INDICATION NÉONATALE DU SULFATE DE MAGNÉSIUM POINT DE VUE DU PÉDIATRE : INTÉRÊTS ET LIMITES

Clément Chollat, Stéphane Marret

Pédiatrie Néonatale et Réanimation–Centre d'Éducation fonctionnelle & Gynécologie-Obstétrique - CHU de Rouen
Équipe région INSERM 28 Laboratoire « Néovasc » Handicap périnatal et neuroprotection - Institut hospitalo-universitaire de Recherche Biomédicale -Université de Rouen

46ème Congrès national du Club D'Anesthésie-Réanimation en Obstétrique

Contexte

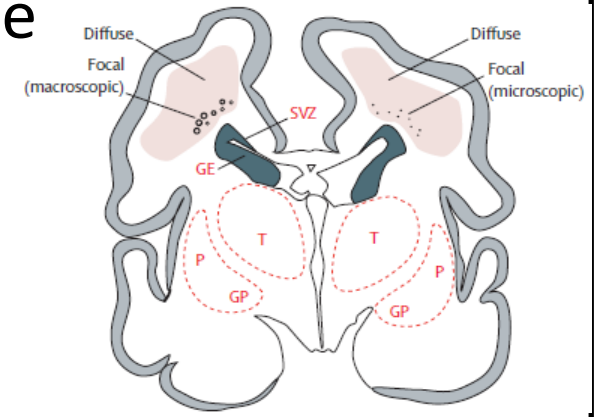
- Handicaps neuro-psychologiques : priorité de Santé Publique
- Protection du cerveau en développement : challenge non résolu
- Moitié des handicaps : acquis et origine périnatale (2ème moitié grossesse – 28 jours)

(Expertise INSERM, 2004)

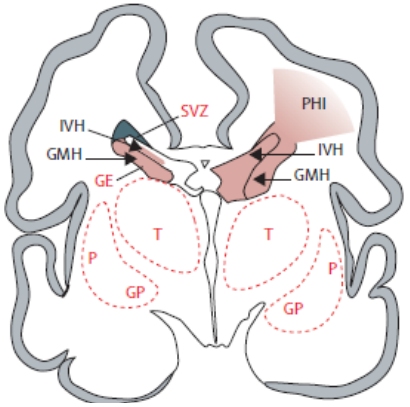
CONTEXTE

- Atteinte de la substance blanche kystique ou diffuse / hématomes
- Atteinte cortico sous corticale associée
- Visible ou non à l'ETF ou l'IRM
- Séquelles :
  - **Paralysie cérébrale**
  - Dyspraxie
  - Déficience intellectuelle
  - Troubles des apprentissages
  - Déficit attentionnel
  - Troubles envahissants

Leucomalacie



Hématome



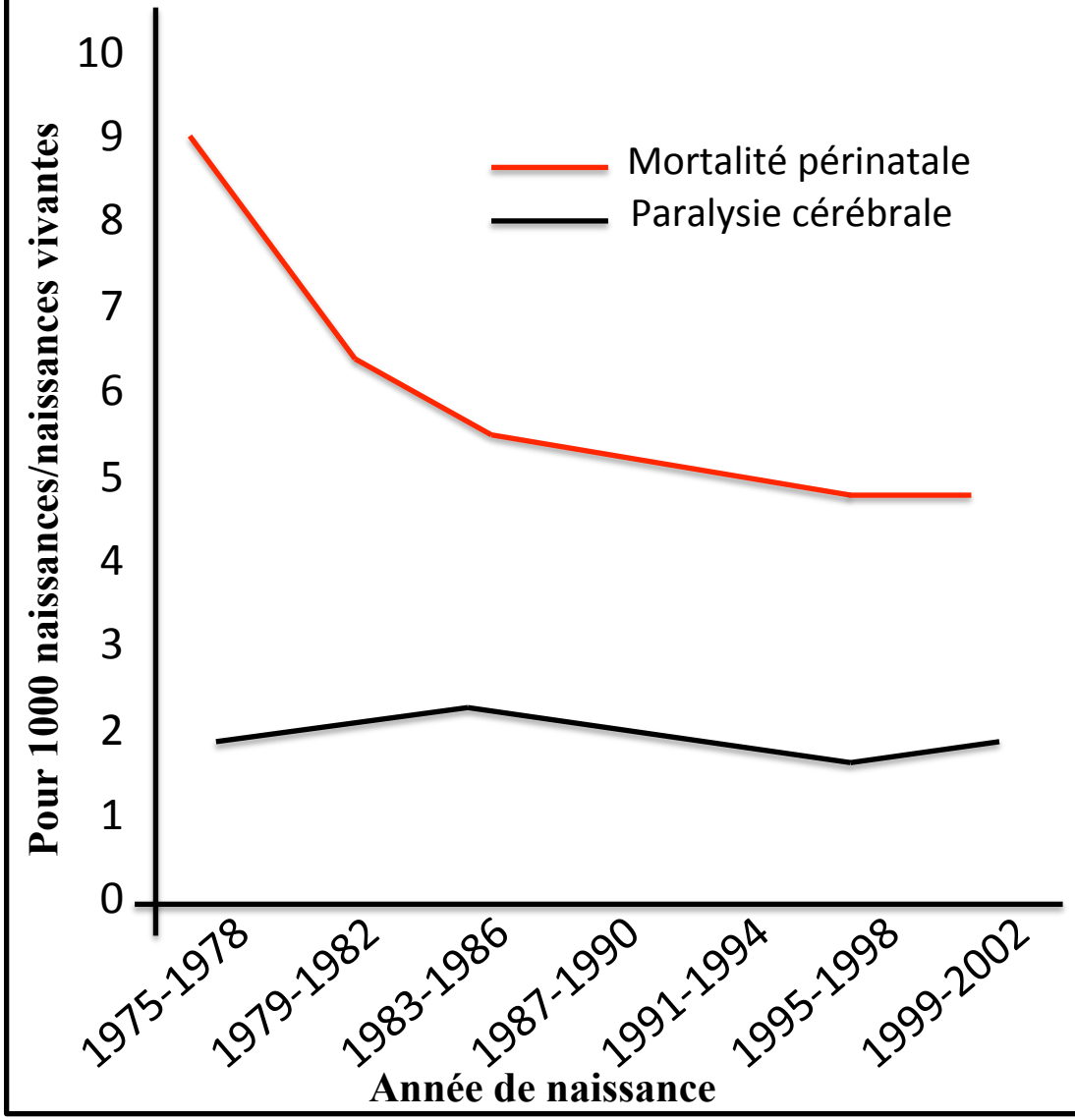
DÉFINITION

Paralysie Cérébrale (PC) (Rosenbaum et al. 2007)

