

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

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

—
**Tome XXX
publié le 29.11.2006**



*TRENTIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2006*

Indications et utilisation pratique du sulfate de magnésium en obstétrique

F. CORTOT, T. POTTECHER *
(Strasbourg)

L'usage du magnésium (Mg) en obstétrique est ancien et a fait l'objet de très nombreuses études dans la littérature. Cependant, malgré l'augmentation du corpus de données en faveur de cette thérapeutique, il existe globalement, et pas seulement dans notre pays, d'importantes réticences à son utilisation [1]. Les données bibliographiques recensées sur Medline, sous forme de travaux originaux, méta-analyses et revues générales postérieures à 1999 (sauf cas particuliers), ont été analysées. Les mots clés ont été : magnesium sulfate and obstetrics / magnesium sulfate and tocolysis / magnesium sulfate and clotting disorders / magnesium and calcium channel blockade. Les informations ainsi obtenues seront présentées en envisageant successivement le métabolisme et les actions physiologiques de ce cation, puis seront traitées les interférences médicamenteuses ; nous verrons ensuite les indications du magnésium en obstétrique pour terminer par ses effets secondaires et les modalités pratiques d'utilisation.

* Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale – Hôpital de Hautepierre – Hôpitaux Universitaires de Strasbourg – F 67098 STRASBOURG CEDEX

1. MAGNÉSIUM: MÉTABOLISME ET PHYSIOLOGIE

1.1. Métabolisme et pharmacocinétique

Le Mg est le deuxième cation intracellulaire après le potassium. Soixante-dix pour cent du total sont fixés dans l'os qui constitue une réserve mobilisable.

Sa concentration plasmatique est de $0,9 \pm 0,1$ mmol/l dont 60 % correspondent à la forme libre, non liée aux protéines ni complexée avec des anions [16]. L'alimentation amène environ 300 mg par jour dont environ un tiers est absorbé dans le jéjunum ou l'iléon. Au niveau rénal, 2 500 mg sont filtrés quotidiennement et 100 mg sont éliminés. La réabsorption, qui se fait au niveau de la partie ascendante de l'anse de Henlé par un mécanisme encore mal connu, semble inhibée par le furosémide, l'expansion des volumes extracellulaires, la calcitonine, l'insuline et l'hormone antidiurétique (ADH).

Trente minutes après injection IV de 4 à 6 g (1 g de $MgSO_4 = 100$ mg de $Mg^{++} = 4,1$ mmol), les concentrations plasmatiques sont de 5,5 mg/dl pour le magnésium total et 2,5 mg/dl pour la forme ionisée. La demi-vie est proche de 600 minutes pour les deux formes [60].

1.2. Actions cellulaires

D'une manière générale, le Mg intervient dans la respiration mitochondriale, il est indispensable aux réactions dépendantes de l'adénosine triphosphate (ATP); la forme intracellulaire active de l'ATP correspond en fait à un complexe Mg^{++} -ATP [45, 46]. Il intervient également dans l'activité de nombreuses ATPases, en particulier la Na-K ATPase de la membrane plasmique et les Ca^{++} ATPases membranaires. Le Mg intervient sur les différents systèmes contrôlant les mouvements calciques intracellulaires (canaux et pompes calciques).

Les principaux sites d'action sont le myocyte, la cellule musculaire et la cellule nerveuse.

Aux doses pharmacologiques, il se comporte comme un inhibiteur calcique [25]. Il est responsable d'un effet inotrope négatif sur la cellule myocardique et d'une relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire [26, 43].

Le magnésium inhibe de façon compétitive la fixation du Ca^{++} sur la troponine C au niveau du myocyte et la formation du complexe

calmoduline-Ca⁺⁺ au niveau de la cellule musculaire lisse. Les mécanismes de l'action vasodilatatrice sont discutés : modulation de l'activité des canaux potassiques, diminution du calcium intracellulaire et des flux calciques à travers les canaux calciques. Outre un effet inhibiteur calcique direct, le magnésium aurait également d'autres mécanismes cellulaires d'action concernant divers processus humoraux impliqués dans l'élévation du tonus vasculaire impliqué dans la pré-éclampsie [49]. Ainsi :

- il pourrait normaliser le taux sanguin d'endothéline-1 chez la femme pré-éclampsique ;
- il abaisse les taux urinaires de thromboxane chez le volontaire sain ;
- il modulerait le système rénine-angiotensine ;
- il augmenterait la déformabilité des globules rouges, améliorant ainsi les conditions rhéologiques [51].

