

Utilisation du sulfate de magnésium dans la prise en charge de l'asphyxie périnatale sévère dans quatre hôpitaux du Bénin
Use of magnesium sulphate in the management of severe perinatal asphyxia in four hospitals in Benin

d'Almeida M¹, Tohodjèdé Y¹, Tchiakpè N², Kpanidja G³, Bello D⁴, Bagnan L¹, Ayivi B¹

- 1- Service de Pédiatrie, CNHU de Cotonou, Bénin
- 2- CHU de la Mère et de l'Enfant Lagune de Cotonou, Bénin
- 3- Service de Pédiatrie, Hôpital de Zone de Kandi, Bénin
- 4- Service de Pédiatrie, CHU Départemental-OP de Porto-Novo, Bénin

Auteur correspondant : d'Almeida Marcelline, 01 BP : 188 Email: dalmeidine@yahoo.fr

RESUME

Introduction : l'asphyxie périnatale est la 3^{ème} cause de mortalité néonatale dans les pays en développement. Son pronostic sévère et l'absence du traitement par l'hypothermie contrôlée ont amené les auteurs à étudier la faisabilité et l'efficacité du protocole de sulfate de Magnésium (MgSO₄) dans la prise en charge de l'asphyxie périnatale sévère au Bénin.

Patients et méthodes : il s'agissait d'une étude transversale descriptive et analytique conduite sur la période du 1^{er} avril au 31 juillet 2017. Ont été inclus tous les nouveau-nés à terme présentant une asphyxie périnatale au grade 2 ou 3 de Sarnat dans quatre unités de néonatalogie au Bénin. Tous les nouveau-nés ont reçu du MgSO₄. Les variables étudiées étaient l'âge à l'admission, le respect du protocole de MgSO₄ (première dose administrée avant la 6^{ème} heure de vie, à la posologie de 250mg/kg en une prise quotidienne en intraveineuse lente sur une heure, sur une durée de trois jours), l'efficacité sur l'état neurologique selon le respect du protocole, les effets indésirables, la létalité.

Résultats : ont été colligés 94 cas d'asphyxie périnatale sévère dont 71 cas (75%) au grade 2 de Sarnat. L'âge médian à l'admission était de 60 minutes (5minutes - 3jours). Le protocole a été respecté dans 69% des cas (n=65 cas). La durée médiane d'hospitalisation était de cinq jours et la létalité de 17% (n=16). Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé. L'état neurologique des nouveau-nés chez qui le protocole de MgSO₄ était respecté était statistiquement meilleur (p=0,00005) à celui des autres à la sortie de l'hôpital. La même différence statistique a été observée avec les 33 nouveau-nés revus à un mois de vie (p=0,001). Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été notée par rapport à la létalité (p=0,1603).

Conclusion : Cette étude préliminaire a montré des résultats encourageants avec le respect du protocole de MgSO₄ dans 69% des cas et l'amélioration de l'état neurologique chez les nouveau-nés correctement traités.

Mots clés : Asphyxie périnatale, nouveau-né à terme, sulfate de magnésium, Bénin.

SUMMARY

Introduction: perinatal asphyxia is the 3rd leading cause of neonatal mortality in developing countries. The objective of this study was to investigate the feasibility and efficacy of the Magnesium sulfate (MgSO₄) protocol in the management of severe perinatal asphyxia in Benin.

Methods: this was a transversal, descriptive and analytical study conducted from April 1 to July 31, 2017. All newborns with PNA grade 2 or 3 of Sarnat in four neonatal units of Benin were included. All newborns were given MgSO₄. The variables studied were: age on admission, compliance with the MgSO₄ protocol (first dose administered before the 6th hour of life, at the posology of 250mg/kg as a daily intravenous dose during one hour over a period of three days) the efficacy on the neurological status, and adverse effects of MgSO₄.

