

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur M. Tournaire*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**Tome XXI  
publié le 3.12.1997**



*VINGT ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 1997*

# LE SULFATE DE MAGNÉSIUM EN OBSTÉTRIQUE

A. TREISSER\*

Strasbourg

## I. INTRODUCTION

Le sulfate de magnésium (MgS) est le type même de médicament qui traverse le temps au gré des modes et des tendances obstétricales. Il a été utilisé dès 1906 par injection intrathécale [11] puis en 1926 par voie intramusculaire pour prévenir la récurrence des convulsions éclamptiques [17], et, en 1933, il est administré par voie intraveineuse à des centaines de femmes présentant une prééclampsie ou une éclampsie [34]. Plus tard Pritchard [46] et Zuspan [60] décrivent le protocole de traitement par voie intramusculaire et intraveineuse avec le sulfate de magnésium. Bien qu'il y ait quelques études cliniques qui attestent de l'efficacité du MgS dans la prévention des récurrences de crises d'éclampsie [47, 53], peu sont contrôlées et comparatives sur l'efficacité de ce traitement dans la prévention des convulsions dans la prééclampsie.

C'est la raison pour laquelle le MgS n'a jamais fait l'unanimité car, jusqu'à ces dernières années, aucun essai thérapeutique n'avait été mis en

\* Clinique Gynécologique et Obstétricale. Pr P. Brettes - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - 1 place de l'Hôpital - 67091 STRASBOURG CEDEX.

place pour prouver son efficacité, sa supériorité et son innocuité. La disparité géographique de son utilisation est étonnante : aux États Unis, il fait partie des habitudes cliniques de routine comme traitement de choix de l'éclampsie ; ailleurs il n'est soit pas disponible, soit peu utilisé comme en France ou dans les pays scandinaves. Au Royaume Uni où seuls 2 % des obstétriciens affirmaient l'avoir prescrit avant 1992 [29], c'est le diazépam et plus récemment la phénytoïne qui ont les faveurs des thérapeutes.

Habitudes et préjugés, inexactitudes sur son mode d'action et de surveillance ont longtemps présidé à la prescription ou non du MgS. L'heure de sa reconnaissance est enfin arrivée [56] depuis la parution des résultats d'une extraordinaire étude collaborative sur le traitement de l'éclampsie [3], mais aussi parce que certains auteurs l'utilisent dans la prééclampsie ou l'administrent à des fins tocolytiques. Enfin, récemment, les études attribuent au MgS un rôle dans la prévention des infirmités motrices cérébrales chez le grand prématuré. Nous verrons successivement les données scientifiques actuelles étayant ou non le bien-fondé de l'utilisation de cette drogue dans ces diverses indications.

## II. MODE D'ACTION DU SULFATE DE MAGNÉSIUM

Le MgS induit une vasodilatation avec abaissement des résistances vasculaires systémiques particulièrement chez les patientes prééclampsiques [50] mais également une vasodilatation cérébrale [7]. Il augmente la production des prostacyclines vasodilatatrices, inhibe l'activation plaquettaire, et protégerait également les cellules endothéliales des lésions induites par les radicaux libres.

Expérimentalement, sur le cerveau de rats, le MgS agit en bloquant certains récepteurs impliqués dans l'excitotoxicité, en particulier le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [26, 27]. Par ailleurs, le MgS augmente le débit des artères utérines [54, 31], de même que celui des vaisseaux fœto-placentaires avec expérimentalement des résultats nettement supérieurs à la nifédipine et à la clonidine [15]. Quant aux mécanismes d'action tocolytique du MgS, ils sont nombreux : le magnésium est l'antagoniste fonctionnel du calcium au niveau de nombreuses réactions biologiques, il limite l'entrée du calcium dans la cellule, puis par activation de l'adényl-cyclase, augmente le taux d'AMP cyclique qui inactive la kinase des chaînes légères de myosine par phosphorylation. Il agit également au niveau de la jonction neuromusculaire en inhibant la libération d'acétylcholine.

### III. UTILISATION DU MgS DANS L'ÉCLAMPSIE

#### 1. Position du problème

Si dans les pays développés le taux d'éclampsies est de 1/2000 naissances, dans les pays en voie de développement la situation est bien plus grave : 1/100 à 1/1700 d'après l'Organisation mondiale de la santé [59]. 500 000 femmes meurent chaque année de complications liées à la grossesse dont 99 % dans les pays en voie de développement. On estime à 500 000 le nombre d'éclampsies par an responsables de 50 000 morts maternelles.

Entre 1906, date où a été suggéré pour la première fois de traiter l'éclampsie par le sulfate de magnésium, et 1968, date de l'introduction du diazépam, 33 millions de femmes ont souffert d'éclampsie et 3 millions en sont mortes. Jusqu'en 1987 (date de l'introduction de la phénytoïne) 9 millions de femmes supplémentaires ont présenté une crise d'éclampsie et un million en sont mortes.