Ces effets sont confirmés sur des modèles animaux de pré-éclampsie où il est montré que le Mg évite la défaillance circulatoire [9] ou induit un certain degré de vasodilatation [58] en réduisant la libération périphérique de noradrénaline [54].

Le magnésium semble être également un neuroprotecteur efficace par blocage du récepteur au NMDA, antagonisation de l'entrée du Ca⁺⁺ au niveau des canaux voltage dépendants, tamponnement du Ca⁺⁺ intracellulaire et régénération accélérée de l'ATP. Ces effets ont conduit à proposer le Mg comme agent de prévention du vasospasme au cours de l'hémorragie méningée [52] et dans le cadre de la prévention des séquelles neurologiques de la circulation extra-corporelle (CEC) [7].

2. SULFATE DE MAGNÉSIUM ET MÉDICAMENTS

2.1. Sulfate de magnésium et agents de l'anesthésie

La potentialisation des curares par le magnésium doit être prise en compte lors de l'anesthésie générale en obstétrique [66].

Ceci concerne au premier chef les myorelaxants polarisants (succinylcholine) ou non dépolarisants (vécuronium, mivacurium). L'interaction entre le magnésium et les curares non dépolarisants s'explique par la diminution de la libération présynaptique de l'acétylcholine et de la sensibilité à l'acétylcholine de la membrane post-jonctionnelle

(les ions magnésium, en prenant la place du calcium, diminuent le relargage d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice) [29].

En revanche, la potentialisation de la succinylcholine par le magnésium, observée *in vitro*, est plus difficile à expliquer et n'a pas été retrouvée cliniquement. Sur le plan clinique, ceci explique pourquoi les signes cliniques et instrumentaux de décurarisation doivent être surveillés avec le plus grand soin.

Pour les morphiniques et les hypnotiques, les données sont contradictoires. Certains retrouvent une diminution des besoins chez les femmes traitées par Mg [15, 53], d'autres, au cours de césariennes, n'objectent aucune différence [44].

2.2. Sulfate de magnésium et inhibiteurs calciques

Au courant des années 90, un certain nombre de travaux ont souligné le risque de l'association Mg-bloqueurs calciques [12]. Il semblerait que le magnésium potentialiserait les effets hypotenseurs et cardiodépresseurs du vérapamil et de la nifédipine.

Plusieurs publications plus récentes ne vont pas dans le même sens :

- L'étude de Scardo, qui porte sur les effets hémodynamiques de la combinaison sulfate de magnésium-nifédipine chez les patientes hypertendues, pré-éclamptiques, montre qu'il n'existe pas de dépression myocardique. Au contraire, le débit cardiaque augmente avec le temps et les résistances vasculaires diminuent [50].

Pour Magee, les patientes recevant à la fois du sulfate de magnésium et de la nifédipine ne courent pas de risque supplémentaire par rapport à celles traitées uniquement par Mg ou par une association Mg et autre hypotenseur. Ceci aussi bien en ce qui concerne les épisodes de faiblesse musculaire que l'hypotension artérielle [35].

3. SULFATE DE MAGNÉSIUM ET TERRAINS PARTICULIERS

3.1. Sulfate de magnésium et perturbations de l'hémostase

La diminution du ratio Mg^{++}/Ca^{++} induit, *in vitro*, une diminution de l'agrégation plaquettaire et un allongement des différents temps de la coagulation sans retentissement clinique [18]. Cependant, des cas cliniques récents ont montré que le traitement par sulfate de magnésium pourrait allonger le temps de saignement [27]. Dans un travail comparant la nimodipine au Mg pour la prévention de l'éclampsie, l'incidence d'hémorragie du post-partum augmentait significativement, passant de 1.10^{-2} à $2,4.10^{-2}$ sous Mg [6].

Le risque d'hématome périmédullaire en cas d'analgésie péridurale n'a pas été évalué.

3.2. Sulfate de magnésium et insuffisance rénale

L'hypermagnésémie (>2 mmol/l) est rarement symptomatique (10% des cas) [59]. Elle ne se rencontre en pratique qu'en cas d'insuffisance rénale sévère (excrétion au niveau du tube contourné proximal et de la branche ascendante de Henlé).

Même chez les insuffisants rénaux, l'hypermagnésémie est rare car la réduction de l'excrétion rénale est compensée par une diminution de l'absorption digestive de magnésium. Lorsque l'hypermagnésémie survient, elle est due souvent à une augmentation des apports en magnésium (prise orale ou perfusion intraveineuse) associée à une insuffisance rénale et/ou à des troubles de la motilité digestive (le ralentissement du transit favorisant l'absorption).

