

Recours au sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale

La présente directive clinique a été rédigée par le groupe de consensus sur les directives cliniques, analysée par le comité de médecine fœto-maternelle, et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Le présent document a été analysé par le comité sur le fœtus et le nouveau-né de la Société canadienne de pédiatrie.

AUTEURS PRINCIPAUX

Laura Magee, MD, Vancouver (C.-B.)
Diane Sawchuck, inf. aut., PhD, Vancouver (C.-B.)
Anne Synnes, MD, Vancouver (C.-B.)
Peter von Dadelszen, MBChB, Vancouver (C.-B.)

COMITÉ DE CONSENSUS SUR LE RECOURS AU SULFATE DE MAGNÉSIMUM À DES FINS DE NEUROPROTECTION FŒTALE

Melanie Basso, inf. aut., Vancouver (C.-B.)
Joan M. Crane, MD, St. John's (T.-N.-L.)
Lex Doyle, MD, Victoria, Australie
William Ehman, MD, Nanaimo (C.-B.)
Robert Gagnon, MD, Montréal (Québec)
William Grobman, MD, Chicago (IL)
Michael Helewa, MD, Winnipeg (Man.)
KS Joseph, MD, Vancouver (C.-B.)
Jocelyn Martel, MD, Saskatoon (Sask.)
Steven Miller, MD, Vancouver (C.-B.)
Nan Okun, MD, Toronto (Ont.)
Dwight Rouse, MD, Providence (RI)
Vyta Senikas, MD, Ottawa (Ont.)
Rebecca Sherlock, MD, Vancouver (C.-B.)
Amanda Skoll, MD, Vancouver (C.-B.)
Graeme Smith, MD, Kingston (Ont.)
Brenda Wagner, MD, Richmond (C.-B.)
Sandrine Wavrant, MD, Montréal (Québec)
R. Douglas Wilson, MD, Calgary (Alb.)
Jennifer Hutcheon, PhD, Vancouver (C.-B.)

COMITÉ DE MÉDECINE FŒTO-MATERNELLE

Robert Gagnon, MD (coprésident), Montréal (Québec)
Lynda Hudon, MD (coprésidente), Montréal (Québec)
Melanie Basso, inf. aut., Vancouver (C.-B.)
Hayley Bos, MD, London (Ont.)
Joan M. Crane, MD, St. John's (T.-N.-L.)
Gregory Davies, MD, Kingston (Ont.)
Marie-France Delisle, MD, Vancouver (C.-B.)
Savas Menticoglou, MD, Winnipeg (Man.)
William Mundle, MD, Windsor (Ont.)
Annie Ouellet, MD, Sherbrooke (Québec)
Tracy Pressey, MD, Vancouver (C.-B.)
Christy Pylypjuk, MD, Saskatoon (Sask.)
Anne Roggensack, MD, Calgary (Alb.)
Frank L. Sanderson, MD, Saint John (N.-B.)

Tous les membres de comité nous ont fait parvenir une déclaration de divulgation.

Les recherches documentaires et le soutien bibliographique nécessaires aux fins de la rédaction de la présente directive clinique ont été assurées par Mme Becky Skidmore, analyste de recherche médicale, Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

Résumé

Objectif : Fournir une directive clinique quant à l'administration prénatale de sulfate de magnésium ($MgSO_4$) à des fins de neuroprotection fœtale pour ce qui est du nouveau-né issu d'un accouchement préterme.

Options : L'administration prénatale de $MgSO_4$ devrait être envisagée à des fins de neuroprotection fœtale en présence d'un accouchement préterme imminent (défini comme une forte probabilité d'accouchement en raison d'un travail actif en présence d'une dilatation cervicale ≥ 4 cm, avec ou sans rupture prétravail des membranes préterme, et/ou un accouchement préterme planifié en raison d'indications fœtales ou maternelles) chez une patiente en étant à $\leq 31+6$ semaines.

Il n'existe aucun autre agent neuroprotecteur fœtal connu.

Issues : Les critères d'évaluation sont l'incidence de l'infirmité motrice cérébrale (IMC) et le décès néonatal.

Mots clés : Magnesium sulphate, preterm birth, cerebral palsy, death, neuroprotection

Ce document fait état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de sa publication et peut faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'un mode de traitement exclusif à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie de ce document ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

Résultats : La littérature publiée a été récupérée par l'intermédiaire de recherches menées dans PubMed ou Medline, CINAHL et The Cochrane Library, en mai 2010, au moyen d'un vocabulaire contrôlé et de mots clés adéquats (« *magnesium sulphate* », « *cerebral palsy* », « *preterm birth* »). Les résultats ont été restreints aux analyses systématiques, aux essais comparatifs randomisés / essais cliniques comparatifs et aux études observationnelles pertinentes. Aucune restriction n'a été imposée en matière de date ou de langue. Les recherches ont été mises à jour de façon régulière et intégrées à la directive clinique jusqu'en août 2010. La littérature grise (non publiée) a été identifiée par l'intermédiaire de recherches menées dans les sites Web d'organismes s'intéressant à l'évaluation des technologies dans le domaine de la santé et d'organismes connexes, dans des collections de directives cliniques, dans des registres d'essais cliniques et auprès de sociétés de spécialité médicale nationales et internationales.

Valeurs : La qualité des résultats a été évaluée au moyen des critères décrits dans le rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (Tableau 1).

Avantages, désavantages et coûts : L'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale atténue le risque de « décès ou d'IMC » (RR, 0,85; IC à 95 %, 0,74 – 0,98; 4 essais, 4 446 nouveau-nés), de « décès ou d'IMC allant de modérée à grave » (RR, 0,85; IC à 95 %, 0,73 – 0,99; 3 essais, 4 250 nouveau-nés), de « toute forme d'IMC » (RR, 0,71; IC à 95 %, 0,55 – 0,91; 4 essais, 4 446 nouveau-nés), d'« IMC allant de modérée à grave » (RR, 0,60; IC à 95 %, 0,43 – 0,84; 3 essais, 4 250 nouveau-nés) et de « dysfonction substantielle de la motricité globale » (incapacité de marcher sans aide) (RR, 0,60; IC à 95 %, 0,43 – 0,83; 3 essais, 4 287 nouveau-nés) à l'âge de deux ans. Les résultats étaient concordants d'un essai et d'une méta-analyse à l'autre. Nous n'anticipons aucune hausse significative des coûts de santé, puisque les femmes admissibles au traitement prénatal au $MgSO_4$ seront considérées comme étant sur le point de connaître un accouchement préterme.

Validation : La directive clinique nationale australienne a été publiée en mars 2010 par le *Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel*. L'administration prénatale de $MgSO_4$ a été recommandée à des fins de neuroprotection fœtale en fonction de la même posologie que celle qui est recommandée dans la présente directive clinique. Cependant, l'administration de $MgSO_4$ n'a été recommandée qu'à < 30 semaines de gestation, en fonction de deux considérations. Premièrement, aucun sous-groupe d'âge gestationnel particulier n'a été considéré comme bénéficiant d'un avantage manifeste. Deuxièmement, face à l'incertitude, le comité a été d'avis qu'il était prudent de limiter les effets de leur directive clinique sur l'affectation des ressources. Également en mars 2010, le *American College of Obstetricians and*

Gynecologists a publié une opinion de comité sur l'administration de $MgSO_4$ à des fins de neuroprotection fœtale. On y lisait que « les données disponibles semblent indiquer que le sulfate de magnésium administré avant un accouchement préterme hâtif anticipé atténue le risque d'infirmité motrice cérébrale chez les nouveau-nés survivants ». Bien qu'aucune opinion officielle n'ait été avancée quant à un âge gestationnel seuil, il a été recommandé que les médecins élaborent des lignes directrices particulières quant aux critères d'inclusion, à la posologie, à la tocolyse concomitante et à la surveillance, conformément aux résultats d'un des essais de grande envergure.

Commanditaire : Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Déclaration sommaire

1. L'« accouchement préterme imminent » est défini comme une forte probabilité d'accouchement, attribuable à l'une des conditions suivantes ou au deux (II-2) :
 - Travail actif en présence d'une dilatation cervicale ≥ 4 cm, avec ou sans RPMP.
 - Accouchement préterme planifié en raison d'indications fœtales ou maternelles.

