée de nutrition parentérale. En parallèle, la survenue d'hémorragies intra-ventriculaires (HIV) et l'évaluation neurodéveloppementale à 18 mois d'âge corrigé ont été observées.

Méthodes – Nous avons conduit une étude observationnelle monocentrique incluant tous les enfants nés au CHRU de Tours à un terme de naissance strictement inférieur à 32 SA entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2018 et hospitalisés dans le service de néonatalogie. La population a été secondairement stratifiée en deux sous-groupes au sein de l'exposition ou non au  $\text{MgSO}_4$ , en fonction de leur terme de naissance, inférieur ou supérieur à 28 SA.

Résultats – Deux cent trente-deux enfants ont été inclus dans notre étude, dont 160 (69%) ont été exposés en anténatal au  $\text{MgSO}_4$ . L'exposition au  $\text{MgSO}_4$  était associée à une réduction de la survenue d'hypotension artérielle dans les 12 premières heures de vie ( $p=0,01$ ). Dans les deux sous-groupes, une association entre exposition au  $\text{MgSO}_4$  et une meilleure tension artérielle moyenne minimale dans les 12 premières heures de vie était observée ( $+1,3 \pm 5,3$  vs  $-1,2 \pm 3,6$ ,  $p=0,05$  pour les moins de 28 SA et  $+3,1 \pm 5$  vs  $+1,1 \pm 4,6$ ,  $p=0,01$  pour les 28-32SA). L'exposition au  $\text{MgSO}_4$  était associée dans le sous-groupe des moins de 28 SA à moins d'HIV au-delà du grade 2 (28,6% vs 57,1%  $p=0,05$ ). Une différence significative sur la durée de nutrition parentérale a également été retrouvée dans le sous-groupe des 28-32 SA, avec une durée de cathéters augmentée (14 (12,2-16) vs 11 jours (8-14),  $p=0,002$ ). Aucune différence sur l'évaluation du neurodéveloppement à 18 mois n'a été retrouvée, résultat biaisé par le nombre de données manquantes.

Conclusion – L'utilisation du  $\text{MgSO}_4$  en anténatal était associée à un meilleur équilibre tensionnel initial chez le nouveau-né, avec moins de développement d'hémorragies intra-ventriculaires chez les termes les plus faibles.

Mots clés : Sulfate de magnésium, prématurité, hypotension artérielle, hémorragie intraventriculaire.

## SUMMARY

### PRENATAL EXPOSURE TO MAGNESIUM SULFATE AND IMPACT ON VERY PRETERM INFANTS: MONOCENTRIC OBSERVATIONAL STUDY IN THE UNIVERSITY HOSPITAL OF TOURS BETWEEN 2016 TO 2018

Introduction - Magnesium sulfate ( $\text{MgSO}_4$ ), infused to pregnant women just before delivery, demonstrated a neuroprotective effect on preterm infants. A protocol of  $\text{MgSO}_4$  administration to pregnant women at risk of preterm birth before 32 weeks of gestation (GW) was implemented in the University Hospital of Tours in the first half of 2016. The objective of this work was to assess the tolerance of this new intervention on the occurrence of low blood pressure within 12 hours of birth, as well as the occurrence of other adverse effects such as mortality and enteral feeding tolerance, via the duration of parenteral nutrition. At the same time, intra ventricular hemorrhage (IVH) and neurodevelopmental evaluation at 18 months of corrected age were observed.

Methods - We conducted a monocentric observational study in the University Hospital of Tours including all children born at a term less than 32 GW between January 1, 2016 to December 31, 2018 and hospitalized in the intensive care unit neonatal of the University Hospital of Tours. Then, the population was divided into two subgroups within or without exposure to  $\text{MgSO}_4$ , according to their term of birth, lower or higher than 28 GW.

Results – 232 children were included in our study, 160 (69%) were exposed to antenatal  $\text{MgSO}_4$ . Exposure to  $\text{MgSO}_4$  was associated with a reduction in the occurrence of low blood pressure in the first 12 hours of life ( $p=0.01$ ). In both subgroups, an association between exposure to  $\text{MgSO}_4$  and a better minimum average blood pressure in the first 12 hours of life were observed ( $-1.3 \pm 5.3$  vs.  $-1.2 \pm 3.6$ ,  $p=0.05$  for those under 28 GW and  $+3.1 \pm 5$  vs.  $+1.1 \pm 4.6$ ,  $p=0.01$  for 28-32 GW). Exposure to  $\text{MgSO}_4$  was associated in the subgroup of less than 28 GW with less IVH beyond grade 2 (28.6% vs. 57.1%  $p=0.05$ ). A significant difference in parenteral nutrition duration was also found in the 28-32 GW subgroup, with an increase of central line duration (14 (12.2-16) vs. 11 days (8-14),  $p=0.002$ ). No difference in the assessment of neurodevelopment at 18 months of corrected age was found, a result skewed by the number of missing data.

Conclusion - The use of  $\text{MgSO}_4$  in antenatal was associated with a better initial tensional balance in the newborn, with less development of intraventricular hemorrhage in the extremely preterm infants.

Key words: Magnesium sulfate, preterm, hypotension, intraventricular hemorrhages.

# Table des matières

SERMENT D'HIPPOCRATE .....	6
RESUME .....	12
SUMMARY .....	13
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	16
I. INTRODUCTION .....	17
A. INDICATIONS MATERNELLES EN CONTEXTE OBSTETRICAL .....	19
1. <i>PREVENTION ET TRAITEMENT DES CONVULSIONS SURVENANT EN COURS D'ECLAMPSIE MATERNELLE</i> 19	
2. <i>EFFET TOCOLYTIQUE DU SULFATE DE MAGNESIUM</i> .....	22
B. INDICATIONS NEONATALES .....	23
1. <i>PREMATURITE ET MORBIDITES NEUROLOGIQUES</i> .....	23
C. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	31
II. MATERIEL ET METHODES .....	32
A. TYPE D'ETUDE ET AVIS ETHIQUE .....	32
B. POPULATION .....	32
C. DONNEES RECUEILLIES .....	33
1. <i>DONNEES DEMOGRAPHIQUES</i> .....	33
2. <i>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</i> .....	33
3. <i>CRITERES DE JUGEMENTS SECONDAIRES</i> .....	34
4. <i>ANALYSES STATISTIQUES</i> .....	34
III. RESULTATS .....	35
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION .....	35
B. UTILISATION DU SULFATE DE MAGNESIUM .....	37
C. EFFET DU SULFATE DE MAGNESIUM SUR LA MORBI-MORTALITE NEONATALE .....	38
IV. DISCUSSION .....	48
A. SULFATE DE MAGNESIUM ET HEMODYNAMIQUE NEONATALE .....	48
B. SULFATE DE MAGNESIUM ET HEMORRAGIE INTRA-VENTRICULAIRE .....	49
1. <i>SULFATE DE MAGNESIUM ET DUREE DE CATHETERS POUR NUTRITION PARENTERALE</i> .....	50
2. <i>SULFATE DE MAGNESIUM ET PETIT POIDS POUR L'AGE GESTATIONNEL</i> .....	51
3. <i>DEVENIR NEUROLOGIQUE A MOYEN TERME</i> .....	52
V. CONCLUSION .....	53
BIBLIOGRAPHIE .....	54
ANNEXES .....	58

# Table des tableaux

Tableau 1 : Résultats de méta-analyses sur les effets du $MgSO_4$ .....	24
Tableau 2 : Thérapeutiques mises en place pour le traitement des hypotensions artérielles.....	36
Tableau 3 : Analyse univariée en fonction de l'exposition prénatale au Sulfate de magnésium.....	37
Tableau 4 : Analyse univariée en fonction de l'exposition prénatale au sulfate de magnésium chez les enfants nés a un terme inférieur à 28 semaines d'aménorrhée.....	38
Tableau 5 : Analyse univariée en fonction de l'exposition prénatale au sulfate de magnésium chez les enfants nés a un terme entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée.....	40
Tableau 6 : Données de suivi au questionnaire ASQ à l'âge de 18 mois d'âge corrigé.....	43

# Table des figures

Figure 1 : Synapse glutamatergique.....	14
Figure 2 : $MgSO_4$ vs Placebo ou absence d'anticonvulsivant.....	17
Figure 3 : $MgSO_4$ versus autres anticonvulsivants.....	17
Figure 4 : Stades d'hémorragies intraventriculaires.....	20
Figure 5 : $MgSO_4$ vs Phénytoïne concernant la mortalité fœtale.....	24
Figure 6 : $MgSO_4$ versus placebo ou absence d'anticonvulsivant chez les nouveaux nés.....	25
Figure 7 : Diagramme de flux.....	32
Figure 8 : Exposition au $MgSO_4$ .....	34
Figure 9 : Courbe de survie globale selon l'exposition anténatale au sulfate de magnésium.....	41

## LISTE DES ABBREVIATIONS

ECUN = Entérocolite ulcéro-nécrosante

HIV = Hémorragie intraventriculaire

MgSO<sub>4</sub> = Sulfate de Magnésium

PAG = Petit pour l'âge gestationnel

SA = Semaines d'aménorrhée



## I. INTRODUCTION

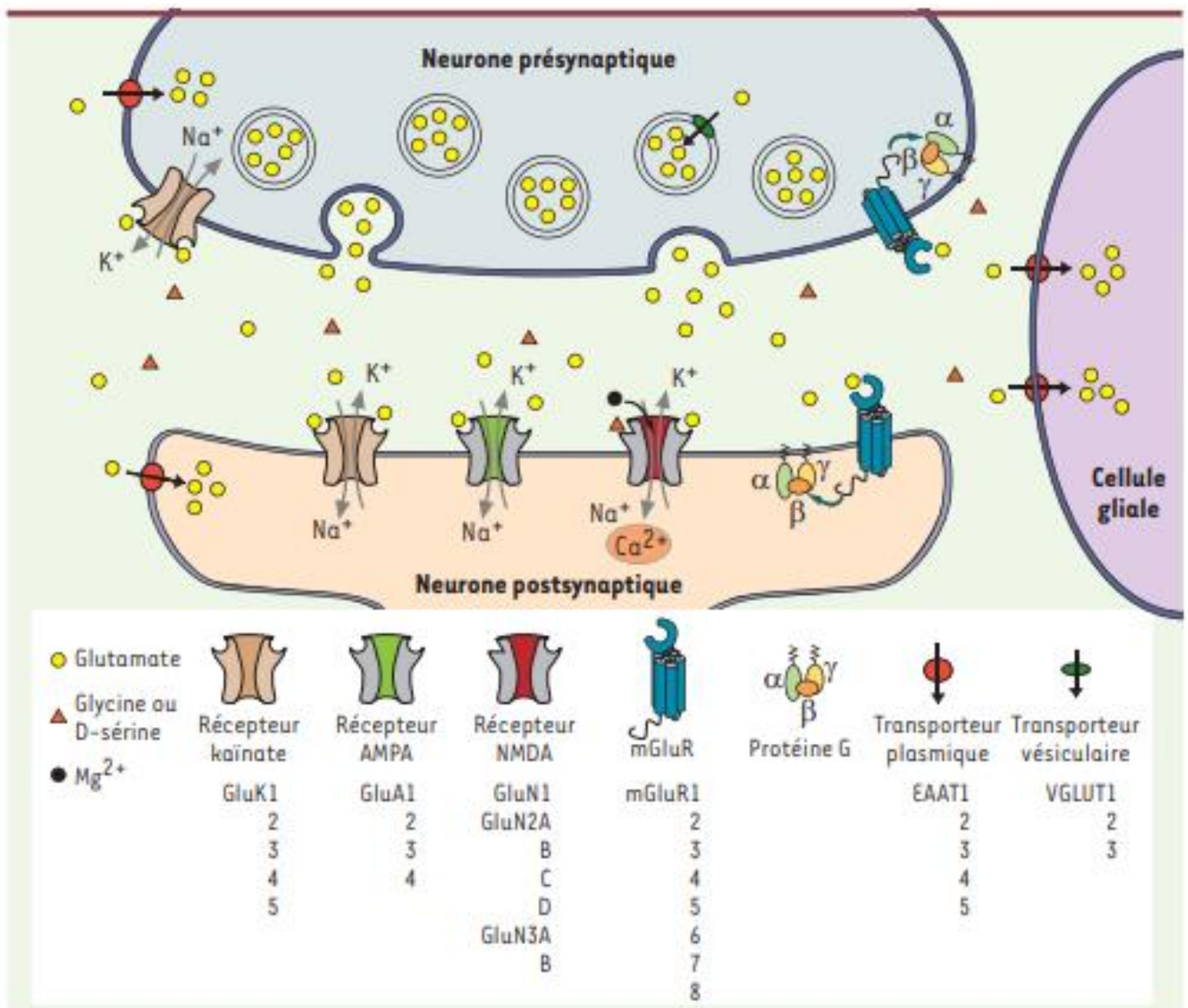
Le magnésium fait partie des 5 cations les plus présents dans le corps humain, après le sodium, le potassium et le calcium. Il s'agit du second cation intracellulaire après le potassium. On le trouve majoritairement dans les os et les myocytes, au niveau du noyau, des microsomes et des mitochondries. Seulement 1% du magnésium corporel est retrouvé en extracellulaire. Deux tiers du magnésium circulant se trouve dans sa forme ionisée, avec un taux normal situé entre 0,75 et 0,95 mmol/l (1,8 – 2,3 mg/dl). Durant la grossesse, probablement en lien avec l'hémodilution physiologique, ce taux diminue.<sup>1</sup> Son passage trans-placentaire passif implique néanmoins une concentration identique dans le compartiment maternel et fœtal.<sup>2</sup>

En plus de servir de cofacteur dans de nombreuses réactions, le magnésium est impliqué dans la régulation des flux ioniques lors des contractions musculaires et dans l'activité neuronale.

Bien que son action sur les cellules musculaires lisses soit encore mal connue, le sulfate de magnésium ( $\text{MgSO}_4$ ) s'oppose à l'entrée de calcium dans la cellule de façon compétitive. Il est probable que de par son action compétitrice avec le calcium, le  $\text{MgSO}_4$  entraîne une vasodilatation cérébrale, permettant la diminution des conséquences liées à un vasospasme.<sup>3</sup>

Il est également décrit que le  $\text{MgSO}_4$  a une action de blocage au niveau des récepteurs N-méthyl-D-aspartate cérébraux (*Figure 1*), permettant une action protectrice sur les cellules nerveuses, en empêchant leur dépolarisation. Ces récepteurs sont activés en réponse à l'asphyxie, entraînant une entrée de calcium en intracellulaire, provoquant des dommages cellulaires à l'origine de crises convulsives.<sup>4</sup>

*Figure 1 : Synapse glutamatergique*



## A. INDICATIONS MATERNELLES EN CONTEXTE OBSTETRICAL

La survenue de crises convulsives chez la femme enceinte a été décrite dès l'Égypte ancienne, et considérée alors comme une forme d'épilepsie.

Au début du XXe siècle, le traitement de la pré-éclampsie, considérée comme une maladie néphrologique gravidique, consistait alors en grande partie à des saignées et une purge. Il avait été néanmoins mis en évidence que les crises convulsives survenant dans ce contexte cédaient dès l'accouchement, indiquant la réalisation d'un accouchement rapide.<sup>5</sup>

Deux approches différentes émergèrent alors pour la prise en charge des femmes enceintes éclamptiques. L'une prônait une stratégie curative des cas d'éclampsies incluant une intervention obstétricale rapide et maximale, avec une sédation lourde afin de traiter les crises convulsives, l'autre proposait une stratégie préventive concernant une population plus large visant à éviter la survenue des crises.