Les symptômes de l'hypermagnésémie sont, par ordre de gravité croissante : léthargie, faiblesse musculaire, abolition des réflexes ostéo-tendineux, dépression respiratoire, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, voire un arrêt cardio-respiratoire [42]. En règle générale, ces manifestations de toxicité clinique apparaîtraient lorsque les concentrations dépassent 10 mg/dl [5].

Une hypermagnésémie modérée peut être observée dans de nombreuses situations cliniques : hyperparathyroïdie, acidocétose diabétique, états de lyse tumorale, intoxications à la théophylline ou au lithium, syndrome des buveurs de lait et insuffisance surrénale [21].

3.3. Sulfate de magnésium et maladies neuromusculaires

Le Mg, de par son action antagoniste calcique, diminue la sécrétion d'acétylcholine au niveau de la plaque motrice. Ces interactions contre-indiquent évidemment son utilisation chez les patientes atteintes de myasthénie ou de maladies neuromusculaires. Le cas d'une patiente hospitalisée pour menace d'accouchement prématuré, atteinte d'une myopathie mitochondriale, traitée par sulfate de magnésium à visée tocolytique, qui a développé par la suite de complications musculaires généralisées, a été rapporté [22].

4. INDICATIONS

4.1. Magnésium et tocolyse

Le but de la tocolyse est, en plus d'interrompre un travail avant terme, de réduire aussi l'incidence des complications périnatales reliées à la prématurité [62].

Dans la littérature, le protocole de tocolyse par le magnésium utilise de fortes posologies (cf. 6.1.1) [5]. Un travail récent de l'équipe de Cochin, comparant l'efficacité des différents agents tocolytiques au Mg, ne montre pas de supériorité de ce dernier (Tableau I) [5]. Une méta-analyse récente a montré l'absence de bénéfice de cette pratique, même si la méthodologie de la comparaison est par moments discutable. Il apparaît aussi clairement une augmentation de la mortalité infantile par comparaison à d'autres thérapeutiques. (RR = 2,82; IC95% : 1,2-6,6) [11].

D'une manière générale, il semble clair que les agents tocolytiques sont globalement peu efficaces après 32 semaines de grossesse [23].

4.2. Magnésium et pré-éclampsie

Le bénéfice du Mg semble dépendre de la gravité du syndrome.

4.2.1. Sulfate de magnésium et pré-éclampsie modérée

Il existe seulement deux études en double aveugle *versus* placebo, pour évaluer l'intérêt du sulfate de magnésium dans la pré-éclampsie modérée [33, 65].

Tableau I. Études cliniques randomisées comparant le Mg à d'autres tocolytiques [d'après 5]

| Année | Auteur | Groupe contrôle | p | Nb |
|-------|------------|-----------------------|-------------|-----|
| 1984 | Cotton | Terbutaline, placebo | NS | 54 |
| 1987 | Hollender | Ritodrine | NS | 79 |
| 1988 | Wilkins | Ritodrine | NS | 120 |
| 1990 | Armayo | Terbutaline sc | NS | 30 |
| 1990 | Cox | Placebo | NS | 156 |
| 1992 | Floyd | Nifédipine | NS | 90 |
| 1992 | Armson | Ritodrine | NS | 15 |
| 1992 | Glock | Nifédipine | NS | 80 |
| 1993 | Morales | Indométacine | NS | 101 |
| 1999 | Lamon | Nicardipine <i>po</i> | Nicard > Mg | 122 |
| 1999 | Haghighi | Nifédipine <i>po</i> | NS | 74 |
| 1999 | El Sayed | Nitrés | | 31 |
| 2001 | Surichamon | Terbutaline | NS | 71 |

Dans ces deux études où les patientes étaient randomisées pendant le travail ou le post-partum, il n'existait aucune différence dans l'évolution vers une forme grave (12,5 % vs 13,8 %; RR = 0,90; IC 95 % : 0,52-1,54). Si les convulsions surviennent pendant le travail, elles sont habituellement limitées, bénignes et sans effets délétères maternels ou fœtaux autres [6, 10, 20, 34, 41]. Compte tenu des effets secondaires du Mg, le rapport bénéfique/risque n'est donc pas en faveur de la prophylaxie par le sulfate de magnésium dans ces formes modérées.