- « Ensemble de troubles permanents du développement, du mouvement et de la posture, responsables de limitations d'activité, imputables à des atteintes non progressives survenues sur le cerveau en développement du fœtus ou du nourrisson »

- « Souvent accompagnés de troubles sensoriels, perceptifs, cognitifs, de la communication et du comportement, d'une épilepsie et/ou de problèmes musculo-squelettiques secondaires »

EPIDÉMIOLOGIE



- Amélioration de la prise en charge périnatale
- Diminution de la mortalité périnatale
- Prévalence stable de la paralysie cérébrale (**2 pour 1000 naissances**)

Himmelmann et al. 2010

EPIDÉMIOLOGIE

Paralysie cérébrale dans EPIPAGE 1 / Séquelles intellectuelles à 5 ans

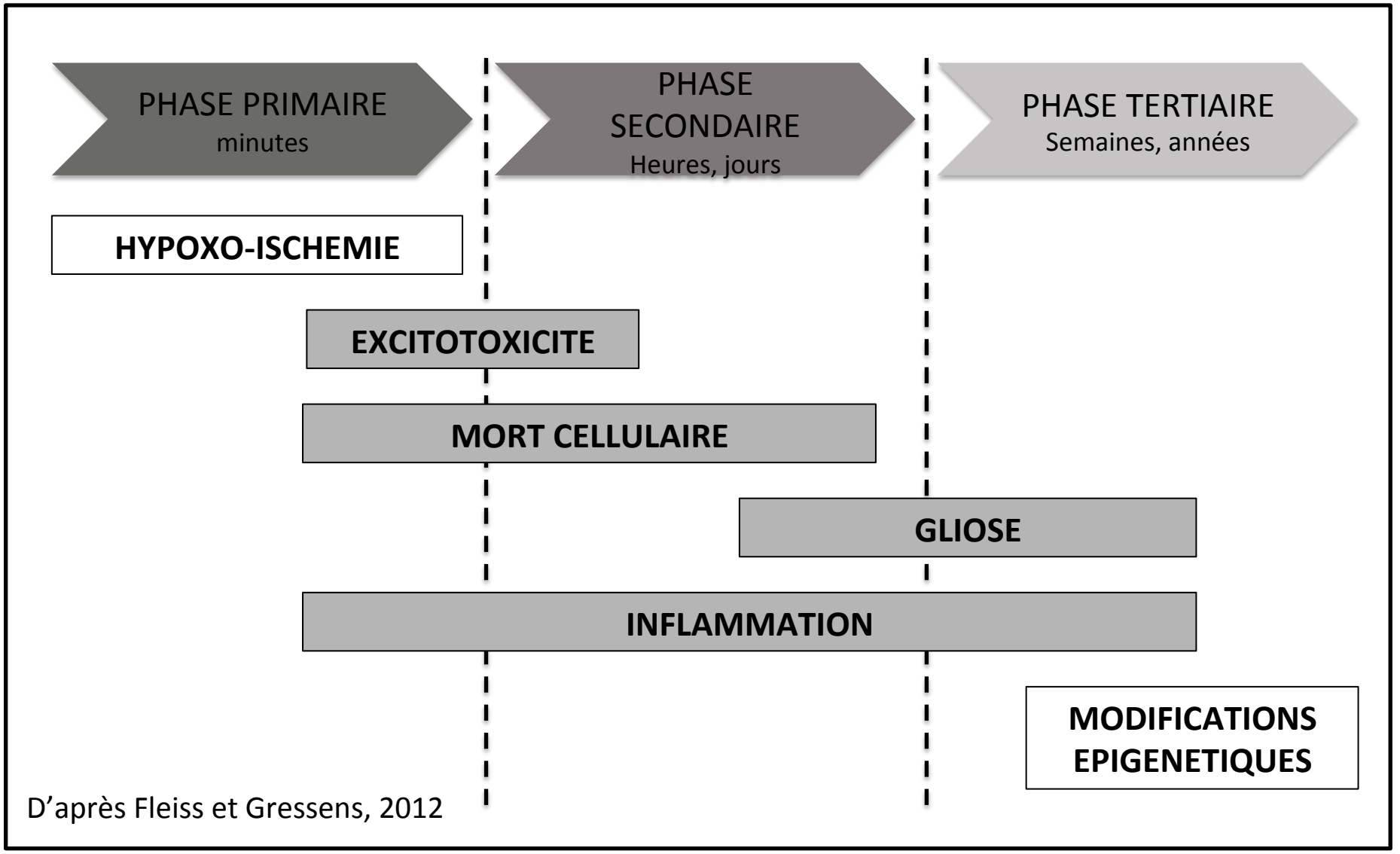
SA	< 33	33-34	39-40
Paralysie cérébrale	9 %	2 %	1-2/1000
QI* moyen	93,7	97,5	106,4
QI < 70	12 %	7 %	3 %
QI < 85	33 %	23 %	9 %