Recommandations

1. Pour ce qui est des femmes chez qui l'accouchement préterme s'avère imminent ($\leq 31+6$ semaines), l'administration prénatale de sulfate de magnésium devrait être envisagée à des fins de neuroprotection fœtale. (I-A)
2. Bien qu'il existe une certaine controverse en ce qui concerne les âges gestationnels avancés, l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale devrait être envisagée à partir de la viabilité et jusqu'à $\leq 31+6$ semaines. (II-1B)
3. Lorsque l'on entame l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale, la tocolyse devrait être abandonnée. (III-A)
4. L'administration de sulfate de magnésium devrait être abandonnée lorsque l'accouchement n'est plus imminent ou lorsque le traitement a atteint une durée maximale de 24 heures. (II-2B)
5. Pour ce qui est des femmes dont l'accouchement préterme est imminent, l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale devrait prendre la forme d'une dose de charge de 4 g par IV, sur une période de 30 minutes, suivie d'une perfusion d'entretien de 1g/h jusqu'à l'accouchement. (II-2B)
6. Pour ce qui est de l'accouchement préterme planifié en raison d'indications fœtales ou maternelles, l'administration de sulfate de magnésium devrait débuter, idéalement dans les quatre heures précédant l'accouchement, sous la forme d'une dose de charge de 4g par IV, sur une période de 30 minutes, suivie d'une perfusion d'entretien de 1g/h jusqu'à l'accouchement. (II-2B)
7. Nous ne disposons pas de données suffisantes pour affirmer qu'un deuxième traitement prénatal de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale devrait être administré. (III-L)
8. L'accouchement ne devrait pas être différé pour permettre l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale lorsque des indications maternelles et/ou fœtales justifient un accouchement d'urgence. (III-E)
9. Lorsque du sulfate de magnésium est administré à des fins de neuroprotection fœtale, les fournisseurs de soins de maternité devraient faire appel aux protocoles existants pour la surveillance des femmes qui reçoivent du sulfate de magnésium en raison d'une prééclampsie/éclampsie. (III-A)

ABRÉVIATIONS

EIQ	Écart interquartile
HAP	Hémorragie antepartum
IMC	Infirmité motrice cérébrale
NST	Nombre de sujets à traiter
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RPMP	Rupture prématurée des membranes préterme
TPT	Travail préterme

Tableau 1 Critères d'évaluation des résultats et de classification des recommandations, fondés sur ceux du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs

Niveaux de résultats*	Catégories de recommandations†
I: Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.	A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-1: Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.	B. On dispose de données acceptables pour appuyer la mesure clinique de prévention.
II-2: Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.	C. Les données existantes sont contradictoires et ne permettent pas de formuler une recommandation pour ou contre l'usage de la mesure clinique de prévention; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.
II-3: Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.	D. On dispose de données acceptables pour déconseiller la mesure clinique de prévention. E. On dispose de données suffisantes pour déconseiller la mesure clinique de prévention.
III: Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.	L. Les données sont insuffisantes (d'un point de vue quantitatif ou qualitatif) et ne permettent pas de formuler une recommandation; cependant, d'autres facteurs peuvent influencer sur la prise de décision.

* La qualité des résultats signalés dans les présentes directives cliniques a été établie conformément aux critères d'évaluation des résultats présentés dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs⁴⁷.

† Les recommandations que comprennent les présentes directives cliniques ont été classées conformément à la méthode de classification décrite dans le Rapport du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventif⁴⁷.

10. L'indication du recours au monitoring de la fréquence cardiaque fœtale chez les femmes bénéficiant d'une administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection devrait respecter les recommandations en matière de surveillance fœtale formulées dans la directive clinique de consensus « Surveillance du bien-être fœtal: Antepartum et intrapartum » publiée par la SOGC en 2007. (III-A)
11. Puisque le sulfate de magnésium peut potentiellement modifier l'évaluation neurologique du nouveau-né (en causant une hypotonie ou une apnée), les professionnels de la santé qui offrent des soins à ce dernier devraient porter une attention accrue à cet effet. (III-C)

J Obstet Gynaecol Can, vol. 33, n° 5, 2011, p. 530–545

CONTEXTE

Importance de l'accouchement préterme

À Canada, le taux global d'accouchement préterme a atteint 8,2% des naissances vivantes en 2004, les accouchements à < 32 semaines représentant 1,2% des naissances vivantes¹. La survie des enfants issus d'un accouchement préterme s'est améliorée grâce à des interventions telles que l'administration prénatale de corticostéroïdes et de surfactants. Cependant, la survie a été associée à un risque substantiel de troubles médicaux et neurodéveloppementaux.

Deux types identifiés de lésions semblent sous-tendre les complications affectant le système nerveux central chez les enfants issus d'un accouchement préterme: (1) l'hémorragie intraventriculaire et (2) les lésions affectant la substance

blanche. L'hémorragie intraventriculaire grave (grades 3 et 4) est détectée de façon fiable par échographie et se manifeste principalement chez les enfants nés à 28 semaines de gestation ou avant. Bien que l'incidence de l'hémorragie intraventriculaire grave atteigne son apogée à 24–25 semaines, elle représente toutefois un problème pertinent jusqu'à 28 semaines, et ce, puisque plus de naissances ont lieu à 26–28 semaines qu'à 24–25 semaines. Le recours à l'IRM est requis pour assurer une détection fiable des lésions affectant la substance blanche, la prévalence desquelles atteint son apogée à 28 semaines. Leur gravité est associée à des issues indésirables de nature motrice et cognitive².

Sur le plan clinique, l'infirmité motrice cérébrale et les troubles cognitifs sont les issues neurologiques indésirables associées à l'accouchement préterme les plus fréquentes. Parmi les autres issues indésirables, on trouve la cécité, la surdité, le retard développemental et/ou d'autres troubles neurologiques. Plus de 50% des enfants nés très prématurément présentent des troubles d'apprentissage ou moteurs ou connaissent des difficultés scolaires, par comparaison avec environ 20% des témoins de poids de naissance normal³.

Importance de l'infirmité motrice cérébrale

L'infirmité motrice cérébrale est un complexe de symptômes constitué de syndromes de troubles moteurs non évolutifs attribuables à des anomalies ou à des lésions cérébrales se manifestant au cours du développement de la petite enfance⁴. Parmi les signes typiques de l'IMC, on

trouve la spasticité, les troubles du mouvement, la faiblesse musculaire, l'ataxie et la rigidité. Il existe quatre types principaux d'infirmité motrice cérébrale :

1. Spastique (tonus musculaire accru)
2. Athétoïde ou dyskinétique (mouvements lents, non maîtrisés)
3. Ataxique (problèmes d'équilibre et de perception de la profondeur)
4. Mixte

La spasticité s'accompagnant de mouvements athétoïdes en constitue le type le plus courant⁵. L'IMC peut être diagnostiquée de façon fiable à l'âge de deux ans.

La prévalence de l'IMC se situe entre 2 et 2,5 par 1 000 naissances vivantes⁶. Le risque d'IMC atteint son apogée aux âges gestationnels moins avancés. Par comparaison avec les enfants nés à terme, les enfants issus d'un accouchement préterme sont exposés à un risque d'IMC qui est environ trois fois supérieur à 34–36 semaines⁷, de 8⁷ à 14 fois⁸ supérieur à 30–33 semaines, 46 fois supérieur à 28–30 semaines⁸ et de pas moins de 30⁴ à 80⁸ fois supérieur à < 28 semaines⁹. Le risque lié à l'âge gestationnel est associé, en partie, à un poids de naissance très faible (c.-à-d. < 1 500 g) et à l'hémorragie intraventriculaire^{10–12}. Les grossesses multiples sont également exposées à un risque accru d'IMC¹³.

Les tendances temporelles en matière de prévalence de l'IMC chez les enfants nés très prématurément constituent un sujet controversé. Certains ont affirmé que les taux étaient en chute^{14,15}, tandis que d'autres ont avancé qu'ils étaient plutôt en hausse^{10,16}, et ce, peut-être en raison de la baisse des taux de mortalité périnatale (ainsi, le taux de « décès ou d'IMC » chez les enfants nés à < 30 semaines a semblé être stable)⁶.

Tous s'entendent, toutefois, quant à l'énormité du fardeau économique associé à l'IMC. Les *Centers for Disease Control and Prevention* américains estiment que, pour une personne atteinte d'IMC, les coûts à vie sociaux, de santé et liés à la productivité s'élèvent à 921 000 \$US (2003)¹⁷.

Il n'existe aucun moyen connu de guérir l'IMC, ce qui souligne l'importance de pouvoir compter sur des mesures préventives efficaces. À ce jour, nous n'avons identifié aucune intervention prénatale permettant d'atténuer efficacement le risque d'IMC chez les enfants issus d'un accouchement préterme.

Administration de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection

Dans le cadre de deux études publiées dans les années 1980, les enfants issus d'un accouchement préterme chez des femmes ayant connu une prééclampsie présentaient une incidence d'issues indésirables affectant le SNC plus faible que les nouveau-nés appariés en fonction de l'âge gestationnel issus

de mères n'ayant pas connu de prééclampsie^{18,19}. En 1995, une étude cas-témoins marquante²⁰ a été menée au moyen de données issues du *California Cerebral Palsy project*²¹. Elle a démontré une association entre l'administration prénatale de sulfate de magnésium avant l'accouchement préterme et un nombre moindre de cas d'IMC chez les enfants dont le poids de naissance est < 1 500 g²⁰. On a avancé qu'il était possible que l'utilisation de sulfate de magnésium pour la prise en charge et la prophylaxie de l'éclampsie sous-tende l'association potentielle entre l'administration prénatale de sulfate de magnésium et l'IMC^{20,22}; toutefois, les résultats des études observationnelles subséquentes s'étant penchées sur cette association se sont avérés contradictoires^{23–25}. Bien que l'efficacité du sulfate de magnésium pour la prévention et la prise en charge de l'éclampsie maternelle soit bien éprouvée, il n'en demeure pas moins que notre compréhension de la façon dont il pourrait agir à titre d'agent neuroprotecteur demeure déficiente^{26,27}. Le magnésium intervient dans de nombreux processus intracellulaires; parmi ses actions, on trouve la vasodilatation cérébrale, la baisse du nombre de cytokines inflammatoires et/ou de radicaux libres de l'oxygène, et/ou l'inhibition du flux calcique entrant dans les cellules^{28,29}. Des études menées chez l'animal ont indiqué un effet neuroprotecteur^{30,31}.