A ce moment-là également, le  $MgSO_4$  avait été introduit aux États Unis et en Europe dans le traitement des crises convulsives provoquées par le tétanos.<sup>6</sup> Rapidement, ses indications se sont étendues, notamment dans la prise en charge des crises convulsives survenant dans le contexte de l'éclampsie. En raison de plusieurs essais randomisés mettant en évidence une diminution du risque d'évolution vers l'éclampsie par l'utilisation du  $MgSO_4$ , il a ensuite été employé dans la prévention de celle-ci chez les femmes enceintes pré-éclamptiques.<sup>7</sup>

### 1. PREVENTION ET TRAITEMENT DES CONVULSIONS SURVENANT EN COURS D'ECLAMPSIE MATERNELLE

Pendant de nombreuses années, la question du meilleur traitement prophylactique à visée neuroprotectrice maternelle a divisé de nombreux praticiens, la principale question étant l'intérêt d'utilisation d'un traitement anticonvulsivant pouvant entraîner des effets indésirables chez la mère et chez l'enfant, ou de ne pas en utiliser et extraire en urgence l'enfant.

Ainsi, selon les régions, les recommandations restaient jusqu'à très récemment extrêmement variées. Bien que le  $MgSO_4$  ait rapidement été le traitement de première intention aux États-Unis, en Europe et en Australie, de nombreux centres préféraient l'utilisation d'autres anticonvulsivants tels que le Diazépam ou la Phénytoïne.<sup>5</sup>

De nombreuses méta-analyses ont alors été réalisées afin de déterminer le meilleur traitement à mettre en place.

En 2005 et 2006, Duley a réalisé une revue de la littérature des différents essais réalisés sur le  $\text{MgSO}_4$ .<sup>8</sup> Six grandes études portées sur 11444 femmes ont comparé l'effet du  $\text{MgSO}_4$  versus un placebo ou pas d'anticonvulsivant. Le  $\text{MgSO}_4$  était ainsi associé à une réduction supérieure à 50% du risque d'éclampsie (RR 0,41, IC à 95% 0,29-0,58) comparativement à l'utilisation d'un placebo ou pas d'anticonvulsivant (*Figure 2*).<sup>5</sup>

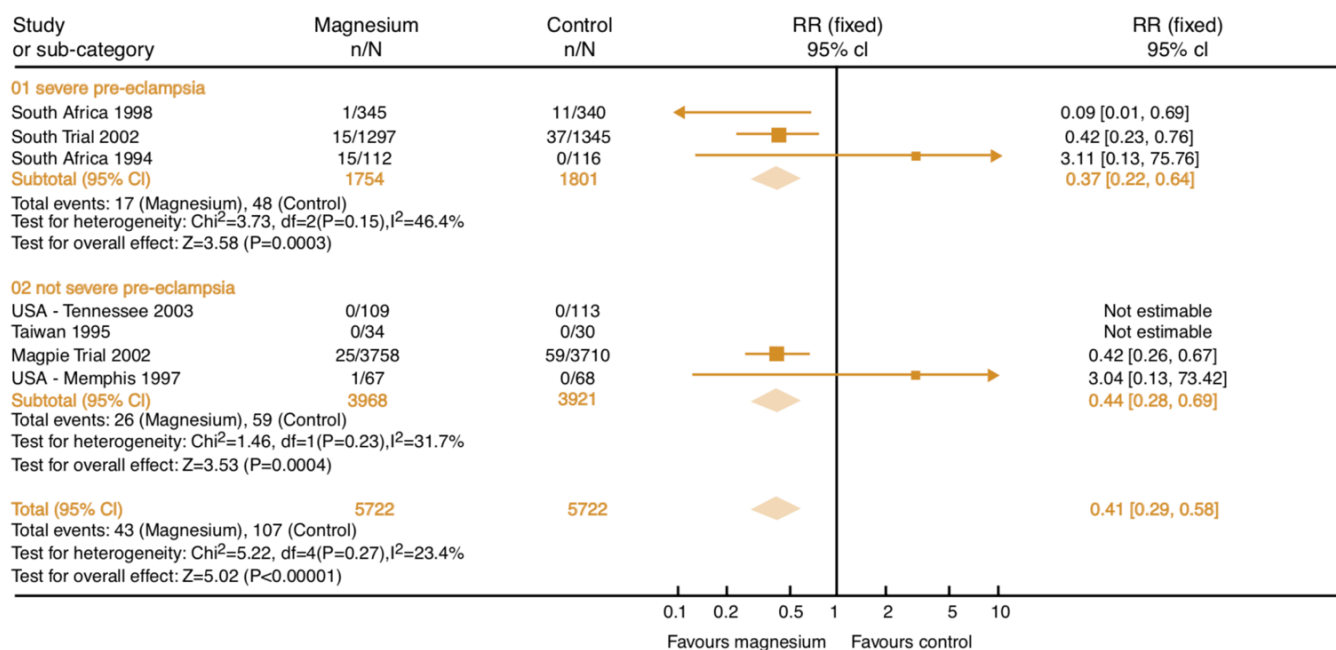
Deux essais (10 795 femmes) ont étudié les décès maternels. Le risque de décès a été réduit de 46% pour les femmes ayant reçu du  $\text{MgSO}_4$  plutôt qu'un placebo ou aucun anticonvulsivant, bien que cela n'ait pas atteint une signification statistique (RR 0,54, IC 95% 0,26-1,10).<sup>5</sup>

Deux autres essais (10 332 femmes) faisant état d'une morbidité maternelle grave, ont retrouvé un risque relatif de 1,08, non significatif (IC à 95% 0,89–1,32).<sup>5</sup>

L'étude la plus concluante est un essai randomisé multi-centrique international qui a inclus 1687 femmes ayant une crise d'éclampsie.<sup>9</sup> La phénytoïne (n = 387) et le diazépam (n = 452) ont été comparés au  $\text{MgSO}_4$  (deux groupes différents de 388 et 453 femmes). Les deux critères de jugement principaux étaient la récurrence des convulsions et la mortalité maternelle. Le risque de récurrence était de 13% dans le groupe  $\text{MgSO}_4$  versus 28% dans le groupe diazépam, soit une réduction du risque de 52% (IC 95% : 34–67) (*Figure 3*). D'autre part, le risque de récurrence était de 6% en cas d'utilisation de  $\text{MgSO}_4$  versus 17% dans le groupe phénytoïne, soit une réduction du risque de 67% (IC 95% : 47–79). Dans ce travail, le  $\text{MgSO}_4$  a également été associé à une diminution non significative de la mortalité maternelle (3% en cas de  $\text{MgSO}_4$  versus 5% en cas d'utilisation de diazépam ou phénytoïne).<sup>9</sup>

Concernant la survenue d'effets indésirables, la toxicité était rare, survenant chez environ 1% des femmes ayant reçu du  $\text{MgSO}_4$  et 0,5% de celles ayant reçu un placebo. Bien que la dépression respiratoire et les autres problèmes respiratoires soient rares (52/5344 contre 26/5333), le risque relatif de ceux-ci a augmenté pour les femmes ayant reçu du  $\text{MgSO}_4$  (RR 1,98, IC à 95% 1,24–3,15). Un quart des femmes ayant reçu du  $\text{MgSO}_4$  a eu des effets secondaires (24 contre 5% ; RR 5,26, IC 95% 4,59–6,03), l'effet secondaire le plus courant était de loin la survenue de flush suite à l'injection.<sup>9</sup>

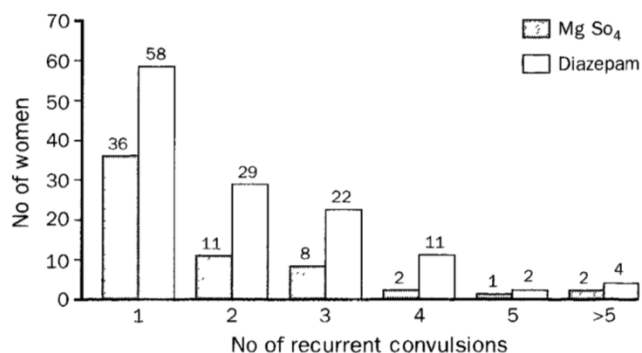
*Figure 2 : MgSO<sub>4</sub> vs Placebo ou absence d'anticonvulsivant (extrait de la méta-analyse de Duley – Evidence and practice : the magnesium sulfate story)<sup>5</sup>*



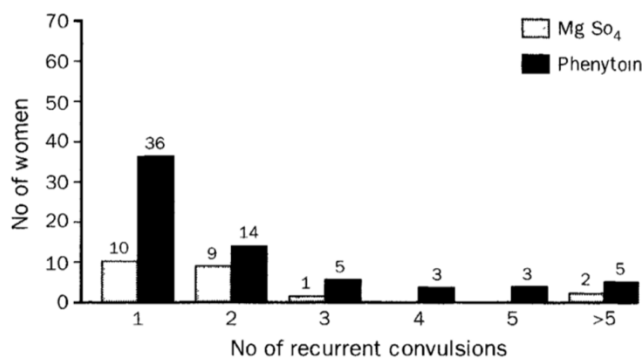
**Figure 1.** Magnesium sulphate versus placebo or no anticonvulsant: effect on eclampsia (subgrouped by severity of pre-eclampsia).

*Figure 3 : MgSO<sub>4</sub> vs Diazépam et Phénytoïne – Résultats de l'étude parue dans le Lancet<sup>9</sup>*

**(i) Magnesium sulphate versus diazepam**



**(ii) Magnesium sulphate versus phenytoin**



D'autres effets indésirables ont été décrits, tels que des nausées et vomissements, troubles de la vision, et vertiges. Des effets secondaires plus sévères ont été décrits tels que la dépression respiratoire et l'arrêt cardio-circulatoire, mais le plus souvent en lien avec des magnésémies très élevées (supérieures à 10-12 mg/dl).<sup>1</sup>

## 2. EFFET TOCOLYTIQUE DU SULFATE DE MAGNESIUM

Fin des années 50, le  $\text{MgSO}_4$  a été décrit comme ayant un effet sur la contractilité utérine, augmentant ainsi la durée du travail.<sup>10</sup> Le mécanisme d'action du  $\text{MgSO}_4$  comme agent tocolytique serait lié à son action sur les cellules musculaires lisses, par son interaction avec le calcium, permettant ainsi la diminution de la fréquence de dépolarisation des muscles lisses. Le résultat serait alors l'inhibition des contractions utérines.<sup>11</sup>

Néanmoins, la plupart des essais cliniques ayant évalué l'efficacité tocolytique du  $\text{MgSO}_4$  ont une méthodologie limitée (essais non randomisés, effectifs insuffisants) afin de démontrer une différence significative en termes de morbidité périnatale ou de prolongation de la gestation.<sup>12</sup>

Une méta-analyse ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du  $\text{MgSO}_4$  à visée tocolytique a été publiée dans la *Cochrane Data Base*. Malgré des problèmes de méthodologie, cette méta-analyse a conclu à l'inefficacité du  $\text{MgSO}_4$  comme agent tocolytique avec un excès de mortalité dans le groupe des enfants exposés au  $\text{MgSO}_4$  en anténatal, contrairement à son utilisation comme agent neuroprotecteur, en association à d'autres agents tocolytiques, dont les effets bénéfiques ont été démontrés.<sup>13</sup>

## B. INDICATIONS NEONATALES

### 1. PREMATURITE ET MORBIDITES NEUROLOGIQUES

En France et dans de nombreux pays développés, le taux de naissances prématurées est en hausse ces dernières années.<sup>14,15</sup> Il est passé de 5,9% des naissances en 1995 à 7,4% en 2010. Parmi eux, 15% sont des grands et très grands prématurés, c'est-à-dire avec une naissance avant 32 semaines d'aménorrhées (SA). Cette naissance prématurée interrompt le développement *in utero* des organes, notamment au niveau pulmonaire, digestif et du système nerveux central. En effet, bien que les structures cérébrales soient en place, des étapes essentielles à son développement se produisent entre la 24<sup>ème</sup> et la 32<sup>ème</sup> semaine de gestation.

Depuis 1997, les améliorations obstétricales et pédiatriques ont permis une diminution de la mortalité de ces grands prématurés. Néanmoins, malgré l'amélioration du devenir neuromoteur et sensoriel, près de 50% des enfants nés avant 34 SA présentent un risque de retard de développement.<sup>16-18</sup>

En effet, les complications neurologiques représentent la deuxième cause de morbi-mortalité néonatale, et sont essentiellement en lien avec des complications ischémiques ou hémorragiques. Les hémorragies intraventriculaires (HIV) concernent surtout les prématurés de moins de 32 SA, avec de nombreux facteurs pré et post-natals incriminés.<sup>19</sup>

#### a. ATTEINTES CEREBRALES ET PREMATURITE

L'atteinte neurodéveloppementale liée à la prématurité comprend un large spectre de déficits, moteurs et/ou cognitifs, mais aussi comportementaux ou psychologiques, qui ont des conséquences économiques, de santé publique et sociétales.<sup>20</sup> Ces anomalies sont significativement corrélées à la présence de certaines lésions cérébrales, dont certaines sont spécifiques de la prématurité.<sup>21</sup>

La majorité des lésions cérébrales résultent de mécanismes hypoxiques et ischémiques. Le cerveau des nouveau-nés prématurés présente une particulière sensibilité aux agressions hypoxiques.<sup>22</sup>

Du fait de leur immaturité en terme d'autorégulation, les enfants nés prématurés présentent des variations spontanées de la tension artérielle, principal facteur de risque d'accidents cérébraux hémorragiques ou ischémiques.<sup>23</sup>

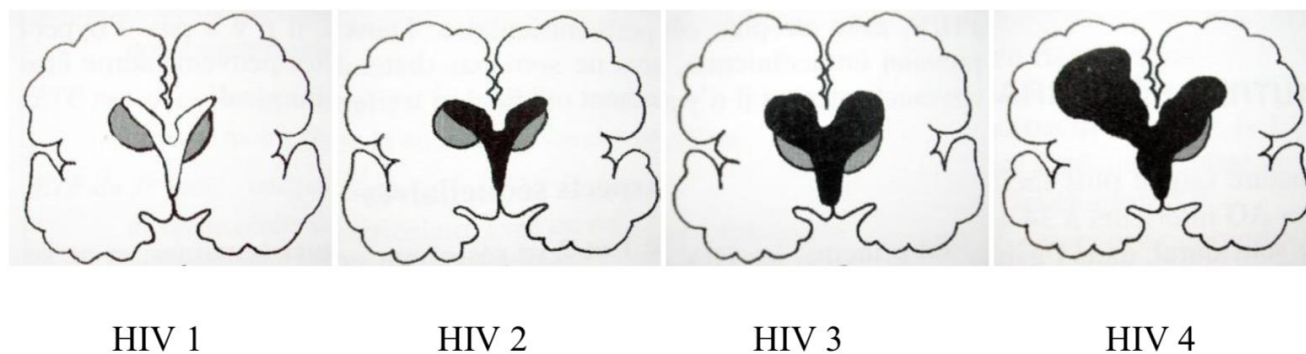


La physiopathologie des HIV est liée à la fragilité des vaisseaux sanguins des prématurés. Les HIV peuvent ainsi se produire simplement à la suite de variations tensionnelles, souvent attribuables aux difficultés lors de l'accouchement ou à des complications ventilatoires. Le saignement des HIV se produit habituellement dans les 48 heures suivant la naissance, et font partie des complications les plus graves de la prématurité, avec un risque important de séquelles secondaires.<sup>19</sup>

Pour leur dépistage, on utilise la classification de Papile qui est une classification radiologique basée initialement sur le scanner mais secondairement transposée à l'échographie trans-fontanelle.<sup>24</sup> Elle permet ainsi la classification des HIV en 4 stades, réparties en 4 catégories (*Figure 4*) : les HIV de « bas grade » correspondant aux stades I et II, et les HIV de « haut grade » correspondant aux stades III et IV<sup>25</sup> :

- I : Hémorragie localisée à la matrice germinative
- II : L'hémorragie fait effraction dans le ventricule sans dilatation ventriculaire associée
- III : Dilatation ventriculaire en lien avec l'HIV, avec un caillot s'étendant sur plus de la moitié de la longueur ventriculaire
- IV : HIV avec infarctus hémorragique périventriculaire, le plus souvent homolatéral à l'hémorragie.