Results: a total of 94 cases of severe perinatal asphyxia were collected, including 71 grade 2 cases (75%) on Sarnat classification. The median age on admission was 60 minutes (5minutes-3days). The protocol was complied with in only 69% of cases (n = 65 cases). The median duration of hospitalization was five days and the lethality was 17% (n = 16). There were no treatment-related adverse ef-

fects. The neurological status of the newborn group in whom the MgSO₄ protocol was respected was statistically better ($p = 0.00005$) than that of the others at hospital discharge. The same statistical difference was observed with the 33 newborns reviewed at 01 months of life ($p = 0.001$). However, there was no significant difference between the two groups regarding lethality ($p = 0.1603$).

Conclusion: This preliminary study has shown encouraging results but efforts remain to be made for the availability of MgSO₄ and the monitoring of treated neonates.

Key words: Perinatal asphyxia, term newborn, magnesium sulfate, Benin.

INTRODUCTION

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 3% des 120 millions de nouveau-nés qui naissent chaque année ont besoin d'être réanimés du fait d'une asphyxie, et environ 900.000 d'entre eux meurent des suites de l'asphyxie [1]. L'asphyxie périnatale avait une incidence de 4,5% au Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou et y représentait la deuxième cause de décès des nouveau-nés [2,3]. L'asphyxie entraîne une défaillance multi-viscérale pouvant soit être fatale, soit conduire à une encéphalopathie anoxo-ischémique [4]. L'efficacité de l'hypothermie contrôlée débutée avant la 6^{ème} heure de vie chez les nouveau-nés à terme a été démontrée par plusieurs études dans la réduction des séquelles neurologiques et reste le seul traitement neuroprotecteur efficace [5,6]. Son application demande un respect rigoureux des critères cliniques et encéphalographiques qui sont difficiles à observer dans les conditions de travail au Bénin [7]. Récemment l'efficacité du sulfate de magnésium dans la réduction des séquelles neurologiques de l'asphyxie périnatale a été rapportée [8,9]. La sévérité de l'affection et l'absence de l'hypothermie contrôlée ont amené les auteurs à étudier la faisabilité et l'efficacité du sulfate de magnésium dans l'amélioration du pronostic neurologique à court terme des nouveau-nés atteints d'asphyxie périnatale sévère dans quatre unités de néonatalogie du Bénin.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude transversale à visée descriptive et analytique qui a été conduite du 1^{er} avril au 31 juillet 2017. L'étude avait été réalisée dans les unités de néonatalogie du CNHU de Cotonou, du Centre Hospitalier Universitaire de la Mère et de l'Enfant Lagune (CHU-MEL) de Cotonou, du Centre Hospitalier Universitaire Départemental Ouémé-Plateau (CHUD-OP) de Porto-Novo et de l'Hôpital de

Zone de Kandi. La population d'étude était constituée des nouveau-nés admis pour une asphyxie périnatale avec un score d'Apgar < 3 à la première minute ou < 7 à la 5^{ème} minute ou de notion de réanimation à la naissance et présentant des signes d'encéphalopathie anoxique de grade 2 ou 3 de Sarnat [10]. N'étaient pas inclus dans cette étude, les nouveau-nés prématurés ou présentant un syndrome polymalformatif ou une méningite ou une encéphalopathie hyperbilirubinémique. Tous les nouveau-nés inclus avaient bénéficié de sulfate de magnésium. Le protocole du sulfate de magnésium était respecté lorsque la première dose était administrée avant la 6^{ème} heure de vie au nouveau-né, à la posologie de 250mg/kg en une prise quotidienne en intraveineuse lente sur une heure, dilué avec 20 ml du sérum glucosé 5% et sur une durée de trois jours. Les variables étudiées étaient l'âge à l'admission, le sexe, le respect du protocole du sulfate de magnésium, les effets indésirables, l'état neurologique des nouveau-nés à la sortie de l'hôpital et à un mois de vie, la létalité. Les données ont été analysées grâce au logiciel EPI INFO version 3.4.5. Le test de Chi² de Pearson a été utilisé avec un seuil de significativité $p < 0,05$.