De 2002 à 2008, cinq essais comparatifs randomisés (6 145 enfants) se sont penchés sur l'administration de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale (Tableau 2). En 2009, nous avons atteint un tournant avec la publication de trois méta-analyses; celles-ci en sont toutes venues à la conclusion que l'administration de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale atténuait le risque d'IMC de l'enfance^{32–34}. Quatre essais ont utilisé du sulfate de magnésium particulièrement à des fins de neuroprotection fœtale chez des femmes susceptibles d'accoucher dans les 24 heures^{35–38}. Le cinquième essai²⁶ a évalué l'efficacité du sulfate de magnésium pour la prévention de l'éclampsie chez des femmes connaissant une prééclampsie. Un des quatre essais se penchant sur l'aspect neuroprotecteur comptait également une branche « tocolytique »³⁷. Trois de ces quatre essais ont principalement sollicité la participation de femmes présentant un travail préterme (avec ou sans RPMP)^{35–37}, tandis que le quatrième s'est centré sur les femmes connaissant une RPMP³⁸. Les enfants ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à l'âge de deux ans aux fins de l'évaluation de l'IMC et trois essais ont mené des évaluations cognitives^{26,35,38}.

Ces essais étaient de bonne qualité³². Fait important, quatre de ces cinq essais (et tous les essais s'étant penchés sur l'aspect neuroprotecteur) ont décrit une méthode adéquate de dissimulation de l'affectation^{26,35,36,38}. Tous les essais (sauf la branche « tocolytique » de Mittendorf et coll.³⁷) ont décrit un double masquage de l'évaluation des issues.

Tableau 2 Critères d'inclusion aux essais comparatifs randomisés portant sur l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale

Étude	Femmes, n	Grossesse multiple, %	Critères d'inclusion *							
			Âge gestationnel, semaines	Accouchement probable dans les 24 heures	TPT, %	RPMP	Chorioam-nionite	Pré-éclampsie	RCIU grave	HAP
Aspect neuroprotecteur										
ACTOMgSO ₄ Crowther et coll. 2003 ³⁵	1 062	17	< 30	Oui	63	9 %	14 %	15 %	9 %	14 %
PREMAG Marrett et coll. 2006 ³⁶	564	22	< 33	Oui	85	61 %	11 %	Exclu	Exclu	19 %
MAGnet Mittendorf et coll. 2002— branche « aspect neuroprotecteur » ³⁷	57	4	De 25 à 33+6	ND	100†	Lorsque associé au TPT	Exclu	Exclu	ND	ND
BEAM Rouse et coll. 2008 ³⁸	2 241	9	De 24 à 31+6	ND	10	87 %	ND	Exclu	Inclus par % ND	ND
Autre aspect principal										
MAGnet Mittendorf et coll. 2002, branche « tocolytique » ³⁷	92	15	De 25 à 33+6	ND	100	Lorsque associé au TPT	Oui‡	Exclu	ND	Oui‡
MAGPIE 2006 ⁴¹	10 141	4	< 37 (mais des analyses de sous-groupe étaient possibles pour les catégories d'âge gestationnel moins avancé)	ND	ND	ND	ND	100 %	ND	ND

DC : dose de charge; ND : non disponible

* Indications pour au moins 90 % de la population d'étude présentée.

† s'accompagnant d'une dilatation cervicale > 4 cm et, donc, non admissible à la tocolyse.

‡ 71,1 % des cas présentaient une RPMP et 50,8 %, une chorioamnionite, mais les résultats n'ont pas été présentés en fonction de la branche (« tocolytique » ou « aspect neuroprotecteur ») où se trouvaient les participantes.

Utilisation de sulfate de magnésium en obstétrique

Le sulfate de magnésium est vastement disponible et est couramment utilisé dans la pratique obstétricale canadienne pour la prophylaxie et la prise en charge de l'éclampsie^{26,27,39}. Le sulfate de magnésium n'est plus recommandé pour la tocolyse, en raison de son inefficacité³⁴.

Le présent document résume les données pertinentes et offre des recommandations pratiques liées à l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale chez les femmes qui sont sur le point de connaître un accouchement préterme.

Déclaration sommaire

1. L'«accouchement préterme imminent» est défini comme une forte probabilité d'accouchement, attribuable à l'une des conditions suivantes ou au deux (II-2) :
 - Travail actif en présence d'une dilatation cervicale ≥ 4 cm, avec ou sans RPMP.
 - Accouchement préterme planifié en raison d'indications fœtales ou maternelles.

Recommandation

1. Pour ce qui est des femmes chez qui l'accouchement préterme s'avère imminent ($\leq 31+6$ semaines), l'administration prénatale de sulfate de magnésium devrait être envisagée à des fins de neuroprotection fœtale. (I-A)

Le Tableau 3a présente les résultats des trois méta-analyses pertinentes d'essais sur la neuroprotection³²⁻³⁴ et indique que l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale atténue le risque de «décès ou d'IMC», de «décès ou d'IMC allant de modérée à grave», de «toute forme d'IMC», d'«IMC allant de modérée à grave» et de «dysfonction substantielle de la motricité globale» (incapacité de marcher sans aide) à l'âge de deux ans. La direction de l'effet était la même pour ce qui est du décès ou de la dysfonction substantielle de la motricité globale, mais n'a pas atteint un seuil significatif sur le plan statistique. Les résultats étaient concordants d'un essai et d'une méta-analyse à l'autre. L'utilisation de sulfate de magnésium n'a pas été associée à une hausse des décès pédiatriques. La branche

Tableau 3a Comparaison entre le sulfate de magnésium et le placebo : issues périnatales dans les essais de neuroprotection seulement

	RR (IC à 95 %)			Essais, n, enfants, n		
	Doyle et coll. ³⁴	Costantine et Weiner ³³	Conde-Agudelo et Romero ³²	Doyle et coll. ³⁴	Costantine et Weiner ³³	Conde-Agudelo et Romero ³²
Issues principales						
Décès ou IMC	0,85 (0,74 – 0,98)	0,86 (0,75 – 0,99)	Non présenté	4 essais, 4 446 enfants	4 essais, 4 314 enfants	Non présenté
Décès ou IMC allant de modérée à grave		0,85 (0,73 – 0,99)	Non présenté	Non présenté	3 essais, 4 250 enfants	Non présenté
Décès ou dysfonction substantielle de la motricité globale	0,84 (0,71 – 1,00)	Non présenté	Non présenté	3 essais, 4 387 enfants	Non présenté	Non présenté
Décès	0,95 (0,80 – 1,12)	0,95 (0,80 – 1,13)	0,95 (0,80 – 1,12)	4 essais, 4 446 enfants	4 essais, 4 324 enfants	4 essais, 4 446 enfants
IMC	0,71 (0,55 – 0,91)	0,71 (0,55 – 0,91)	0,71 (0,55 – 0,91)	4 essais, 4 446 enfants	4 essais, 4 314 enfants	4 essais, 4 446 enfants
IMC allant de modérée à grave	Non présenté	0,60 (0,43 – 0,84)	Non présenté	Non présenté	3 essais, 4 250 enfants	Non présenté
Dysfonction substantielle de la motricité globale	0,60 (0,43 – 0,83)	Non présenté	Non présenté	3 essais; 4 387 enfants	Non présenté	Non présenté
Tout trouble neurologique	1,03 (0,87 – 1,21)	Non présenté	Non présenté	1 essai, 1 255 enfants	Non présenté	Non présenté
Autres issues néonatales liées au SNC						
HIV	0,96 (0,86 – 1,07)	Non présenté	Non présenté	4 essais; 4 446 enfants	Non présenté	Non présenté
HIV grave (grade 3 ou 4)	0,83 (0,62 – 1,13)	Non présenté	Non présenté	2 essais; 3 699 enfants	Non présenté	Non présenté
LPV	0,93 (0,68 – 1,28)	Non présenté	Non présenté	4 essais; 4 446 enfants	Non présenté	Non présenté
Autres issues neurodéveloppementales affectant le nouveau-né / l'enfant						
Retard du développement ou déficit intellectuel	1,00 (0,91 – 1,09)	Non présenté	Non présenté	3 essais, 4 387 enfants	Non présenté	Non présenté
Invalidité neurologique majeure	1,14 (0,86 – 1,51)	Non présenté	1,09 (0,83 – 1,43)	1 essai, 1 255 enfants	Non présenté	2 essais, 2 060 enfants
Cécité	0,97 (0,14 – 6,90)	Non présenté	0,97 (0,14 – 6,90)	2 essais, 1 943 enfants	Non présenté	2 essais, 1 943 enfants
Surdité	0,51 (0,05 – 4,96)	Non présenté	0,51 (0,05 – 4,96)	2 essais, 1 943 enfants	Non présenté	2 essais, 1 943 enfants

SNC : système nerveux central; HIV : hémorragie intraventriculaire; LPV : leucomalacie périventriculaire.

«tocolytique» d'une étude³⁷ a été stoppée plus tôt que prévu en raison d'une hausse du taux de mortalité pédiatrique; bien que ces résultats concordent avec ceux d'autres études en ce qui concerne les effets du sulfate de magnésium administré à titre de tocolytique³⁴, la branche «tocolytique» de l'étude menée par Mittendorf et coll. a été marquée par d'autres problèmes en matière de qualité. Parmi ceux-ci, on trouvait l'effet confusionnel des grossesses multiples (c.-à-d. plus prévalent dans la branche «sulfate de magnésium»), le faible score de qualité (score Jahad de 2/8, tandis que les autres essais s'étant penchés sur l'aspect neuroprotecteur ont obtenu un score de 7–8/8), l'absence d'une branche placebo, le fait que le croisement ait été permis et le fait que trois des huit décès néonataux au sein de la branche «sulfate de magnésium» étaient liés à des anomalies congénitales (n = 1) ou au syndrome transfuseur-transfusé (n = 2).