4.2.2. Sulfate de magnésium et pré-éclampsie sévère

L'emploi prophylactique de Mg permet de réduire significativement le taux de convulsions des femmes ayant une pré-éclampsie sévère (0,6 % vs 2 %) mais augmente le taux de dépressions respiratoires (RR = 2,06; IC 95 % : 1,33-3,18) (Tableau II) [2]. À partir de ces données, Sibai conclut que le nombre de patientes à traiter pour éviter un cas d'éclampsie est de 36 en présence de signes de gravité, de 129 en l'absence de ceux-ci, voire de 385 si l'analyse est restreinte aux pays industrialisés [55].

Ainsi, les femmes ayant une pré-éclampsie sévère sont certainement les meilleures candidates pour recevoir une prophylaxie par sulfate de magnésium. Cette indication est largement validée outre-Atlantique [8].

4.2.3. Sulfate de magnésium et récurrence de la crise d'éclampsie

Le sulfate de magnésium est un médicament de choix dans la prévention des récurrences de la crise d'éclampsie : il apparaît plus efficace que les benzodiazépines (RR = 0,44 ; IC 95 % : 0,34-0,67), que la phénytoïne (RR = 0,31 ; IC 95 % : 0,28-0,47) et surtout les cocktails lytiques (RR = 0,09 ; IC 95 % : 0,03-0,24) [13]. Dans cette indication aussi, le Mg semble apporter un surcroît de sécurité.

Tableau II. Résultats partiels d'après [2]

| Complications | MgSO ₄ (n = 5 055) | Placebo (n = 5 055) | RR (IC 95 %) |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------|------------------|
| Éclampsie | 40 (0,8 %) | 96 (1,9 %) | 0,45 (0,29-0,6) |
| Décès maternels | 11 (0,2 %) | 20 (0,4 %) | 0,55 (0,26-1,14) |
| Dépression respiratoire | 46 (0,9 %) | 27 (0,5 %) | 2,06 (1,33-3,18) |
| Décès enfant | 576 (12,7 %) | 558 (12,4 %) | 1,02 (0,92-1,14) |

4.3. Sulfate de magnésium et hypertension artérielle

Les propriétés hypotensives modérées du sulfate de magnésium sont bien connues en clinique, même si elles n'ont pas fait l'objet d'études exhaustives. Un travail récent, effectué chez des femmes non enceintes, montre que les effets vasodilatateurs semblent prédominer sur le territoire capacitif et ont peu de conséquences tensionnelles [31]. Cet effet hypotenseur discret a même conduit à proposer le Mg comme agent d'hypotension artérielle peranesthésique [15].

Ceci s'explique probablement par le fait que le magnésium diminue la réponse hypertensive à différents vasoconstricteurs (catécholamines, angiotensine, sérotonine, acétylcholine, potassium, prostaglandines) et module les mouvements calciques impliqués dans la contraction du muscle lisse [3].

5. EFFETS DU SULFATE DE MAGNÉSIUM SUR LA MORTALITÉ ET LA MORBIDITÉ

5.1. Chez le nouveau-né

L'utilisation du sulfate de magnésium dans la pré-éclampsie sévère n'a pas d'effet sur le taux de mortalité périnatale (RR = 1,03; IC 95 % : 0,87-1,22) [2, 40].

L'utilisation du sulfate de magnésium dans la pré-éclampsie sévère n'a pas d'effet sur le score d'Apgar <7 à 5 minutes, sur la détresse respiratoire, sur le recours à l'intubation, sur l'hypotonie, ou sur le nombre de jours passés en réanimation néonatale [2, 6].

Une littérature récente vise, à partir de données expérimentales [37, 61], à proposer un traitement par sulfate de magnésie aux nouveau-nés victimes d'asphyxie à la naissance. Les premières données cliniques montrent la faisabilité de ces injections [17] et l'absence d'effets délétères majeurs [24].

À l'inverse, les données de la littérature sont abondantes sur les effets néfastes des fortes posologies de magnésium administrées à la mère (doses de «tocolyse» supérieures à 50 g) [39]. Il a été décrit :

- une diminution de l'activité et de la mobilité des polynucléaires neutrophiles [38] ;
- une hypotonie et un retard d'évacuation au méconium ;
- une déminéralisation osseuse majeure chez le nouveau-né [36, 63] ;
- une augmentation significative du taux d'hémorragies intraventriculaires chez le nouveau-né [64]. Ces hémorragies intraventriculaires sont fortement associées à la vasculopathie lenticulo-striée, une lésion spécifique qui implique le thalamus et le ganglion basal du nouveau-né.