Dans une étude récente menée en Afrique du Sud, Mwinyoglee montre que 39 % des morts maternelles sont dues à l'éclampsie [39].

**2. L'indication la moins controversée aujourd'hui du MgS est la prévention des crises convulsives dans l'éclampsie** et ceci depuis la publication des résultats de l'étude multicentrique randomisée internationale émanant de « *Eclampsia Trial Collaborative Group* » (ETCG), coordonnée par l'Unité Nationale d'Épidémiologie Périnatale d'Oxford en Angleterre [3]. Cette étude a inclus près de mille sept cents patientes éclampsiques et les auteurs ont comparé dans un bras de l'essai, l'efficacité du sulfate de magnésium à celle du diazépam, 910 patientes ont été randomisées dans 23 centres appartenant à 8 pays d'Amérique du Sud, d'Afrique plus l'Inde. Le deuxième bras de l'étude a comparé le sulfate de magnésium à la phénytoïne, 777 femmes ont été randomisées dans 4 centres en Afrique du Sud et en Inde. Le suivi du protocole a été remarquable (supérieur à 99 %).

Les résultats sont éloquents et montrent une réduction du risque relatif (RR) de récurrence convulsive de :

- 53 % avec MgS par rapport au diazépam (13,2 % vs 27,9 %,  $p < 0,001$ );
- 67 % avec le MgS par rapport à la phénytoïne (5,7 % vs 17,1 %,  $p = 0,001$ ).

Dans le même temps une tendance à la réduction du nombre de décès maternels est mise en évidence mais elle est à la limite de la significativité. Aucune différence importante n'a été observée en termes de morbidité maternelle sévère, de soins intensifs et de morbidité ou de mortalité néonatales, à l'exception des scores d'Apgar inférieurs à 7 à 1 mn et du nombre de journées de soins néonatales qui ont été moins nombreux chez les nouveau-nés de mères ayant reçu le MgS.

Le MgS est donc supérieur au diazépam ou à la phénytoïne pour diminuer les récives de crises convulsives et, comme il a tendance à réduire la mortalité maternelle, c'est le traitement de choix de l'éclampsie survenant avant ou après l'accouchement.

Chien, dans une méta-analyse de tous les essais randomisés concernant l'utilisation du MgS dans le traitement de l'éclampsie et de la prééclampsie, confirme ces données [12]. Il faut toutefois signaler que la grande majorité des cas colligés viennent de l'étude ETCG, les autres travaux n'étant basés que sur des chiffres de quelques dizaines de cas seulement. Très récemment, Naidu et Moodley [40] ont testé l'efficacité de la phénytoïne dans l'éclampsie. Ils conclurent que la récive des convulsions sous traitement par phénytoïne est inacceptable et que sa mauvaise efficacité est sans doute due à la physiopathologie spécifique de l'éclampsie qui s'accompagne d'un sévère vasospasme cérébral, l'effet vasodilatateur cérébral du MgS étant ici beaucoup plus approprié. Ces résultats confirment bien entendu ceux de « l'*Eclampsia Trial Collaborative Group* » qui a donc apporté la preuve de la supériorité du MgS sur les autres anticonvulsifs, quand il est administré à une dose de charge de 4 g par voie intraveineuse pendant au minimum 5 minutes, suivie d'une perfusion de 1 g/h pendant 24 heures ou d'une injection intramusculaire de 5 g toutes les 4 heures [3]. Les arguments souvent avancés contre l'utilisation du MgS ont été balayés, notamment ceux concernant la toxicité du produit et la charge que représenterait la mesure de la magnésémie qui est inutile.

Alors pourquoi avoir tant attendu pour réaliser un tel essai thérapeutique? Lors de la publication originale dans le *Lancet* [3], l'éditorialiste écrivait « *Le rapport que nous publions aujourd'hui est une victoire pour les investigateurs, mais quel scandale qu'il ait fallu attendre 70 ans pour obtenir cette réponse!* »

Entreprendre un tel travail dans les pays développés où l'incidence de l'éclampsie est de 1 pour 2000 naissances eût été très difficile avec un étalement très long dans le temps, alors qu'une période de 5 ans aura suffi pour que l'effort collectif de 27 centres répartis dans 9 pays en voie de développement (dont certains n'avaient que peu ou pas d'expérience dans la recherche clinique) apporte des résultats bien plus intéressants que ceux pro-

duits par les pays développés pendant plus d'un demi-siècle avec des essais mal contrôlés sur une très petite échelle.

