

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur F. Puech*

Première partie  
**Obstétrique**



*35<sup>es</sup> JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2011*



# Utilisation du sulfate de magnésium en obstétrique

G. KAYEM <sup>1</sup>, J. BOUGENAH <sup>2</sup>, B. HADDAD <sup>2</sup>  
(Colombes, Créteil)

## Résumé

*L'utilisation du MgSO<sub>4</sub>, en cas d'éclampsie, permet de réduire le risque de récidence avec une efficacité supérieure à celle des autres anticonvulsivants et la fait recommander en première intention dans cette indication. En cas de prééclampsie sévère et en particulier lorsque des prodromes sont présents, le MgSO<sub>4</sub> permet de diminuer le risque d'éclampsie et ce, avec une efficacité supérieure à celle des anticonvulsivants classiques.*

*Plus récemment, trois larges essais randomisés ont obtenu des résultats convergents qui tendaient tous à montrer un effet neuroprotecteur du MgSO<sub>4</sub>. Ces essais ont été inclus dans des méta-analyses qui laissent penser que cette molécule doit être utilisée en cas d'accouchement prématuré puisqu'elle entraîne une réduction de 30 % de l'incidence des infirmités motrices cérébrales avant 32 SA. Un protocole utilisant des doses faibles réduit les risques d'hypermagnésémie maternelle et la possibilité d'effets secondaires fœtaux. Les*

1 - Hôpital Louis Mourier - APHP - Service de gynécologie-obstétrique - Université Paris Diderot - 178 rue des Renouillers - 92701 Colombes cedex

2 - CHI Créteil - Université Paris XII - 40 avenue de Verdun - 94010 Créteil cedex

Correspondance : gkayem@gmail.com - gilles.kayem@inserm.fr

*possibilités de surveillance et en particulier de monitoring maternel minimisent le risque de toxicité maternelle, et incitent à utiliser le  $MgSO_4$  pour diminuer le risque d'infirmité motrice cérébrale chez le prématuré.*

*Mots clés : sulfate de magnésium, prééclampsie, éclampsie, neuroprotection*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussigné, Gilles Kayem, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## INTRODUCTION

Le sulfate de magnésium ( $MgSO_4$ ) a été introduit aux États-Unis et en Europe pour traiter la crise d'éclampsie, au début du  $xx^e$  siècle, après le constat de son efficacité dans les crises convulsives provoquées par le tétanos [1]. Rapidement, ses indications se sont étendues à la prévention de l'éclampsie chez les patientes prééclamptiques pour améliorer le pronostic maternel [2]. Plus récemment, en raison de résultats d'essais randomisés récents montrant une diminution du risque d'éclampsie en cas d'utilisation prophylactique chez des femmes prééclamptiques son emploi s'est généralisé à de nombreux pays [3, 4].

C'est depuis les années 1990 qu'a été suggéré un rôle neuroprotecteur du  $MgSO_4$ , sur la base d'études expérimentales puis d'essais randomisés [5-8]. Les méta-analyses découlant de ces essais ont été jugées suffisamment convaincantes pour que cette indication soit proposée par les recommandations nationales en Australie et au Canada [9-11].

L'objectif de cette revue de la littérature est de faire le point sur l'utilisation du  $MgSO_4$  en obstétrique et de discuter ses indications.

## I. UTILISATION DU SULFATE DE MAGNÉSIUM EN CAS DE PRÉÉCLAMPSIE OU D'ÉCLAMPSIE

La crise d'éclampsie survient dans environ 3 cas pour 10 000 dans les pays développés, comme le Royaume-Uni [12]. Un tiers de ces crises surviennent dans le post-partum, dont 70 % dans les 12 heures qui suivent l'accouchement [13]. La mortalité attribuable à l'éclampsie est élevée dans le monde puisque l'on considère que plus de 50 000 décès annuels sont provoqués par une crise d'éclampsie [14, 15]. Dans les pays développés ces chiffres sont très inférieurs puisqu'en France, 23 décès pour 4 800 000 naissances provoqués par une crise d'éclampsie sont survenus entre 2001 et 2006 [16]. L'incidence est comparable au Royaume-Uni où 14 cas de décès maternels pour 4 400 000 accouchements ont été directement attribués à une crise d'éclampsie entre 2003 et 2008 [17].

La plupart des sociétés savantes, dont l'American College, depuis 2002 recommandent l'utilisation du  $MgSO_4$  en cas de prééclampsie sévère ou d'éclampsie [18]. Il n'y a pas de consensus concernant son utilisation en cas de prééclampsie modérée ou de pathologie hypertensive isolée. Ces recommandations, basées initialement sur des études rétrospectives, ont été étayées par plusieurs essais randomisés réalisés depuis 1995, qui ont permis de montrer une réduction par deux du risque d'éclampsie en cas d'utilisation prophylactique en cas de prééclampsie [3]. De plus, c'est la drogue de choix en cas d'éclampsie, avec une efficacité supérieure à celle d'un anticonvulsivant classique [19].