Figure 4 : Stades d'hémorragies intra-ventriculaires (tiré d'Hémorragies intra ventriculaires fœtales de grade III et devenir neurologique de Marie-Amélie Rocchisani)<sup>25</sup>





Une autre grande complication de la prématurité est la paralysie cérébrale. Il s'agit d'un trouble neuro-développemental caractérisé par des anomalies du tonus musculaire, du mouvement et des habiletés motrices, et est attribué aux lésions du cerveau en développement. Les caractéristiques cliniques de cette entité évoluent avec le temps et ce syndrome ne peut être reconnaissable seulement après 3 à 5 ans ; bien que des signes et symptômes évocateurs puissent être présents à un âge plus précoce. La prise en charge comprend la réadaptation neurologique (traitement des anomalies du tonus musculaire et élaboration de thérapies physiques et professionnelles) et le diagnostic et la gestion des comorbidités (y compris l'épilepsie, l'amélioration de la cognition, de la vision, de l'audition et des troubles de la croissance et de la fonction gastro-intestinale).<sup>26</sup>

#### *b. DEVENIR NEUROLOGIQUE DES NOUVEAUX-NES PREMATURES*

Naitre à un terme prématuré expose à un risque de décès et de séquelles neurologiques. L'étude EPIPAGE-2 a été menée en 2011 afin d'analyser le devenir neuromoteur, sensoriel et le développement psychomoteur à 2 ans d'âge corrigé des enfants nés vivants entre 22 et 34 semaines d'aménorrhée.<sup>27</sup>

A 2 ans, la proportion d'enfants atteints de paralysie cérébrale concernait 6,9% des enfants nés entre 24 et 26 SA, 4,3% entre 27 et 31 SA et 1% entre 32 et 34 SA ( $p < 0,001$ ).<sup>27</sup>

La proportion de déficiences neuro-motrices ou sensorielles à deux ans concernait 6% des 24-26 SA, 3,3% des 27-31 SA et 1% des 32-34 SA ( $p < 0,001$ ).<sup>27</sup>

Le développement psychomoteur est quant à lui évalué grâce au questionnaire ASQ. Il s'agit d'un score se basant sur les capacités de communication, de motricité fine et globale, d'aptitude à la résolution des problèmes et des interactions sociales, et permet de dépister les enfants à risque de retard de développement et déterminer l'orientation à suivre. Le score maximal est de 300 points, chaque item étant noté sur 60 (*Annexe – Document 1*). Un seuil de 220 identifie les enfants à risque de développement de troubles psychomoteurs, en excluant les enfants atteints de paralysie cérébrale, surdité, cécité, ou anomalies congénitales sévères.<sup>27</sup>

Ainsi, 50% des enfants nés entre 24 et 26 SA présentaient un score au test d'ASQ inférieur au seuil cible de 220, contre 41% chez les 27-31 SA et 36% chez les 32-34 SA dans l'étude EPIPAGE-2.<sup>27</sup>

## 2. SULFATE DE MAGNESIUM ET EFFETS FŒTAUX

### *a. SULFATE DE MAGNESIUM ET NEUROPROTECTION : DONNEES EXPERIMENTALES*

Chez les femmes en pré-éclampsie, le  $\text{MgSO}_4$  semble avoir un effet vasodilatateur sur les vaisseaux en vasoconstriction généralisée, sans que le mécanisme d'action ne soit clairement identifié, mais dont on suspecte une action via la diminution de réactivité vasculaire.<sup>28</sup> Des études animales ont ainsi montré une élévation du débit de perfusion utéro-placentaire par vasodilatation de l'artère utérine, associée à un effet utéro-relaxant, favorable au maintien de la pression de perfusion.<sup>29</sup>

En traversant la barrière placentaire, le  $\text{MgSO}_4$  pourrait ainsi avoir la même action sur les vaisseaux fœtaux, et la régulation des variations pourrait ainsi protéger de la survenue d'événements hémodynamiques indésirables dans la période péri-natale.<sup>30</sup>

### *b. SULFATE DE MAGNESIUM ET NEUROPROTECTION FŒTALE : DONNEES DES ETUDES OBSERVATIONNELLES ET ESSAIS RANDOMISES*

Fin des années 90, plusieurs études cas-témoins rapportaient une diminution possible du risque de complications neurologiques au long terme chez les enfants nés à moins de 1500g et exposés in utero au  $\text{MgSO}_4$ , à faibles doses, juste avant l'accouchement.<sup>31</sup> Certaines études ont néanmoins dû être interrompues précocement du fait d'un excès de mortalité chez les nouveaux nés exposés à des fortes doses de  $\text{MgSO}_4$  (doses cumulées > 50g).<sup>32</sup>

De 2002 à 2008, plusieurs essais randomisés ont étudié l'administration de  $\text{MgSO}_4$  à des fins de neuro-protection fœtale.<sup>33</sup> La méta-analyse de Costantin a confirmé l'intérêt de l'utilisation du  $\text{MgSO}_4$ , sans augmentation du risque de mortalité infantile (*Tableau I*). Les cinq études détaillées dans cette méta-analyse ont permis d'évaluer 5235 fœtus exposés au  $\text{MgSO}_4$  et ont permis de montrer que chez les enfants de moins de 34 SA, le risque global de paralysie cérébrale, toute sévérité confondue, et le risque de paralysie cérébrale modérée à sévère étaient significativement diminués, avec un effet plus important pour les termes inférieurs à 30 SA.<sup>34</sup>

De plus, concernant la mortalité fœtale, l'utilisation du  $\text{MgSO}_4$  semble diminuer les morbidités infantiles, sans que les résultats ne soient statistiquement valides (*figure 5*).<sup>8</sup>

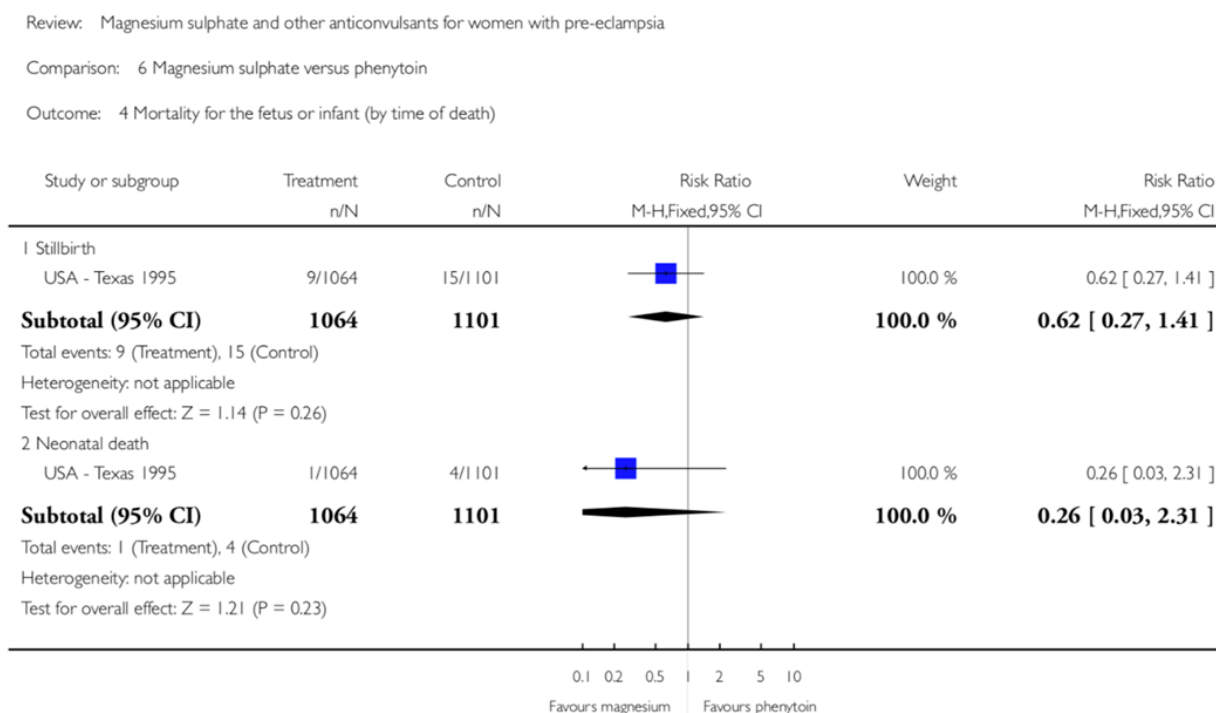
Dans sa méta-analyse, Duley rapporte trois analyses dont les résultats sur les effets du  $\text{MgSO}_4$  versus placebo ou absence de traitement anticonvulsivant ne montrent pas de différence globale dans le risque de décès néonatal (*figure 6*).<sup>5</sup>

Suite à ces analyses, en 2010, l'American College of Obstetricians and Gynecologists a publié un avis concernant l'utilisation du  $\text{MgSO}_4$  à visée de neuroprotection fœtale, déclarant que « les preuves disponibles suggèrent que le  $\text{MgSO}_4$  administré avant une naissance prématurée anticipée réduit le risque de paralysie cérébrale chez les nourrissons survivants ». <sup>35</sup> Il en est de même pour les recommandations canadiennes publiées en 2019, qui recommandent l'utilisation du  $\text{MgSO}_4$  à visée neuroprotectrice fœtale, lors d'un accouchement imminent à un terme inférieur ou égal à 33 SA + 6 jours. <sup>36</sup>

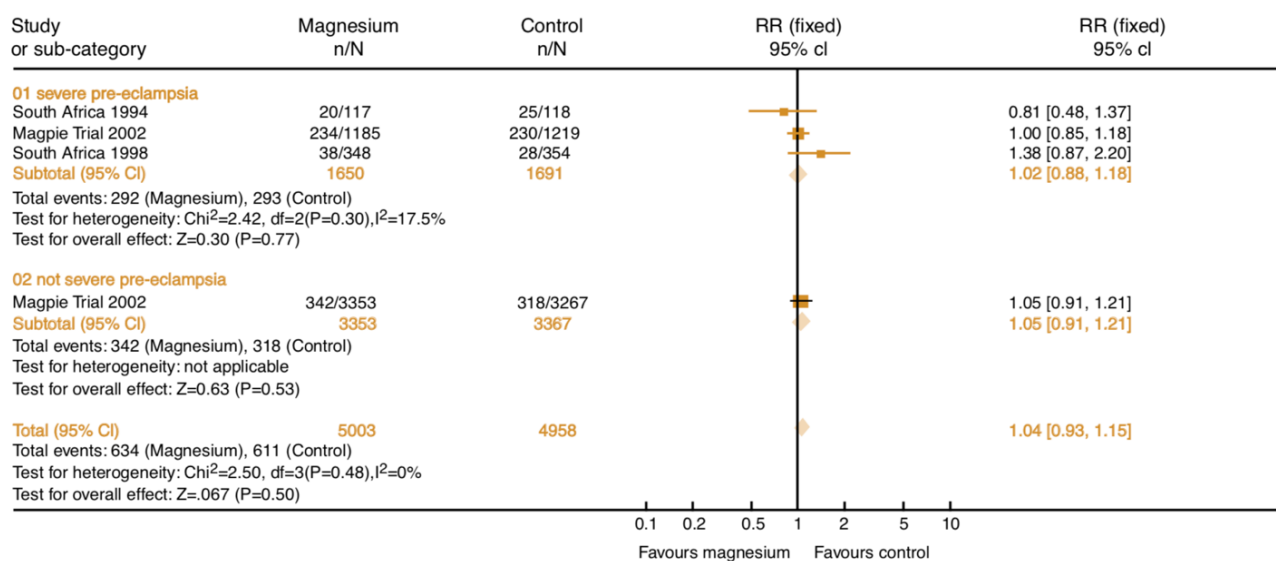
*Tableau 1. Résultats de méta-analyses sur les effets du MgSO<sub>4</sub> (extrait de Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants : A Meta-Analysis, Costantine)<sup>34</sup>*

GA (wks)	Outcome	No. studies	No. infants	No. infants exposed to Magnesium n (%)	No. infants exposed to placebo n (%)	RR	95% CI
< 32–34	Combined death or CP	5	5225	2589 (49.6)	2636 (50.4)	0.92	0.83–1.03
	CP	5	5225	2589 (49.6)	2636 (50.4)	0.70	0.55–0.89
	Death	5	5235	2594 (49.6)	2641 (50.4)	1.01	0.89–1.14
	Moderate-severe CP	3	4250	2096 (49.3)	2154 (50.7)	0.60	0.43–0.84
	Death or moderate-severe CP	3	4250	2096 (49.3)	2154 (50.7)	0.85	0.73–0.99
< 30	Combined death or CP	3	3107	1522 (49.0)	1585 (51.0)	0.91	0.81–1.03
	CP	3	3107	1522 (49.0)	1585 (51.0)	0.69	0.52–0.92
	Death	3	3107	1522 (49.0)	1585 (51.0)	1.00	0.87–1.15
	Moderate-severe CP	2	2820	1378 (48.9)	1442 (51.1)	0.54	0.36–0.80
	Death or moderate-severe CP	2	2820	1378 (48.9)	1442 (51.1)	0.84	0.71–0.99
"Neuroprotection" trials only							
	Combined death or CP	4	4314	2130 (49.4)	2184 (50.6)	0.86	0.75–0.99
	CP	4	4314	2130 (49.4)	2184 (50.6)	0.71	0.55–0.91
	Death	4	4324	2135 (49.4)	2189 (50.6)	0.95	0.80–1.13
	Moderate-severe CP	3	4250	2096 (49.3)	2154 (50.7)	0.60	0.43–0.84
	Death or moderate-severe CP	3	4250	2096 (49.3)	2154 (50.7)	0.85	0.73–0.99

*Figure 5 : MgSO<sub>4</sub> vs Phénytoïne concernant la mortalité fœtale (extrait de Magnesium Sulfate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia, Duley)<sup>8</sup>*



*Figure 6 : MgSO4 versus placebo ou absence d'anticonvulsivant chez les nouveaux nés (extrait de Evidence and practice : the magnesium sulphate story, Duley)<sup>5</sup>*



**Figure 2.** Magnesium sulphate versus placebo or no anticonvulsant: effect on stillbirths and neonatal deaths (subgrouped by severity of pre-eclampsia).

### *c. SULFATE DE MAGNESIUM ET MORBIDITES NEONATALES*

Comme le  $\text{MgSO}_4$  traverse la barrière placentaire, ses actions vasodilatatrice et myorelaxante peuvent agir sur le nouveau-né. Dans les différentes études menées, certains effets indésirables néonataux ont été décrits, notamment des effets cardiovasculaires à type d'hypotensions pouvant nécessiter la réalisation de remplissages vasculaires, jusqu'à l'utilisation de drogues inotropes.<sup>37</sup> De même, peuvent apparaître des effets indésirables digestifs avec intolérance alimentaire nécessitant la prolongation d'une nutrition parentérale.<sup>38</sup>

Une étude de cohorte rétrospective ayant évalué 6654 femmes exposées au  $\text{MgSO}_4$  a mis en évidence une incidence plus élevée d'hypotonie et de scores d'Apgar diminués, avec un besoin accru d'intubation en salle de naissance et d'admission aux soins intensifs.<sup>39</sup>

Certaines études trouvaient une corrélation entre la survenue de ces événements indésirables et le taux de  $\text{MgSO}_4$  administré, mais d'autres études semblaient montrer que ces effets indésirables ne sont pas liés à la dose reçue, mais uniquement à l'exposition au  $\text{MgSO}_4$ .<sup>40</sup>

## C. CONTEXTE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Utilisé dans notre service de gynécologie-obstétrique depuis 2015, le  $\text{MgSO}_4$  est progressivement entré dans la prise en charge standardisée des menaces d'accouchement prématuré.