***PMC = processus mentaux composites (K-ABC) # QI**

… et 79% enfants en Classe ordinaire sans redoublement à 8 ans / 95% témoins

Marret et al, 2007
Larroque et al, 2008

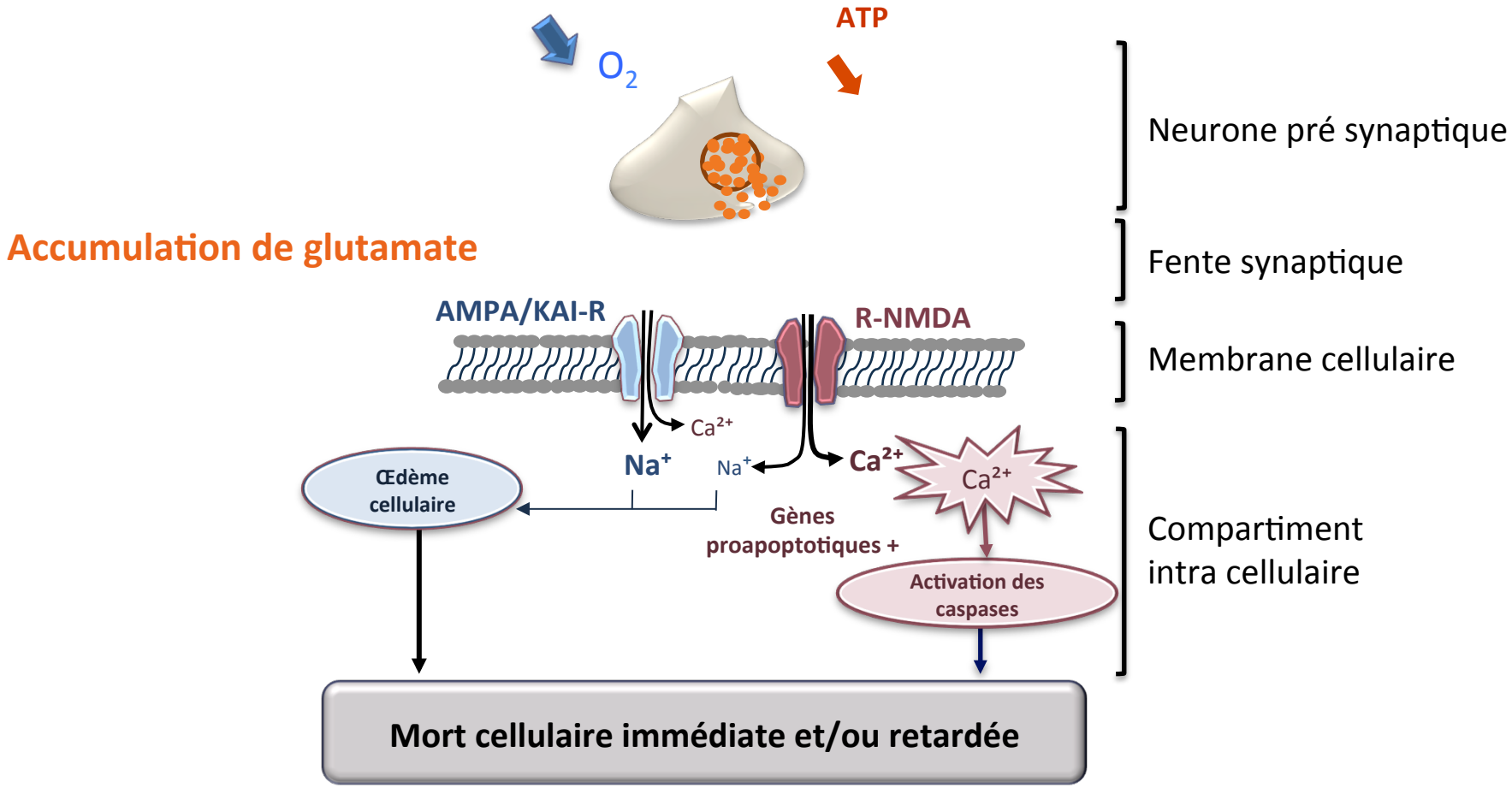
PATHOGENÈSE DE LA PARALYSIE CÉRÉBRALE



D'après Fleiss et Gressens, 2012

PATHOGENÈSE DE LA PARALYSIE CÉRÉBRALE

CASCADE EXCITOTOXIQUE



FACTEURS DE RISQUE

Facteurs de prédisposition anténatale :

- Infections congénitales (TORCH)
- Toxiques (alcool, valproate,…)
- RCIU
- Prématurité
- Sexe masculin
- Génétique
- Pathologies maternelles (Dysthyroïdies, diabète…)

Facteurs de risque périnataux :

- Asphyxie néonatale
  - Événement obstétrical à risque
  - Acidose métabolique
  - APGAR<4 à 5 minutes
- Inflammation
  - Chorio-amniotite
  - Infection urinaire
  - …

Facteurs de risque postnataux :

- Stress, séparation mère/nouveau né
- Infection materno-fœtale
- Infections secondaires
- RCEU
- ECUN
- Corticothérapie
- Conditions socio-économiques

PRÉVENTION DE LA PARALYSIE CÉRÉBRALE ?

- Stratégies de neuroprotection
- Difficiles à établir +++
  - Multiplicité des facteurs de risque
  - Moment de l'initiation de la cascade délétère ?
  - Mauvaise spécificité des anomalies de l'adaptation à la vie extra-utérine
  - Multiplicité des voies métaboliques responsables de troubles du développement cérébral
- Effets bénéfiques mais aussi délétères potentiels de traitements aux effets pharmacologiques multiples

LA SAGA DU MAGNESIUM

MAGNESIUM & NEUROPROTECTION

PROPRIETES BIOLOGIQUES

- 2nd cation intra cellulaire
- Ubiquitaire
- Co-facteur de réactions enzymatiques
- Indispensable aux réactions ATP dépendantes
- Glycolyse
- Synthèse acides nucléiques
- Béta-oxydation
- Synthèse protéique
- Cycle de Krebs
- …

EFFETS POTENTIELS DU MAGNESIUM CHEZ LE NOUVEAU NÉ

Effets bénéfiques

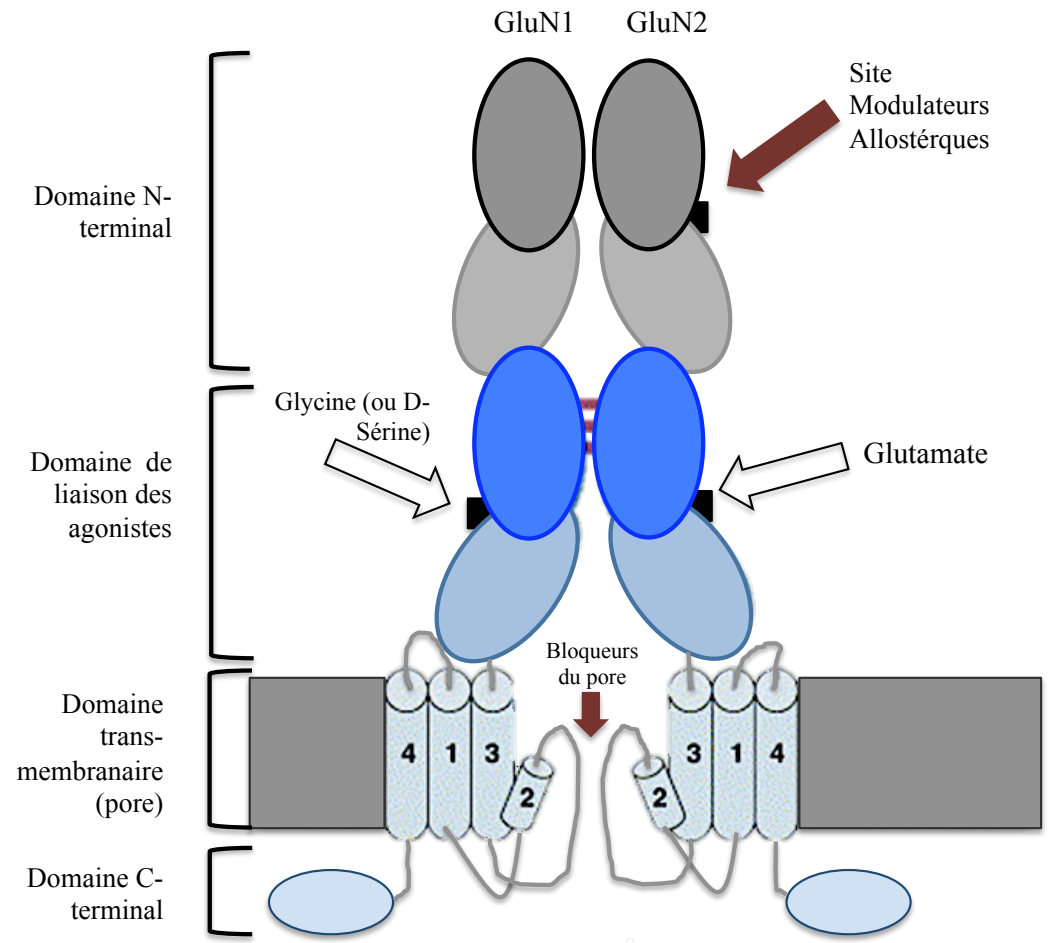
- Modificateur du dysfonctionnement cellulaire
- Anti-inflammatoire
- Blocage non compétitif du récepteur NMDA
- Inhibition de la libération de glutamate
- Hémodynamique