Enfin, des travaux épidémiologiques en population mesurant l'incidence de l'éclampsie au Royaume-Uni ont montré une décroissance de l'incidence de l'éclampsie de 4,9 à 2,7/10 000 entre 1992 et 2003. Cette décroissance a été attribuée à la mise en place de règles de prise en charge de la prééclampsie au Royaume-Uni, incluant spécifiquement la prescription prophylactique de sulfate de magnésium chez les femmes à risque d'éclampsie [12].

### I.1. Justification de l'utilisation du $MgSO_4$ en cas d'éclampsie

Plusieurs essais randomisés ont été réalisés, comparant l'efficacité du sulfate de magnésium à d'autres anticonvulsivants parmi les femmes éclamptiques et ont été repris dans une méta-analyse en 2010 (Tableau 1) [20, 21]. Sept essais randomisés incluant un total de 1 396 femmes ont

Tableau 1 - Prise en charge de l'éclampsie :  $MgSO_4$  versus diazépam ou phénytoïne. À partir de Duley et al. [64, 65]

	Nb d'études	Nb de femmes	Risque ratio (IC 95 %)
<b><math>MgSO_4</math> versus diazépam</b>			
Décès maternel	7	1 396	0,59 [0,38-0,92]
Récurrence des convulsions	7	1 390	0,42 [0,33-0,54]
Accident vasculaire cérébral	4	1 225	0,62 [0,32-1,18]
Morbidité maternelle sévère	2	956	0,88 [0,64-1,19]
<b><math>MgSO_4</math> versus phénytoïne</b>			
Décès maternel	3	847	0,50 [0,24-1,05]
Récurrence des convulsions	6	972	0,34 [0,24-0,49]
Accident vasculaire cérébral	1	775	0,54 [0,20-1,46]
Morbidité maternelle sévère	1	775	0,94 [0,73-1,20]

comparé le  $MgSO_4$  au diazépam [4]. Ils montrent une réduction du risque de récurrence et du risque de décès (RR 0,59, CI 95 % 0,38-0,92). Sept essais incluant 972 femmes ont comparé la phénytoïne au  $MgSO_4$  [22]. La réduction de la mortalité maternelle n'était pas significative mais le risque de récurrence d'épisodes convulsifs était diminué (RR 0,34 CI 95 % 0,24-0,49).

L'étude finalement la plus concluante est un essai randomisé multicentrique international publié en 1995, qui a permis d'inclure 1 687 femmes qui avaient une crise d'éclampsie [19]. La phénytoïne (n = 387) et le diazépam (n = 452) ont été comparés au  $MgSO_4$  (deux groupes différents de 388 et 453 femmes). Les deux critères de jugement principaux ont été la récurrence des convulsions et la mortalité maternelle. Le risque de récurrence était de 13 % dans le groupe  $MgSO_4$  versus 28 % dans le groupe diazépam, soit une réduction du risque de 52 % (IC 95 % : 34-67). D'autre part, le risque de récurrence était de 6 % en cas d'utilisation de  $MgSO_4$  versus 17 % dans le groupe phénytoïne, soit une réduction du risque de 67 % (IC 95 % : 47-79). Dans ce travail, le sulfate de magnésium a également été associé à une diminution non significative de la mortalité maternelle (3 % en cas de  $MgSO_4$  versus 5 % en cas d'utilisation de diazépam ou phénytoïne). Ces résultats montraient aussi que les anticonvulsivants classiques sont en définitive relativement peu efficaces en cas d'éclampsie [23].

Il existe donc un niveau de preuve suffisant pour recommander de manière formelle le  $MgSO_4$  préférentiellement à tout autre anticonvulsivant en cas de crise d'éclampsie.

## I.2. Justification de l'utilisation du MgSO<sub>4</sub> en cas de prééclampsie

Trois situations cliniques sont individualisables : « l'éclampsie imminente » avec la présence de prodromes, la prééclampsie sévère et la prééclampsie modérée. La prééclampsie est définie comme la survenue d'une hypertension artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg, associée à une protéinurie supérieure ou égale à 0,3 g/24 h au-delà de 20 semaines d'aménorrhée (SA) [18]. Elle est considérée comme sévère quand la tension artérielle systolique est supérieure ou égale à 160 mmHg ou la tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 110 mmHg, que la protéinurie est supérieure ou égale à 5 g/jour, qu'il existe des signes fonctionnels (céphalées, acouphènes), des troubles visuels (vision floue, cécité), une barre épigastrique (ou une douleur de l'hypochondre droit), des convulsions, une hyperréflexie ostéotendineuse, une insuffisance rénale (oligurie inférieure à 500 ml/jour), un œdème pulmonaire, un hématome sous-capsulaire du foie, ou enfin un retard de croissance intra-utérin. En l'absence de ces signes, la prééclampsie est considérée comme modérée.