5.2. Chez la mère

L'utilisation du Mg dans le cadre de la tocolyse a conduit à utiliser de fortes posologies pendant de longues périodes (jusqu'à 21 jours à raison de 2 g/h) [68]. Les effets adverses notés dans ce travail semblent cependant modestes (douleur au site d'injection, érythème, phlébite superficielle, sensation ébrieuse, nausées et constipation) et n'ont conduit à l'interruption du traitement que dans 15% des cas. Dans un autre travail, les auteurs ont signalé deux fois plus de dépressions res-

piratoires et quatre fois plus d'hypotensions artérielles ou de palpitations que chez les patientes contrôles, sans répercussion sur la mortalité maternelle [2].

Les réflexes ostéo-tendineux (ROT) sont abolis lorsque la magnésémie dépasse 9 mg/dl, la dépression respiratoire apparaît pour des taux sériques supérieurs à 14 mg/dl. Dans ces cas, l'antidote est le gluconate de calcium par voie intraveineuse à la posologie de 1 gramme [19].

L'hypocalcémie est la principale anomalie biologique, des troubles de la coagulation ont été rapportés [47] ainsi qu'une ascension des CPK [30].

6. POSOLOGIE, DURÉE DU TRAITEMENT, MODALITÉS D'ADMINISTRATION ET SURVEILLANCE

Deux présentations sont en théorie disponibles : le sulfate et le chlorure de magnésium. En théorie, le chlorure serait moins toxique [14], mais son utilisation sous forme injectable semble confidentielle.

6.1. Posologie

6.1.1. Magnésium et tocolyse

De nombreuses posologies ont été proposées, l'une des plus diffusées comporte une dose de charge de 4 g en 30 minutes suivie d'une injection continue de 1 à 2 g/h pendant des périodes prolongées [68]. Dans cette indication, il a été relaté des épisodes de défaillance cardiaque avec OAP, mis en général sur le compte d'un apport hydro-sodé important plus que d'un effet inotrope négatif direct du Mg [48].

6.1.2. Magnésium et pré-éclampsie

Deux schémas thérapeutiques sont possibles :

- La combinaison de la voie intramusculaire et intraveineuse :
Une première dose de 4 g est injectée par voie intraveineuse puis une dose de 10 g est injectée par voie intramusculaire. Une dose de 5 g est injectée ensuite par voie intramusculaire toutes les 4 heures.
- La voie intraveineuse simple :

Dans les pré-éclampsies graves, il est en général proposé une injection IV continue de 1 g/h sans dose de charge [4].

Lorsque la patiente convulse ou a convulsé, une première dose de 4 g est injectée par voie intraveineuse sur 15-20 minutes, suivie d'une dose d'entretien de 1 à 2 g/h sous contrôle des ROT et de la fonction rénale [4, 55].

La voie intraveineuse est généralement préférée à la voie intramusculaire en raison du nombre moins important d'effets secondaires.

Approximativement 10 % des femmes éclamptiques présentent une seconde crise d'éclampsie sous sulfate de magnésium. Dans ce cas, un bolus supplémentaire de 2 g de sulfate de magnésium peut être administré sur trois à cinq minutes. En cas d'exceptionnelle récurrence, l'amobarbital à la dose de 250 mg en IV sur trois à cinq minutes peut être utilisée [56].

6.2. Durée du traitement

Le traitement varie selon les études de 24 heures [2, 40] à quelques jours (c'est-à-dire pendant le travail, l'accouchement, et le post-partum) [6, 10, 33].

6.3. Surveillance

6.3.1. Clinique

En pratique clinique, une posologie inappropriée de Mg est l'erreur thérapeutique la plus souvent rencontrée dans les unités d'obstétrique [32]. C'est pourquoi la patiente, pendant toute la durée de ce traitement, doit bénéficier d'une surveillance continue et automatisée de la fréquence cardiaque, de l'ECG, de la pression artérielle et de la SpO₂. Cette surveillance instrumentale doit être complétée par la vérification horaire des réflexes ostéo-tendineux, car leur disparition est le premier signe de surdosage qui justifie l'arrêt de la perfusion. L'antidote est le gluconate de calcium à la dose de 1 g IV [19]. Enfin, rappelons que des manifestations d'hypocalcémie (spasmophilie) peuvent survenir plusieurs heures après l'interruption de la perfusion de Mg [28].

6.3.2. Biologique

Il n'y a pas toujours une relation mathématique entre les manifestations cliniques imputées à l'hypermagnésémie et la concentration

plasmatique de Mg. Certains ont pensé que seul le dosage de la fraction ionisée était utile [60] ; pour d'autres, il existe une bonne corrélation entre la magnésémie totale et la forme ionisée [67]. C'est pour ces raisons que le dosage systématique n'est pas recommandé et ne serait indiqué que devant des signes cliniques de surdosage ou en cas d'insuffisance rénale.