Nous avons ainsi voulu déterminer son action sur les nouveaux nés et la survenue d'effets indésirables, en déterminant la survenue d'hypotension artérielle dans les 12 heures suivant la naissance d'enfants nés à moins de 32 SA, de même que la survenue d'autres effets indésirables tels que la mortalité, l'intolérance digestive, via la durée de nutrition parentérale et nous assurer de l'efficacité de la prévention en observant la survenue d'hémorragies intra-ventriculaires. Enfin, nous nous sommes intéressées au devenir neurodéveloppemental à 18 mois d'âge corrigé sur 2 paramètres, le score d'ASQ et l'âge d'acquisition de la marche autonome.

## II. MATERIEL ET METHODES

### A. TYPE D'ETUDE ET AVIS ETHIQUE

Il s'agissait d'une étude observationnelle monocentrique réalisée au CHRU de Tours. Les données de suivi ont été obtenues grâce aux données du réseau de suivi des nouveau-nés prématurés de la région Centre-Val-De-Loire (GERC).

Un courrier d'information a été envoyé ou remis aux parents pour les informer de l'utilisation des données d'hospitalisation de leur enfant à la période néonatale pour la réalisation de cette étude. Les parents pouvaient s'opposer oralement ou par écrit à l'utilisation des données de leur enfant et celui-ci était exclus de l'analyse. Lors de l'inclusion dans le réseau GERC, les parents ou responsables de l'autorité parentale autorisent l'utilisation des données de suivi anonymisées à visée de recherche.

Un avis favorable du comité éthique local a été obtenu sous la référence 2019-027, ainsi que l'enregistrement par l'agent local du CHRU de Tours de la CNIL sous la référence 2019-006.

### B. POPULATION

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Enfants nés à un terme de naissance strictement inférieur à 32 semaines d'aménorrhée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2018.
- Enfants hospitalisés dans le service de réanimation néonatale du CHRU de Tours.

Ont été exclus, les enfants non nés au CHRU de Tours, les enfants décédés dans les 24 premières heures de vie, ainsi que les enfants transférés dans un autre centre hospitalier dès la sortie de la salle de naissance.

Les patients ont ensuite été comparés selon leur exposition anténatale au  $\text{MgSO}_4$ .

La population a été secondairement stratifiée en deux sous-groupes au sein de l'exposition ou non au  $\text{MgSO}_4$ , en fonction de leur terme de naissance, inférieur ou supérieur à 28 SA. En effet, aux termes inférieurs à 28 SA, on parle d'extrême prématurité, avec une immaturité globale, hémodynamique, neurologique et digestive, pouvant être à l'origine d'une instabilité propre à leur terme de naissance.



Le protocole utilisé dans notre maternité, mis en place en 2016, consiste en une injection d'un bolus de 4 grammes de  $MgSO_4$  sur 20 minutes puis l'injection en continu d'un gramme par heure jusqu'à la naissance ou pendant 12 heures au maximum (*Annexe 2*).

## C. DONNEES RECUEILLIES

### 1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Nous avons recueilli les données démographiques suivantes :

- Le sexe de l'enfant
- La date de naissance
- Le terme de naissance
- La réalisation d'une corticothérapie anténatale, complète (2 injections) ou incomplète (1 injection)
- La réalisation d'une injection de  $MgSO_4$ , son délai par rapport à l'accouchement, et la dose reçue
- Le poids de l'enfant afin de déterminer si l'enfant souffrait d'une restriction de croissance
- Le score d'Apgar à 1 et 5 minutes, ainsi que son score CRIB II à son arrivée dans le service de réanimation néonatale (Clinical Risk Index for Babies, basé sur le sexe de l'enfant, son terme de naissance, son poids de naissance, sa température à l'entrée dans le service de réanimation, et son Base Excess au gaz du sang d'entrée dans le service, score côté de 1 à 19, prédictif de la mortalité néonatale)<sup>36</sup>
- La réalisation d'une dose de surfactant en salle de naissance.

### 2. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Afin de déterminer la survenue d'hypotensions artérielles, une prise tensionnelle toutes les 30 minutes pendant les six premières heures de vie puis une prise horaire a été réalisée jusqu'à 24 heures de vie. Le critère de jugement principal correspondait au chiffre de la pression artérielle moyenne (PAM). Nous avons recueilli rétrospectivement ces mesures en définissant une hypotension artérielle par un chiffre de PAM strictement inférieur à l'âge gestationnel (AG) de naissance (Hypotension artérielle :  $PAM < AG$ ). L'hypotension artérielle sévère était définie par une valeur de PAM au moins de 5 points inférieur à l'âge gestationnel de l'enfant (Hypotension artérielle sévère :  $PAM - AG < -5$ ).

L'autre critère de jugement correspondait à la valeur minimale de la PAM sur les 12 premières de vie. La valeur de la PAM minimale pour chaque enfant était définie par la plus petite valeur de la soustraction PAM-AG sur les mesures effectuées sur les 12 premières heures de vie.

Afin de déterminer la gravité des hypotensions observées, nous avons analysé les différentes thérapeutiques mises en place ainsi que leur posologie :

- Remplissages vasculaires
- Inotropes
- Corticothérapie systémique pour hypotension artérielle réfractaire aux inotropes.

### 3. CRITERES DE JUGEMENTS SECONDAIRES

Afin d'évaluer les potentiels impacts de l'utilisation du  $MgSO_4$  sur les autres systèmes, nous avons analysé et comparé les durées d'utilisation d'un cathéter central pour nutrition parentérale en vue d'analyse de la tolérance digestive. Nous avons aussi recherché la présence d'une hémorragie intraventriculaire cérébrale au moins supérieure ou égale au stade II pour analyse de l'efficacité de la protection neurologique.

Pour déterminer le devenir neurologique à long terme, nous avons également observé le score d'ASQ réalisé de façon standardisée à 18 mois d'âge corrigé des enfants inclus dans notre étude ainsi que l'âge d'acquisition de la marche autonome à partir des données recueillies dans la base de données du réseau Grandir en Région Centre-Val-De-Loire (GERC).

### 4. ANALYSES STATISTIQUES

La distribution normale de chacune des variables continues a été testée au moyen du test D'Agostino-Pearson. En cas de distribution normale, la comparaison entre nos 2 groupes expérimentaux a été réalisée au moyen d'un t-test avec des résultats exprimés sous forme d'une moyenne ( $\pm$  écart-type). En cas de distribution anormale, un test non paramétrique était utilisé (test de Mann-Whitney) avec expression des résultats sous forme de médiane [intervalle de confiance 95% (IC95%)]. Concernant les variables qualitatives, un test exact de Fisher était appliqué. Le logiciel statistique utilisé était MedCalc (MedCalc Statistical Software version 19.1 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019).

### III. RESULTATS

#### A. DESCRIPTION DE LA POPULATION

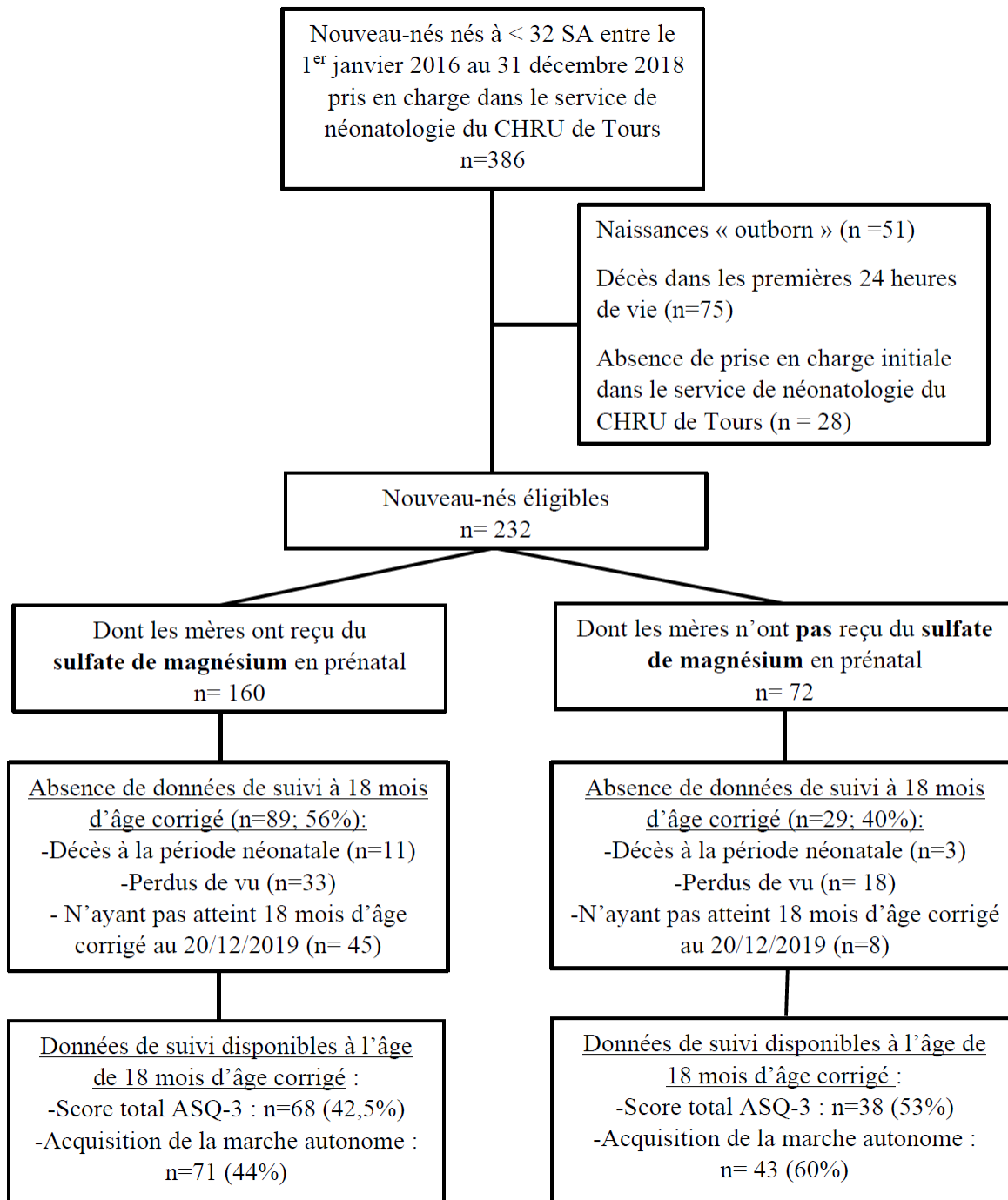
Trois cents quatre-vingt-six enfants nés à moins de 32 semaines d'aménorrhées et pris en charge dans le service de réanimation néonatale de l'hôpital de Tours étaient éligibles, entre janvier 2016 et décembre 2018.

Au total, 232 nouveau-nés ont été inclus dans notre étude. 154 enfants ont été exclus, 75 car décédés avant 24 heures de vie, 51 non nés au CHU de Tours (naissances « *outborn* ») et 28 car transférés secondairement dans les 24 premières heures de vie, dans un autre service de réanimation néonatale.

Parmi les 232 enfants inclus, 160 ont été exposés en anténatal au  $\text{MgSO}_4$  (69%).

Le diagramme de flux de notre étude est présenté en *Figure 7*.

*Figure 7 : Diagramme de Flux*



Le terme moyen des 232 enfants inclus dans notre étude était de 29 semaines d'aménorrhée (SA).

Soixante-trois enfants (27,4%) de notre population avait un petit poids de naissance par rapport à leur âge gestationnel (PAG < 10<sup>ème</sup> percentile).

Tous termes confondus, 8 enfants (3,4%) n'ont pas eu d'injection de corticothérapie anténatale à visée de maturation pulmonaire, et 36 (15,5%) n'ont eu qu'une corticothérapie incomplète, avec la deuxième dose non injectée à 24 heures. Pour 4 enfants (1,7%), nous n'avons pu déterminer la quantité de corticothérapie reçue, un protocole de recherche clinique ayant été mis en place au cours de notre étude sur l'intérêt de la réalisation de deux injections de corticothérapie à 24 heures d'intervalle (Protocole *BETADOSE*). Ainsi, 183 enfants soit 78,8% ont eu une corticothérapie anténatale complète.

Concernant leur adaptation à la vie extra utérine, le score d'Apgar moyen à 1 minute de vie était de 5,5 (+/- 2,6) et de 8,5 (+/- 1,4) à 5 minutes de vie. La moyenne de CRIB II était de 6,6 (+/- 3,4).

Cent soixante-huit nouveaux nés ont eu une instillation de surfactant lors de leur réanimation cardio-respiratoire des 24 premières heures, soit 72,4% de la population.

## B. UTILISATION DU SULFATE DE MAGNESIUM

Depuis sa mise en place, l'évolution des pratiques a permis l'augmentation de l'utilisation du MgSO<sub>4</sub>, qui s'est progressivement imposée, jusqu'à devenir prépondérante fin 2018 (*Figure 8*). A la fin de notre étude, la principale raison de la non utilisation du MgSO<sub>4</sub> restait l'accouchement inopiné, avec échappement à la tocolyse.

La proportion d'enfants non exposés au MgSO<sub>4</sub> est donc répartie de la façon suivante :

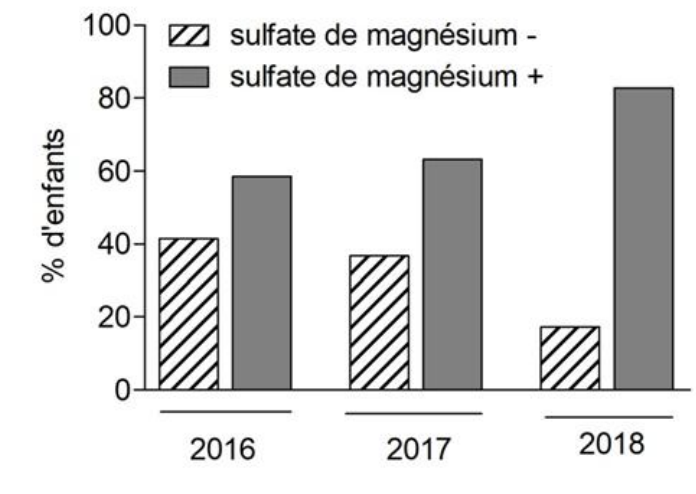
- 43,6% en 2016
- 34,2% en 2017
- 22,2% en 2018.

De même, parmi les 160 nouveaux nés exposés au MgSO<sub>4</sub>, la répartition selon les années se fait :

- 28,6% en 2016
- 26,9% en 2017
- 44,5% en 2018.

Ainsi, en 2016, la majorité des enfants inclus dans notre étude n'avait pas été exposés au  $\text{MgSO}_4$  (45 sur 77 enfants, soit 58,4%). Progressivement, la réalisation d'injection de  $\text{MgSO}_4$  avant la naissance s'est imposée, en passant à 63,2% en 2017 (43 sur 68 nouveaux nés), à 81,6% en 2018 (71 sur 87 enfants inclus).

*Figure 8 : Exposition au  $\text{MgSO}_4$*



### C. EFFET DU SULFATE DE MAGNESIUM SUR LA MORBI-MORTALITE NEONATALE

L'analyse univariée entre les enfants exposés et non exposés au  $\text{MgSO}_4$  en prénatal a été réalisée en considérant l'ensemble de la population éligible quel que soit son terme de naissance, les enfants nés avant 28 SA et les enfants nés entre 29 et 32 SA. Les résultats sont rapportés dans les *Tableaux 2, 3 et 4*.

Le terme moyen des 63 enfants de moins de 28 SA, que cela soit dans le groupe exposé ou non exposé au  $\text{MgSO}_4$  était de 26 SA. De même, chez les 169 enfants exposés et non exposés au  $\text{MgSO}_4$  entre 28 et 32 SA, le terme médian de naissance était de 30 SA (*Tableau 2*).