Enfin, la présence de prodromes (céphalées, troubles visuels, barre épigastrique) est considérée comme une éclampsie imminente.

Le Magpie trial [3] est l'essai randomisé placebo contrôlé le plus déterminant pour l'étude de la prévention de l'éclampsie par le MgSO<sub>4</sub>. Dans cet essai, 10 110 femmes enceintes ou ayant accouché dans un délai inférieur ou égal à 24 heures, et présentant une tension artérielle  $\geq$  140/90 mmHg associée à une protéinurie  $\geq$  30 mg/dl, ont été randomisées entre MgSO<sub>4</sub> et placebo. Les patientes du bras sulfate de magnésium ont présenté une réduction de 58 % (IC 95 % 40-71) du risque d'éclampsie par rapport à celles du bras placebo (0,8 *versus* 1,9 % respectivement, soit 11 cas d'éclampsie évités pour 1 000 femmes traitées). La mortalité maternelle a également été plus faible parmi les femmes sous sulfate de magnésium (RR = 0,55, IC 95 % 0,26-1,14). Toutefois, cette différence n'a pas été significative, probablement par manque de puissance. Parmi les femmes randomisées avant l'accouchement, il n'y a eu aucune différence significative sur la mortalité néonatale (13 *versus* 12 % ; RR = 1,02, IC 95 % 0,92-1,14). La seule différence notable sur la morbidité maternelle ou néonatale a été sur le taux d'hématomes rétroplacentaires (RR = 0,67, IC 95 % 0,45-0,89).

Les autres informations données par cet essai ont été l'incidence de l'éclampsie en cas de prééclampsie sévère sans prophylaxie par MgSO<sub>4</sub> (2,7 % IC 95 % 1,9-3,8), alors qu'elle était de 1,6 % (IC 95 % 1,2-2,0) en cas de prééclampsie modérée. D'autre part, l'incidence de

l'éclampsie n'était que de 0,8 % (IC 95 % 0,3-1,6) dans les pays développés alors qu'elle était trois fois supérieure (2,2 % IC 95 % 1,8-2,9) dans les pays à bas niveau socio-économique.

Une méta-analyse de la Cochrane a repris l'ensemble des essais publiés (Tableau 2) [4]. Six essais ont permis d'inclure 11 444 femmes ayant une prééclampsie avec  $MgSO_4$  *versus* placebo ou aucun traitement. La prescription de  $MgSO_4$  était associée à une réduction du risque d'éclampsie, que la prééclampsie soit sévère ou modérée. La différence n'était pas significative pour la mortalité ou la morbidité maternelle sévère. Une élévation de la mortalité néonatale avait été évoquée en cas d'utilisation de  $MgSO_4$  lorsque celui-ci était utilisé à visée tocolytique [24]. Ce surrisque de décès néonatal n'a pas été observé en cas d'utilisation du  $MgSO_4$  en cas de prééclampsie (RR 1,04 IC 95 % 0,93-1,15), les raisons évoquées étant des problèmes méthodologiques dont des biais d'inclusion et l'utilisation de doses plus faibles de  $MgSO_4$  avec des durées d'utilisation plus courtes dans l'essai Magpie [24]. Le suivi des enfants jusqu'à l'âge de 18 mois dans l'essai Magpie n'a d'ailleurs pas montré de surcroît de morbidité ou mortalité dans le groupe des enfants exposés au  $MgSO_4$  [25].

Tableau 2 -  $MgSO_4$  versus placebo ou rien : impact sur le risque de décès maternels, d'éclampsie ou de complications du  $MgSO_4$ . À partir de Duley et al. [4]

	Nb d'études	Nb de femmes	Risque ratio (IC 95 %)
<b>Décès maternels</b>	2	10 795	0,54 (0,26-1,10)
Prééclampsie sévère	2	3 327	0,54 [0,19-1,51]
Prééclampsie modérée	1	7 468	0,54 [0,20-1,45]
<b>Éclampsie</b>	6	11 444	-0,01 [-0,02, -0,01]*
Prééclampsie sévère	3	3 555	-0,02 [-0,03, -0,01]*
Prééclampsie modérée	4	7 889	-0,01 [-0,01, -0,00]*
Hématome rétroplacentaire	2	8 838	0,64 [0,50-0,83]
<b>Décès nouveau-né</b>			
Mortalité périnatale	2	9 259	0,98 [0,88-1,10]
Mortalité néonatale	1	8 260	1,16 [0,94-1,42]
<b>Effets secondaires</b>			
Abolition des ROT	2	10 677	1,00 [0,70-1,42]
Dépression respiratoire ou autre complication respiratoire	2	10 677	1,98 [1,24-3,15]
Administration de gluconate de calcium	2	10 795	1,35 [0,63-2,88]
* différence de risque			