Effets délétères

- Antiagrégant plaquettaire
- Anticalcique
- Neuromusculaire
- Potentialisateur de certains médicaments

MAGNESIUM & NEUROPROTECTION

RECEPTEUR NMDA



Mg^{2+}

D'après Paoletti et Neyton, 2007

MAGNESIUM & NEUROPROTECTION

PROPRIETES BIOLOGIQUES

- 2nd cation intra cellulaire
- Ubiquitaire
- Co-facteur de réactions enzymatiques
- Indispensable aux réactions ATP dépendantes
- Glycolyse
- Synthèse acides nucléiques
- Béta-oxydation
- Synthèse protéique
- Cycle de Krebs
- …

EFFETS POTENTIELS DU MAGNESIUM CHEZ LE NOUEAU NÉ

Effets bénéfiques

- Modificateur du dysfonctionnement cellulaire
- Anti-inflammatoire
- Blocage non compétitif du récepteur NMDA
- Inhibition de la libération de glutamate
- Hémodynamique

Effets délétères

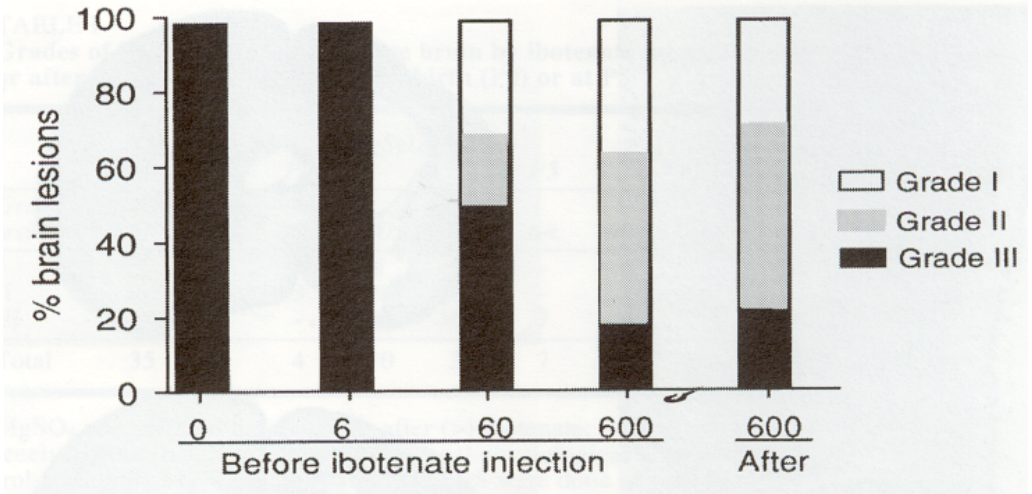
- Antiagrégant plaquettaire
- Anticalcique
- Neuromusculaire
- Potentialisateur de certains médicaments

EFFETS DU MAGNESIUM CHEZ L'ANIMAL

3 Modèles lésionnels :

- Injection intracérébrale d'agonistes glutamatergiques (**Iboténate**) (Mc Donald et al. 1990 ; Marret et al. 1995)
  - **Effet neuroprotecteur**
  - **Injection d' iboténate**
  - **<u>Protection à P5</u>, *mais ni à P0 ni à P10***

Lésion kystique Substance blanche



EFFETS DU MAGNESIUM CHEZ L'ANIMAL

3 Modèles lésionnels :

- Injection intracérébrale d'agonistes glutamatergiques (**Iboténate**)
  (Mc Donald et al. 1990 ; Marret et al. 1995)

- Hypoxie-ischémie cérébrale (de type **Rice-Vannucci**)
  (Sameshima et al. 1999 ; Sameshima et Ikenoue, 2001)

- Hypoxie seule
  (Hoffman et al. 1994)

EFFET NEUROPROTECTEUR
NOTION DE FENETRE D'UTILISATION (26 et 41 SA?)
PASSAGE TRANSPLACENTAIRE ACTIF ET RAPIDE

Effets du magnesium chez l'homme

Utilisation du sulfate de magnésium en Obstétrique

- **Tocolytique** aux USA
- Effets peu probants

  Crowther et al. 2002

- **Réduction des complications associées à l'éclampsie** chez les femmes en prééclampsie

  Magpie Trial Lancet 2002

  Duley et al. 2010

Effets du magnesium chez l'homme

ETUDES OBSERVATIONNELLES DANS LES ANNÉES 1990

- Résultats discordants

- **Réduction des risques :**
  - Paralysie cérébrale
    (Nelson et Grether, 1995 ; Schendel et al. 1996)
  - Hémorragie intra-ventriculaire
    (Kuban et al. 1992 ; Perlman et al. 1994)
  - Décès néonatal (Schendel et al. 1996)

- **Pas d'effet sur le devenir neurologique**
  (Paneth et al. 1997 ; O'Shea et al. 1998 ; Boyle et al. 2000)

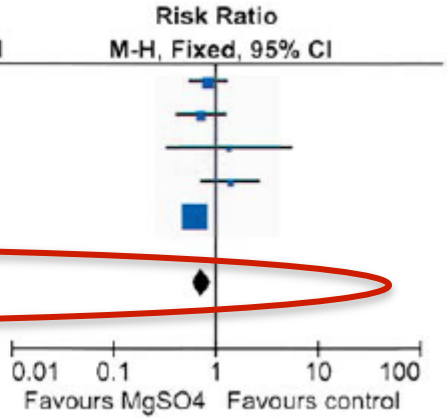
EFFETS DU MAGNESIUM CHEZ L'HOMME

Méta-analyse des études observationnelles : Wolf et al. 2012

Mortalité néonatale

Study or Subgroup	MgSO4 Events	MgSO4 Total	Control Events	Control Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Canterino et al., 1999	31	398	48	520	19.7%	0.84 [0.55, 1.30]
Elimian et al., 2002	18	190	28	211	12.5%	0.71 [0.41, 1.25]
Jazeyeri et al., 2003	4	36	3	36	1.4%	1.33 [0.32, 5.54]
Kimberlin et al., 1998	15	124	16	184	6.1%	1.39 [0.71, 2.71]
Schendel et al., 1996	48	191	366	906	60.3%	0.62 [0.48, 0.80]
Total (95% CI)		**939**		**1857**	**100.0%**	**0.73 [0.61, 0.89]**
Total events	116		461			