RESULTATS

• Caractéristiques cliniques des nouveau-nés

Au total 94 nouveau-nés étaient inclus dans l'étude. Parmi eux 67% étaient nés à la maternité des sites des unités de néonatalogie. La majorité des nouveau-nés était admise dans les différentes unités de néonatalogie avant la 6^{ème} heure de vie (85%). Le délai médian d'admission était de 60 minutes avec des extrêmes de cinq minutes et de trois jours. La sex ratio était de 2,1. Le score d'Apgar à la 5^{ème} minute était en moyenne de 4,7. La durée moyenne de réanimation était de 7,1 minutes $\pm 3,96$ avec des extrêmes de deux et 15 mi-

notes. Selon le grade de Sarnat, 71 nouveau-nés étaient au grade 2 soit 75%. Sur le plan respiratoire, 69 nouveau-nés (73,4%) étaient en détresse avec un score de Silverman inférieur à 5 chez 85% d'entre eux.

- **Respect du protocole de sulfate de magnésium**

La première dose de sulfate de magnésium était administrée avant la 6^{ème} heure de vie chez 80% des nouveau-nés (n=75). L'âge médian des nouveau-nés à l'administration de cette 1^{ère} dose était de 4 heures avec des extrêmes de 25 minutes et trois jours et le délai moyen d'administration était de 2 heures après admission avec des extrêmes de 30 minutes et 59 heures. La dose de 250 mg/kg/j était respectée dans 92% des cas (n=87). Les 03 jours de sulfate de magnésium était respecté chez 80 nouveau-nés (85%) ; les 14 nouveau-nés restants n'ayant pas reçu les 3 doses l'étaient pour cause de décès (10 cas) ou de sortie contre avis médical (04 cas). En tenant compte du délai d'administration de la première dose, de la posologie et de la durée du traitement, le protocole était respecté chez 69% des nouveau-nés (n=65). Aucun effet indésirable n'a été notifié, notamment une

hypoventilation ou une hypotension sur le suivi du temps de recoloration, la tension artérielle n'étant pas prise, faute de tensiomètre adapté.

- **Evolution des nouveau-nés sous sulfate de magnésium**

La durée moyenne d'hospitalisation était de cinq jours avec des extrêmes de un et 28 jours. Les nouveau-nés décédés étaient au nombre de 16, 12 de grade 3 et 4 de grade 2 de Sarnat, soit une létalité de 17%. Sur les 78 nouveau-nés examinés à la sortie, 27 avaient un état neurologique anormal. Les anomalies neurologiques constatées étaient une hypotonie axiale exagérée chez tous les 27 nouveau-nés et une perturbation des réflexes archaïques dans 14 cas. Au cours du suivi à un mois de vie, 33 nouveau-nés étaient revus soit 42,3% des nouveau-nés sortis de l'hôpital. Parmi eux, 28 avaient un examen neurologique normal et cinq une hypotonie axiale modérée isolée. Selon le respect ou non du protocole du sulfate de magnésium, la comparaison de l'état neurologique des nouveau-nés à la sortie de l'hôpital et à un mois de vie montrait une différence statistiquement significative (tableau I).

Tableau I : Comparaison de l'état neurologique des nouveau-nés selon le respect du protocole à la sortie de l'hôpital et à 1 mois de vie

	Protocole Mg2+ Respecté	Protocole Mg2+ non respecté	p
A la sortie de l'hôpital			
Etat neurologique Normal	44	08	0,00005
Etat neurologique anormal	10	16	
A un mois de vie			
Etat neurologique normal	24	04	0,001
Etat neurologique anormal	01	04	

DISCUSSION

Cette étude a été réalisée dans le but de confirmer la faisabilité et l'efficacité du sulfate de magnésium dans la prise en charge de l'asphyxie périnatale sévère dans les conditions de travail du Bénin, un pays de l'Afrique au sud du Sahara. Elle a montré que l'âge médian à l'hospitalisation des nouveau-nés souffrant d'asphyxie périnatale était de 60 minutes (cinq minutes à trois jours) et que la majorité des nouveau-nés, 85% avait moins de