L'utilisation de  $MgSO_4$  a aussi été comparée à la phénytoïne pour prévenir l'éclampsie chez des femmes prééclamptiques. Lucas *et al.* ont comparé l'efficacité du sulfate de magnésium à celle de la phénytoïne



sur la prévention des convulsions parmi les patientes présentant une pathologie hypertensive lors de l'accouchement [26]. Dix des 1 089 femmes randomisées dans le groupe phénytoïne ont présenté une crise d'éclampsie *versus* aucune des 1 049 femmes qui ont reçu du  $MgSO_4$  ( $p = 0,004$ ), montrant que le  $MgSO_4$  permet une meilleure prévention de la crise d'éclampsie en cas de prééclampsie. Les incidences d'éclampsie observées avec la phénytoïne sont proches de celles observées en l'absence de toute prévention, entre 0,8 et 2,2 % dans l'essai Magpie [3].

Enfin, un essai randomisé incluant 1 650 femmes qui avaient une prééclampsie sévère a comparé le  $MgSO_4$  à un inhibiteur calcique à tropisme cérébral, la nimodipine. L'hypothèse testée était que l'éclampsie survenait essentiellement en raison d'une ischémie cérébrale liée à un spasme cérébral, effet qui serait combattu efficacement par un vasodilatateur cérébral. Les auteurs ont cependant observé davantage d'éclampsies dans le groupe des patientes qui recevaient de la nimodipine (2,6 *versus* 0,8 %,  $p < 0,01$ ). En fait, la physiopathologie de l'éclampsie reste peu claire mais une hypertension intracrânienne associée à un œdème cérébral vasogénique pourrait y jouer un rôle important.

## II. QUELLES SONT LES INDICATIONS DU $MgSO_4$ EN CAS DE PATHOLOGIE HYPERTENSIVE ?

Les effets secondaires et la surveillance nécessaire sont la principale limitation d'une utilisation large du  $MgSO_4$  et font évaluer le bénéfique potentiel de cette thérapeutique en fonction du nombre de femmes qu'il est nécessaire de traiter pour éviter un cas et surtout un décès maternel.

L'essai Magpie permet de décrire trois situations :

- en cas de prodromes (céphalées, troubles visuels, douleurs épigastriques), le risque d'éclampsie sans traitement est de 3,5 % et le  $MgSO_4$  divise le risque par quatre (RR : 0,26, IC 95 % 0,12-0,57). Il faut traiter 36 femmes pour éviter un cas d'éclampsie ;
- en cas de prééclampsie sévère (en incluant les femmes qui ont des prodromes), la prévalence de l'éclampsie est de 2,7 % et le  $MgSO_4$  réduit le risque par 2 (RR : 0,42, IC 95 % 0,23-0,76). Il faut traiter 63 femmes pour éviter un cas ;
- en cas de prééclampsie modérée, le risque d'éclampsie est de 1,6 % et le  $MgSO_4$  réduit le risque par 2 (RR : 0,42, IC 95 % 0,26-0,67). Il faut traiter 109 femmes pour éviter un cas.

En pratique cependant, le Magpie trial incluait en grande majorité des femmes de pays sous-développés. La prévalence de l'éclampsie dans les pays développés est environ trois fois inférieure à celle des pays sous-développés et le nombre de femmes à traiter (toutes prééclampsies confondues) pour éviter un cas serait de 389 femmes. Le nombre de femmes à traiter est probablement bien supérieur en cas de prééclampsie modérée et bien inférieur en cas de prééclampsie sévère. Il est cependant difficile d'apprécier la justesse de ces chiffres au vu des essais randomisés publiés. En effet, il existe en particulier la possibilité de biais d'inclusion amenant l'investigateur à exclure les cas les plus graves pour éviter de prescrire un placebo à une femme symptomatique, ce qui réduirait artificiellement la prévalence de l'éclampsie en cas de prééclampsie. C'est pour cette raison que le meilleur moyen de répondre à la question de la prévalence de l'éclampsie serait une étude observationnelle en population ; ce qui a été réalisé au Royaume-Uni mais pas encore en France [12]. Néanmoins, la prévalence de l'éclampsie est probablement également faible en France, comme le suggère l'étude publiée par Haddad *et al.* qui n'observent aucun cas d'éclampsie parmi 239 femmes hospitalisées pour une prééclampsie sévère et traitées par l'expectative [27].