Le poids de naissance était la seule caractéristique de population avec une différence significative dans le groupe des plus de 28 SA, avec un taux d'enfants avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile de 29% dans le groupe exposé au  $\text{MgSO}_4$  versus 14% dans le groupe non exposé (**p = 0,05**) (*Tableau 4*). Il n'y avait néanmoins pas de différence significative dans le sous-groupe des moins de 28 SA avec 38% et 29% de petits poids de naissance dans les deux groupes (*Tableau 3*).

Concernant la corticothérapie anténatale, chez les moins de 28 SA, 51 enfants ont eu leurs deux injections à 24 heures d'intervalle, soit 81% (36 enfants soit 85,7% dans le groupe des enfants exposés et 15 enfants soit 71,4% dans le groupe des enfants non exposés) (*Tableau 3*). Dans le groupe des 28-32 SA, 132 ont eu une corticothérapie anténatale complète, soit 78,1% (*Tableau 4*).

Sur les scores d'adaptation à la vie extra-utérine, les enfants de moins de 28 SA et exposés au  $\text{MgSO}_4$  avaient un score d'Apgar à 1 minute à 4,6 contre 3,8 chez les enfants non exposés. A 5 minutes, le score chez les enfants de 28 SA exposés était de 8,2 contre 8 chez les enfants non exposés. Leur score de CRIB II était globalement similaire avec un score respectivement de 6 et de 6,5 dans les deux groupes (*Tableau 3*).

Soixante et un enfants de moins de 28 SA, ont eu une instillation de surfactant, soit 96,8%, avec respectivement un taux de 98% (n=41) et de 95% (n=20) chez les enfants exposés et non exposés au  $\text{MgSO}_4$  (*Tableau 3*).

Chez les enfants entre 28 et 32 SA, le score d'Apgar chez les enfants exposés était à 1 minute de 6 et de 9 à 5 minutes, versus 5,5 à 1 minute et 8 à 5 minutes chez les enfants non exposés au  $\text{MgSO}_4$ . Le score de CRIB II était de 5 chez les enfants exposés, contre 4 chez les non exposés (*Tableau 4*).

Cent sept enfants sur les 169 nés à plus de 28 SA ont eu une instillation de surfactant (63,3%), 72 (61,5%) parmi les enfants exposés et 35 (67,3%) parmi les nouveaux nés non exposés au  $\text{MgSO}_4$  (*Tableau 4*).

*Tableau 2 : Analyse univariée en fonction de l'exposition prénatale au Sulfate de magnésium de l'ensemble de la population éligible.*

Variables	Sulfate de magnésium + (n=160)	Sulfate de magnésium – (n=72)	p
Terme médiane [IC95%]	29 [29-30]	29 [28-30]	0,87
PAG (< 10 <sup>ème</sup> perc.) % (n)	31 (50)	18 (13)	<b>0,04</b>
Corticothérapie anténatale, % (n)	97,5 (156)	93 (67)	0,14
Corticothérapie anténatale complète % (n)	82 (131)	72 (52)	0,12
CRIB 2 médiane [IC95%]	5 [5-5]	4 [4-5]	0,28
Score d'Apgar à 1 min médiane [IC95%]	6 [5-6]	5 [4-6]	0,06
Score d'Apgar à 5 min médiane [IC95%]	9 [8-9]	8 [8-9]	0,11
Surfactant % (n)	71 (113)	76 (55)	0,43
PAM mini. avant H12 (PAM (mmHg)-terme) (±écart-type)	+2,6 (±5,2)	+0,4 (±4,4)	<b>0,002</b>
Hypotension artérielle avant H12 % (n)	26 (42)	43 (31)	<b>0,01</b>
Hypotension artérielle sévère avant H12 % (n)	7 (11)	19,4 (14)	<b>0,006</b>
HIV grade 2 ou + % (n)	13,7 (22)	23,6 (17)	0,09
Durée KTC (jours) médiane [IC95%]	16 [14-19]	15,5 [12-20,7]	0,38

IC 95% : Intervalle de confiance 95% ; PAG : petit pour l'âge gestationnel ; CRIB2 : Clinical Risk Index for Babies 2<sup>nd</sup> version ; PAM : Pression artérielle moyenne ; HIV : Hémorragie intra-ventriculaire ; KTC : Cathéter central



*Tableau 3 : Analyse univariée en fonction de l'exposition prénatale au sulfate de magnésium chez les enfants nés à un terme < 28 semaines d'aménorrhée.*

Variables	Sulfate de magnésium + (n=42)	Sulfate de magnésium – (n=21)	p
Terme médiane [IC95%]	26 [25,7-26,3]	26 [25,6-27]	0,87
PAG (< 10 <sup>ème</sup> perc.) % (n)	38 (16)	29 (6)	0,58
Corticothérapie anténatale % (n)	98 (40)	95 (20)	1
Corticothérapie anténatale complète % (n)	86 (36)	71 (15)	0,19
CRIB 2 médiane [IC95%]	6 [5-7]	6,5 [5-8]	0,75
Score d'Apgar à 1 min moyenne (±écart-type)	4,6 (±2,6)	3,8 (±3,1)	0,28
Score d'Apgar à 5 min médiane [IC95%]	8,2 [8-9]	8 [7-9,2]	0,99
Surfactant % (n)	98 (41)	95 (20)	1
PAM mini. avant H12 (PAM (mmHg)-terme) (± écart-type)	+1,3 (±5,3)	-1,2 (±3,6)	<b>0,05</b>
Hypotension artérielle avant H12 % (n)	38 (16)	57 (12)	0,18
Hypotension artérielle sévère avant H12 % (n)	12 (5)	24 (5)	0,28
HIV grade 2 ou + % (n)	28,6 (12)	57,1 (12)	<b>0,05</b>
Durée KTC (jours) médiane [IC95%]	26 [18-35]	36 [25,6-41,9]	0,14

IC 95% : Intervalle de confiance 95% ; PAG : petit pour l'âge gestationnel ; CRIB2 : Clinical Risk Index for Babies 2<sup>nd</sup> version ; PAM : Pression artérielle moyenne ; HIV : Hémorragie intra-ventriculaire ; KTC : Cathéter central

*Tableau 4 : Analyse univariée en fonction de l'exposition prénatale au sulfate de magnésium chez les enfants nés à un terme entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée.*

Variables	Sulfate de magnésium + (n=118)	Sulfate de magnésium – (n=51)	p
Terme médiane [IC95%]	30 [30-30]	30 [29-31]	0,8
PAG (< 10 <sup>ème</sup> perc.) % (n)	29 (34)	14 (7)	<b>0,05</b>
Corticothérapie anténatale % (n)	98 (116)	92 (47)	0,07
Corticothérapie anténatale complète % (n)	84 (95)	73 (37)	0,09
CRIB 2 médiane [IC95%]	5[5-5]	4 [4-5]	0,28
Score d'Apgar à 1 min médiane [IC95%]	6 [6-7]	5,5 [4,6-7]	0,13
Score d'Apgar à 5 min médiane [IC95%]	9 [9-9]	8 [8-9]	0,07
Surfactant % (n)	61 (72)	69 (35)	0,39
PAM mini. avant H12 (PAM (mmHg)-terme) (±écart-type)	+3,1 (±5)	+1,1 (±4,6)	<b>0,01</b>
Hypotension artérielle avant H12 % (n)	22 (26)	37 (19)	0,06
Hypotension artérielle sévère avant H12 % (n)	5 (9)	17,6 (9)	<b>0,015</b>
HIV grade 2 ou + % (n)	8,6 (10)	10,2 (5)	0,77
Durée KTC (jours) médiane [IC95%]	14 [12,2-16]	11 [8-14]	<b>0,002</b>

IC 95% : Intervalle de confiance 95% ; PAG : petit pour l'âge gestationnel ; CRIB2 : Clinical Risk Index for Babies 2<sup>nd</sup> version ; PAM : Pression artérielle moyenne ; HIV : Hémorragie intra-ventriculaire ; KTC : Cathéter central

*a. CONSEQUENCES HEMODYNAMIQUES DE L'EXPOSITION AU SULFATE DE MAGNESIUM.*

Parmi nos 232 enfants inclus dans l'étude, 73 enfants ont présenté une hypotension artérielle (31,5%). Dans l'ensemble de notre population, une différence significative ( $p = 0,01$ ) a été retrouvée, avec une diminution de la survenue d'hypotensions dans le groupe exposé en anténatal au  $MgSO_4$  (*Tableau 2*). Cet effet persiste lorsqu'on s'intéresse à l'hypotension artérielle sévère ( $p=0,006$ ) (*Tableau 2*).

Dans le sous-groupe des enfants nés avant 28 SA, 28 enfants ont présenté une hypotension (44,4% de cette population). La pression artérielle moyenne (PAM) minimale avant 12 heures de vie était à + 1,3 par rapport au terme de naissance pour les sujets exposés en anténatal au  $MgSO_4$  et de - 1,2 par rapport au terme pour les sujets non exposés ( $p = 0,05$ ) (*Tableau 3*).

Dans le sous-groupe des enfants nés entre 28 et 32 SA, 45 enfants ont présenté une hypotension (26,6% de cette population). La PAM minimale avant 12 heures de vie était de + 3,1 par rapport au terme pour les enfants exposés et + 1,1 par rapport au terme de naissance pour les enfants non exposés au  $MgSO_4$  ( $p = 0,01$ ) (*Tableau 4*).

Concernant les thérapeutiques mises en place, nos résultats ont été reportés dans le *Tableau 5*.

Parmi les 16 enfants nés à moins de 28 SA exposés au  $MgSO_4$  et ayant présenté une hypotension, 10 ont nécessité un remplissage vasculaire (62,5%), 6 un support inotrope (60% des enfants nécessitant une thérapeutique) et 2 la mise sous glucocorticoïdes (20% des thérapeutiques).

Dans le sous-groupe des 28 SA mais n'ayant pas été exposés au  $MgSO_4$ , 4 des 12 enfants ont nécessité un remplissage vasculaire (33%) et 100% de ces enfants ont nécessité la mise sous support inotrope. Aucun néanmoins n'a nécessité la mise sous hémisuccinate d'hydrocortisone (*Tableau 5*).

Dans le sous-groupe des enfants nés entre 28 et 32 SA et ayant présenté une hypotension artérielle, parmi les 28 enfants exposés au  $MgSO_4$ , 11,5% ont eu un remplissage vasculaire (11,5%), et 2 un support inotrope (66,6%). Aucune mise sous glucocorticoïdes n'a été nécessaire.

Pour les 19 non exposés, 2 ont reçu un remplissage vasculaire (10,5%) et 50% ont été mis sous inotrope. Dans ce groupe également, pas de mise sous glucocorticoïdes (*Tableau 5*).

Tableau 5 : Thérapeutiques mises en place pour le traitement des hypotensions artérielles

	< 28 SA et hypotension artérielle N = 28			28-32 SA et hypotension artérielle N = 45		
	RV	Inotropes	HS HC	RV	Inotropes	HS HC
MgSO <sub>4</sub> (+)	10	6	2	3	2	0
MgSO <sub>4</sub> (-)	4	4	0	2	1	0

*RV : remplissage vasculaire ; HS HC : Hémissuccinate d'hydrocortisone*

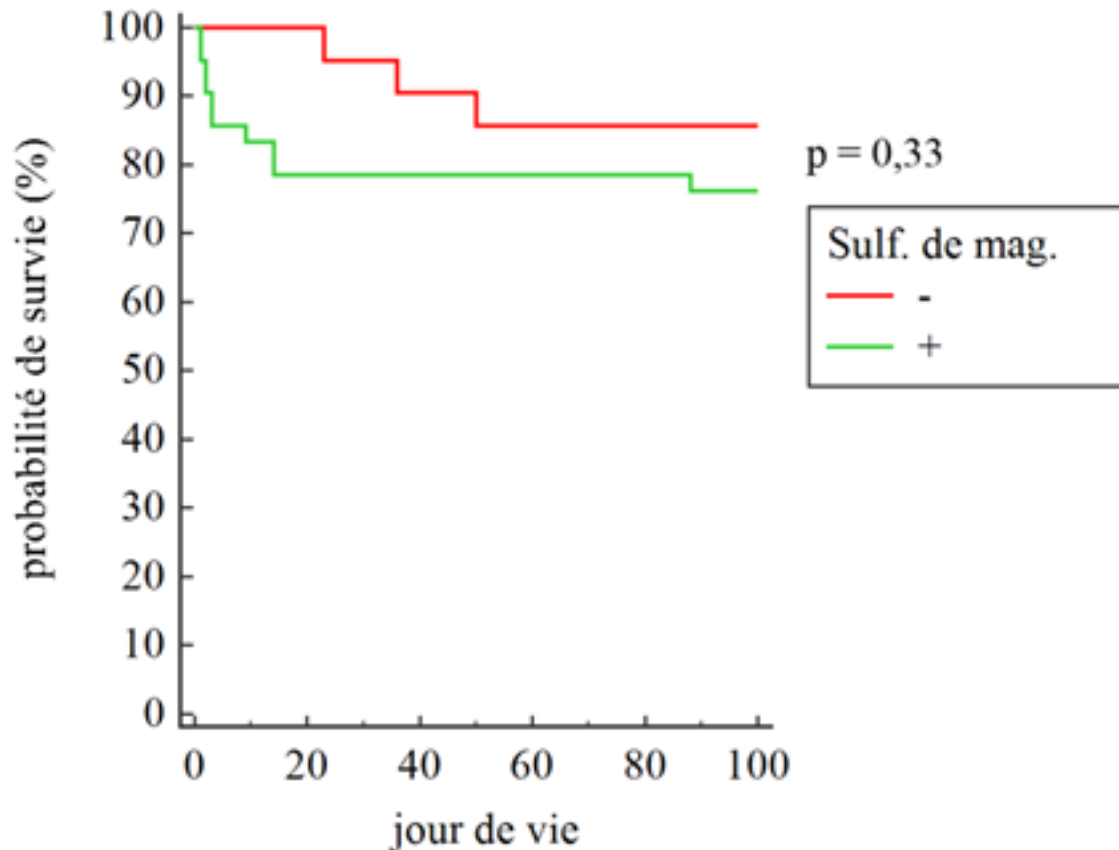
#### *b. MORTALITE NEONATALE SELON L'EXPOSITION AU MgSO<sub>4</sub>*

Parmi les 232 enfants inclus dans notre étude, 14 enfants sont décédés soit 6% de notre population. Deux enfants sont décédés à un peu plus de 24 heures de vie, un à 36 heures de vie, 3 enfants entre 48h et 72h de vie, et un enfant à 9 jours, 2 enfants à 14 jours, les autres enfants étant décédés à 23, 50, 88 et 106 jours de vie.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre l'exposition au MgSO<sub>4</sub> et la survenue de décès (6,3% de décès (n=11) parmi les exposés au MgSO<sub>4</sub> et 5.5% (n=3) parmi les non-exposés, p = 0.33)).

La courbe de survie est présentée en *Figure 8*.

*Figure 9 : Courbe de survie globale selon l'exposition anténatale au sulfate de magnésium*



### c. $MgSO_4$ ET HÉMORRAGIE INTRA-VENTRICULAIRE

Sur les 232 enfants, 39 ont développé une hémorragie intra-ventriculaire (HIV) au moins d'un grade supérieur à II, soit 16,8% (*Tableau 2*).

Vingt-quatre de ces enfants étaient nés à moins de 28 SA. Parmi ces 24 enfants, la moitié avait été exposée au  $MgSO_4$ , soit 28,6% de cette population, contre 57,1% chez les moins de 28 SA non exposés (**p = 0,05**) (*Tableau 3*).

Il n'y a néanmoins pas de différence significative retrouvée dans le sous-groupe des 28-32 SA, avec respectivement une HIV au moins de grade II chez 8,6% et 10,2% des enfants exposés et non exposés au  $MgSO_4$  (**p = 0,77**) (*Tableau 4*).