C'est ce qui a amené des investigateurs de notoriété mondiale à déclarer qu'il « s'agit de l'essai le plus important du *XX<sup>e</sup>* siècle dans le domaine obstétrical » et qu'il a « établi de nouveaux standards dans la conception des essais cliniques en médecine périnatale » [41].

#### IV. SULFATE DE MAGNÉSIUM ET PRÉÉCLAMPSIE

Si la supériorité du MgS est désormais bien démontrée dans la prévention des récidives de crises convulsives dans l'éclampsie, on ne peut pas extrapoler ces résultats à la prééclampsie car les données utilisables sont nettement moins précises. Pourtant cela est bien tentant et certains auteurs n'ont pas hésité à franchir ce pas. Selon les pays et les écoles, la prescription d'anticonvulsivants à titre prophylactique chez la femme présentant une prééclampsie sévère est variable. Quand ce traitement est institué, la nature de l'anticonvulsivant varie. Aux États Unis c'est encore le sulfate de magnésium qui est utilisé, alors qu'en France, en Scandinavie, au Royaume Uni et plus généralement en Europe, son utilisation est rare.

La plupart des études publiées jusqu'à présent comparaient le sulfate de magnésium à d'autres anticonvulsivants, mais elles ne concernaient qu'un nombre limité de patientes [21, 57]. Peu d'études sont randomisées contre placebo, celle de Chen [10] comporte, là encore, un nombre de patientes trop faible.

L'étude la plus étoffée est récente [36] et porte sur 2138 femmes présentant une prééclampsie sévère, recevant soit du MgS soit de la phénytoïne. Le but est de comparer ces deux thérapeutiques dans la prévention des convulsions chez les patientes hospitalisées. Cet essai a été arrêté précocement après analyse intermédiaire car les crises convulsives étaient moins nombreuses avec MgS qu'avec la phénytoïne (0 % vs 0,9 %  $p = 0,004$ ) avec toutefois un taux de césariennes supérieur (27 % vs 22 %  $p = 0,0047$ ).

Depuis peu, quelques travaux randomisés (MgS contre placebo voire abstention thérapeutique) se font jour : Coetzee [13] dans une communication orale au XV<sup>e</sup> congrès européen de médecine périnatale de Glasgow, a montré que, dans les prééclampsies sévères, le taux de survenue d'une éclampsie était dix fois moins élevé quand le MgS était prescrit.

Il reste toutefois à démontrer que les bénéfices de l'utilisation d'une thérapeutique anticonvulsivante sont supérieurs à ses risques compte tenu

du faible pourcentage des cas de prééclampsie qui se compliquent d'éclampsie [9]. Si l'intérêt d'une telle thérapeutique était démontré, les constatations de Lucas [36] prouveraient que le MgS est encore le traitement le plus approprié. Quoi qu'il en soit, la nécessité d'entreprendre des études randomisées contre abstention thérapeutique est urgente [18], bien que la méta-analyse de Chien [12] conclue à la supériorité du sulfate de magnésium. Certaines études d'observation, malgré leur biais, sont des alternatives aux études randomisées, celle d'Abisaid [1] confirme l'importance de l'effet protecteur du sulfate de magnésium contre la crise d'éclampsie chez les patientes prééclamptiques sévères et modérées. Une étude récente sur l'utilisation du MgS dans la prééclampsie pendant le travail a montré qu'il n'était pas délétère sur son déroulement mais qu'il nécessitait seulement de plus hautes doses d'ocytocine [58].

## V. MgS ET TOCOLYSE

L'utilisation du sulfate de magnésium comme tocolytique est peu familière aux Européens alors que les obstétriciens américains l'emploient en pratique courante. Les doses utilisées sont les mêmes que celles préconisées dans les syndromes vasculo-rénaux (4 g en IV lente comme dose de charge, puis perfusion d'entretien : 1 à 2 g/h). Si l'efficacité de cette tocolyse semble être démontrée, il n'en reste pas moins vrai que les  $\beta$ -mimétiques agissent plus rapidement que le sulfate de magnésium [37]. Ceci tendrait à prouver que le sulfate peut être proposé comme thérapeutique de deuxième intention ou lors de contre-indications à la tocolyse par  $\beta$ -mimétiques : pathologie cardiaque, hémorragie en cours, grossesses multiples, diabète, prééclampsie sévère. Il a été démontré que cette thérapeutique n'altérait pas le bien-être fœtal [22], ne retentissait pas sur le flux ombilical mais augmentait le débit des artères utérines [31]. La surveillance est identique à celle recommandée dans les pathologies vasculaires. Toutefois il est impératif de suivre le bilan entrée/sortie car le risque d'œdème aigu du poumon existe avec cette tocolyse en particulier lors des associations médicamenteuses ( $\beta$ -mimétiques, corticoïdes...). Contrairement aux  $\beta$ -mimétiques, qui augmentent la rétention sodée, les accidents hémodynamiques liés au sulfate de magnésium sont dus à une surcharge hydrique, généralement d'origine iatrogène, donc facilement évitable [4]. Les mécanismes d'action tocolytique ont déjà été rappelés.