Même si la prévalence de l'éclampsie est faible, le risque est la survenue d'un décès maternel. Celui-ci est de l'ordre de 1 % si l'on se réfère à l'incidence de l'éclampsie au Royaume-Uni et au nombre de décès qu'elle provoque [12, 28, 29]. Il est aussi probable que ce risque de décès est bien inférieur pour les femmes qui ont une prééclampsie modérée et qui sont hospitalisées et surveillées lors de la crise d'éclampsie. Cela est à mettre en balance avec le plateau clinique nécessaire pour la surveillance et le risque de complications liées au  $MgSO_4$ , et ne fait pas recommander, pour l'instant, la prescription de  $MgSO_4$  en cas de prééclampsie modérée. Cependant, si des complications mortelles de la prescription de  $MgSO_4$  ont pu être décrites aux États-Unis où 5 % des femmes enceintes se voient prescrire cette thérapeutique depuis de nombreuses années, aucun cas n'a été rapporté par les enquêtes confidentielles sur la mortalité maternelle en France ou au Royaume-Uni [29, 30].

Le risque d'éclampsie, et donc le risque de décès maternel, est multiplié par trois en cas de prééclampsie sévère (*versus* modérée) et fait recommander l'utilisation systématique du  $MgSO_4$  dans cette indication par les sociétés savantes américaines ou britanniques [18]. En France, les recommandations sont de traiter les femmes qui ont des prodromes [31].

### III. UTILISATION DU $MgSO_4$ POUR DIMINUER LA MORBIDITÉ NEUROLOGIQUE DU PRÉMATURÉ

La leucomalacie périventriculaire est définie par des lésions de nécrose focale et/ou de gliose plus ou moins diffuses de la substance blanche, au niveau de l'anneau périventriculaire cérébral [32, 33]. La prévalence des leucomalacies kystiques focalisées a tendance à diminuer (3 à 5 %) chez les enfants nés vivants avant 33 semaines d'âge gestationnel, alors que la prévalence de l'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMC), principale séquelle associée à ce type de leucomalacies, est stable. La notion de leucomalacie est actuellement remplacée par celle de maladie de la substance blanche qui semble actuellement à l'origine de la majorité des infirmités motrices cérébrales observées chez le prématuré. Les concepts étiopathogéniques ont évolué. Le rôle de l'insuffisance circulatoire cérébrale aiguë, bien que probable, est difficile à prouver. L'infection et l'inflammation sont parmi les facteurs de risque les mieux identifiés et les cytokines pro-inflammatoires et la production de radicaux libres jouent une place importante dans la survenue des maladies de la substance blanche du prématuré.

La physiopathogénie de la maladie de la substance blanche est multifactorielle [34]. Elle est caractérisée par une atteinte des précurseurs des oligodendrocytes, une vulnérabilité particulière au stress oxydatif entraînant une gliose diffuse associée à une myélinisation anormale [35]. La différenciation des progéniteurs des oligodendrocytes en pré-oligodendrocytes puis en oligodendrocytes survient entre 22 et 32 SA, ce qui explique que le risque de maladie de la substance blanche soit maximal pendant cette période. En effet la diminution du risque survient avec la différenciation des pré-oligodendrocytes en oligodendrocytes immatures qui initient la myélinisation.

Les mécanismes à l'origine de la maladie de la substance blanche sont une réduction de la perfusion et/ou une inflammation cérébrale. Les zones du cerveau les plus exposées sont celles qui sont vascularisées par les artères terminales les plus longues à cause du bas débit sanguin distal [36]. C'est le cas de la substance blanche où le débit de perfusion est inférieur de 20 % à celui de la substance grise.

Les cellules de la microglie sont à l'origine de la libération de médiateurs toxiques. Il s'agit de cellules dérivées des macrophages. Ces cellules sont activées par certains neurotransmetteurs comme le glutamate et certaines cytokines pro-inflammatoires [37, 38]. Elles secrètent des médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF $\alpha$  et l'interféron qui

activent l'immunité cytotoxique. Les facteurs protecteurs seraient le TGF $\beta$  et l'IL-4. Un rôle possible des récepteurs de type TOLL a été démontré : l'activation par le LPS du récepteur TLR 4 conduit à l'activation des cellules microgliales et à la dégénérescence des précurseurs des oligodendrocytes *in vitro*. Enfin, le rôle de l'IL-1 $\beta$  et du TNF $\alpha$  ainsi que celui de leur facteur de transcription NF- $\chi$ B a été démontré [39].