Lorsque la branche «tocolytique» de l'essai *MAGnet Trial*⁴⁰ et les résultats de l'essai sur la prophylaxie de la prééclampsie (*MAGPIE*)⁴¹ ont été englobés dans les méta-analyses, on a démontré que l'administration prénatale de sulfate de magnésium atténuait le risque de décès ou d'IMC allant de modérée à grave, de toute forme d'IMC, d'IMC allant de modérée à grave et de dysfonction substantielle de la motricité globale; l'issue «décès ou IMC» n'atteignait plus un seuil significatif sur le plan statistique (Tableau 3b). Bien que de telles analyses soutiennent l'utilisation de sulfate de magnésium pour atténuer le risque d'IMC, les résultats des essais s'étant penchés sur l'aspect neuroprotecteur préconisent une modification de la pratique clinique.

Pour ce qui est de l'administration prénatale de sulfate de magnésium visant particulièrement la neuroprotection fœtale, le NST pour prévenir un cas de décès ou d'IMC est

Tableau 3b Comparaison entre le sulfate de magnésium et le placebo : issues périnatales dans tous les essais sur l'administration prénatale de sulfate de magnésium

	Doyle et coll. ³⁴		Costantine et Weiner ³³		Conde-Agudelo et Romero ³²	
	RR (IC à 95 %)	Essais, n enfants, n	RR (IC à 95 %)	Essais, n enfants, n	RR (IC à 95 %)	Essais, n enfants, n
Issues principales						
Décès ou IMC	0,94 (0,78 – 1,12)	5 essais, 6 145 enfants	0,92 (0,83 – 1,03)	5 essais, 5 225 enfants	0,92 (0,83 – 1,02)	5 essais, 5 357 enfants
Décès ou IMC allant de modérée à grave	Non présenté	Non présenté	0,85 (0,73 – 0,99)	3 essais, 250 enfants	Non présenté	Non présenté
Décès ou dysfonction substantielle de la motricité globale	0,92 (0,75 – 1,12)	4 essais, 5 980 enfants	Non présenté	Non présenté	Non présenté	Non présenté
Décès	1,01 (0,82 – 1,23)	5 essais, 6 145 enfants	0,95 (0,80 – 1,13)	4 essais, 4 324 enfants	1,01 (0,89 – 1,14)	5 essais, 5 357 enfants
IMC	0,69 (0,54 – 0,87)	5 essais, 6 145 enfants	0,71 (0,55 – 0,91)	4 essais, 4 314 enfants	0,69 (0,55 – 0,88)	5 essais, 5 357 enfants
IMC allant de modérée à grave	Non présenté	Non présenté	0,60 (0,43 – 0,84)	3 essais, 4 250 enfants	0,64 (0,44 – 0,92)	3 essais, 4 387 enfants
Dysfonction substantielle de la motricité globale	0,60 (0,43 – 0,83)	4 essais, 4 387 enfants	Non présenté	Non présenté	0,60 (0,43 – 0,83)	3 essais, 4 387 enfants
Tout trouble neurologique	1,01 (0,86 – 1,19)	2 essais, 2 848 enfants	Non présenté	Non présenté	1,02 (0,86 – 1,20)	2 essais, 2 060 enfants
Autres issues néonatales liées au SNC						
HIV	0,96 (0,86 – 1,08)	4 essais, 4 552 enfants	Non présenté	Non présenté	0,96 (0,86 – 1,08)	5 essais, 4 552 enfants
HIV grave (grade 3 ou 4)	0,83 (0,62 – 1,13)	2 essais, 3 699 enfants	Non présenté	Non présenté	0,83 (0,61 – 1,11)	4 essais, 3 864 enfants
LPV	0,93 (0,68 – 1,28)	4 essais, 4 552 enfants	Non présenté	Non présenté	0,93 (0,68 – 1,28)	5 essais, 4 552 enfants
Autres issues neurodéveloppementales affectant le nouveau-né / l'enfant						
Retard du développement ou déficit intellectuel	0,99 (0,91 – 1,09)	4 essais, 5 980 enfants	Non présenté	Non présenté	Non présenté	Non présenté
Invalidité neurologique majeure	1,07 (0,82 – 1,40)	2 essais, 2 848 enfants	Non présenté	Non présenté	1,09 (0,83 – 1,43)	2 essais, 2 060 enfants
Cécité	0,74 (0,17 – 3,30)	3 essais, 3 536 enfants	Non présenté	Non présenté	0,97 (0,14 – 6,90)	2 essais, 1 943 enfants
Surdité	0,79 (0,24 – 2,56)	3 essais, 3 536 enfants	Non présenté	Non présenté	0,51 (0,05 – 4,96)	2 essais, 1 943 enfants

SNC : système nerveux central; HIV: hémorrhagie intraventriculaire; LPV : leucomalacie périvasculaire.

de 43 (en fonction d'un taux global d'incident de 14,9% dans la branche «magnésium» des essais et de 17,2% chez les témoins traités au placebo). Le NST pour prévenir un cas d'IMC est de 63 (en fonction d'un taux global d'incident de 3,4% dans la branche «magnésium» des essais et de 5,0% chez les témoins traités au placebo). Ces valeurs se comparent favorablement avec celles qu'obtiennent d'autres interventions obstétricales établies, telles que le NST de 50 (IC à 95 %, 34–100) pour ce qui est de l'administration de sulfate de magnésium pour prévenir l'éclampsie chez les femmes présentant une pr eclampsie grave²⁶.

Bien que les trois méta-analyses démontrent des résultats significatifs en ce qui concerne la capacité de l'administration

prénatale de sulfate de magnésium de réduire le risque de décès ou d'IMC, de décès ou d'IMC allant de modérée à grave, de toute forme d'IMC, d'IMC allant de modérée à grave et de dysfonction substantielle de la motricité globale à l'âge de deux ans, il est important de souligner qu'aucun essai n'a été en mesure de démontrer par lui-même une baisse significative sur le plan statistique en ce qui concerne l'issue combinée «décès ou IMC».

Malgré ces résultats favorables, nous ne disposons toujours pas de données solides pour ce qui est de quatre aspects cliniques :

1. L'âge gestationnel en d c  duquel ce traitement devrait être offert.

2. Les doses optimales de charge et d'entretien.
3. L'administration prénatale de sulfate de magnésium n'a pas été associée à une baisse du taux de pathologie du système nerveux central associée à l'IMC, du taux de trouble cognitif (c.-à-d. hémorragie intraventriculaire ou lésion affectant la substance blanche mesurée comme étant une leucomalacie périventriculaire kystique) ni du taux d'autres issues développementales indésirables associées à l'accouchement préterme (p. ex. retard du développement, trouble neurologique, cécité ou surdité). Cependant, les intervalles de confiance utilisés dans le cadre de ces essais³⁵⁻³⁸ étaient raisonnablement larges et compatibles avec l'un ou l'autre des paramètres suivants: un effet protecteur (baisse de 38%), un effet nocif (hausse de 13%) ou aucun effet. D'autres données s'avèrent requises pour que nous puissions déterminer s'il existe une association entre le sulfate de magnésium et la baisse du taux de pathologie du SNC.
4. Nous ne disposons d'aucune donnée sur l'effet du sulfate de magnésium sur les troubles d'apprentissage, les difficultés scolaires ou d'autres troubles courants affectant les enfants d'âge scolaire, puisque aucun des essais ne s'est penché sur les issues au-delà de l'âge de deux ans; un suivi jusqu'à l'âge scolaire est planifié pour ce qui est de deux des essais^{35,36}. Un suivi neurologique a été mené jusqu'à l'âge de deux ans dans le cadre de trois essais; dans deux de ceux-ci, des tests neurocognitifs détaillés ont été menés^{35,38}. Cependant, les troubles d'apprentissage et le trouble de l'acquisition de la coordination, lesquels sont prévalents chez les enfants de poids de naissance extrêmement faible issus d'un accouchement préterme, ne peuvent être détectés de façon fiable avant l'âge scolaire.

Recommandations

2. Bien qu'il existe une certaine controverse en ce qui concerne les âges gestationnels avancés, l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale devrait être envisagée à partir de la viabilité et jusqu'à $\leq 31+6$ semaines. (II-1B)
3. Lorsque l'on entame l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale, la tocolyse devrait être abandonnée. (III-A)

Une certaine incertitude subsiste quant à l'âge gestationnel à partir duquel le sulfate de magnésium devrait être administré. Une limite inférieure en matière d'âge gestationnel pour ce qui est de la viabilité n'a pas été spécifiée dans le cadre de ces études^{35,37} de façon à permettre aux décisions cliniques de prendre en considération les préférences parentales

et les seuils définis par les établissements. Chacun des essais couverts par les méta-analyses³²⁻³⁴ comptait une limite supérieure différente en matière d'âge gestationnel pour ce qui est de l'admissibilité à l'étude (plage allant de <30 semaines³⁵ à $\leq 33+6^{37}$), ce qui complique la recommandation d'une limite supérieure à cet égard.

Il est malaisé de déterminer si l'effet neuroprotecteur du sulfate de magnésium dépend de l'âge gestationnel à la naissance. Le Tableau 4a présente les résultats d'essais s'étant penchés sur l'aspect neuroprotecteur. L'issue «décès ou IMC» a connu une baisse significative attribuable au sulfate de magnésium lorsque ce dernier était administré à <34 semaines. L'issue «IMC» a connu une baisse significative à tous les âges gestationnels. Les résultats de tous les essais apparaissent au Tableau 4b; les analyses <30 semaines et <28 semaines englobent les analyses post hoc des essais MAGPIE et BEAM, puisque la randomisation n'a pas été stratifiée en fonction de ces regroupements d'âges gestationnels. Bien qu'aucun effet du sulfate de magnésium n'ait été constaté sur l'issue «décès ou IMC», le taux d'IMC a connu une baisse considérable à tous les âges gestationnels.