Enfin, le MgS semble bien adapté comme tocolytique dans les cas de placenta praevia symptomatique. Outre la prolongation significative de la

grossesse, ce traitement n'a pas d'effet délétère sur la fréquence et la sévérité des saignements [8].

L'utilisation prophylactique du MgS en cas de prééclampsie n'altère pas la qualité du travail si un déclenchement devient nécessaire pour des raisons médicales. Une étude comparative contre la phénytoïne l'a bien montré, de même qu'il n'existe pas d'augmentation du nombre de césariennes [6].

## VI. MgS ET NÉONATOLOGIE : EFFET PROTECTEUR SUR LE CERVEAU FŒTAL ?

En 1995, K. Nelson et J. Grether [42] publient dans *Pediatrics* une étude rétrospective portant sur une cohorte de 42 enfants de poids de naissance inférieur à 1500 g, présentant à 3 ans une infirmité motrice cérébrale (*cerebral palsy*). Cette cohorte a été comparée à un groupe « contrôle » de 75 enfants de poids de naissance inférieur à 1500 g sans séquelles psychomotrices, appariés et sélectionnés de manière randomisée. L'utilisation du MgS était beaucoup plus fréquente dans le groupe contrôle (36 %) que dans le groupe atteint (7 %). Une différence significative persistait (24 % vs 7 %) après exclusion des toxémies pour lesquelles le risque spontané de leucomalacie périventriculaire est faible (et l'utilisation du MgS courante).

Déjà auparavant, Kuban et coll. [32] montraient que les enfants de très petit poids de naissance nés de mères prééclamptiques avaient une fréquence moindre d'hémorragies cérébrales intra et périventriculaires, et que le MgS administré seul comme tocolytique apparaissait aussi comme protecteur des hémorragies cérébrales.

Il existe de nombreuses démonstrations *in vitro* de l'effet bénéfique du MgS sur la survie neuronale ou gliale, mais ces notions expérimentales ont été controversées récemment [16, 24].

Depuis la publication de Nelson, plusieurs études cliniques confirment l'effet protecteur du MgS : diminution du risque de leucomalacie kystique périventriculaire [20], diminution du risque d'infirmité motrice cérébrale et sans doute de retard mental chez les enfants de très petit poids de naissance [51]. Toutefois ces publications font l'objet de critiques méthodologiques et de réponses de leurs auteurs [2], de plus d'autres travaux cliniques récents ne confirment pas cette protection [35, 45]. Certains d'entre eux montrent une augmentation du risque d'hémorragie intraventriculaire lors de l'utilisation du MgS comme tocolytique en association avec l'indométhacine [30].



### Que peut-on en conclure actuellement?

Il existe des présomptions tant cliniques qu'expérimentales sur l'effet protecteur du sulfate de magnésium sur le cerveau fœtal des enfants de très petit poids, mais ces possibilités thérapeutiques doivent être confirmées par de larges études épidémiologiques multicentriques et randomisées [43]. Celles-ci se mettent en place actuellement mais déjà certains auteurs ont attiré l'attention sur la difficulté de leur réalisation sur le plan pratique, du fait de l'origine multifactorielle de l'infirmité motrice cérébrale [38] mais aussi par le nombre extrêmement élevé d'inclusions que requerront de telles études [49].

## VII. PROTOCOLES, SURVEILLANCE ET COMPLICATIONS DU TRAITEMENT

– Les protocoles habituellement employés dans l'utilisation du MgS ont été parfaitement explicités par Duley [19], à la suite de la publication de *Collaborative eclampsia trial* [3]. Les voies d'utilisation IM ou IV ont une efficacité identique. Elles débutent toujours par une dose de charge intraveineuse de 4 g pendant environ 15 minutes, suivie, soit d'une injection intramusculaire profonde de 5 g dans chaque fesse avec un traitement d'entretien de 5 g IM toutes les 4 heures à continuer 24 h après la dernière crise convulsive, soit d'une perfusion IV de 1 g/heure pendant le même laps de temps (Tableau I). Des doses d'entretien de 2 g/24 h peuvent être utilisées surtout en cas d'utilisation tocolytique. Pour les deux voies d'utilisation (IM et IV), si les convulsions récidivent, un bolus de 2 à 4 g est réinjecté. La voie intraveineuse est sans doute préférable car moins douloureuse que la voie intramusculaire qui peut de plus se compliquer d'abcès de la fesse dans 0,5 % des cas [3].

Tableau I.