Les formes réactives de l'oxygène jouent également un rôle dans l'atteinte cellulaire de la substance grise. En effet, les enzymes anti-oxydantes comme la superoxydismutase, la catalase et la glutathion peroxydase sont faiblement activées chez le grand prématuré, ce qui majore la vulnérabilité du cerveau fœtal [40]. La recherche de lipides peroxydés, témoins locaux de l'effet toxique des radicaux libres, est augmentée après un épisode d'ischémie reperfusion dans le cerveau fœtal. D'autre part, l'administration d'antioxydants permet de réduire les lésions cérébrales en cas d'ischémie reperfusion [41, 42].

Le MgSO<sub>4</sub> pourrait avoir un rôle protecteur en diminuant l'inflammation et la production de radicaux libres [43]. Il a été montré sur des cultures cellulaires mises en présence de LPS que le MgSO<sub>4</sub> était capable de diminuer la production de NF- $\kappa$ B, et donc la cascade cytokinique inflammatoire incluant la production de TNF $\alpha$  [44]. Chez les rats, il a été constaté qu'un déficit alimentaire en MgSO<sub>4</sub> était associé à une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires [45]. De plus, il a été montré sur des modèles animaux avec ischémie cérébrale ou un œdème cérébral traumatique que le MgSO<sub>4</sub> réduisait l'œdème cérébral, les lésions tissulaires et les perturbations métaboliques [46-50]. Au niveau du cerveau fœtal, c'est l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules endothéliales qui pourrait permettre un effet anti-inflammatoire du MgSO<sub>4</sub> [44]. Le MgSO<sub>4</sub> aurait aussi un effet neuroprotecteur en diminuant la production de glutamate et en inhibant l'expression de l'aquaporine 4, bloquant ainsi la perméabilité mitochondriale et diminuant la production de radicaux libres [51]. Enfin, sur un modèle animal de rate gestante exposée au MgSO<sub>4</sub>, on observe une diminution de la production de TNF $\alpha$ , IL-6, MCP-1 dans les compartiments maternels et surtout fœtaux, dans le sang fœtal, le liquide amniotique et les tissus cérébraux [52].

Finalement, des études expérimentales suggèrent des potentialités neuroprotectrices du MgSO<sub>4</sub>, incluant en particulier une stabilisation des membranes cellulaires, une réduction des taux de cytokines pro-inflammatoires et des taux de radicaux libres. Cet effet neuroprotecteur

du MgSO<sub>4</sub> est observé, sur un plan expérimental, aussi bien dans le cadre de lésions ischémiques qu'inflammatoires, ce qui suggère une efficacité potentielle aussi bien en cas de pathologies hypertensives de la grossesse qui sont associées à une prématurité induite qu'en cas de prématurité spontanée associée à une inflammation amniochoriale.

Chez la femme enceinte, de 2002 à 2008, cinq essais comparatifs randomisés (6 145 enfants) ont étudié l'administration de sulfate de magnésium à des fins de neuroprotection fœtale (Tableau 3). Quatre essais ont étudié l'effet protecteur du sulfate de magnésium sur le cerveau fœtal chez des femmes susceptibles d'accoucher dans les 24 heures [5-8]. Le cinquième essai a évalué l'efficacité du sulfate de magnésium pour la prévention de l'éclampsie chez des femmes connaissant une prééclampsie [3]. Un des quatre essais se penchant sur l'aspect neuroprotecteur comptait également une branche « tocolytique » [53]. Deux essais excluaient les femmes qui avaient une pathologie hypertensive [5, 7]. Les enfants ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à l'âge de 18 mois à deux ans aux fins de l'évaluation de l'IMC, et trois essais ont mené des évaluations cognitives [5, 8, 54].

Tableau 3 - Résultats des principaux essais randomisés portant sur l'utilisation du MgSO<sub>4</sub> comme neuroprotecteur et de la méta-analyse de Costantine *et al.*

	n	AG inclusion	RR décès (IC 95 %)	RR IMC (IC 95 %)	RR IMC+décès (IC 95 %)
ACTOMgSO <sub>4</sub> [8]	1 062	< 30	0,83 (0,64-1,09)	0,83 (0,54-1,27)	0,83 (0,66-1,03)
PREMAG [7]	564	< 33	0,79 (0,44-1,44)	0,63 (0,35-1,15)	0,65 (0,42-1,03)
MAGnet [66]	57	< 34	2 (gr MgSO <sub>4</sub> ) vs 1	3 (gr MgSO <sub>4</sub> ) vs 0	-
BEAM [5]	2 241	< 32	1,12 (0,85-1,47)	0,55 (0,32-0,95)	0,97 (0,77-1,23)
Costantine [56]*	5 225	< 32-34	1,01 (0,89-1,14)	0,70 (0,55-0,89)	0,92 (0,83-1,03)
	3 107	< 30	1,00 (0,87-1,15)	0,69 (0,52-0,92)	0,91 (0,81-1,03)
	4 314	NP seul	0,86 (0,75-0,99)	0,71 (0,55-0,91)	0,86 (0,75-0,99)