Deux facteurs clés sont à prendre en considération au moment de déterminer un seuil gestationnel: (1) la possibilité de voir l'âge gestationnel entraîner une modification de l'effet (c.-à-d. la possibilité que le sulfate de magnésium exerce un effet différent à différents âges gestationnels) et (2) la prévalence de base de l'IMC à différents âges gestationnels (puisque le NST sera moindre en présence d'une prévalence de base accrue de la maladie). Le Tableau 4a (essais s'étant penchés sur l'aspect neuroprotecteur) et le Tableau 4b (tous les essais pertinents) indiquent tous deux que l'estimation ponctuelle pour ce qui est de l'effet du sulfate de magnésium sur la baisse du risque d'IMC semble être plus faible à <28 semaines. Puisque la prévalence de l'IMC est également accrue à <28 semaines, le NST pour prévenir un cas d'IMC est à son plus faible à <28 semaines. L'administration de sulfate de magnésium à des âges gestationnels moins avancés semble donner lieu à une baisse du NST, une tendance plus évidente se dégageant lorsque l'on considère les essais dans leur ensemble, par opposition au fait de ne s'attarder qu'aux seuls essais s'étant penchés sur l'aspect neuroprotecteur. Quoi qu'il en soit, le NST pour prévenir un cas d'IMC est faible à tous les âges gestationnels <34 semaines.

Une analyse post hoc plus utile consisterait à examiner la baisse du risque d'IMC par strate d'âge gestationnel (32-33 semaines, 30-31 semaines, 28-29 semaines et <28 semaines) pour identifier l'âge gestationnel auquel les enfants pourraient être les plus susceptibles de tirer avantage du traitement. Dans le cadre de l'essai BEAM³⁸, les analyses

Tableau 4a Analyses de sous-groupe par âge gestationnel au moment de la randomisation : essais ayant porté sur l'aspect neuroprotecteur seulement³⁵⁻³⁸

Semaines	RR (IC à 95 %)		NST pour prévenir le tort		Essais, n, enfants, n
	Décès ou IMC	IMC	Décès ou IMC	IMC	
<34	0,85 (0,74 – 0,98)	0,71 (0,55 – 0,91)	43	53	5 essais, 6 145 enfants
<32	0,86 (0,74 – 1,00)	0,68 (0,52 – 0,91)	43	50	3 essais, 3 981 enfants
<30*	0,87 (0,74 – 1,03)	0,69 (0,48 – 0,99)	36	53†	3 essais, 2 475 enfants
<28*	0,95 (0,74 – 1,22)	0,45 (0,23 – 0,87)	91	30	1 essai, 938 enfants

* Inclut le sous-groupe < 28 semaines de Rouse et coll.³⁸, lequel comptait les femmes à titre de dénominateur.

† L'inclusion du seul essai Crowther et coll.³⁵ et l'exclusion des données BEAM (Rouse et coll.³⁸) donne un NST de 24.

Tableau 4b Analyses de sous-groupe par âge gestationnel au moment de la randomisation : tous les essais^{26,35-38,41}

Semaines	RR (IC à 95 %)		NST pour prévenir le tort		Essais, n, enfants, n
	Décès ou IMC	IMC	Décès ou IMC	IMC	
<34	0,94 (0,78 – 1,12)	0,68 (0,54 – 0,87)	105	63	5 essais, 6 145 enfants
<32	0,95 (0,76 – 1,18)	0,69 (0,52 – 0,91)	71	56	3 essais, 3 981 enfants
<30*	0,97 (0,78 – 1,21)	0,70 (0,49 – 0,99)	71	56†	3 essais, 2 475 enfants
<28*	0,95 (0,74 – 1,22)	0,45 (0,23 – 0,87)	91	30	1 essai, 938 enfants

* Inclut le sous-groupe <28 semaines de Rouse et coll.³⁸, lequel comptait les femmes à titre de dénominateur.

Cela inclut également les données du sous-groupe <30 semaines fournies par l'essai MAGPIE.

† Dans le cadre de l'analyse Cochrane³⁴, le sous-groupe <30 semaines n'englobait pas les données de l'essai BEAM pour <28 semaines³⁸ et le NST était de 50.

ont été stratifiées par âge gestationnel (<28, par comp. avec 28–31 semaines). Bien que la baisse du risque d'IMC ait semblé être confinée au sous-groupe <28 semaines, le test visant l'interaction par âge gestationnel ne s'est en fait pas avéré significatif. Cela devrait être interprété comme ne révélant aucune différence en matière d'effet du sulfate de magnésium sur le taux d'IMC par âge gestationnel jusqu'à 31+6 semaines. Dans le cadre de l'essai MAGPIE⁴¹, qui ne s'était pas penché sur l'aspect neuroprotecteur et qui a sous-signalé l'IMC, le risque d'IMC était semblable à <30 semaines (RR, 1,04; IC à 95 %, 0,06 – 16,06) et à 30–33 semaines (RR, 0,95; IC à 95 %, 0,71 – 1,27).

En résumé, bien que le risque d'IMC atteigne son apogée aux âges gestationnels moins avancés, il n'en demeure pas moins que le nombre de ces enfants très prématurés est faible. L'administration de sulfate de magnésium à des âges gestationnels plus près de 34 semaines compte le potentiel d'entraîner une hausse substantielle de la surutilisation de sulfate de magnésium chez les femmes présentant une menace d'accouchement préterme qui n'accouchent pas au cours des 24 à 48 heures suivantes. Ainsi, nous en sommes venus à un consensus pour recommander un seuil supérieur d'âge gestationnel de <32 semaines (c.-à-d. ≤ 31+6 semaines) afin d'atteindre un équilibre entre l'utilisation appropriée du sulfate de magnésium aux âges gestationnels moins avancés et la surutilisation

potentielle du sulfate de magnésium aux âges gestationnels plus avancés, soit lorsque la morbidité neurologique est moindre. Les établissements pourraient en venir à choisir des seuils différents (<34 semaines) en fonction d'autres considérations, y compris la précision de la détermination de l'âge gestationnel et l'affectation des ressources.

Le Tableau 2 présente les caractéristiques de base des femmes qui ont participé aux essais comparatifs randomisés pertinents. Dans le cadre de trois des quatre essais s'étant penchés sur l'aspect neuroprotecteur, la plupart des femmes présentaient un travail préterme et un accouchement anticipé dans les 24 heures. Cela n'équivaut pas à la menace de travail préterme pour laquelle la tocolyse constitue une option dans l'espoir / l'attente de pouvoir stopper le travail; cet état de fait doit être souligné afin de prévenir la surutilisation potentielle du sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection chez les patientes qui ne sont pas réellement en travail. Les autres indications majeures liées à l'accouchement très prématuré (HAP ou RCIU) n'étaient présentes que chez une minorité des femmes ayant participé aux essais pertinents. Bien que de nombreuses femmes aient également connu une RPMP, seul l'essai BEAM³⁸ a sollicité la participation de femmes présentant une RPMP sans travail préterme connexe. Dans le cadre de la présente directive clinique, ces femmes ne sont pas considérées comme étant admissibles à un traitement au sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection. Premièrement,

dans le cadre de l'essai BEAM, un deuxième traitement au sulfate de magnésium a été administré chez 59,1% des femmes. Deuxièmement, les femmes connaissant une RPMP qui ne sont pas en travail ne se trouvent pas nécessairement en salle d'accouchement et ne bénéficient pas nécessairement de soins infirmiers personnalisés; l'administration de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection chez ces femmes pourrait alors entraîner des conséquences significatives au niveau des ressources hospitalières.

Tous les essais ont exclu les femmes qui présentaient les contre-indications habituelles au sulfate de magnésium (c.-à-d. l'hypersensibilité au médicament, le coma hépatique, la myasthénie grave) et celles dont le fœtus n'était pas susceptible de tirer avantage d'une neuroprotection potentielle (c.-à-d. les fœtus présentant de graves malformations ou des anomalies chromosomiques). L'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale devrait être utilisée avec prudence chez les femmes qui présentent une insuffisance rénale; de plus, les taux sériques de magnésium devraient faire l'objet d'une surveillance.

L'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale devrait être mise en œuvre sans égard au nombre de fœtus de la grossesse, puisque des femmes connaissant une grossesse multiple ont participé à tous les essais.

Les critères d'inclusion et d'exclusion issus des essais publiés sont résumés au Tableau 5.