*Protocole d'utilisation du sulfate de magnésium par voie intraveineuse*

Dose de charge →	MgS 4 g IV →	<b>Injection IV lente en 10 à 15 minutes (jamais &lt; 5 mn)</b>
Dose d'entretien →	MgS IV →	<b>Débit 1 g/heure à continuer 24 h après la dernière crise convulsive ou l'accouchement</b>

## SULFATE DE MAGNÉSIUM EN OBSTÉTRIQUE

– La surveillance du traitement et ses complications : on ne recourra que très peu aux examens paracliniques : électrocardiogramme à la recherche de trouble de la conduction cardiaque mais le dosage de la magnésémie n'est pas obligatoire [3], la concentration efficace est de 3 à 7 mEq/l. Il ne doit être réalisé qu'en cas de récurrence de crise pour adaptation du traitement.

*La surveillance est simple et essentiellement clinique* (tableau II) :

– recherche de la présence des réflexes rotuliens, leur abolition survient à une concentration de 10 mEq/l (soit 5 mmol/l), traduisant l'existence d'un bloc neuromusculaire ;

– la fréquence respiratoire doit être supérieure à 16/mn, une dépression respiratoire ne survenant qu'à partir de concentrations supérieures à 12 mEq/l ;

– le débit urinaire doit être supérieur à 25 ml/h ;

– la complication la plus grave qui pourrait apparaître : l'arrêt cardio-respiratoire survient pour des taux supérieurs à 13 mEq/l ;

– le traitement est absolument contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale [44] ;

– l'antagoniste du magnésium : le gluconate de calcium (1 g en IV) doit toujours être disponible immédiatement.

*D'autres complications ont été décrites :*

### Tableau II.

#### *Surveillance clinique pendant l'administration du sulfate de magnésium*

**Continuer le traitement par le MgS uniquement si :**

- Fréquence respiratoire > 16 /mn
- Débit urinaire > 25 ml / h
- Présence des réflexes rotuliens

– interaction avec les curares : inhibition du relargage de l'acétylcholine ;  
– allongement du temps de saignement [33] pouvant être à l'origine d'hémorragie de la délivrance ;

– légère augmentation du taux de césariennes [36] ;

– mauvaise tolérance clinique (*flush*) ;

– trouble du rythme cardiaque fœtal : diminution de la variabilité et de la réactivité [5, 25, 28] ;

– diminution du taux de calcium maternel et fœtal [14] ;

– ischémie sous-endocardique transitoire [52].

Toutes ces complications sont très rares, en tout cas bien plus que celles des  $\beta$ -mimétiques qui pourtant ont été largement utilisés. Bien que quelques altérations du rythme cardiaque fœtal aient été décrites, le profil biophysique n'est pas altéré par l'utilisation du MgS [22].

À la suite des travaux de l'*Eclampsia collaborative trial group* [3] Robson concluait dans ses commentaires [48] que la non utilisation du MgS par les obstétriciens britanniques ne pouvait plus être justifiée. Diverses enquêtes au Royaume Uni et en Irlande [23] et très récemment en Écosse [55] montrent que cet appel a été entendu. Sur les 22 unités écossaises d'obstétrique, 90 % utilisent le MgS ou ont l'intention de le faire très prochainement dans l'éclampsie et la prééclampsie. Toutefois l'auteur de l'enquête révèle des erreurs dans le protocole d'utilisation qui doit être parfaitement écrit et connu de tous, en particulier le gluconate de calcium qui est l'antidote doit être disponible immédiatement (pour les auteurs américains, dans une seringue auprès de la patiente). Le MgS est une drogue sûre quand il est utilisé avec un protocole très strict, c'est le cas aux États Unis. Si l'utilisation ne se fait que dans l'éclampsie, il est bien évident que chaque unité n'utilisera le produit que dans quelques cas par an, et le manque d'expérience peut être nocif [55].

En France, son utilisation peu fréquente est multifactorielle : habitudes et préjugés, inexactitudes sur son mode d'action et de surveillance, crainte des effets secondaires, rareté de l'éclampsie, utilisation d'autres thérapeutiques anticonvulsivantes ou antihypertensives comme les inhibiteurs calciques dont l'innocuité n'est d'ailleurs pas prouvée. Le dernier argument consiste à dire que l'étude ETCG est une performance épidémiologique mais uniquement applicable dans les pays concernés ; ceci est évidemment faux car la physiopathologie de l'éclampsie reste la même.

## CONCLUSIONS

En 1997, l'utilisation du sulfate de magnésium en obstétrique peut être synthétisée sous trois rubriques :

- **les certitudes :**

- c'est le meilleur traitement de l'éclampsie ;
- c'est le meilleur anticonvulsivant dans la prééclampsie ;
- c'est un bon traitement tocolytique.