#### *d. $\text{MgSO}_4$ ET DUREE DE NUTRITION PARENTERALE.*

Afin d'analyser la durée de nutrition parentérale, nous avons recueilli la durée de présence du cathéter veineux central par lequel la nutrition parentérale est délivrée aux prématurés.

Dans le sous-groupe des enfants nés à moins de 28 SA, la durée moyenne des cathéters était de 26 jours chez les enfants exposés au  $\text{MgSO}_4$  (IC 95% : 18-35), contre 36 (IC 95% : 25,6-41,9) chez les nourrissons non exposés ( $p = 0,14$ ) (*Tableau 3*).

Dans le sous-groupe des 28-32 SA, une différence significative a été retrouvée, avec une durée moyenne de 14 jours chez les enfants exposés (IC 95% : 12,2-16) contre 11 chez les enfants non exposés (IC 95% : 8-14) ( $p = 0,002$ ) (*Tableau 4*).

#### **D. $\text{MgSO}_4$ ET DEVENIR NEUROLOGIQUE A MOYEN TERME**

Notre recueil de données pour la réalisation de ce manuscrit s'est interrompu en décembre 2019. Cela explique en partie l'importance des données manquantes concernant les enfants nés au cours de l'année 2018. Par conséquent, il s'agit d'une analyse intermédiaire réalisée à partir des données du réseau « Grandir en Région Centre-Val-De-Loire » de l'examen des 18 mois d'âge corrigé (*Figure 7*).

Compte-tenu du recueil de données partiel, nous n'avons pas appliqué la stratification sur le terme de naissance pour cette analyse.

Aucune différence significative sur le score total de l'ASQ, l'absence de marche autonome à 18 mois d'âge corrigé et l'âge d'acquisition de la marche autonome entre les enfants exposés ou non au  $\text{MgSO}_4$  en prénatal n'a été retrouvée (*Tableau 6*).

*Tableau 6 : Données de suivi au questionnaire ASQ à l'âge de 18 mois d'âge corrigé*

	Sulfate de magnésium +	Sulfate de magnésium –	p
Score ASQ total, moyenne ( $\pm$ DS)	220 ( $\pm$ 38,7) (n=66)	210 ( $\pm$ 44) (n= 38)	0,2
Non- acquisition de la marche autonome à 18 mois d'âge corrigé, % (n/N)	14 (10/71)	7 (3/43)	0,36
Âge corrigé d'acquisition marche autonome, médiane [IC95%]	15 [14-16] (n=64)	15 [15-16] (n=42)	0,4

## IV. DISCUSSION

Notre travail a mis en évidence une exposition croissante au  $\text{MgSO}_4$  au cours de la période d'étude des nouveau-nés nés avant 32 semaines d'aménorrhée au CHRU de Tours, soulignant une bonne compliance et adhésion des équipes au protocole à visée de neuroprotection fœtale, mis en place en 2016. Concernant les caractéristiques des nouveau-nés, les nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel étaient plus représentés dans le groupe des enfants exposés au  $\text{MgSO}_4$ .

Chez les nouveau-nés grands prématurés exposés au  $\text{MgSO}_4$ , moins d'enfants présentaient des épisodes d'hypotension artérielle même sévères avec une pression artérielle moyenne minimale plus haute au cours des 12 premières heures de vie. Cet effet positif sur l'hémodynamique néonatale était plus évident dans le sous-groupe des enfants nés entre 28 et 32 SA.

Aucun impact sur la qualité de l'adaptation à la vie extra-utérine n'était détecté notamment au moyen du score d'Apgar. Concernant la mortalité néonatale, aucune différence n'était observée selon l'exposition au  $\text{MgSO}_4$ .

Concernant les morbidités néonatales, une diminution du nombre d'hémorragies intra-ventriculaires de grade 2 ou plus était observée chez les enfants nés avant 28 SA avec un effet à la limite de la significativité. Dans la catégorie des enfants nés entre 28 et 32 SA, la durée de nutrition parentérale était plus prolongée chez les enfants exposés au  $\text{MgSO}_4$  en anténatal.

Enfin, aucune différence selon l'exposition prénatale au  $\text{MgSO}_4$  n'avait été détectée sur le neurodéveloppement à l'âge de 18 mois d'âge corrigé dans la limite des données disponibles.

### A. SULFATE DE MAGNESIUM ET HEMODYNAMIQUE NEONATALE

Le critère de jugement principal de notre étude était la tolérance hémodynamique néonatale du  $\text{MgSO}_4$ , au moyen des mesures de pression artérielle moyenne dans les 12 premières heures de vie.

Dans le sous-groupe des enfants nés à moins de 28 SA, nous avons observé que les enfants non exposés au  $\text{MgSO}_4$  présentaient des tensions artérielles minimales inférieures à la tension cible par rapport à leur terme de naissance, tandis que les enfants exposés avaient des tensions supérieures à la cible, sans néanmoins de différence significative quant à la survenue d'hypotensions artérielles.

Dans le groupe des enfants nés entre 28 et 32 SA, cette même tendance a été observée, avec des tensions nettement supérieures à la cible pour les enfants ayant été exposés au  $\text{MgSO}_4$ .



Concernant les thérapeutiques mises en place, nous avons trouvé que les enfants exposés au  $\text{MgSO}_4$  ne nécessitaient que la réalisation de remplissages vasculaires, tandis que les enfants non exposés nécessitaient, en plus des remplissages vasculaires, une mise sous support inotrope de façon systématique.

Ces résultats sont en accord avec les résultats trouvés dans l'étude de De Jesus, qui a inclus 1544 enfants nés à moins de 29 SA, et qui a trouvé, sans néanmoins de différence significative, que les enfants exposés au  $\text{MgSO}_4$  était moins susceptibles de recevoir un traitement anti-hypotenseur dans les 24 premières heures de vie.<sup>37</sup> Dans son analyse en sous-groupe des nouveaux nés ayant reçu un traitement pour hypotension, ceux exposés au  $\text{MgSO}_4$  avaient reçu plus de remplissages vasculaires et moins de corticoïdes.

De même, Paradisis dans son étude menée sur 87 enfants nés à moins de 30 SA, n'avait pas trouvé de différence significative dans le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire indésirable, mais avait trouvé une différence significative dans le risque de recevoir plus de remplissages vasculaires (42% pour les enfants exposés vs 21% pour les non exposés,  $p = 0,08$ ). Il n'y avait néanmoins pas plus de risque de recevoir un traitement inotrope tel que la Dobutamine, Dopamine, ou tout autre traitement inotrope.<sup>34,41-43</sup>

Rouse quant à lui, dans son étude randomisée incluant 2241 femmes, n'avait trouvé aucune différence significative dans le risque de traitement par vasopresseur pour hypotension artérielle ( $p = 1$ , IC 95 0,85 – 1,17).<sup>44</sup>

Tous ces résultats semblent montrer l'effet protecteur du  $\text{MgSO}_4$  sur le plan hémodynamique, avec une stabilisation de la tension artérielle dans les 24 premières heures de vie.

## B. SULFATE DE MAGNESIUM ET HEMORRAGIE INTRA-VENTRICULAIRE

Dans notre étude, environ 17% des enfants inclus ont présenté une HIV de grade supérieure à II. Les données générales présentent dans la littérature décrivent que 20 à 25% de l'ensemble de prématurés sont concernés par une HIV, avec en France environ 6% des prématurés présentant une HIV de grade III ou IV.<sup>45</sup>

Nous ne pouvons néanmoins exclure l'implication des transferts secondaires des enfants jusqu'à janvier 2018, vers l'unité de réanimation néonatale, alors située dans un autre complexe hospitalier que la maternité avec la présence de nombreuses HIV dans notre cohorte. Ces transferts secondaires, sources de manipulations et mouvements importants, peut être à l'origine de ces hémorragies, chez des enfants connus pour leur immaturité de développement vasculaire cérébral.<sup>46</sup>

Néanmoins, notre étude a démontré chez les moins de 28 SA un effet protecteur du  $\text{MgSO}_4$  par rapport à la survenue d'HIV de haut grade. Effet non significatif chez les enfants nés entre 28 et 32 SA.

Osborn dans son étude de 2003 avait recherché les facteurs prédisposants à la survenue d'hémorragie intra-ventriculaire. Dans cette étude, il avait trouvé de résultats significatifs entre la survenue d'HIV et le débit dans la veine cave supérieure et donc du débit cérébral, ce débit étant étroitement lié aux tensions artérielles.<sup>47</sup>

Nos résultats sont également en accord avec les méta-analyses d'essais contrôlés randomisés qui ont montré que le  $\text{MgSO}_4$  prénatal réduit le risque de paralysie cérébrale chez les enfants nés prématurément, sans augmenter le risque de décès.<sup>34,48-52</sup>

Néanmoins, certaines études tempèrent ces résultats,<sup>53</sup> comme celle d'Abbassi, qui ne décrit pas de différence significative sur la survenue d'une HIV selon le taux de magnésémie chez les nouveaux nés.<sup>37</sup> De même, dans l'étude de Crowther, l'exposition au  $\text{MgSO}_4$  n'était pas en relation avec une diminution du risque d'HIV de haut grade.<sup>54</sup>

Les mécanismes proposés afin d'expliquer les effets neuroprotecteurs du  $\text{MgSO}_4$  comprennent la stabilisation des fluctuations rapides de la pression artérielle, et la diminution de survenue d'hypotensions, permettant l'augmentation du débit sanguin cérébral.<sup>45,55</sup> Ceci correspond également à nos résultats sur la survenue d'hypotensions artérielle.

## 1. SULFATE DE MAGNESIUM ET DUREE DE CATHETERS POUR NUTRITION PARENTERALE

Une différence significative sur la durée de nutrition parentérale a été retrouvée dans le sous-groupe des 28-32 SA, avec une durée de cathéters augmentée. Néanmoins cette différence n'a pas été observée dans le sous-groupe des moins de 28 SA.

Cette différence peut, peut-être, être attribuée au fait qu'une proportion plus importante d'enfants petits pour l'âge gestationnel (PAG) a été retrouvé dans le sous-groupe de 28-32 SA. En effet, le faible poids de naissance pour l'âge gestationnel constitue un facteur de risque de troubles digestifs, pouvant même aller jusqu'à l'entéocolite ulcéro-nécrosante.<sup>56</sup> Ces troubles seraient favorisés par l'hypoxie fœtale chronique, à l'origine d'une redistribution vasculaire favorisant la circulation cérébrale au détriment de la vascularisation mésentérique.<sup>57</sup>

Crowther, dans son analyse sur les effets indésirables observés après exposition au  $\text{MgSO}_4$  n'avait pas trouvé de lien entre l'exposition et la survenue d'entéocolite ulcéro-nécrosante (ECUN), qui peut être une des causes d'allongement de la durée de nutrition parentérale.<sup>54</sup>

Néanmoins, de nombreuses études mettent en avant des préoccupations particulières concernant les effets intestinaux du  $\text{MgSO}_4$ .<sup>58</sup> Certaines publications ont décrit la survenue d'évènements graves comme la perforation intestinale, l'ECUN et une intolérance alimentaire.<sup>59</sup> Une des explications est l'inhibition de la contractilité des muscles lisses par le  $\text{MgSO}_4$ , entraînant une diminution de la contractilité intestinale avec stagnations fécale.<sup>60</sup> De même, une des explications serait l'augmentation de la résistance artérielle mésentérique, pouvant induire des infarctus ou des ischémies mésentériques.<sup>61</sup>

La principale limite de ces études comme de la nôtre reste néanmoins le nombre de sujets restreint, la méthodologie observationnelle et le manque de facteurs contrôles, pouvant conduire à des facteurs de confusion.

## 2. SULFATE DE MAGNESIUM ET PETIT POIDS POUR L'ÂGE GESTATIONNEL

Dans notre étude, nous avons trouvé que les nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel étaient plus représentés dans le groupe des enfants exposés au  $\text{MgSO}_4$ .

Le terme de « petit poids pour l'âge gestationnel » ou PAG, correspondait à un poids isolé inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile, et est dit sévère lorsqu'il est inférieur au 3<sup>ème</sup> percentile.<sup>62</sup> Parmi les facteurs de risque de PAG, on trouve l'hypertension artérielle chronique qui augmente d'un facteur 2 le risque, et la pré-éclampsie qui augmente le risque d'un facteur 5 à 12 selon la sévérité de l'atteinte.<sup>62</sup> Ainsi, dans le cadre d'une pré-éclampsie, des flux pathologiques peuvent apparaître, indiquant, dans les cas les plus sévères, l'extraction fœtale, notamment lorsque l'index de pulsatilité du ductus venosus ou des anomalies du rythme cardiaque fœtal sont présents.<sup>62</sup>

Dans ce contexte, une hospitalisation en unité de surveillance gynécologique peut être réalisée, permettant une surveillance plus rapprochée et plus longue que dans les cas de menaces d'accouchement prématurées inopinées. Cette surveillance permet ainsi la mise en place si besoin de  $\text{MgSO}_4$  en pré-natal, pouvant expliquer la représentation plus importante de PAG chez les enfants exposés au  $\text{MgSO}_4$ .

### 3. DEVENIR NEUROLOGIQUE A MOYEN TERME

Bien que nos résultats ne soient qu'une analyse intermédiaire, ils semblent être en faveur d'un effet bénéfique au long terme de l'exposition au  $\text{MgSO}_4$ , probablement en lien avec la diminution des accidents hémodynamiques, et de la survenue d'HIV de haut grade.

L'augmentation des scores de l'ASQ-3 a été démontrée comme fortement liée à l'âge gestationnel de naissance<sup>24,63</sup>, néanmoins, les scores obtenus dans notre étude sont inférieurs à ceux décrits dans l'étude EPIPAGE-2 (223/300 pour les 24-27 SA et 230/300 pour les 27-31SA).

Il nous semble intéressant de poursuivre ce recueil de données afin de le mettre en relation avec l'exposition au  $\text{MgSO}_4$ , en se passant du facteur « déménagement », afin de déterminer si un lien existe entre cette exposition, la survenue d'HIV et le devenir neurologique au long terme de ces enfants.

## V. CONCLUSION

Notre étude a montré que l'utilisation du  $\text{MgSO}_4$  en anténatal est associée à une diminution du risque de survenue d'hypotensions artérielles, et d'une diminution du risque de développement d'HIV.

Ainsi, l'utilisation du  $\text{MgSO}_4$  à visée neuroprotectrice dans les cas de naissance prématurée semble être une pratique sûre, avec une bonne tolérance hémodynamique dans les 12 premières heures de vie, et dont la pratique semble intéressante à poursuivre.

Il semblerait néanmoins que l'exposition au  $\text{MgSO}_4$  soit associée à des effets indésirables intestinaux, pouvant être à l'origine d'une augmentation de la durée de nutrition parentérale, et entraîner des risques associés à la prolongation du maintien d'un cathéter veineux central, notamment la survenue d'infections secondaires. Cet élément peut indiquer la réalisation d'un début d'alimentation très progressif afin d'améliorer la tolérance digestive.