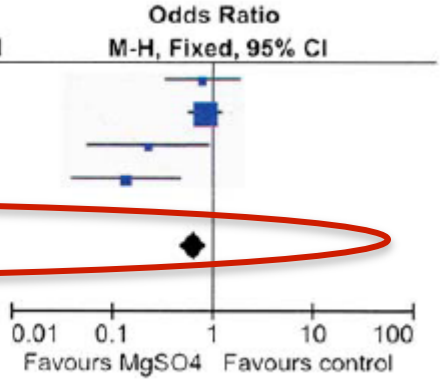
Heterogeneity: Chi² = 6.21, df = 4 (P = 0.18); I² = 36%
Test for overall effect: Z = 3.13 (P = 0.002)



Paralysie cérébrale

Study or Subgroup	MgSO4 Events	MgSO4 Total	Control Events	Control Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Boyle et al., 2000	10	97	14	110	12.5%	0.79 [0.33, 1.87]
Grether et al., 2000	98	170	178	288	59.4%	0.84 [0.57, 1.24]
Matsuda et al., 2000	3	10	79	121	9.0%	0.23 [0.06, 0.93]
Nelson & Grether, 1995	3	42	27	75	19.1%	0.14 [0.04, 0.48]
Total (95% CI)		**319**		**594**	**100.0%**	**0.64 [0.47, 0.89]**
Total events	114		298			

Heterogeneity: Chi² = 9.91, df = 3 (P = 0.02); I² = 70%
Test for overall effect: Z = 2.69 (P = 0.007)



ESSAIS RANDOMISES

Études	Inclusions	Femmes	Fœtus	Dose
MagNet *Mittendorf et al. 1997*	< 33 SA en travail	149	165	Charge: 4g Entretien 2-3g/h
ACTOMgSO4 *Crowther et al. 2003*	< 30 SA susceptible d'accoucher dans les 24 h	1062	1255	Charge: 4g Entretien 1g/h
PREMAG *Marret et al. 2007*	< 33 SA en travail	573	688	Charge: 4g Pas d'entretien
MAGPIE *Duley et al. 2008*	Grossesses avec prééclampsie	1544	1593	Charge: 4g Entretien 1g/h
BEAM *Rouse et al. 2008*	24-31 SA à haut risque d'accoucher	2241	2444	Charge: 6g Entretien 2g/h

Méta-analyse des essais (Doyle et al. 2009 & 2010)

- **6145 enfants**
- **Diminution de 32%** du risque relatif de PC à 2 ans (RR = 0,68 ; IC 95 % = 0,54–0,87)
- **63 mères à traiter pour éviter 1 PC** (IC 95 % = 39–172)
  (29 chez les moins de 28 SA)
- **Retard de développement moteur moins fréquent** (RR = 0,61 ; IC 95% = 0,44-0,85)
- Pas d'impact :
  - adaptation à la vie extra-utérine
  - mortalité pédiatrique
  - anomalies cérébrales décelées à l'échographie trans fontanellaire
  - devenirs sensoriels (surdité, cécité) ou cognitifs
- Pas d'effet indésirable chez la mère

Méta-analyse des essais (Doyle et al. 2009 & 2010)

CONCLUSIONS

- Le sulfate de magnésium donné en anténatal aux femmes en menace d'accouchement prématuré est **neuroprotecteur** pour l'enfant
- Il **réduit les taux de paralysie cérébrale et de troubles du développement moteur** à 2 ans
- Il n'a **pas d'effet délétère majeur chez la mère**
- Il n'a **pas d'effet délétère chez le nouveau-né**

MÉTA-ANALYSE DES ESSAIS (DOYLE ET AL. 2009 & 2010)

LIMITES

- Critère de jugement principal : décès + PC ou leucomalacie cavitaire
- Effets bénéfiques essentiels sur les critères de jugement secondaires
- Quel effet au delà de 2 ans ?
- Quelle dose de charge ?
- Faut-il faire une dose d'entretien ou pas ?
- Quand commencer ?
- Jusqu'à quel âge gestationnel ?

GROUPE AMICABLE (Syst Rev 2012) (piloté par Caroline CROWTHER)

Individual Patient Data Meta-analysis

Mise en pratique des recommandations

- Études de faisabilité Ow et al. 2012 ; Gibbins et al.2013
  - 70% à 95 %<32SA ont reçu du MgSO4
  - Peu de traitement « à tort »
  - Pas de comorbidités relevées
- Études économiques Cahill et al. 2011
  - Pour 10000 femmes recevant du MgSO4 :
    - 1,8 millions $ d'économie

Suivi a long terme de la cohorte PREMAG

Intérêt du suivi à long terme (âge scolaire) ?

- **S'assurer de l'absence d'effet délétère du sulfate de magnésium** (Eventuel effet dual des molécules sur le cerveau en développement)
- **Évaluer le devenir psychomoteur des enfants exposés au magnésium** (Fiabilité de l'évaluation neurologique à 10 ans)

SUIVI À LONG TERME Résultats non publiés

	MgSO4	Placebo	*p*	a Odds ratio
Décès + Troubles moteurs	54.8%	59%	0.24	0.79 [0.53-1.17]
Décès + Troubles moteurs/ comportementaux/cognitifs	79.4%	84.7%	0.16	0.68 [0.41-1.11]
Paralysie cérébrale	13.7%	15.7%	0.66	0.92 [0.62-1.36]
Déficit cognitif/trouble des apprentissage				
Sévère	6.9%	10.4%	0.66	0.89 [0.60-1.33]
Moderé	56.9%	54.5%		
Non identifié	36.2%	35.1%		
Troubles comportementaux	32.1%	37.1%	0.45	0.84 [0.54-1.32]
Score Global (SDQ)	24.3%	32.9%	0.17	0.72 [0.45-1.15]
Déficit Global				
Sévère	8.7%	12.7%		
Moderé	67.4%	68.5%		
Non identifié	23.9%	18.8%	0.14	0.73 [0.47-1.11]