- **les effets bénéfiques nécessitant une confirmation :**

- l'utilité du traitement anticonvulsivant dans la prééclampsie nécessite une vaste étude randomisée du MgS contre placebo.

• **les perspectives d'avenir :**

– la protection du cerveau fœtal chez les grands prématurés. Actuellement, plusieurs protocoles randomisés sont en cours.

Incontestablement, entre les bénéfiques statistiques prouvés dans l'éclampsie qui doivent être largement diffusés [12] et les pistes en cours d'évaluation, le sulfate de magnésium est bien « **une vieille molécule pleine d'avenir** » [56].

*Résumé*

*Le sulfate de magnésium (MgS) est le type même de médicament qui traverse le temps au gré des modes et des tendances obstétricales. Utilisé dès 1906 pour prévenir la récurrence des convulsions éclamptiques, il n'a jamais fait l'unanimité car jusqu'à ces dernières années aucun essai thérapeutique n'avait été mis en place pour prouver son efficacité, sa supériorité et son innocuité. La disparité géographique de son utilisation est étonnante, mais l'heure de sa reconnaissance est enfin arrivée depuis la parution des résultats d'études collaboratives récentes. Son mode d'action induit essentiellement une vasodilatation par abaissement des résistances vasculaires systémiques particulièrement chez les patientes prééclamptiques, mais également une vasodilatation cérébrale. Il augmente aussi la production des prostacyclines, inhibe l'activation plaquettaire, et bloque certains récepteurs impliqués dans l'excitotoxicité. Par ailleurs ses mécanismes d'action tocolytique sont nombreux.*

*L'indication la moins controversée du MgS est la prévention des crises convulsives dans l'éclampsie, depuis la publication des résultats de l'étude multicentrique randomisée internationale émanant de « l'Eclampsia Trial Collaborative Group » (ETCG). Cette étude portant sur 1700 patientes éclamptiques montre une réduction importante du risque relatif de récurrence convulsive de 53 % par rapport au diazépam et de 67 % par rapport à la phénytoïne. Certains ont pu déclarer qu'il « s'agit de l'essai le plus important du xx<sup>e</sup> siècle dans le domaine obstétrical » et qu'il a « établi de nouveaux standards dans la conception des essais cliniques en médecine périnatale ». Si la supériorité du MgS est désormais bien démontrée dans la prévention des récurrences des crises convulsives dans l'éclampsie, ces résultats ne peuvent pas être extrapolés à la prééclampsie. Bien que les études les plus récentes indiquent une diminution des taux de survenue d'une éclampsie lorsque le MgS est prescrit, il reste toutefois à démontrer que les bénéfices de l'utilisation d'une thérapeutique anticonvulsivante sont supérieurs à ses risques, compte tenu du faible pourcentage des cas de prééclampsie qui se compliquent d'éclampsie. Comme tocolytique, le sulfate de magnésium est très efficace. Certes les  $\beta$ -mimétiques agissent plus rapidement,*

*mais le MgS peut être proposé comme thérapeutique de deuxième intention ou lors de leur contre-indication. En cas d'utilisation associée dans la prééclampsie, il n'altère pas la qualité du travail si un déclenchement devient nécessaire pour des raisons médicales.*

*Par son effet protecteur sur le cerveau fœtal, c'est en néonatalogie que l'utilisation du MgS est la plus débattue. Il existe des présomptions, tant cliniques qu'expérimentales, de cet effet chez les enfants de très petit poids. Ces possibilités thérapeutiques doivent être confirmées par de larges études épidémiologiques multicentriques et randomisées qui se mettent en place actuellement. Les protocoles d'utilisation et la surveillance du traitement, qui est essentiellement clinique, doivent être parfaitement connus pour éviter les erreurs et prévenir les complications. En France, l'utilisation peu fréquente du MgS est multifactorielle, mais incontestablement entre les bénéfiques statistiques prouvés dans l'éclampsie qui doivent être largement diffusés et les pistes en cours d'évaluation, le sulfate de magnésium est bien « une vieille molécule pleine d'avenir ».*