Au total, les données récentes soulignent l'évolution des indications du sulfate de magnésium en obstétrique. En matière de tocolyse, son efficacité semble pour le moins limitée, de plus la perfusion prolongée à fortes doses est susceptible de provoquer des complications, en particulier fœtales. Le rôle de prévention de l'éclampsie (soit dans les formes graves de pré-éclampsie ou pour éviter la récurrence) est largement admis, à condition de respecter des durées brèves d'administration. Enfin, le rôle neuroprotecteur pour le fœtus doit faire l'objet d'évaluations plus approfondies. Quelle que soit l'indication, l'emploi du sulfate de magnésium impose la rédaction de protocoles thérapeutiques précis incluant les modalités de surveillance et la préparation de l'antidote [57].

POINTS IMPORTANTS

Le sulfate de magnésium ne doit plus être utilisé comme tocolytique.

Le sulfate de magnésium est l'anticonvulsivant de choix dans prévention de la récurrence de la crise d'éclampsie.

Le sulfate de magnésium doit être utilisé chez les femmes ayant une pré-éclampsie sévère ou une crise d'éclampsie.

L'injection intraveineuse est préférable à l'injection intramusculaire en raison du nombre limité d'effets secondaires.

La durée du traitement ne devrait pas excéder 24 heures et, s'il s'agit d'une perfusion continue, le débit ne doit pas dépasser 2 g/h. Avant l'accouchement, la dose totale ne devrait pas dépasser 50 g.

L'utilisation du sulfate de magnésium et des bloqueurs calciques ne semble pas associée à une augmentation importante du risque de complications.

La surveillance de cette thérapeutique est basée sur la clinique et sur le monitoring de la fonction cardiorespiratoire qui est indispensable pendant la durée du traitement. Le dosage de la magnésémie

n'est pas justifié en routine, il se conçoit en cas de manifestations cliniques de surdosage et/ou d'insuffisance rénale.

Résumé

Le magnésium est le deuxième cation de l'organisme, il est principalement intracellulaire. L'absorption intestinale est d'environ 1/3 de la dose ingérée, l'élimination se fait par voie urinaire. L'ion magnésium agit principalement au niveau du myocyte, de la cellule musculaire lisse et du neurone. Ces actions comportent principalement un effet anticalcique et un blocage du récepteur au N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

En obstétrique, le sulfate de magnésium est utilisé principalement comme agent de prévention des crises éclamptiques en cas de pré-éclampsie grave, cette indication est largement validée par la littérature. Ses autres indications sont discutables, son emploi comme tocolytique est actuellement en voie d'abandon, son rôle dans la prévention des séquelles neurologiques chez les nouveau-nés ayant souffert d'asphyxie reste à évaluer.

En pratique clinique, le sulfate de magnésium est administré en perfusion continue (1 à 2 g/h) avec éventuellement une dose de charge (4 g). La surveillance de la thérapeutique est d'abord clinique (modification de conscience et disparition des réflexes ostéo-tendineux) associée à un monitoring cardiocirculatoire et respiratoire. Le risque de toxicité est à redouter chez l'insuffisant rénal, en cas d'affection neuromusculaire et dans les suites d'une anesthésie générale avec curarisation. Les données récentes ne confirment pas de risque particulier à l'association bloqueurs calciques et sulfate de magnésium.