\* Résultats en fonction de l'âge gestationnel d'inclusion des femmes ou de l'indication du MgSO<sub>4</sub> (NP : neuroprotecteur)

L'essai de Rouse *et al.* a permis de comparer le MgSO<sub>4</sub> (n = 1 049) à un placebo (n = 1 095) [5]. Les femmes qui avaient une prééclampsie ou une éclampsie n'étaient pas incluses car la prescription de MgSO<sub>4</sub> était systématique chez ces femmes. La mortalité néonatale était comparable dans les deux groupes. Le nombre d'IMC était plus faible

dans le groupe  $MgSO_4$  mais cette différence portait sur le groupe des enfants nés avant 28 SA (RR : 0,45, CI 95 % 0,23-0,87) et pas sur les  $\geq 28$  SA (RR : 1,00, CI 95 % 0,38-2,65). Les scores de mesure de l'état psychomoteur ou de développement mental n'étaient pas différents dans les deux groupes. L'essai mené par Crowther *et al.* a permis de comparer un groupe  $MgSO_4$  ( $n = 535$ ) *versus* placebo ( $n = 527$ ) [8]. Un quart des femmes incluses ont accouché prématurément en raison d'une pathologie hypertensive (prééclampsie ou RCIU). Les différences entre les groupes n'étaient pas significatives entre les groupes pour le décès néonatal, l'IMC ou les deux combinés. Les scores psychomoteurs ou de développement n'étaient pas différents entre les groupes mais on observait une réduction significative du nombre de dysfonctions motrices (RR : 0,51, IC 95 % 0,29-0,91). Un essai français a été réalisé et a permis de randomiser 688 femmes avec un terme d'accouchement avant 32 SA, en excluant celles qui avaient une pathologie maternelle vasculaire (HTA, prééclampsie, RCIU). La mortalité néonatale et les lésions cérébrales n'étaient pas différentes dans les deux groupes, les conséquences neurologiques semblaient moins importantes [7, 55]. Aucun des essais randomisés publiés n'a permis de trouver une différence significative sur le critère de jugement principal « décès + IMC ». Tous ont trouvé une tendance à la réduction du risque d'IMC de magnitude assez voisine. Un seul a permis de montrer une réduction très franche du risque avant 28 SA, mais c'était le seul à avoir réellement la puissance pour stratifier sur cet âge gestationnel [5]. Il est possible que ces difficultés soient liées à des puissances insuffisantes des essais réalisés et c'est pour cette raison que trois méta-analyses ont été réalisées en 2009. Celles-ci ont toutes conclu que l'administration de  $MgSO_4$  à des fins de neuroprotection fœtale diminuait le risque d'IMC dans l'enfance [9, 10, 56]. L'une d'entre elles a donné les résultats des études en excluant l'essai Magpie trial, qui était conçu au départ pour étudier la prévention de l'éclampsie et pas la neuroprotection du prématuré [56]. Le  $MgSO_4$ , lorsqu'étaient incluses uniquement les études de neuroprotection comprenant en majorité des femmes en travail prématuré, réduisait le risque d'IMC (RR : 0,71, IC 95 % 0,55-0,91) et le risque d'IMC ou de décès (RR : 0,60, IC 95 % 0,75-0,99). D'autre part, le risque d'IMC était diminué, aussi bien avant 32-34 SA qu'avant 30 SA (Tableau 3). Enfin, lorsque l'on considérait la morbidité neurologique modérée ou sévère, le risque était diminué de 40 à 50 % en cas d'accouchement avant 30 SA (RR : 0,54, IC 95 % 0,36-0,80) ou avant 32-34 SA (RR : 0,60, IC 95 % 0,43-0,84).