Enfin, afin de définir le devenir neurologique au long terme des enfants exposés, il nous semble intéressant de poursuivre les analyses dans potentielle étude ultérieure.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Mercer BM, Merlino AA. Magnesium Sulfate for Preterm Labor and Preterm Birth. 2009;114(3):19.
2. Hallak M, Cotton DB. Transfer of maternally administered magnesium sulfate into the fetal compartment of the rat: Assessment of amniotic fluid, blood, and brain concentrations. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(2):427-431.
3. Sadeh M. Action of magnesium sulfate in the treatment of preeclampsia-eclampsia. *Stroke*. 1989;20(9):1273-1275.
4. Goldman RS, Finkbeiner SM. Therapeutic use of magnesium sulfate in selected cases of cerebral ischemia and seizure. *N Engl J Med*. 1988;319(18):1224-1225.
5. Duley L. Evidence and practice: the magnesium sulphate story. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(1):57-74.
6. Blake JA. II. The Treatment of Tetanus by Magnesium Sulphate. *Ann Surg*. 1906;44(3):367-373.
7. Duley L, Johanson R. Magnesium sulphate for pre-eclampsia and eclampsia: the evidence so far. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1994;101(7):565-567.
8. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. 2010:112.
9. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial [published correction appears in *Lancet* 1995 Jul 22;346(8969):258]. *Lancet*. 1995;345(8963):1455-1463.
10. Hall DG, McGaughey HS, Corey EL, Thornton WN. The effects of magnesium therapy on the duration of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1959;78(1):27-32.
11. McIntosh TK, Vink R, Yamakami I, Faden AI. Magnesium protects against neurological deficit after brain injury. *Brain Res*. 1989;482(2):252-260.
12. Azria E, Tsatsaris V, Goffinet F, Kayem G, Mignon A, Cabrol D. Le sulfate de magnésium en obstétrique : données actuelles. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2004;33(6):510-517.
13. Ca C. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. 2014:140.
14. Richards JL, Kramer MS, Deb-Rinker P, et al. Temporal Trends in Late Preterm and Early Term Birth Rates in 6 High-Income Countries in North America and Europe and Association With Clinician-Initiated Obstetric Interventions. *JAMA*. 2016;316(4):410.
15. Verburg PE, Dekker GA, Venugopal K, et al. Long-term Trends in Singleton Preterm Birth in South Australia From 1986 to 2014: *Obstet Gynecol*. December 2017:1.
16. Anderson P, Doyle LW. Neurobehavioral Outcomes of School-age Children Born Extremely Low Birth Weight or Very Preterm in the 1990s. :9.
17. Ortinau C, Neil J. The neuroanatomy of prematurity: Normal brain development and the impact of preterm birth: The Neuroanatomy of Prematurity. *Clin Anat*. 2015;28(2):168-183.
18. Morgan AS, Khoshnood B, Diguisto C, et al. Intensity of perinatal care for extremely preterm babies and outcomes at a higher gestational age: evidence from the EPIPAGE-2 cohort study. *BMC Pediatr*. 2020;20(1).
19. McCrea HJ, Ment LR. The Diagnosis, Management, and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol*. 2008;35(4):777-792.
20. Schneider J, Vasung L, Truttmann AC, Huppi PS. Lésions cérébrales du prématuré et techniques d'imagerie à visée pronostique du développement neurocognitif. :8.
21. Marret S, Chollat C, Levêque C, Marpeau L. Prévention de la paralysie cérébrale du grand prématuré

- par le sulfate de magnésium. *Arch Pédiatrie*. 2011;18(3):324-330.
22. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol*. 2000;5(1):3-16.
  23. Volpe JJ. Brain Injury in the Premature Infant. *Clin Perinatol*. 1997;24(3):567-587.
  24. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-534.
  25. Rocchisani M-A. Hémorragies intra ventriculaires fœtales de grade III et devenir neurologique. :80.
  26. Gulati S, Sondhi V. Cerebral Palsy: An Overview. *Indian J Pediatr*. 2018;85(11):1006-1016.
  27. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud 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*. August 2017;j3448.
  28. Rantonen T, Kääpä P, Grönlund J, et al. Maternal magnesium sulfate treatment is associated with reduced brain-blood flow perfusion in preterm infants: *Crit Care Med*. 2001;29(7):1460-1465.
  29. Thiagarajah S, Harbert GM, Bourgeois FJ. Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: Systemic and uterine hemodynamic effects. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;153(6):666-674.
  30. Kazemi-Darabadi S, Akbari G. Evaluation of magnesium sulfate effects on fetus development in experimentally induced surgical fetal growth restriction in rat. *J Matern Fetal Neonatal Med*. December 2018:1-7.
  31. Nelson KB. Magnesium sulfate and risk of cerebral palsy in very low-birth-weight infants. *JAMA*. 1996;276(22):1843-1844.
  32. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(6):1111-1118.
  33. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2002;359(9321):1877-1890.
  34. Costantine MM, Weiner SJ. Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol*.
  35. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee Opinion, Magnesium Sulfate Before Anticipated Preterm Birth For Neuroprotection, March 2010.
  36. Magee LA, De Silva DA, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. No. 376-Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(4):505-522.
  37. De Jesus LC, Sood BG, Shankaran S, et al. Antenatal magnesium sulfate exposure and acute cardiorespiratory events in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(1):94.e1-94.e7.
  38. Belden MK, Gnadt S, Ebert A. Effects of Maternal Magnesium Sulfate Treatment on Neonatal Feeding Tolerance. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017;22(2):112-117.
  39. Abbassi-Ghanavati M, Alexander J, McIntire D, Savani R, Leveno K. Neonatal Effects of Magnesium Sulfate Given to the Mother. *Am J Perinatol*. 2012;29(10):795-800.
  40. Pascoal ACF, Katz L, Pinto MH, et al. Serum magnesium levels during magnesium sulfate infusion at 1 gram/hour versus 2 grams/hour as a maintenance dose to prevent eclampsia in women with severe preeclampsia: A randomized clinical trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32):e16779.
  41. Youssef MRL. Clinical Risk Index for Babies (CRIB II) Scoring System in Prediction of Mortality in Premature Babies. *J Clin Diagn Res*. 2015.
  42. Paradisis M, Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Randomized controlled trial of magnesium sulfate in women at risk of preterm delivery—neonatal cardiovascular effects. *J Perinatol*. 2012;32(9):665-670.



43. Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, et al. Abstention or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6):490-496.
44. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A Randomized, Controlled Trial of Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy. *N Engl J Med.* 2008;359(9):895-905.
45. Larroque B, Marret S, Ancel P-Y, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr.* 2003;143(4):477-483.
46. Gleißner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth. *J Perinat Med.*:7.
47. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and Antecedent Risk Factors of Early and Late Periventricular/Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants. *PEDIATRICS.* 2003;112(1):33-39.
48. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol.* 1997;17(1):29-33.
49. Kuban KCK, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal Toxemia Is Associated With Reduced Incidence of Germinal Matrix Hemorrhage in Premature Babies. *J Child Neurol.* 1992;7(1):70-76.
50. 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.* 2009;200(6):595-609.
51. Lw D, Ca C. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. 2010:99.
52. 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).* 2016;95(1):e2451.
53. Grether JK, Hoogstrate J, Walsh-Greene E, Nelson KB. Magnesium sulfate for tocolysis and risk of spastic cerebral palsy in premature children born to women without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):717-725.
54. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth. :8.
55. Wood NS. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F134-F140.
56. Flamant C, Gascoin G. Devenir précoce et prise en charge néonatale du nouveau-né petit pour l'âge gestationnel. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2013;42(8):985-995.
57. Robel-Tillig E, Vogtmann C, Bennek J. Prenatal Hemodynamic Disturbances - Pathophysiological Background of Intestinal Motility Disturbances in Small for Gestational Age Infants. *Eur J Pediatr Surg.* 2002;12(3):175-179.
58. Bachnas MA, Akbar MIA, Dachlan EG, Dekker G. The role of magnesium sulfate (MgSO<sub>4</sub>) in fetal neuroprotection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* May 2019:1-13.
59. Shalabi M, Mohamed A, Lemyre B, et al. Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate and Spontaneous Intestinal Perforation and Necrotizing Enterocolitis in Extremely Preterm Neonates. *Am J Perinatol.* 2017;34(12):1227-1233.
60. Havranek T, Ashmeade TL, Afanador M, Carver JD. Effects of Maternal Magnesium Sulfate Administration on Intestinal Blood Flow Velocity in Preterm Neonates. *Neonatology.*



2011;100(1):44-49.

61. Gursoy T, Imamoglu E, Ovali F, Karatekin G. Effects of Antenatal Magnesium Exposure on Intestinal Blood Flow and Outcome in Preterm Neonates. *Am J Perinatol*. 2015;32(11):1064-1069.
62. Retard de croissance intra-utérin : recommandations pour la pratique clinique – Texte court. (2013). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 42(8), 1018–1025.
63. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006;114(3):289-299.

## ANNEXES

Annexe 1 : Score ASQ – 3

Annexe 2 : Protocole de réalisation du Sulfate de Magnésium en prénatal à visée de neuroprotection fœtale  
du CHRU de Tours

# Questionnaires sur les étapes du développement

De 17 mois 0 jour à 18 mois 30 jours

## Questionnaire 18 mois



S'il vous plaît, veuillez répondre aux questions suivantes. Veuillez utiliser un stylo à encre bleue ou noire et écrire lisiblement.

Date à laquelle le questionnaire est rempli : \_\_\_\_\_

### Information sur l'enfant

Prénom de l'enfant : _____	Initiales : _____	Nom de famille de l'enfant : _____
	Nombre de semaines prématurées si l'enfant est né 3 semaines prématurées ou plus : _____	Sexe de l'enfant : <input type="checkbox"/> Garçon <input type="checkbox"/> Fille
Date de naissance : _____		

### Personne qui complète le questionnaire

Prénom : _____	Initiales : _____	Nom de famille : _____
		Lien avec l'enfant : <input type="checkbox"/> Parent <input type="checkbox"/> Éducateur <input type="checkbox"/> Enseignant <input type="checkbox"/> Intervenant en service de garde social ou en santé
Adresse civique : _____	Grand- <input type="checkbox"/> parent ou autre parent	<input type="checkbox"/> Famille <input type="checkbox"/> Autre : _____ d'accueil
Ville : _____	Province / région état : _____	Code postal : _____
Pays : _____	Numéro de téléphone à la maison : _____	Autre numéro de téléphone : _____

Adresse courriel : \_\_\_\_\_

Nom des personnes qui vous aident à remplir le questionnaire : \_\_\_\_\_

### Information sur le programme ou service

Numéro d'identification de l'enfant : _____	Âge au moment de l'administration (en mois et en jours) : _____
Numéro du programme ou service : _____	Âge ajusté si l'enfant est prématuré (en mois et en jours) : _____
Nom du programme ou service : _____	

## Questionnaire 18 mois

De 17 mois 0 jour

à 18 mois 30 jours

Vous trouverez dans les pages suivantes des questions portant sur les activités des enfants. Votre petite fille ou votre petit garçon peut déjà en faire certaines. Par contre, il y en a d'autres que votre enfant n'a pas encore commencé à faire. À chaque question, veuillez cocher la case appropriée, selon que votre enfant fait l'activité souvent, parfois ou pas encore.

## Points importants à se rappeler :

## Notes :

Assurez-vous d'essayer chacune des activités avec votre enfant avant de cocher la case appropriée.

Essayez de faire de ce questionnaire un jeu amusant pour vous et votre enfant.

Assurez-vous que votre enfant soit reposé, nourri et prêt à jouer.

☐ ☐ S'il vous plaît, retournez ce questionnaire à \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

À cet âge, plusieurs enfants peuvent ne pas collaborer lorsqu'on leur demande de faire des activités. Il peut être nécessaire que vous essayiez des activités avec votre enfant plus d'une fois. Si possible, essayez les activités lorsque votre enfant est coopératif. Si votre enfant peut faire l'activité mais refuse de s'exécuter, indiquez « oui » pour l'item.

## COMMUNICATION

OUI PARFOIS PAS ENCORE

1. Lorsque votre enfant veut quelque chose, est-ce qu'il vous le dit en le montrant du doigt ?

☐ ☐ ☐ ☐

2. Lorsque vous lui demandez, est-ce que votre enfant va dans une autre pièce pour chercher un jouet ou un objet familier ? (Vous pouvez lui demander « Où est ton ballon ? » ou dire « Apporte-moi ton manteau ! » ou « Va chercher ta couverture ! »)

☐ ☐ ☐ ☐

3. Est-ce que votre enfant dit huit mots ou davantage en plus de « Maman » et de « Papa » ?

☐ ☐ ☐ ☐

4. Est-ce que votre enfant répète une phrase de deux mots ? Par exemple, quand vous dites une phrase de deux mots telle que « Maman mange », « Papa joue » ou « Auto partie ! », est-ce que votre enfant répète ces deux mots après vous ? (Cochez « oui » même si les mots de votre enfant sont difficiles à comprendre.)

☐ ☐ ☐ ☐

5. Sans lui montrer, est-ce que votre enfant montre du doigt la bonne image lorsque vous lui dites, « Montre-moi le petit chat ! » ou « Où est le chien ? » ? (Votre enfant a seulement besoin d'identifier une image.)

☐ ☐ ☐ ☐

## COMMUNICATION (suite)

OUI PARFOIS PAS ENCORE

6. Est-ce que votre enfant dit deux ou trois mots qui représentent différentes idées ensemble : « Viens voir chien ! », « Maman maison ! » ou « Auto partie ! » ? *(Ne comptez pas les combinaisons de mots qui correspondent à une seule idée comme « Bye-bye ! », « Plus là ! », « Très bien ! » et « C'est quoi ? ».)* S'il vous plaît, donnez un exemple des combinaisons de mots que fait votre enfant :

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

TOTAL POUR LA COMMUNICATION

\_\_\_\_\_

## MOTRICITÉ GLOBALE

OUI PARFOIS PAS ENCORE

- Est-ce que votre enfant se penche ou s'accroupit pour prendre un jouet par terre, puis se relève sans aucun soutien ?
- Est-ce que votre enfant se déplace en marchant plutôt qu'en rampant avec ses mains et ses genoux ?
- Est-ce que votre enfant marche correctement, en ne tombant que rarement ?
- Est-ce que votre enfant grimpe sur un objet comme une chaise pour atteindre quelque chose qu'il désire (par exemple, pour prendre un jouet sur le comptoir ou pour vous « aider » dans la cuisine) ?
- Est-ce que votre enfant descend un escalier si vous tenez l'une de ses mains ? Il peut se tenir à la rampe ou au mur. *(Vous pouvez observer ceci au magasin, au terrain de jeux ou à la maison.)*
- Lorsque vous montrez à votre enfant comment donner un coup de pied dans un gros ballon, est-ce qu'il essaie de donner un coup de pied dans le ballon en déplaçant sa jambe vers l'avant ou en frappant le ballon tout en marchant ? *(Si votre enfant donne déjà un coup de pied dans un ballon, cochez « oui ».)*

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_



TOTAL POUR LA MOTRICITÉ GLOBALE

\_\_\_\_\_

## MOTRICITÉ FINE

1. Est-ce que votre enfant lance une petite balle en projetant son bras en avant ? (*S'il laisse simplement tomber la balle, cochez « pas encore ».*)



OUI

PARFOIS

PAS ENCORE

☐
☐
☐
☐

2. Est-ce que votre enfant empile un petit cube ou un petit jouet sur un autre ? (*Vous pouvez utiliser aussi des bobines de fil, des petites boîtes ou des jouets mesurant environ 2,5 cm.*)

☐
☐
☐
☐

3. Est-ce que votre enfant fait une marque sur une feuille de papier avec l'extrémité d'un crayon (ou un stylo) en essayant de dessiner ?


☐
☐
☐
☐

4. Est-ce que votre enfant empile trois petits cubes ou trois petits jouets les uns sur les autres par lui-même ?

☐
☐
☐
☐

5. Est-ce que votre enfant tourne les pages d'un livre par lui-même ? (*Il peut tourner plus d'une page à la fois.*)

☐
☐
☐
☐

6. Est-ce que votre enfant porte une cuillère à sa bouche, du bon côté et, généralement, sans renverser de nourriture ?

☐
☐
☐
☐

TOTAL POUR LA MOTRICITÉ FINE

☐

## RÉSOLUTION DE PROBLÈMES

1. Est-ce que votre enfant laisse tomber plusieurs petits jouets, l'un après l'autre, dans un contenant comme un bol ou une boîte ? (*Vous pouvez lui montrer comment faire.*)

☐
☐
☐
☐

2. Après avoir montré à votre enfant comment faire, est-ce qu'il essaie de prendre un petit jouet qui se trouve légèrement hors de sa portée à l'aide d'une cuillère, d'un bâton ou d'un autre objet semblable ?