Bibliographie

1. Aaserud M, Lewin S, Innvaer S, Paulsen EJ, Dahlgren AT, Trommald M et al. Translating research into policy and practice in developing countries: a case study of magnesium sulphate for pre-eclampsia. *BMC Health Serv Res* 2005; 5: 68.
2. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? The Magpie Trial: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877-90.
3. Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardio-vascular system. Two experimental aspects. *Magnesium* 1985; 4: 245-71.
4. Anonyme. Eclampsie: Pharmacologie clinique du sulfate de magnésium. In: Sfar, ed. Réanimation des formes graves de pré-éclampsie. Conférence d'experts. Paris: Elsevier; 2000. p. 107-28.
5. Azria E, Tsatsaris V, Goffinet F, Kayem G, Mignon A, Cabrol D. Magnesium sulfate in obstetrics: current data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004; 33: 510-7.
6. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC, for the Nimodipine Study Group. A comparison of magnesium sulphate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003; 348: 304-11.
7. Bhudia SK, Cosgrove DM, Naugle RI, Rajeswaran J, Lam BK, Walton E et al. Magnesium as a neuroprotectant in cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 853-61.
8. Caetano M, Ornstein MP, Von Dadelszen P, Hannah ME, Logan AG, Gruslin A et al. A survey of Canadian practitioners regarding the management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 61-74.
9. Coates BJ, Broderick TL, Batia LM, Standley CA. MgSO₄ prevents left ventricular dysfunction in an animal model of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*; 2006: publication en cours.
10. Coetzee E, Dommissie J, Anthony J. A randomised trial of intravenous magnesium sulfate vs placebo in the management of women with severe preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 300-3.
11. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulfate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD001060.
12. Davis WB, Wells SR, Kuller JA, Thorp JM Jr. Analysis of the risks associated with calcium channel blockade: implications for the obstetrician-gynecologist. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 198-201.
13. Duley L. Evidence and practice: the magnesium sulphate story. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005; 19: 57-74.
14. Durlach J, Guet-Bara A, Pages N, Bac P, Bara M. Magnesium chloride or magnesium sulfate: a genuine question. *Magnes Res* 2005; 18: 187-92.
15. Elsharnouby NM, Elsharnouby MM. Magnesium sulphate as a technique of hypotensive anaesthesia. *Br J Anaesth* 2006; 96: 727-31.
16. Essig M, Amiel C. Désordres de la magnésémie. In: Offenstadt G, Brunette MG, eds. *Désordres acido-basiques et hydro-électrolytiques*. Paris: Arnette Blackwell; 1997. p 379-406.
17. Gathwala G, Khera A, Singh I. Magnesium therapy in birth asphyxia. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 209-12.
18. Genville GD, Lehman H. Cation antagonism in blood coagulation. *J Physiology* 1944; 1: 1044-46.
19. Gordon MC, Iams JD. Magnesium sulfate. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 706-12.
20. Hall DR, Odendaal HJ, Smith M. Is prophylactic administration of magnesium sulfate in women with preeclampsia indicated prior to labour? *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 903-8.
21. Hannedouche T. Hypermagnésémie. <http://www.nephrohus.org>.
22. Hosono T, Suzuki M, Chiba Y. Contraindication of magnesium sulfate in a pregnancy complicated with late-onset diabetes mellitus and sensory deafness due to mitochondrial myopathy. *J Matern Fetal Med*. 2001; 10: 355-6.
23. How HY, Zafaranchi L, Stella CL, Recht K, Maxwell RA, Sibai BM et al. Tocolysis in women with preterm labor between 32 0/7 and 34 6/7 weeks of gestation: a randomized controlled pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 976-81.
24. Ichiba H, Yokoi T, Tamai H, Ueda T, Kim TJ, Yamano T. Neurodevelopmental outcome of infants with birth asphyxia treated with magne-