6 heures de vie à l'admission. Cet âge médian est voisin de celui de 1,2 heure, rapporté au Congo Brazzaville en 2016 et nettement inférieur à celui de 35 heures de vie, rapporté au Nigeria en 2011 [11,12]. L'asphyxie périnatale constitue une urgence thérapeutique et le délai d'admission en néonatalogie des nouveau-nés qui en sont atteints devrait être le plus court possible car l'âge à l'administration de la 1^{ère} dose du sulfate de magnésium est déterminant. Le nouveau-né de sexe masculin

était plus concerné avec une sex ratio de 2,1. Ce résultat est similaire à celui d'autres auteurs [2,12-14]. Le sexe masculin semble augmenter de 50% le risque d'asphyxie périnatale [15]. Les hormones sexuelles notamment les œstrogènes seraient protecteurs contre les lésions anoxo-ischémiques [16]. Le score d'Apgar à la 5^{ème} minute était en moyenne de 4,7. Il est proche de celui rapporté par d'autres études portant sur des nouveau-nés traités avec du sulfate de magnésium [9,17].

La cotation d'Apgar est l'élément descriptif simple et disponible pour le diagnostic de l'asphyxie périnatale en Afrique [13,18]. Ce score est mal apprécié en cas d'urgence à la naissance. Il est alors utilisé pour prendre en compte la minute d'or, des éléments d'appréciation simplifiée de l'adaptation à la vie extra utérine : cri, respiration et battement du cordon. Lorsque le nouveau-né crie et respire l'adaptation à la vie extra utérine est bonne ; l'absence du cri, de la respiration et du rythme cardiaque ou du pouls indique une réanimation du nouveau-né [19]. La première dose de sulfate de magnésium doit être administrée au nouveau-né souffrant d'asphyxie périnatale avant la 6^{ème} heure de vie [9, 20]. La mort neuronale tardive responsable des séquelles neuro-développementales liées à l'asphyxie périnatale sévère survient à partir de la 6^{ème} heure de vie et est limitée avec l'administration de la 1^{ère} dose de sulfate de magnésium avant la 6^{ème} heure de vie [21]. Or le délai médian d'administration de la 1^{ère} dose du sulfate de magnésium était de deux heures avec des extrêmes de 30 minutes et 59 heures. Ce délai paraît long vu l'urgence que constitue la prise en charge de l'asphyxie périnatale sévère par le sulfate de magnésium. Ce retard était dû à une dégradation de l'état neurologique d'un nouveau-né au grade 1 et à la non disponibilité du sulfate de magnésium. Une sensibilisation permanente du personnel de santé sur la disponibilité du sulfate de magnésium peut réduire ce retard. La dose de 250 mg/kg de poids était respectée dans 92% des cas.

Dans la plupart des études randomisées, la dose de 250mg/kg de poids a été utilisée et a permis d'obtenir une magnésémie comprise

entre 0,7 et 1,3 mmol/L nécessaire à l'effet neuroprotecteur du sulfate de magnésium [21, 22]. Il s'avère donc important de la respecter pour une prise en charge adéquate de l'asphyxie périnatale sévère. La durée recommandée du traitement de trois jours était respectée chez 85% des nouveau-nés, soit chez tous les nouveau-nés sauf ceux qui étaient décédés ou sortis contre avis médical. Le taux du glutamate reste élevé dans le liquide cébrospinal des nouveau-nés présentant une asphyxie périnatale sévère dès les premières heures de vie et ce jusqu'au 3^{ème} jour de vie. Afin de réduire les séquelles neurologiques liées à l'asphyxie périnatale, l'administration du sulfate de magnésium doit être maintenue jusqu'au 3^{ème} jour de vie [21-23]. Le protocole du sulfate de magnésium était respecté aussi bien dans les hôpitaux universitaires que celui de district. Cela nous suggère de le diffuser aux autres hôpitaux du Bénin et de sensibiliser les soignants à transférer à temps tout nouveau-né souffrant d'asphyxie dans une unité de néonatalogie pour une prise en charge adéquate. Aucun effet indésirable n'avait été notifié dans la présente étude comme dans plusieurs études réalisées avec la dose de 250mg/kg de sulfate de magnésium administrée sur 60 minutes [17, 20, 24].