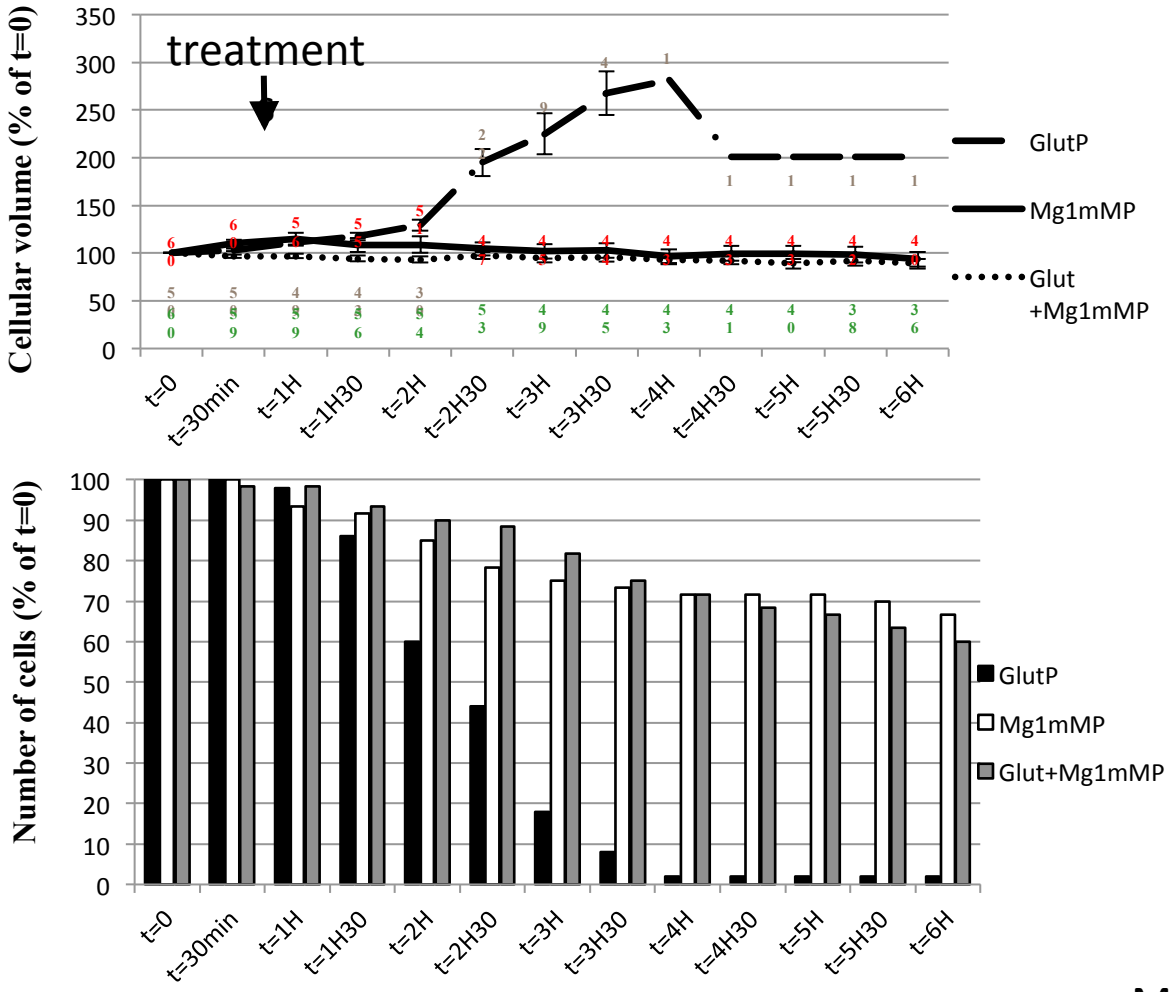
Suivi à long terme

Résultats non publiés

	MgSO4	Placebo	*p*	a Odd ratio
École/classe spécialisée	5.2%	5.7%	0.73	1.18 [0.46-3.03]
Retard scolaire	4.2%	8.1%	0.07	0.44 [0.19-1.06]
Service d'éducation à domicile	3.4%	8.7%	0.07	0.42 [0.16-1.06]
Santé évaluée comme mauvaise par les parents	4%	8%	0.07	0.4 [0.15-1.09]