## Bibliographie

1. Abisaid D, Annegers JF, Combscantrell D et al. A case-control evaluation of treatment efficacy : The example of magnesium sulfate prophylaxis against eclampsia in patients with preeclampsia. *J Clin Epidemiol*, 1997 ; 50 : 419-23.
2. Allred EN, Dammann O, Kuban KC et al. Prenatal Magnesium Sulfate Exposure and Risk of Cerebral Palsy. *JAMA*, 1997 ; 277 : 1033-4.
3. Anonymous. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet*, 1995 ; 345 : 1455-63.
4. Armson BA, Samuels P, Miller F. et al. Evaluation of maternal fluid dynamics during tocolytic therapy with ritodrine hydrochloride and magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol*, 1992 ; 167 : 758-65.
5. Atkinson MW, Belfort MA, Saade GR, Moise KJ. The relation between magnesium sulfate therapy and fetal heart rate variability. *Obstet Gynecol*, 1994 ; 83 : 967-70.
6. Atkinson MW, Guinn D, Owen J, Hauth JC. Does magnesium sulfate affect the length of labor induction in women with pregnancy-associated hypertension? *Am J Obstet Gynecol*, 1995 ; 173 : 1219-22.
7. Belfort MA, Moise KJ. Effects of magnesium sulphate on maternal brain blood flow in preeclampsia : a randomised, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1992 ; 167 : 661-6.
8. Besinger RE, Moniak CW, Paskiewicz LS, Fisher SG, Tomich PG. The effect of tocolytic use in the management of symptomatic placenta previa. *Am J Obstet Gynecol*, 1995 ; 172 : 1770-5.

9. Burrows RF, Burrows EA. The feasibility of a control population for randomized control trial of seizure prophylaxis in the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1995; 173 : 929-35.
10. Chen FP, Chang SD, Chu KK. Expectant management in severe preeclampsia : does magnesium sulfate prevent the development of eclampsia? *Acta Obstet. Gynecol Scand*, 1995; 74 : 181-5.
11. Chesley LC. A survey of management and case mortality. In Chesley LC, ed. *Hypertensive disorders in pregnancy*. New York : Appleton-Century-Crofts, 1978 : 309-40.
12. Chien PFW, Khan KS, Arnott N. Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia : an overview of the evidence from randomised trials. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996; 103 : 1085-91.
13. Coetzee EJ, Anthony J, Dommissie J. Does magnesium sulfate prevent eclampsia in severe gestational proteinuria hypertension in Prenatal and Neonatal Medicine. Abstracts of the XVth European Congress of Perinatal Medicine, Glasgow Sept. 1996 : p 9 .
14. Cruikshank DP, Chan GM, Doerrfeld D. Alterations in vitamin D and calcium metabolism with magnesium sulfate treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 168 : 1170-6.
15. David R, Leitch IM, Read MA et al. Actions of magnesium, nifedipine and clonidine on the fetal vasculature of the human placenta. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1996; 36 : 267-71.
16. De Hann HH, Gunn AJ, Williams CE. Magnesium sulfate therapy during asphyxia in near-term fetal lambs does not compromise the fetus but does not reduce cerebral injury. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 176 : 18-27.
17. Dorsett L. The intramuscular injection of magnesium sulphate for the control of convulsions in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1926; 11 : 227-31.
18. Duley L. Magnesium sulphate for pre-eclampsia and eclampsia : the evidence so far. *Br J Obstet Gynaecol*, 1994; 103 : 103-5.
19. Duley L. Magnesium sulphate regimens for women with eclampsia : messages from the Collaborative Eclampsia Trial. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996; 101 : 565-7.
20. Finesmith RB, Roche K, Yellin PB, Walsh KK, Shen C, Zeglis M, Kahn A, Fish I. Effect of magnesium sulfate on the development of cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. *Am J Perinat*, 1997; 14 : 303-7.
21. Friedman SA, Lim KH, Baker CA, Repke JT. Phenytoin versus magnesium sulfate in preeclampsia : a pilot study. *Am J Perinat*, 1993; 10 : 233-8.
22. Gray SE, Rodis JF, Lettieri L, Egan JF, Vintzileos A. Effects of intravenous magnesium sulfate on the biophysical profile of the healthy preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170 : 1131-5.
23. Gulmezoglu AM, Duley L. Anticonvulsivants for women with preeclampsia. Survey of obstetricians in the U.K. and Ireland. Abstracts of the XVth European Congress of Perinatal Medicine, Glasgow Sept. 1996, poster n° 455, p 307 .
24. Gunn AJ, Sirimann ES, Gluckman PD. Magnesium sulfate therapy is not neuroprotective after moderate hypoxia- ischemia in the immature rat. *Prenat Neonat Med*, 1996; 1 :155-8.
25. Guzman ER, Conley M, Stewart R et al. Phenytoin and Magnesium Sulfate Effects on Fetal Heart Rate Tracings Assessed by Computer Analysis. *Obstet Gynecol*, 1993; 82 : 375-9.
26. Hallak M, Irtenkauf SM, Cotton DB. Effect of magnesium sulfate on excitatory amino acid receptors in the rat brain. I. N-Methyl-D-aspartate receptor channel complex. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175 : 575-81.
27. Hallak M, Irtenkauf SM, Cotton DB. Effect of magnesium sulfate on excitatory amino acid receptors in the rat brain. II. Kainate and -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptors. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175 : 582-7 .
28. Hiatt AK, Devoe LD, Brown HL, Watson J. Effect of magnesium on fetal heart rate variability using computer analysis. *Am J Perinat*, 1995; 12 : 259-61.
29. Hutton JD, James DK, Stirrat GM et al. Management of severe pre eclampsia and eclampsia by UK consultants. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99 : 554-6.
30. Iannucci TA, Besinger RE, Fischer