Recommandations

4. L'administration de sulfate de magnésium devrait être abandonnée lorsque l'accouchement n'est plus imminent ou lorsque le traitement a atteint une durée maximale de 24 heures. (II-2B)
5. Pour ce qui est des femmes dont l'accouchement préterme est imminent, l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale devrait prendre la forme d'une dose de charge de 4 g par IV, sur une période de 30 minutes, suivie d'une perfusion d'entretien de 1g/h jusqu'à l'accouchement. (II-2B)
6. Pour ce qui est de l'accouchement préterme planifié en raison d'indications fœtales ou maternelles, l'administration de sulfate de magnésium devrait débuter, idéalement dans les quatre heures précédant l'accouchement, sous la forme d'une dose de charge de 4g par IV, sur une période de 30 minutes, suivie d'une perfusion d'entretien de 1g/h jusqu'à l'accouchement. (II-2B)

Tableau 5 Critères d'inclusion et d'exclusion pour ce qui est de l'administration prénatale de sulfate de magnésium dans le cadre des essais comparatifs randomisés

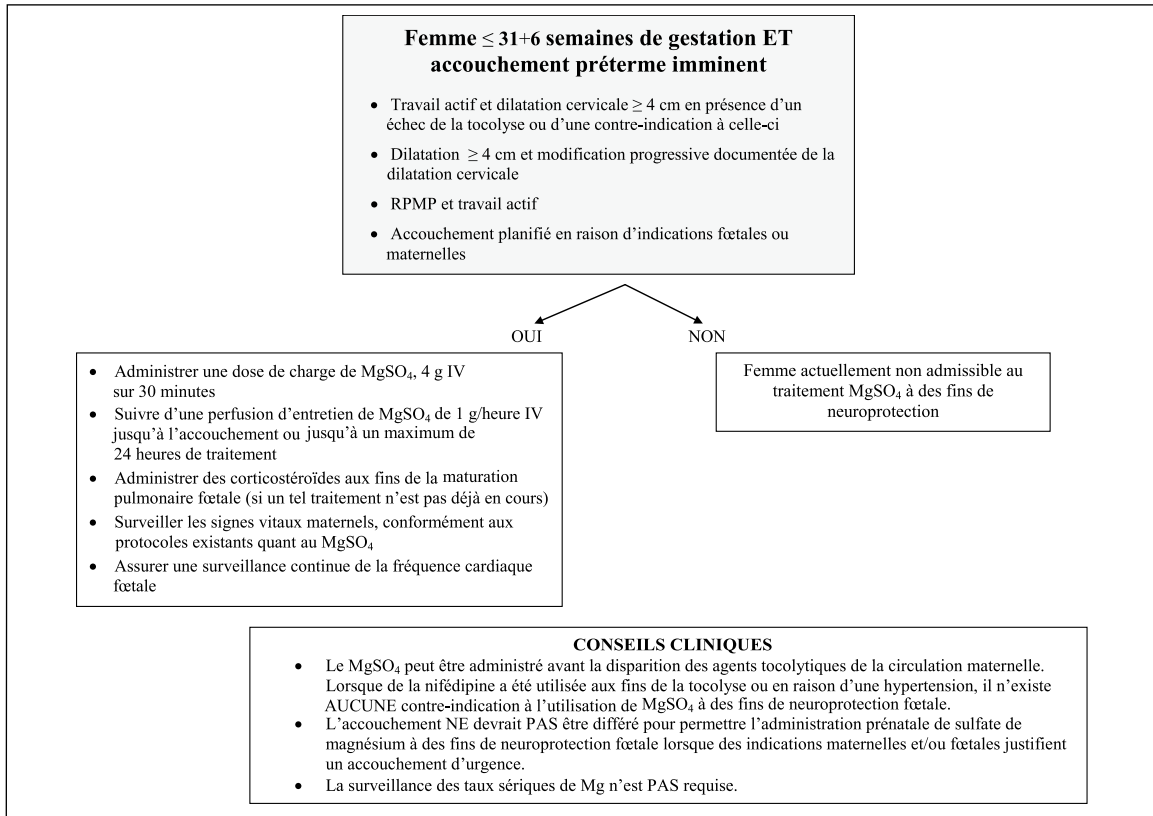
Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Grossesses monofœtales et multiples	Sulfate de magnésium déjà administré en raison d'une prééclampsie / éclampsie
Nullipares et pares	< 12 heures depuis l'abandon d'une perfusion précédente de sulfate de magnésium
Accouchement vaginal ou par césarienne anticipé	Sulfate de magnésium contre-indiqué
Toute raison donnant lieu à un accouchement préterme anticipé	Fœtus peu susceptible d'en tirer avantage

Conformément à ce qui apparaît au Tableau 6, quatre essais ont administré du sulfate de magnésium sous forme d'une dose de charge de 4 g par IV sur une période de 20 à 30 min^{35-37,41}, la dose d'entretien ayant varié d'aucune^{36,37} à 1 g/h^{35,41} ou 2 g/h³⁸ pendant 12 h³⁸ ou 24 h^{35,41}. La dose médiane reçue atteignait pas moins de 31,5 g (EIQ de 29,0 à 44,6); toutefois, cette dose s'inscrivait dans le cadre de l'essai ayant principalement sollicité la participation de femmes qui avaient connu une RPMP sans travail et 59,1% de ces femmes ont été traitées à nouveau lorsque l'accouchement a une fois de plus été considéré comme étant imminent³⁸. La dose médiane était bien moindre, à 6,5 g (EIQ de 4,5 à 14,0 g)³⁵, lorsque la participation des femmes avait été sollicitée en raison d'un travail préterme, ce qui reflète un très court délai médian entre la sollicitation de la participation et l'accouchement.

Les différents schémas posologiques de l'administration de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection n'ont fait l'objet d'aucune comparaison directe. Une dose de charge de 4 g par IV s'accompagnant d'une perfusion d'entretien de 1 g/h a été recommandée de façon (1) à ressembler à la pratique clinique et aux protocoles hospitaliers actuels pour ce qui est de l'administration de sulfate de magnésium aux fins de la prophylaxie et de la prise en charge de l'éclampsie, et (2) à minimiser les préoccupations au sujet de l'innocuité maternelle, particulièrement en raison du fait que les schémas posologiques accrus n'ont pas été associés à une meilleure neuroprotection. Les essais qui ont procédé à une perfusion d'entretien ont poursuivi le traitement pendant un maximum de 24 heures avant l'accouchement.

Pour ce qui est des femmes chez lesquelles un accouchement préterme est planifié en raison d'indications fœtales ou maternelles, il est recommandé que l'administration de sulfate de magnésium débute quatre heures avant l'accouchement ou dans un délai s'y rapprochant le plus possible, puisqu'il s'agissait du délai moyen entre la

Administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale en présence d'un accouchement préterme imminent ($\leq 31+6$ semaines)



L'« accouchement préterme imminent » est défini comme une forte probabilité d'accouchement en raison d'une ou des deux conditions suivantes : travail actif en présence d'une dilatation cervicale ≥ 4 cm, avec ou sans RPMP; accouchement préterme planifié en raison d'indications fœtales ou maternelles.

randomisation et la naissance dans le cadre de l'analyse de sous-groupe³⁵. Aucun essai n'a affecté au hasard les femmes chez lesquelles un accouchement préterme était planifié à différentes durées de traitement au sulfate de magnésium.

Le risque d'erreurs quant à la médication peut être atténué lorsque le sulfate de magnésium est préparé dans la pharmacie centrale, plutôt dans la salle de travail et d'accouchement.

L'administration de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale devrait être abandonnée à l'accouchement.

Le seul essai (Rouse et coll.³⁸) dans le cadre duquel un autre traitement a été mené a principalement sollicité la participation de femmes qui avaient connu une RPMP sans travail et 59,1% de ces femmes ont été traitées à nouveau lorsque l'accouchement a une fois de plus été considéré comme étant imminent³⁸.

La période de perfusion de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection la plus courte a été de 20 minutes avant l'accouchement.

Recommandations

7. Nous ne disposons pas de données suffisantes pour affirmer qu'un deuxième traitement prénatal de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale devrait être administré. (III-L)
8. L'accouchement ne devrait pas être différé pour permettre l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale lorsque des indications maternelles et/ou fœtales justifient un accouchement d'urgence. (III-E)
9. Lorsque du sulfate de magnésium est administré à des fins de neuroprotection fœtale, les fournisseurs de soins de maternité devraient faire appel aux protocoles existants pour la surveillance des femmes qui reçoivent du sulfate de magnésium en raison d'une prééclampsie/éclampsie. (III-A)

Les protocoles existants élaborés pour la prophylaxie et la prise en charge de l'éclampsie peuvent être utilisés pour les

Tableau 6 Posologie du sulfate de magnésium dans le cadre des essais comparatifs randomisés portant sur l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale

Étude	Femmes, n	Intervention : MgSO ₄		Dose d'entretien	Dose médiane (EIQ) reçue (g)
		Dose de charge	Femmes ayant reçu la DC, %		
Aspect neuroprotecteur					
ACTOMgSO ₄ Crowther et coll. 2003 ³⁵	1 062	4 g IV sur 20 min	90 %	1 g/h IV pendant 24 h ou jusqu'à l'accouchement, le premier des deux prévalant	6,5 (4,5, 14)
PREMAG Marrett et coll. 2006 ³⁶	564	4 g IV sur 30 min	99 %	Aucune administrée	4 g IV sur 30 min
MAGnet Mittendorf et coll. 2002— branche « aspect neuroprotecteur » ³⁷	57	4 g IV bolus	Non présenté	Branche « neuroprotection » : aucune (branche « tocolyse » : 2–3 g/h)	Non présentée
BEAM Rouse et coll. 2008 ³⁸	2 241	6 g IV sur 20–30 min*	> 90 %†	2 g/h IV pendant un maximum de 12 h ou jusqu'à l'accouchement‡	31,5 (29,0, 44,6)
Autre aspect principal					
MAGnet Mittendorf et coll. 2002, branche « tocolytique » ³⁷	92	4 g IV « bolus »	Inconnu	2–3 g/h	Non présentée
MAGPIE 2006 ⁴¹	10 141	4 g IV sur de 10 à 15 min	96 %	1 g/h IV (ou 5 g/4 h IM) pendant 24 heures	18 (9, 29)‡

DC : dose de charge; ND : non disponible.