- sium sulfate. *Pediatr Int* 2006; 48: 70-5.
25. Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic cardiac blocker. *Am Heart J* 1984; 108: 188-93.
26. Kafiluddi R, Kennedy RH, Seifen E. Effects of buffer magnesium on positive agents in guinea pig cardiac muscle. *Eur J Pharmacol* 1989; 165: 181-9.
27. Kynczl-Leisure M, Cibils LA. Increased bleeding time after magnesium sulfate infusion. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1293-4.
28. Koontz SL, Friedman SA, Schwartz ML. Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1773-6.
30. Kuno N, Ishikawa K. Serum creatine phosphokinase elevation in patients treated with intravenous magnesium sulfate. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76: 257-66.
31. Landau R, Scott JA, Smiley RM. Magnesium-induced vasodilation in the dorsal hand vein. *BJOG* 2004; 111: 446-51.
32. Little JA, Velazquez MB, Rayburn WF. Reported medication errors in obstetric inpatients in 1 hospital. *J Reprod Med* 2003; 48: 818-20.
33. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003; 101: 217-220.
34. 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.
35. Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B et al. 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*. 2005; 193: 153-63.
36. Malaeb SN, Rassi AI, Haddad MC, Seoud MA, Yunis KA. Bone mineralization in newborns whose mothers received magnesium sulphate for tocolysis of premature labour. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 384-6.
37. Mami AG, Ballesteros J, Mishra OP, Delivoria-Papadopoulos M. Effects of magnesium sulfate administration during hypoxia on Ca(2+) influx and IP(3) receptor modification in cerebral cortical neuronal nuclei of newborn piglets. *Neurochem Res* 2006; 31 : 63-70.
38. Mehta R, Petrova A. Intrapartum magnesium sulfate exposure attenuates neutrophil function in preterm neonates. *Biol Neonate* 2006; 89: 99-103.
39. Mittendorf R, Dammann O, Lee KS. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor. *J Perinatol*. 2006; 26: 57-63.
40. Moodley J, Moodley VV. Prophylactic anticonvulsant therapy in hypertensive crises of pregnancy. The need for a large, randomised trial. *Hypertens Preg* 1994; 13: 245-52.
41. Odendaal HJ, Hall DR. Is magnesium sulfate prophylaxis really necessary in patients with severe preeclampsia? *J Matern Fetal Invest* 1996; 6: 14-8.
42. Onishi S, Yoshino S. Cathartic-induced fatal hypermagnesemia in the elderly. *Internal Med J* 2006; 45: 207-10.
43. Paddle BM, Haugaard N. Role of magnesium in effects of epinephrine on heart contraction and metabolism. *Am J Physiol* 1971; 221: 1178-84.
44. Paech MJ, Magann EF, Doherty DA, Verity LJ, Newnham JP. Does magnesium sulfate reduce the short- and long-term requirements for pain relief after caesarean delivery? A double-blind placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1596-602.
45. Panov A, Scarpa A. Mg++ control of respiration in isolated rat liver mitochondria. *Biochemistry* 1996; 35: 12849-56.
46. Rodriguez-Zavala JS, Moreno-Sanchez R. Modulation of oxidative phosphorylation by Mg++ in rat heart mitochondria. *J Biol Chem* 1998; 273: 7850-5.
47. Rodts-Palenik S, Morrison JC. Tocolysis: an update for the practitioner. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57: S9-34.
48. Samol JM, Lambers DS. Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192: 1430-2.
49. Satake K, Lee JD, Shimizu H, Uzui H, Mitsuke Y, Yue H, Ueda T. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. *Magnes Res* 2004; 17: 20-7.
50. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 336-338.
51. Schauf B, Becker S, Abele H, Klever T, Wallwiener D, Aydeniz B. Effect of magnesium on red blood cell deformability in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24: 17-27.

52. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, Prueckner S, Briegel J, Steiger HJ. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery* 2006; 58: 1054-65.
53. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayaçan S, Telci L, Pembeci K et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and post-operative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2006; 96: 247-52.
54. Shimosawa T, Takano K, Ando K, Fujita T. Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. *Hypertension* 2004; 44: 897-902.
55. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 402-10.
56. Sibai BM. Hypertension. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 4th edition. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 945-1004.
57. Simpson KR, Knox GE. Obstetrical accidents involving intravenous magnesium sulfate: recommendations to promote patient safety. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2004; 29: 161-9.
58. Standley CA, Batia L, Yueh G. Magnesium sulfate effectively reduces blood pressure in an animal model of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 171-6.
59. Sztark F, Cochard J. Le magnésium en anesthésie-réanimation. In: Sfar, ed. *Conférence d'Actualisation*. 40e Congrès national d'anesthésie-réanimation. Paris, Elsevier; 1998. p 649-63.
60. Taber EB, Tan L, Chao CR, Beall MH, Ross MG. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1017-21.
61. Tanaka S, Sameshima H, Ikenoue T, Sakamoto H. Magnesium sulfate exposure increases fetal blood flow redistribution to the brain during acute non-acidemic hypoxemia in goats. *Early Hum Dev*; 2006 : publication en cours.
62. Tsatsaris V, Cabrol D, Carbonne B. Pharmacokinetics of tocolytic agents. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 833-44.
63. Wedig KE, Kogan J, Schorry EK, Whitsett JA. Skeletal demineralization and fractures caused by fetal magnesium toxicity. *J Perinatol* 2006; 26: 371-4.
64. Weintraub Z, Solovechick M, Reichman B, Rotschild A, Waisman D, Davkin O et al. Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85: F13-7.
65. 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 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 623-7.
66. Yoshida A, Itoh Y, Nagaya K, Takino K, Sugawara J, Murakami T et al. Prolonged relaxant effects of vecuronium in patients with deliberate hypermagnesemia: time for caution in cesarean section. *J Anesth*. 2006; 20: 33-5.
67. Yoshida M, Matsuda Y, Akizawa Y, Ono E, Ohta H. Serum ionized magnesium during magnesium sulfate administration for preterm labor and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 2005 : publication en cours.
68. Zygmunt M, Heilmann L, Berg C, Wallwiener D, Grischke E, Munstedt K et al. Local and systemic tolerability of magnesium sulphate for tocolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 25; 107: 168-75.