- SG et al. Effect of dual tocolysis on the incidence of severe intraventricular hemorrhage among extremely low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175 : 1043-6.
31. Keeley MM, Wade RV, Laurent SL et al. Alterations in maternal-fetal Doppler flow velocity waveforms in preterm labor patients undergoing magnesium sulfate tocolysis. *Obstet Gynecol*, 1993; 81 : 191-4.
32. Kuban KC, Leviton A, Pagano M et al. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neuro*, 1992; 7 : 70-6.
33. Kynczl-Leisure M, Cibils LA. Increased bleeding time after magnesium sulfate infusion. *Am J Obstet Gynecol*, 1996; 175 : 1293-4.
34. Lazard EM. An analysis of 575 cases of eclamptic and preeclamptic toxemias treated by intravenous injections of magnesium sulphate. *Am J Obstet Gynecol*, 1933; 26 : 647-56.
35. Leviton A, Paneth N, Susser M et al. Maternal receipt of magnesium sulfate does not seem to reduce the risk of neonatal white matter damage. *Pediatrics*, 1997; 99 : 4.
36. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995; 333 : 201-5.
37. Magann EF, Cleavelands RS, Dockery JR et al. Acute tocolysis for fetal distress : terbutaline versus magnesium sulphate. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1993; 33 : 362-4.
38. Murphy DJ, Hope PL, Johnson A. Neonatal risk factors for cerebral palsy in very preterm babies : case-control study. *BMJ*, 1997; 314 : 404-8.
39. Mwinoglee J, Amoko DHA, Simelela N, Marivate M. Eclampsia at Ga-Rankywa Hospital. *S Afr Med J*, 1996; 86 : 1536-9.
40. Naidu S, Moodley J. Efficacy of phenytoin in eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*, 1997; 56 : 275-6.
41. Neilson JP. Magnesium sulfate : the drug of choice in eclampsia. Definitive trial signals triumph for researchers in the developing world. *BMJ*, 1995; 311 : 702-3.
42. Nelson KB, Grether JK. Magnesium sulfate and risk of cerebral palsy in very low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1995; 95 : 263-9.
43. Nelson KB. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *JAMA*, 1996; 276 : 1843-4.
44. Olofsson P, Forsberg B, Marsal K, Sjoberg NO. Short-term effect of magnesium sulfate infusion on renal function in preeclamptic women. *J Perinat Med*, 1992; 20 : 361-4.
45. Paneth N, Jetton J, Pintomartin J et al. Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. *Pediatrics*, 1997; 99 : 5.
46. Pritchard JA. The use of the magnesium ion in the management of eclamptogenic toxemias. *Surg Gynecol Obstet* 1955; 100 : 131-40.
47. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia : evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1984; 148 : 951-63.
48. Robson SC. Magnesium sulphate : the time of reckoning. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103 : 99-102.
49. Rousse DJ, Hauth JC, Nelson KG et al. The feasibility of a randomized clinical perinatal trial : Maternal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 : 701-5.
50. Scardo JA, Hoff BB, Newman RB. Favorable hemodynamic effects of magnesium sulfate in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173 : 1249-53.
51. Schendel DE, Berg CJ, Yearginnallsopp M. et al. 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*, 1996; 276 : 1805-10.
52. Sherer DM, Cialone PR, Abramowicz JS, Woods JR. Transient symptomatic subendocardial ischemia during intravenous magnesium sulfate tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol*, 1992; 166 : 33-5.
53. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1990; 163 : 1049-55.
54. Skajaa K, Forman A, Anderson KE. Effects of magnesium on isolated human

## *SULFATE DE MAGNÉSIUM EN OBSTÉTRIQUE*

fetal uteroplacental vessels. *Acta Physiol Scand*, 1990; 139 : 551-9.

55. Smith GCS, Mcewan HP. Use of magnesium sulphate in Scottish obstetric units. *Br J Obstet Gynaecol*, 1997; 104 : 115-6.

56. Treisser A. Le sulfate de magnésium en obstétrique : enfin le temps de la reconnaissance ! *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1997; 26 : 120-2.

57. Walss Rodriguez RJ, Reyes Levario A. Anticonvulsant treatment in severe preeclampsia. Comparison between diazepam and magnesium sulfate. *Ginecol Obstet Mexico*, 1992; 60 : 331-5.

58. Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 1997; 176 : 623-7.

59. World Health Organization International Collaborative Study Of Hypertensive Disorders Of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1988; 158 : 80-3.

60. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1966; 9 : 954-72.