* 71,5 % des femmes étaient admissibles à un deuxième traitement. 59,1 % des femmes ont été traitées à nouveau et se voyaient administrer du sulfate de magnésium au moment de l'accouchement.

† En fonction du fait que 91 % des femmes se sont vu administrer du sulfate de magnésium pendant au moins trois heures.

‡ Estimation, puisque les données publiées demeurent incertaines quant à la valeur³³.

femmes qui reçoivent du sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale. Une surveillance étroite de la diurèse maternelle ne devrait pas être requise au même degré (c.-à-d. nul besoin d'une sonde de Foley) lorsque le sulfate de magnésium est administré à des fins de neuroprotection. Le sulfate de magnésium donne lieu à une vasodilatation périphérique lorsqu'il fait l'objet d'une perfusion intraveineuse. Dans le cadre des essais s'étant penchés sur l'aspect neuroprotecteur, les effets liés à la dose étaient courants, plus particulièrement les bouffées vasomotrices, les problèmes au point d'injection, la sudation et la nausée et le vomissement (Tableau 7). Les effets indésirables maternels graves étaient peu courants, seules la tachycardie et l'hypotension maternelles ayant atteint un seuil de signification sur le plan statistique. Peu de femmes ont abandonné le traitement au sulfate de magnésium en raison d'effets indésirables. Aucun cas de décès maternel ou d'arrêt cardiorespiratoire n'a été signalé dans la branche « sulfate de magnésium » de ces essais.

La surveillance des taux sériques maternels de magnésium n'est pas requise lorsque le sulfate de magnésium est administré aux seules fins de la neuroprotection fœtale.

Les effets indésirables maternels sont liés à la dose, l'arrêt respiratoire ou cardiaque étant associé à des niveaux dépassant 5 mmol/l. Des niveaux d'une telle ampleur ne sont pas anticipés lorsque les contre-indications au magnésium sont respectées, mais sont plus fréquents lorsque le sulfate de magnésium est préparé dans la salle d'accouchement, plutôt que dans la pharmacie centrale.

En raison de leur état sous-jacent, les femmes chez lesquelles un accouchement préterme est imminent nécessitent la mise en place d'un monitoring continu de la fréquence cardiaque fœtale, conformément à la directive clinique de la SOGC sur la surveillance du bien-être fœtal⁴².

Recommandations

10. L'indication du recours au monitoring de la fréquence cardiaque fœtale chez les femmes bénéficiant d'une administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection devrait respecter les recommandations en matière de surveillance fœtale formulées dans la directive clinique et de consensus « Surveillance du bien-être fœtal : Antepartum et intrapartum » publiée par la SOGC en 2007. (III-A)

Tableau 7 Issues maternelles dans le cadre des essais ayant porté sur l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale au sein des essais s'étant penchés sur l'aspect neuroprotecteur (adapté de Conde-Agudelo et Romero³²)

	MgSO ₄ n (%)	Placebo n (%)	RR (IC à 95 %)	Essais, n
Effets indésirables maternels cliniques et auto-évalués				
Tout effet indésirable	1 356/1 917 (70,7)	343/1 950 (17,6)	5,05 (2,06 – 12,39)	3
Effets indésirables mineurs				
Bouffées vasomotrices	1 119/1 917 (58,4)	162/1 950 (8,3)	7,56 (3,39 – 16,88)	3
Problèmes au point d'injection	614/1 631 (37,6)	68/1 672 (4,1)	9,12 (7,19 – 11,57)	2
Sudation	411/1 631 (25,2)	57/1 672 (3,4)	6,37 (1,96 – 20,68)	2
Nausée ou vomissement	312/1 917 (16,3)	76/1 950 (3,9)	4,60 (1,54 – 13,75)	3
Effets indésirables graves				
Hypotension	80/821 (9,7)	52/805 (6,5)	1,51 (1,09 – 2,09)	2
Tachycardie	56/535 (10,5)	36/527 (6,8)	1,53 (1,03 – 2,29)	1
Dépression respiratoire	41/1 631 (2,5)	31/1 672 (1,9)	1,31 (0,83 – 2,07)	2
Œdème pulmonaire	8/1 096 (0,7)	3/1 145 (0,3)	2,79 (0,74 – 10,47)	1
Perfusion stoppée en raison d'effets indésirables	123/1 631 (7,5)	44/1 672 (2,6)	2,81 (2,01 – 3,93)	2
Effets indésirables maternels graves				
Décès	0/1 917	1/1 950	0,32 (0,01 – 7,92)	3
Arrêt cardiaque ou respiratoire	0/1 917	0/1 950	—*	3

* Non estimable.

11. Puisque le sulfate de magnésium peut potentiellement modifier l'évaluation neurologique du nouveau-né (en causant une hypotonie ou une apnée), les professionnels de la santé qui offrent des soins à ce dernier devraient porter une attention accrue à cet effet. (III-C)

Les essais comparatifs randomisés pertinents³⁴ ne soulèvent aucune préoccupation au sujet d'effets indésirables néonataux à court terme attribuables à l'exposition prénatale; le nouveau-né ne nécessite pas d'évaluation ni de soins supplémentaires. Les nouveau-nés présentant une hypermagnésémie peuvent connaître les symptômes suivants: apnée ou hypoventilation, faiblesse, hypotonie, réflexes tendineux absents ou réduits et stupeur ou coma. Ce complexe de symptômes a été décrit chez les nouveau-nés de mères ayant reçu de larges doses de sulfate de magnésium par IV en raison d'une éclampsie, les taux sériques néonataux ayant été > 4,5 mEq/l⁴³. Cependant, l'administration prénatale de sulfate de magnésium particulièrement à des fins de neuroprotection fœtale n'a pas affecté l'incidence de l'indice d'Apgar < 7 à 5 minutes (RR, 1,03; IC à 95 %, 0,90 – 1,18; 3 essais, 4 387 nouveau-nés), de l'hypotonie néonatale (RR, 1,02; IC à 95 %, 0,77 – 1,36; 1 essai, 2 444 nouveau-nés) ou de la nécessité d'une ventilation assistée continue (RR, 0,94; IC à 95 %, 0,89 – 1,00; 3 essais; 4 387 femmes). Aucun des principaux essais publiés ne s'est prononcé sur la nécessité

d'une réanimation active à la naissance³⁴; toutefois, une sous-analyse de l'essai BEAM n'a constaté aucune corrélation entre les taux de magnésium dans le sang de cordon ombilical et la nécessité d'une ventilation par sac respiratoire, d'une intubation ou de compressions thoraciques⁴⁴. Il est malaisé de déterminer si l'exposition au sulfate de magnésium affecte la nécessité d'avoir recours à une ventilation au sein des unités néonatales de soins intensifs qui utilisent des protocoles visant à minimiser la ventilation.

Les essais comparatifs randomisés pertinents³⁵⁻³⁸ n'ont démontré aucune autre différence en matière de morbidité néonatale, y compris les crises, le syndrome de détresse respiratoire, la dysplasie bronchopulmonaire ou l'entérocolite nécrosante.

Peu de nouveau-nés ayant subi une exposition *in utero* au sulfate de magnésium qui n'était pas liée à l'accouchement ont été inclus dans les essais pertinents. Il n'existe aucune raison manifeste de procéder à quelque évaluation supplémentaire que ce soit chez ces nouveau-nés.

Il devrait y avoir un registre continu des enfants exposés à une administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection. Cela permettrait l'évaluation de ce qui suit:

1. Effets sur la réanimation en salle d'accouchement, particulièrement au sein des unités dotés de protocoles visant à éviter la ventilation.

2. Baisse anticipée des taux d'IMC.
3. Effet sur la prévalence accrue des morbidités d'âge scolaire chez les enfants issus d'un accouchement préterme.

CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES EN CE QUI CONCERNE L'ADMINISTRATION DE SULFATE DE MAGNÉSIUM À DES FINS DE NEUROPROTECTION FŒTALE

Transport

Lorsque l'on envisage un transport maternel, la décision quant à l'administration de sulfate de magnésium devrait s'effectuer en consultation avec le centre de destination, au cas par cas.

Interactions médicamenteuses

Des corticostéroïdes devraient être administrés pendant la période prénatale aux fins de la maturation pulmonaire fœtale.

Lorsqu'une tocolyse a été mise en œuvre pour tenter de suspendre le travail préterme, du sulfate de magnésium peut être utilisé à la suite de l'arrêt de la tocolyse, puisque l'accouchement est considéré imminent. Lorsque de la nifédipine a été utilisée aux fins de la tocolyse ou en raison d'une hypertension, aucune contre-indication ne prévient l'administration de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale. Bien que des exposés de cas aient décrit un blocage neuromusculaire en présence d'une utilisation concomitante de sulfate de magnésium et de nifédipine ou d'un autre inhibiteur calcique, une étude comparative et une synthèse de la littérature n'ont pas permis de démontrer une hausse du risque⁴².

Issues obstétricales indésirables potentielles

Dans le cadre de la méta-analyse Conde-Agudelo et Romero³², l'administration de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection n'a pas été associée à une différence en matière de césarienne (822 [42,9%] dans la branche «magnésium», par comp. avec 834 [42,8%] dans la branche «placebo»; RR, 1,0; IC à 95%, 0,9 – 1,1; 3 essais, 3 867 femmes) ni en matière d'hémorragie postpartum grave (28 [3,4%] dans la branche «magnésium», par comp. avec 26 [3,2%] dans la branche «placebo»; RR, 1,1; IC à 95%, 0,6 – 1,8; 2 essais, 1 626 femmes). Aucun des essais ne s'est prononcé quant à la durée du travail ou à l'accélération du travail.