Par contre des études réalisées avec des doses plus élevées de l'ordre de 400 mg/kg de poids, administrées en intraveineuse sur 10 à 30 minutes ont retrouvé une hypotension artérielle et une hypoventilation, justifiant une assistance respiratoire avec intubation associée à l'administration de la dopamine [10, 24, 25]. La présente étude a permis de constater comme dans d'autres études que les nouveau-nés chez qui le protocole de sulfate de magnésium était respecté avaient un meilleur état neurologique à la sortie de l'hôpital ($p=0,00005$) et à un mois de vie ($p=0,001$) [9, 20, 26]. Ceci est indicatif de l'utilité du sulfate de magnésium dans la prise en charge de l'asphyxie périnatale sévère. Le taux de décès des nouveau-nés souffrant d'asphyxie périnatale était de 17%. Certaines études ont pu retrouver des taux de létalité plus bas de 10 et 6% [10, 20]. L'apport du sulfate de magnésium dans la réduction de la mortalité néonatale

liée à l'asphyxie périnatale n'est pas confirmé. Dans ces conditions il est préférable d'axer la lutte contre l'asphyxie périnatale sur la prévention, en traitant les causes, en dépistant l'asphyxie au cours du travail d'accouchement grâce au partogramme et en assurant la réanimation du nouveau-né en salle de naissance grâce à la méthode «helping babies breathe» [19].

CONCLUSION

L'utilisation de sulfate de magnésium dans la prise en charge de l'asphyxie périnatale sévère est faisable dans les unités de néonatalogie du Bénin avec l'administration de la première dose avant l'âge de 6 heures de vie chez 80% des nouveau-nés, une dose correcte de 250 mg/kg de poids en perfusion de 60 minutes chez 92% et sur une durée de 3 jours chez 85% d'entre eux. Elle permet une amélioration de l'état neurologique lorsque le protocole était respecté. Le traitement par le sulfate de magnésium peut être proposé dans la prise en charge de l'asphyxie périnatale sévère dans les pays de l'Afrique au sud du Sahara lorsque la prévention a échoué.

REFERENCES

1. World Health Organisation. Perinatal mortality: a listing of available information. WHO/frh/msm/96.7. Geneva:WHO;1996.
2. d'Almeida M, Lalya F, Bagnan L, Djidita Hagré Y, Adédémy ID, Ayivi B. Asphyxie périnatale du nouveau-né à terme : facteurs de risque et pronostic au Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU-HKM) de Cotonou. *J Afr Pediatr Genet Med.*2017 ;1:10-15.
3. d'Almeida M, Bagnan L, Alihonou F, Lawson C, Lalya F, Sagbo G. Mortalité périnatale au Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU) de Cotonou : Causes et facteurs associés. *Le Bénin Médical* 2009;41: 33-36.
4. Halloran DR, Mc Clure E, Chakrabaty H, Chomba E, Wright LL, Cario WA. Birth asphyxia survivor in a developing country. *J Perinatol.* 2009 ; 29 (3) : 1-4.
5. Marréchal YA, Rassart W, Jacques E, Cavatorta. Prise en charge du nouveau-né asphyxié à terme par hypothermie contrôlée. *RMC.* 2011 ; 2 :1-10.
6. Marret S, Jadas V, Kieffer A, Chollat C, Rondeau S, Chadie A. Place de l'anoxie et du traitement par l'hypothermie dans l'encéphalopathie néonatale précoce du nouveau-né à terme. *Arch Pediatr.*2014 ;21 :1026-1034.
7. Kuissi Kamgaing E, Atégbo S, Bisvigou U, Minto'o S, Boumahe E, Mengue C, Nzame Y, Mikala H, Koko J. Hypothermie dans la prise en charge de l'anoxie périnatale : Expérience de l'unité de néonatalogie du CHUA de Libreville. *Annales de l'Université de Parakou* 2015 ; 5 (2) : 41-5.
8. Hossain MM, Mannan MA, Yeasmin F, Shala CK, Rahman MH, Shahidallah M. Short-term outcome of magnesium sulfate infusion in perinatal asphyxia. *Myensingh Med J.* 2013;22(4):727-35.
9. Ichiba H, Yokoi T, Tamai H, Ueda T, Kim TJ, Yamano T. Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magnesium sulfate. *Pediatr Int.*2006;48(1):70-5
10. Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress. *Arch Neurol* 1976;33:696-705.
11. Okoko AR, Ekouya-Bowassa G, Moyen E, Togho-Abessou LC, Atanda LH, Moyen G. Asphyxie périnatale au centre hospitalier et universitaire de Brazzaville. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2016 ;29 :195-9.
12. Omowumi IO, Otelahu AR, Adannia EI, Toma BO. Risk factors and mortality of severely asphyxiated neonates in a tertiary center in North-Central Nigeria. *Jos Journal of Medecine* 2011;7 (1):10-14.
13. Ouedraogo Yugbare SO, Coulibaly G, Koueta F, Yao S, Savadogo H, Dao L, et coll. Profil à risque et pronostic néonatal de l'asphyxie périnatale en milieu hospitalier pédiatrique à Ouagadougou. *J Pediatr Puericul* 2015;28:64-70.
14. Halloran DR, McClure E, Chakraborty H, Chomba E, Wright LL, Carlo WA. Birth asphyxia survivors in a developing country. *J Perinatal.* 2009; 29:243-9.
15. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn

encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317:1549-53.

16. Johnston MV, Hagberg H. Sex and pathogenesis of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49(1):74-8.

17. Geeta Gathwala, Atul Khera, Ishwar Singh. Magnesium Therapy in Birth Asphyxia. *Indian Journal of Pediatrics* 2006;73:209-12.

18. Bisselele T, Naulaers G, Bunga Muntu P, Nkidiaka E, Kapepela M, Mavinga L, et al. A descriptive study of perinatal asphyxia at the university hospital of Kinshasa (Democratic Republic of Congo). *J Trop Pediatr*. 2013;59(4):274-9.

19. American Academy of Pediatrics. Helping babies breathe. The golden minute. 2010 ISBN978-1-58110-746-3 2020-05582 rev A

20. Bhat MA, Charoo BA, Bhat JI, Ahmad SM, Ali SW, Mufti MH. Magnesium sulfate in severe perinatal asphyxia: A Randomized, Placebo-Controlled trial. *Pediatrics* 2009;123(5):764-9.

21. Sameshima H, Ota A, Ikenoue T. Pre-treatment with magnesium sulfate protects against hypoxic-ischemic brain injury but postasphyxial treatment worsens brain damage in seven-day-old rats. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 : 725-30.

22. Khashaba M.T, Shouman B.O, Shaltout A.A, Al-Marsafawy H.M, Abdel-Aziz M.M, Hany Aly K.P. Excitatory amino acids and magnesium sulfate in neonatal asphyxia. *Brain and Development* 2006; 28:375-9.

23. Lorek A, Takei Y, Cady EB, et al. Delayed ("secondary") cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet: continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res*. 1994;36(6):699-706.

24. Levene M, Blennow M, Withelaw A, Hanko E, Fellman V, Hartley R. Acute effects of two different doses of magnesium sulfate in infants with birth asphyxia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;73(3):174-7.

25. Groenendaal F, Rademaker CMA, Toet MC, de Vries LS. Effects of magnesium sulfate on amplitude-integrated continuous EEG in asphyxiated term neonates. *Acta Paediatr*. 2002; 91 : 1073-7.

26. Ichiba H, Tamai H, Negishi H, Ueda T, Kim TJ, Sumida Y, Takahashi Y, Fuiinaga H, Minami H, Kansai Magnesium Study Group. Randomized controlled trial of magnesium sulfate infusion for severe birth asphyxia. *Pediatr Int*. 2002; 44(5):505-9.