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

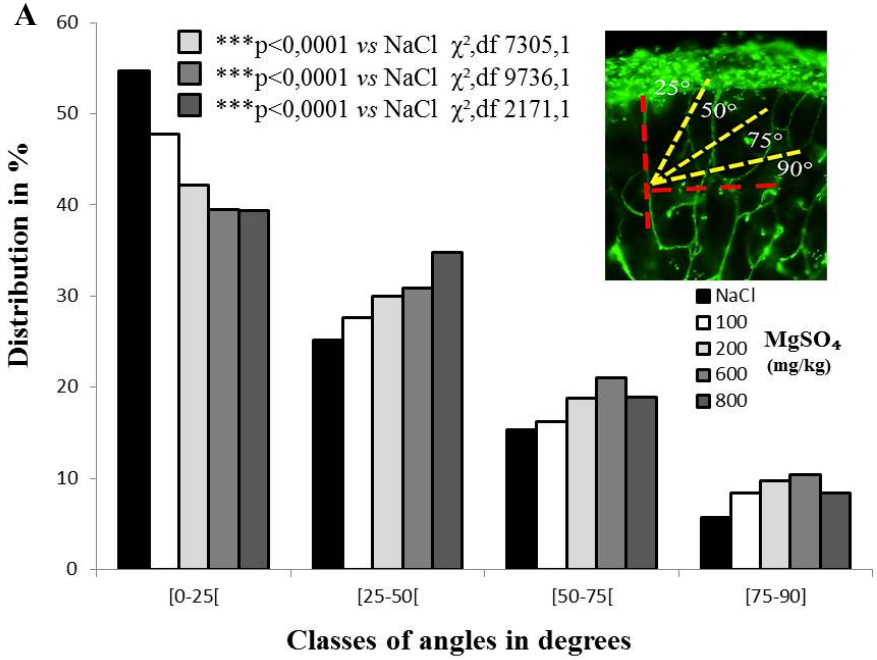
Résultats non publiés

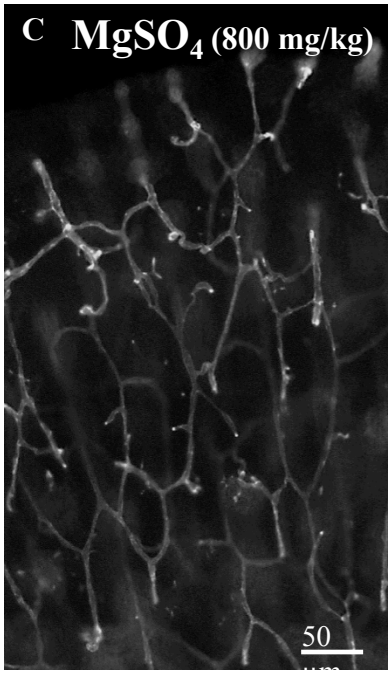


Matthieu Lecuyer

Études expérimentales

Résultats non publiés





Matthieu Lecuyer

Perspectives

- Résultats du suivi à long terme de la cohorte australienne (ACTOMgSO_4)
- **Résultats Epipage 2** (300 patients exposés au MgSO4)
- **Essai MAGENTA** : Evaluation du MgSO4 chez les 30-34 SA (Crowther et al. 2013)
- Intérêt probable d'un **cocktail de molécules** (caféine, EPO, mélatonine…)
- Stratégies **environnementales et comportementales** (NIDCAP, Bullinger…)
- Injection post-natale?
- Hypoxo-ischémie néonatale à terme?
- Prévention pour toute grossesse à terme ou à risque?

  Nguyen et al. Cochrane Review 2013

- 5 essais randomisés, 1 méta analyse, 1 suivi à long terme, 1 méta analyse IPD en cours : ENSEMBLE DE PREUVES SCIENTIFIQUES

- **A l'étranger :**
  - Australie: Recommandation nationale en 2010 pour son utilisation
  - Canada : Recommandation en 2011 *The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*
  - Angleterre : systématique pour MAP <29 SA
  - USA : Opinion favorable *American College of Obstetricians and Gynecologists*
- **En France ?**
  - Angers, Caen, Colombes, Grenoble, Guyane, Le Havre, Marseille, Montpellier, Nantes, Rouen et Toulouse (?)

TAKE HOME MESSAGE

- Seul traitement connu avec un bénéfice sur les handicaps les plus lourds
- Action bénéfique sur la paralysie cérébrale

- Aucun effet délétère démontré chez la mère ou le nouveau né à court et à long terme
- Faisabilité, sécurité d'utilisation, bénéfices économiques

EN 2013, LE SULFATE DE MAGNESIUM DOIT OCCUPER UNE PLACE PREPONDERANTE DANS LA STRATEGIE DE NEUROPROTECTION DU GRAND PREMATURE

INDICATION NÉONATALE DU SULFATE DE MAGNÉSIUM POINT DE VUE DU PÉDIATRE : INTÉRÊTS ET LIMITES

Clément Chollat, Stéphane Marret

Pédiatrie Néonatale et Réanimation–Centre d'Éducation fonctionnelle & Gynécologie-Obstétrique - CHU de Rouen
Équipe région INSERM 28 Laboratoire « Néovasc » Handicap périnatal et neuroprotection - Institut hospitalo-universitaire de Recherche Biomédicale -Université de Rouen

46ème Congrès national du Club D'Anesthésie-Réanimation en Obstétrique

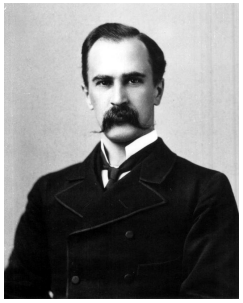
PARALYSE CEREBRALE

J.W. Little

Diplégie Spastique

1861

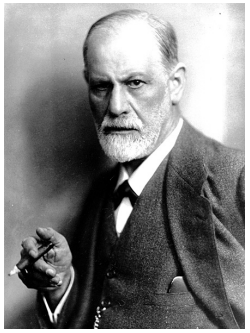
W. Osler



« The cerebral palsies of children »

1897

Cause anténatale



S. Freud

1899

G. Tardieu

Infirmité Motrice Cérébrale (IMC)

1940

AACPDM

1969

Infirmité Motrice d'Origine Cérébrale (IMOC)

C. Amiel-Tison

1997

P. Rosenbaum

Congrès de Bethesda

2007

PATHOGENÈSE DE LA PARALYSIE CÉRÉBRALE

- Lésions de la 2ème partie de grossesse (à partir de 24SA)
- **Vulnérabilité de la substance blanche**
- Facteurs environnementaux

  - Croissance axonale et dendritique
  - Synaptogenèse
  - Myélinisation (pré-oligodendrocytes)
  - Processus de stabilisation (apoptose)
  - Spécialisation des circuits neuronaux

- **+/- hémorragie parenchymateuse**
- Mécanismes **lésionnels et développementaux**

PREMAG

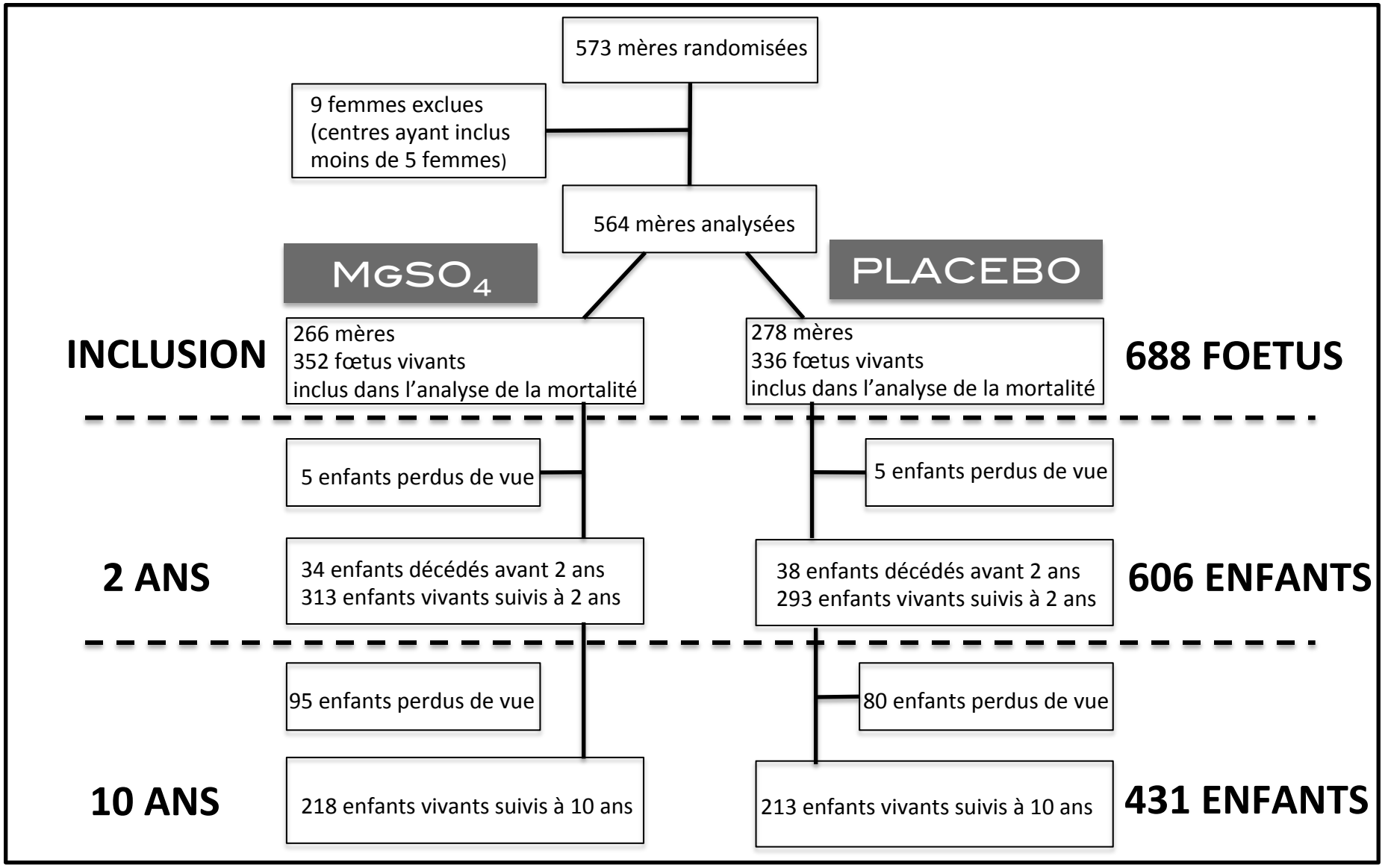
- Etude française, **multicentrique** (13 centres), **randomisée** ($MgSO_4$ versus Placebo), en **simple aveugle**