☐
☐
☐
☐

3. Après qu'un petit morceau de pain ait été placé dans une petite bouteille transparente, est-ce que votre enfant retourne la bouteille pour le faire sortir ? (*Vous pouvez lui montrer comment faire.*) (*Vous pouvez utiliser une bouteille de jus ou un biberon.*)

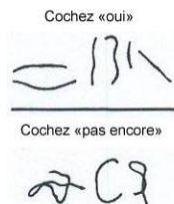
☐
☐
☐
☐

4. Sans lui montrer comment faire, est-ce que votre enfant gribouille lorsque vous lui donnez un crayon (ou un stylo) ?

☐
☐
☐
☐

## RÉSOLUTION DE PROBLÈMES (suite)

5. Après vous avoir vu tracer une ligne de haut en bas sur une feuille de papier avec un crayon (ou un stylo), est-ce que votre enfant vous imite en traçant une ligne sur la feuille *peu importe la direction* de cette ligne ? (Cochez « pas encore » si votre enfant gribouille.)



OUI PARFOIS PAS ENCORE

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

6. Après qu'un petit morceau de pain ait été placé dans une bouteille transparente, est-ce que votre enfant retourne la bouteille à l'envers pour faire sortir le petit morceau de pain ?

(Ne lui montrez pas comment faire.)

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_ \*

TOTAL POUR LA RÉOLUTION DE PROBLÈMES

\* Si la réponse à la question 6 sur la résolution de problèmes est « oui » ou « parfois », cochez « oui » à la question 3 de cette série.

## APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES

OUI PARFOIS PAS ENCORE

1. Lorsqu'il se regarde dans un miroir, est-ce que votre enfant offre un jouet à sa propre image ?

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

2. Est-ce que votre enfant joue avec une poupée ou avec un animal en peluche en le serrant dans ses bras ?

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

3. Est-ce que votre enfant attire votre attention ou essaie de vous montrer quelque chose en vous tirant par la main ou par vos vêtements ?

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

4. Est-ce que votre enfant vient vous trouver quand il a besoin d'aide, par exemple, pour remonter le mécanisme d'un jouet ou dévisser le couvercle d'un pot ?

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

5. Est-ce que votre enfant boit à l'aide d'une tasse ou d'un verre et le pose sans presque rien renverser ?

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

6. Est-ce que votre enfant imite les activités que vous faites comme nettoyer un dégât, balayer, se raser ou se peigner ?

☐ ☐ ☐ \_\_\_\_\_

TOTAL POUR LES APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES

\_\_\_\_\_

**ÉVALUATION GLOBALE**

*Vous pouvez ajouter des commentaires en utilisant l'espace qui se trouve ci-dessous.*

1. Est-ce que vous pensez que votre enfant entend normalement ? Sinon, veuillez expliquer :

OUI ☐ NON ☐

2. Est-ce que vous pensez que votre enfant parle comme les enfants de son âge ? Sinon, veuillez expliquer :

OUI ☐ NON ☐

3. Est-ce que vous pouvez comprendre la plupart des mots que dit votre enfant ? Sinon, veuillez expliquer :

OUI ☐ NON ☐

4. Est-ce que vous pensez que votre enfant marche, court et grimpe comme les enfants de son âge ? Sinon, veuillez expliquer :

OUI ☐ NON ☐

5. Est-ce que l'un des parents a des antécédents familiaux de surdité infantile, partielle ou totale ? Si oui, veuillez expliquer :

OUI ☐ NON ☐

6. Est-ce que vous êtes préoccupés par la vision de votre enfant ? Si oui, veuillez expliquer :

OUI ☐



## ÉVALUATION GLOBALE (suite)

7. Est-ce que votre enfant a eu des problèmes de santé au cours des derniers mois ? Si oui, veuillez expliquer : OUI ☐ ☐ NON


8. Est-ce que vous êtes préoccupés par certains comportements de votre enfant ? Si oui, veuillez expliquer : OUI ☐ ☐ NON

9. Est-ce qu'il y a autre chose chez votre enfant qui vous inquiète ? Si oui, veuillez expliquer : OUI ☐ ☐ NON

# 18 mois : Sommaire des informations

De 17 mois 0 jour à

18 mois 30 jours

Nom de l'enfant :  \_\_\_\_\_ Date à laquelle le questionnaire est rempli : \_\_\_\_\_

Numéro d'identification de l'enfant : \_\_\_\_\_ Date de naissance : \_\_\_\_\_

Organisme fréquenté par l'enfant : \_\_\_\_\_ Est-ce que le questionnaire a été sélectionné en fonction de l'âge ajusté pour un enfant prématuré ? ☒ Oui ☐ Non

1. **CALCUL ET TRANSFERT DES RÉSULTATS DANS LE TABLEAU CI-BAS** : Voir l'*ASQ-3 User's Guide* (disponible en anglais seulement) pour plus de détails concernant la façon d'ajuster les résultats dans le cas de réponses manquantes. Pour chaque item, trois choix de réponses sont possibles : OUI = 10, PARFOIS = 5, PAS ENCORE = 0. Additionnez les cotes attribuées à chacun des items et notez le résultat total pour chaque domaine du développement. Dans le tableau ci-dessous, transférez les résultats to-taux dans la colonne « résultat total » et noircissez le cercle correspondant aux résultats totaux.

Domaine	Pt. de coupe	Résultat total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	13,06		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Motricité globale	37,38		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Motricité fine	34,32		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Résol. de problèmes	25,74		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Apt. indiv. ou soc.	27,19		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. **TRANSFERT DES RÉPONSES DE L'ÉVALUATION GLOBALE** : Une réponse en gras et en majuscules encadrée requiert un suivi. Voir le chapitre 6 de l'*ASQ-3 User's Guide* (disponible en anglais seulement) pour les détails.

- |   |     |     |   |     |     |
|---|-----|-----|---|-----|-----|
| 1. Audition correcte ?                                | Oui | NON | 6. Préoccupé par la vision ?              | OUI | Non |
| Commentaires :  |     |     | Commentaires :                            |     |     |
| 2. Parle comme les autres enfants du même âge ?       | Oui | NON | 7. Problèmes de santé ?                   | OUI | Non |
| Commentaires :  |     |     | Commentaires :                            |     |     |
| 3. Comprend la plupart de ce que l'enfant dit ?       | Oui | NON | 8. Préoccupé par certains comportements ? | OUI | Non |
| Commentaires :  |     |     | Commentaires :                            |     |     |
| 4. Marche, court et grimpe comme les autres enfants ? | Oui | NON | 9. Autres inquiétudes ?                   | OUI | Non |
| Commentaires :  |     |     | Commentaires :                            |     |     |
| 5. Antécédents familiaux de surdité ?                 | OUI | Non |   |     |     |
| Commentaires :  |     |     |   |     |     |

3. **INTERPRÉTATION ET RECOMMANDATION POUR UN SUIVI** : Considérez le résultat pour chaque domaine, les réponses à l'évaluation globale et tout autre aspect, telles que les occasions de pratiquer des habiletés afin de déterminer le suivi approprié.

Si le résultat de l'enfant est dans la section ☐, c'est-à-dire au-dessus du point de coupe, son développement semble être sur la bonne voie.

Si le résultat de l'enfant est dans la section ☐, c'est-à-dire près du point de coupe, veuillez fournir à l'enfant des activités d'apprentissage et mettre en place un processus de surveillance.

Si le résultat de l'enfant est dans la section ☐, c'est-à-dire au-dessous du point de coupe, une évaluation plus approfondie par un professionnel peut être nécessaire.

4. **SUIVI DES ACTIONS À PRENDRE** : Cochez celles qui s'appliquent.

Fournir des activités et dépister à nouveau dans \_\_\_\_\_ mois.

Partager les résultats avec les intervenants des services de santé. Référer pour un dépistage de problèmes auditifs, visuels ou comportementaux si une réponse en gras est encadrée à la section 2. Référer à des intervenants des services de santé ou autres ressources de la communauté (préciser la raison) : \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Référer pour une intervention précoce/éducation spécialisée en petite enfance.

Aucune action à prendre pour le moment.

Autre (préciser) : \_\_\_\_\_

5. **OPTIONNEL** : Transfert des réponses aux items (O = OUI, P = PARFOIS, PE = PAS ENCORE, X = réponse manquante).

	1	2	3	4	5	6
Communication						
Motricité globale						
Motricité fine						
Résol. de problèmes						
Apt. indiv. ou soc						

## ANNEXE 6 : PROTOCOLE SULFATE DE MAGNESIUM

**Prescription du protocole par l'obstétricien de garde**, en précisant dans le dossier l'indication fœtale de la mise sous  $MgSO_4$ .

**Prévenir l'anesthésiste** de la mise en place du  $MgSO_4$ .

**Délai avant la naissance : minimum 1 heure**

**La durée maximale de traitement ne doit pas dépasser 12 heures**

Le protocole peut être renouvelé si la patiente n'a pas accouché. Un délai d'au **moins 24 heures** doit être respecté entre 2 protocoles.

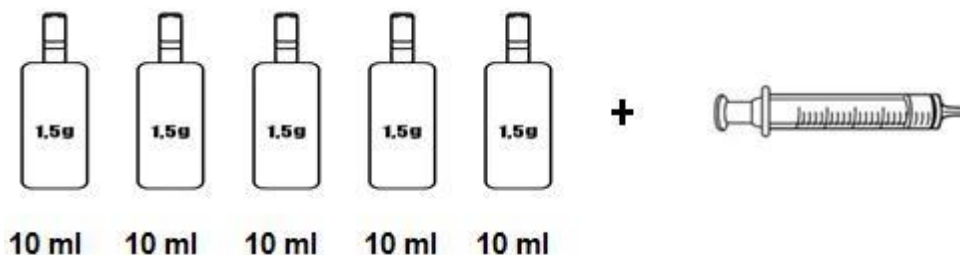
### *Préparation du $MgSO_4$ :*

- Seringue de 50 ml et prolongateur + octopus avec valve anti-retour + PSE
- Pas de dilution
- Concentration du médicament : 1 g = 6,6 ml

**Seringue n°①** : mettre **27 ml** de  $MgSO_4$  à 15 % (soit 4 g) dans une seringue de 50 ml



**Seringue n°②** : mettre **50 ml** de  $MgSO_4$  à 15 % (soit 7,5 g) dans une seringue de 50 ml



**Lieu de surveillance** : en salle de naissances car patiente en travail

### *Précautions et moyens de surveillance en continu :*

- Patiente installée en DLG (prévention du syndrome de compression aorte-cave)
- Scope avec  $SpO_2$  et PA
- RCF

[Retour au SOMMAIRE](#)

## Administration du $MgSO_4$

Seringue n°① : **Dose de charge en IVL : 4 g de  $MgSO_4$  en 20 minutes** soit 27 ml

débit du PSE : **80 ml/h**

puis

Seringue n°② : **Dose d'entretien en IVL : 1 g/h**

débit du PSE : **6,6 ml/h**

**Arrêt à la naissance, sinon arrêt à H12 si pas d'accouchement**

## Surveillance clinique maternelle sous $MgSO_4$

### Paramètres de surveillance :

- Fréquence cardiaque (FC)
- Fréquence respiratoire (FR),  $SpO_2$
- Pression artérielle (PA)
- Conscience
- Réflexe ostéo-tendineux (ROT)
- Diurèse (pas de sondage vésical à demeure systématique)

### Fréquence de surveillance :

- T0 avant la mise en route
- T10 min après la mise en route
- T20 min à la fin de la dose de charge
- puis toutes les heures

### ARRET IMMEDIAT DU TRAITEMENT ET APPEL DE L'ANESTHESISTE ET DE L'OBSTETRICIEN SI :

- Fréquence respiratoire :  $< 12$  /minute
- ou troubles de conscience : Glasgow  $< 15$
- ou diminution ou abolition des ROT
- ou diurèse  $< 100$  ml toutes 4 heures

**ANTIDOTE** : gluconate de calcium

- . **Abolition des ROT** : arrêt du  $MgSO_4$  jusqu'au retour des ROT
- . **Dépression respiratoire (FR  $< 15$ /min) :**
  - Arrêter l'administration de  $MgSO_4$ ,
  - Discuter l'injection de gluconate de calcium (1g en IVD) selon la FR,
  - Mettre la patiente en DLG
- . **Arrêt respiratoire :**
  - Arrêter l'administration de  $MgSO_4$ ,
  - Intubation/ventilation,
  - Administrer du gluconate de calcium (1g en IVD)

[Retour au SOMMAIRE](#)

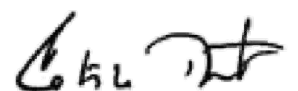
Vu, le Directeur de Thèse



Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

16 avril 2020



GUIDON Camille, épouse GOIX

70 pages – 6 tableaux – 9 figures

### **Résumé :**

**Introduction** – Le sulfate de magnésium ( $MgSO_4$ ) a démontré un effet neuroprotecteur chez le nouveau-né grand prématuré lorsque celui-ci était administré à la mère juste avant la naissance. Un protocole d'administration du  $MgSO_4$  à la future mère présentant une menace d'accouchement prématuré avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) a été implémenté au CHRU de Tours au cours du premier semestre 2016. L'objectif de ce travail était d'évaluer la tolérance de cette nouvelle intervention sur la survenue d'hypotension artérielle dans les 12 heures suivant la naissance, de même que la survenue d'autres effets indésirables tels que la mortalité et l'intolérance digestive, via la durée de nutrition parentérale. En parallèle, la survenue d'hémorragies intra-ventriculaires (HIV) et l'évaluation neurodéveloppementale à 18 mois d'âge corrigé ont été observées.

**Méthodes** – Nous avons conduit une étude observationnelle monocentrique incluant tous les enfants nés au CHRU de Tours à un terme de naissance strictement inférieur à 32 SA entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2018 et hospitalisés dans le service de néonatalogie. La population a été secondairement stratifiée en deux sous-groupes au sein de l'exposition ou non au  $MgSO_4$ , en fonction de leur terme de naissance, inférieur ou supérieur à 28 SA.

**Résultats** – Deux cent trente-deux enfants ont été inclus dans notre étude, dont 160 (69%) ont été exposés en anténatal au  $MgSO_4$ . L'exposition au  $MgSO_4$  était associée à une réduction de la survenue d'hypotension artérielle dans les 12 premières heures de vie ( $p=0,01$ ). Dans les deux sous-groupes, une association entre exposition au  $MgSO_4$  et une meilleure tension artérielle moyenne minimale dans les 12 premières heures de vie était observée ( $+1,3 \pm 5,3$  vs  $-1,2 \pm 3,6$ ,  $p=0,05$  pour les moins de 28 SA et  $+3,1 \pm 5$  vs  $+1,1 \pm 4,6$ ,  $p=0,01$  pour les 28-32SA). L'exposition au  $MgSO_4$  était associée dans le sous-groupe des moins de 28 SA à moins d'HIV au-delà du grade 2 (28,6% vs 57,1%  $p=0,05$ ). Une différence significative sur la durée de nutrition parentérale a également été retrouvée dans le sous-groupe des 28-32 SA, avec une durée de cathéters augmentée (14 (12,2-16) vs 11 jours (8-14),  $p=0,002$ ). Aucune différence sur l'évaluation du neurodéveloppement à 18 mois n'a été retrouvée, résultat biaisé par le nombre de données manquantes.

**Conclusion** – L'utilisation du  $MgSO_4$  en anténatal était associée à un meilleur équilibre tensionnel initial chez le nouveau-né, avec moins de développement d'hémorragies intra-ventriculaires chez les termes les plus faibles.

**Mots clés** : Sulfate de magnésium, prématurité, hypotension artérielle, hémorragie intraventriculaire.

### **Jury :**

Président du Jury :	Professeur Elie SALIBA
Directeur de thèse :	Docteur Géraldine FAVRAIS
Membres du Jury :	Professeur Franck PERROTIN
	Professeur Delphine MITANCHEZ
	Docteur Antoine BOUISSOU

Date de soutenance : 30 Avril 2020