DIRECTIVE CLINIQUE ET OPINION DE COMITÉ

Une directive clinique nationale australienne⁴⁵ a été publiée en mars 2010 par le *Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel*. Ils ont

recommandé l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale (excellents résultats) en fonction de la même posologie que celle que nous recommandons au sein de la présente directive clinique. Cependant, l'administration de sulfate de magnésium n'a été recommandée qu'à < 30 semaines de gestation (bons résultats), en fonction de deux considérations. Premièrement, aucun sous-groupe d'âges gestationnels particulier (parmi les catégories considérées: < 34, < 33, < 32 et < 30 semaines) n'a été considéré comme bénéficiant d'un avantage manifeste; cependant, le sous-groupe «< 28 semaines» de Rouse et coll.³⁸ n'a pas été inclus, puisque le comité était d'avis que la prédominance de la RPMP au sein de cette population d'étude limitait la généralisabilité de ses résultats à la population cible des femmes chez lesquelles le travail préterme est imminent (situation que le comité définit comme un travail préterme planifié ou assurément prévu dans les 24 heures). Deuxièmement, face à l'incertitude, le comité était d'avis qu'il était prudent de limiter les effets de leur directive clinique sur l'affectation des ressources.

Également en mars 2010, le *American College of Obstetricians and Gynecologists* a publié une opinion de comité sur l'administration prénatale de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale. Cette opinion de comité affirmait que «les données disponibles semblent indiquer que le sulfate de magnésium administré avant un accouchement préterme hâtif anticipé atténue le risque d'infirmité motrice cérébrale chez les nouveau-nés survivants». Bien qu'aucune opinion officielle n'ait été avancée quant à un âge gestationnel seuil, il a été recommandé que les médecins élaborent des lignes directrices particulières quant aux critères d'inclusion, à la posologie, à la tocolyse concomitante et à la surveillance, conformément aux résultats d'un des essais de grande envergure⁴⁶.

RÉFÉRENCES

1. Agence de la santé publique du Canada. *Rapport sur la santé périnatale au Canada*, Ottawa: Ministère des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, 2008.
2. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. «Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants», *N Engl J Med*, vol. 355, 2006, p. 685–94.
3. Anderson P, Doyle LW. «Neurobehavioral outcomes of school-age children born extremely low birth weight or very preterm in the 1990s», *JAMA*, vol. 289, 2003, p. 3264–72.
4. Kuban KC, Leviton A. «Cerebral palsy», *N Engl J Med*, vol. 330, 1994, p. 188–95.
5. Center for Disease Control and Prevention. *What is cerebral palsy?* Disponible à: <http://www.cdc.gov/ncbddd/dd/ddcp.htm>. Consulté le 3 mars 2011.
6. Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. «Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study», *Pediatrics*, vol. 118, n° 6, 2006, p. e1621-e1626.

7. Petrini JR, Dias T, McCormick MC, Massolo ML, Green NS, Escobar GJ. «Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants», *J Pediatr*, vol. 154, 2009, p. 169–76.
8. Moster D, Lie RT, Markestad T. «Long-term medical and social consequences of preterm birth», *N Engl J Med*, vol. 359, 2008, p. 262–73.
9. Stanley FJ. «Survival and cerebral palsy in low birthweight infants: implications for perinatal care», *Paediatr Perinat Epidemiol*, vol. 6, 1992, p. 298–310.
10. Drummond PM, Colver AF. «Analysis by gestational age of cerebral palsy in singleton births in north-east England 1970–94», *Paediatr Perinat Epidemiol*, vol. 16, 2002, p. 172–80.
11. Pharoah PO, Cooke T, Johnson MA, King R, Mutch L. «Epidemiology of cerebral palsy in England and Scotland, 1984–9», *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 79, n° 1, 1998, p. F21–F25.
12. Winter S, Autry A, Boyle C, Yeargin-Allsopp M. «Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study», *Pediatrics*, vol. 110, n° 6, 2002, p. 1220–5.
13. Petterson B, Nelson KB, Watson L, Stanley F. «Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s», *BMJ*, vol. 307, n° 6914, 1993, p. 1239–43.
14. Hack M, Costello DW. «Trends in the rates of cerebral palsy associated with neonatal intensive care of preterm children», *Clin Obstet Gynecol*, vol. 51, 2008, p. 763–74.
15. Robertson CM, Watt MJ, Yasui Y. «Changes in the prevalence of cerebral palsy for children born very prematurely within a population-based program over 30 years», *JAMA*, vol. 297, n° 24, 2007, p. 2733–40.
16. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. «Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991–94», *Acta Paediatr*, vol. 90, 2001, p. 271–7.
17. Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment—United States, 2003», *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 53, 2004, p. 57–9.
18. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Brown ER, Krishnamoorthy KS, Allred EN. «Maternal toxemia and neonatal germinal matrix hemorrhage in intubated infants less than 1751 g», *Obstet Gynecol*, vol. 72, 1988, p. 571–6.
19. Van de B ou [Van de Bor M, JM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Keirse MJ, Ruys JH. «Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants», *J Perinat Med*, vol. 15, 1987, p. 333–9.
20. Nelson KB, Grether JK. «Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants?», *Pediatrics*, vol. 95, 1995, p. 263–9.
21. Grether JK, Cummins SK, Nelson KB. «The California Cerebral Palsy Project», *Paediatr Perinat Epidemiol*, vol. 6, 1992, p. 339–51.
22. Kuban KC, 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*, vol. 7, 1992, p. 70–6.
23. 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*, vol. 183, 2000, p. 717–25.
24. O'Shea TM, Klinepeter KL, Dillard RG. «Prenatal events and the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants», *Am J Epidemiol*, vol. 147, 1998, p. 362–9.
25. Schendel DE, Berg CJ, Yeargin-Allsopp M, Boyle CA, Decouffe P. «Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk for cerebral palsy or mental retardation among very low-birth-weight children aged 3 to 5 years», *JAMA*, vol. 276, 1996, p. 1805–10.
26. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J et coll. «Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial», *Lancet*, vol. 359, n° 9321, 2002, p. 1877–90.
27. Duley L, Carroli G, Belizan J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel, E et coll. «Which anticonvulsant for women with eclampsia—evidence from the Collaborative Eclampsia Trial», *Lancet*, vol. 345, n° 8963, 1995, p. 1455–63.
28. Gathwala G. «Neuronal protection with magnesium», *Indian J Pediatr*, vol. 68, 2001, p. 417–9.
29. Nelson KB, Grether JK. «Causes of cerebral palsy», *Curr Opin Pediatr*, vol. 11, 1999, p. 487–91.
30. Burd I, Breen K, Friedman A, Chai J, Elowitz MA. «Magnesium sulfate reduces inflammation-associated brain injury in fetal mice», *Am J Obstet Gynecol*, vol. 202, 2010, p. 292–9.
31. McDonald JW, Silverstein FS, Johnston MV. «Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats», *Neurosci Lett*, vol. 109, n° 1–2, 1990, p. 234–8.
32. 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*, vol. 200, 2009, p. 595–609.
33. Costantine MM, Weiner SJ. «Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis», *Obstet Gynecol*, vol. 114, n° 2 (1^{re} partie), 2009, p. 354–64.
34. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. «Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus», *Cochrane Database Syst Rev*, n° 1, 2009, CD004661.
35. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. «Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial», *JAMA*, vol. 290, n° 20, 2003, p. 2669–76.
36. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF et coll. «Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*», *BJOG*, vol. 114, 2007, p. 310–8.
37. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE et coll. «Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants», *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, 2002, p. 1111–8.
38. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM et coll. «A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy», *N Engl J Med*, vol. 359, n° 9, 2008, p. 895–905.
39. Magee LA, Helewa M, Rey E, Cote AM, Douglas J, Gibson P et coll. «Diagnostic, évaluation et prise en charge des troubles hypertensifs de la grossesse. Directive clinique de la SOGC n° 206, mars 2008», *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 30, suppl. 1, 2008, p. S1–S48.
40. Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee KS, Siegler M. «Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased total paediatric mortality?», *Lancet*, vol. 350, n° 9090, 1997, p. 1517–8.
41. «The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months», *BJOG*, vol. 114, 2007, p. 289–99.
42. Liston R, Sawchuck D, Young D; comité sur le consensus en matière de surveillance du bien-être fœtal de la SOGC. «Directive clinique de consensus: Surveillance du bien-être fœtal: Antepartum et intrapartum. Directive clinique de la SOGC n° 197, septembre 2007», *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 29, suppl. 4, 2007, p. S1–S58.
43. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 4^e éd., Philadelphie: W.B. Saunders; 2001.

44. Johnson L; for the Eunice Kennedy Shriver, National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network, Bethesda MD. *Correlation of cord blood magnesium level with neonatal resuscitation requirements in preterm infants*. Présenté dans le cadre de la réunion des *Pediatric Academic Societies*, mai 2010; Vancouver (C.-B.).
45. The Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. *Antenatal magnesium sulphate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant and child: national clinical practice guidelines*, The Australian Research Centre for Health of Women and Babies, The University of Adelaide, 2010.
46. Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B et coll. « Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia », *Am J Obstet Gynecol*, vol. 193, 2005, p. 153–63.
47. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. « Canadian Task Force on Preventive Health Care. New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », *CMAJ*, vol. 169, 2003, p. 207–8.