- Inclusions de juillet 1997 à juillet 2003

- **Critères d'inclusion :**
  - une grossesse simple ou multiple, au terme de **moins de 33 SA**
  - une dilatation cervicale supérieure ou égale à 4 cm
  - un accouchement probable dans les 24 heures suivantes
  - …

- **Critères d'exclusion :**
  - **une maladie vasculaire liée à la grossesse** (*i.e.* une prééclampsie, un HELLP syndrome, un retard de croissance intra utérin d'origine vasculaire, un hématome rétro-placentaire)
  - …

PROFIL DE L'ESSAI



Suivi à long terme

Résultats non publiés

- **1ère étude à long terme** évaluant l'effet du $MgSO_4$
- Etude prospective, randomisée, en simple aveugle et réalisée en intention de traiter
- **Suivi prolongé** (jusqu'à 14 ans)
- **26,9%** de perdus de vue
  (EPICure : 29% à 11 ans ; EPIPAGE 35% à 8 ans)
- **Pas d'effet délétère**
- **Effet bénéfique du magnésium**
  - troubles moteurs
  - troubles du comportement
  - scolarité des enfants

Essai randomisé de Mittendorf de 1997

1. MAGnet Trial ($MgSO_4$ versus placebo)
2. Bras tocolyse par $MgSO_4$ < 34 SA
   4 g suivi 2-3 g/H ou placebo
3. Bras neuroprotection
   4 g $MgSO_4$ ou placebo
4. Analyse intermédiaire tous bras confondus
5. 10 enfants décédés/75 mères $MgSO_4$
   versus 1 enfant décédé /75 mères placebo
6. Arrêt de l'essai

Mittendorf et al, Lancet, 1997
Bénichou et al, Lancet 1998
Crowther et al, Lancet, 1998
Grether et al, Lancet 1998

Danger ?

Oui : Cas cliniques rapportant:

- **Arrêts cardio-respiratoires** = surdosage suraigu (> 5 mmole/L)

Mac Cubbin 1981 ; Richards 1985 ; Swartjes 1994 ; Morisaki 2000 ; Simpson 2004

- **Blocs neuromusculaires > hypotension artérielle =**
  surdosage subaigu *Benami 1999 ; Koontz 2004 ; Mac Donnell 2009 ; Quai-ai 2010*

Mais :

- Surdosages toujours liés à des erreurs *Simpson 2004 , Buettner 2010*
- Antidote : gluconate de Calcium (1 ampoule en IV lente)
- Régression des signes à l'arrêt de la perfusion
- Réanimation immédiate: guérison sans séquelles

→ Diminuer risques d'erreur
Surveiller pour être prêts à intervenir immédiatement

Les études prospectives rassurent:

	Crowther 2003		Marret 2007		Rouse 2008	
	MgSO4 n=536	**Placebo** n=527	**MgSO4** n=286	**Placebo** n=278	**MgSO4** n=1096	**Placebo** n=1145
Décès, Arrêt cardiaque/ respiratoire	0	0	0	1	0	0
Dépression respiratoire	34	28	0	0	7	3
Hypotension artérielle	77	52	3	0	NA	NA

Magnésium et Inhibiteur Calcique (IC)

Mg potentialise l'action des IC **« surdosage relatif »**
Risques majorés lors d'administration concomitante

Cas cliniques de blocs neuromusculaires > Hypotension artérielle
Benami 1999 ; Koontz 2004 ; Mac Donnell 2009 ; Quai-ai 2010

Les études sur des grands collectifs de patientes
- **Pas de complications graves**
- **Pas de différence significative/témoins**

Magpie 2002,, Magee 2005, Sibai 2005

Association possible
Mais vigilance particulière

Magnésium et Anesthésie

Magnésium et Curares:

Potentialisation des curares +++

Mais monitorage et SSPI devenus systématiques

Magnésium et Anesthésie rachidienne:

Sites d' action différents

En cas de bloc trop étendu et prolongé: penser à l' hypermagnésémie

Magnésium et Douleur ?

Action antagoniste des récepteurs NMDA

Effets secondaires ?

	Nombre patientes	Magnésium	Placebo
Arrêt perf pour effets 2	3303	8 % ***	3 %
Tous effets 2 « bénins »	3867	71 %***	18 %

Bouffées de chaleur > douleur à l'injection > sueurs > nausées- vomissements > céphalées > tachycardie

Surveiller pour dépister les premiers signes de surdosage

Administration lente et diluée

Informer – Rassurer

Surveillance vigilante +++

Lieu SSPI – Salle de naissance

- ✓ Personnel formé, disponible immédiatement
- ✓ Matériel de réanimation

Surveillance

Conscience, PA, FC, FR, ROT, effets 2, diurèse

- ✓ Rapprochée les 30 premières minutes (arrêt cardiaque)
- ✓ Régulière ensuite

Guetter les premiers signes de surdosage :
Fatigue, somnolence, diminution ROT

Au moindre signe : arrêt de la perfusion, alerte médecin