#### IV. FAUT-IL UTILISER LE $MgSO_4$ POUR LA PRÉVENTION DES LÉSIONS NEUROLOGIQUES DU NOUVEAU-NÉ ?

Le bénéfice d'une molécule neuroprotectrice est difficile à démontrer en clinique car les cas sont rares et la « fenêtre de tir » pour la prescription du neuroprotecteur est réduite. Les essais réalisés ont tous utilisé le  $MgSO_4$  dans les 24 heures précédant l'accouchement. Si on peut effectivement supposer que le risque fœtal est maximal à ce moment-là, on ne peut pas écarter l'idée que des lésions, qu'elles soient inflammatoires ou ischémiques, aient déjà eu lieu plus de 24 heures avant l'accouchement. En d'autres termes, l'effet bénéfique que l'on souhaite démontrer du  $MgSO_4$  s'exerce sur un petit pourcentage de cas, et il n'est pas surprenant que les différents essais manquent de puissance. Tous les essais de neuroprotection réalisés vont dans le même sens sur la réduction du risque d'IMC et ne montrent pas d'augmentation du risque de mortalité néonatale, contrairement à l'étude pilote de Mittendorf *et al.* qui portait sur très peu de cas, avait une méthodologie qui a été contestée et utilisait des posologies plus élevées, en particulier dans le bras tocolyse [57]. Dans la méta-analyse incluant spécifiquement les essais réalisés pour mesurer l'effet neuroprotecteur, le  $MgSO_4$  réduit le risque d'IMC de 30 à 40 % [56]. Si la réduction du risque est constante quel que soit l'âge gestationnel de naissance, le calcul du rapport bénéfice-risque rend son utilisation discutable après 32 SA puisque le risque d'IMC est faible au-delà de cet âge gestationnel. A contrario, le  $MgSO_4$  semble à recommander avant 28 SA puisque c'est avant cet âge gestationnel qu'un essai randomisé (et non une méta-analyse) permet de montrer un bénéfice clair pour la réduction du risque d'IMC [5]. Enfin, les données expérimentales vont dans le même sens que les données cliniques et incitent fortement à utiliser le  $MgSO_4$  pour réduire le risque d'IMC.

L'un des principaux arguments contre une utilisation systématique du  $MgSO_4$  est le risque d'effets secondaires maternels [58]. Leurs conséquences, lorsqu'on considère les essais publiés, sont pourtant faibles si une surveillance correcte est réalisée.

Finalement, les résultats des travaux publiés incitent à utiliser le  $MgSO_4$  avant 32 SA dans un but neuroprotecteur.

## V. MODE D'UTILISATION DU $\text{MgSO}_4$

### V.1. Protocole utilisé

Le même type de protocole est proposé en cas de prééclampsie ou dans la prévention des lésions neurologiques du prématuré. Un point probablement important est la posologie utilisée puisque ce sont surtout des posologies élevées qui ont été accusées d'aggraver le pronostic néonatal [59]. Ce point a été renforcé récemment par un travail rétrospectif montrant une relation entre la magnésémie néonatale et la durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs [60].

La voie intraveineuse est préférée à la voie intramusculaire parce qu'elle permet un meilleur contrôle de l'administration et qu'elle présente moins d'effets secondaires.

Le moment de la prescription accepté de manière consensuelle est celui du péri-partum pour une durée totale de 24 heures de prescription.

Un protocole assez consensuel en cas de crise d'éclampsie et proposé dans les recommandations françaises est une dose de charge de 4 g en 15-20 min suivie d'une perfusion continue à 1 g/heure [31].

### V.2. Effets secondaires du $\text{MgSO}_4$

Les effets secondaires sont présents dans 24 % des cas en cas d'utilisation de  $\text{MgSO}_4$  *versus* 5 % en cas de placebo ( $p < 0,01$ ) [4]. Ils sont représentés dans 20 % des cas par un flush. Les autres effets secondaires rapportés sont les nausées et vomissements, une faiblesse musculaire, une hypotension artérielle, des étourdissements et somnolence, un syndrome confusionnel et des céphalées. Les douleurs et réactions au point d'injection sont également plus fréquentes en cas d'utilisation du  $\text{MgSO}_4$  en comparaison au placebo surtout en cas d'utilisation par voie intramusculaire (12 *versus* 8 %) plutôt qu'intraveineuse (5 *versus* 2 %).

Une toxicité, définie par une abolition des reflexes ostéotendineux ou une dépression respiratoire, a été observée dans 1 % des cas en cas d'utilisation de  $\text{MgSO}_4$  *versus* 0,5 % en cas de placebo. Le risque de trouble ou de dépression respiratoire était supérieur dans le groupe  $\text{MgSO}_4$  (RR : 1,98, IC 95 % 1,24-3,15). Le taux d'utilisation de gluconate de calcium était cependant similaire dans les deux groupes.

L'utilisation du  $\text{MgSO}_4$  peut provoquer une dépression respiratoire, et des cas de décès maternels ont été associés à son utilisation



aux États-Unis [61, 62]. Une dépression respiratoire peut apparaître à partir de 5 mmol/l et des troubles de la conduction cardiaque à partir de 7,5 mmol/l. La surveillance en cas de prescription est contraignante en personnel médical et comporte un examen clinique régulier toutes les 30 min, qui inclut une surveillance des réflexes ostéotendineux, de la fréquence respiratoire et de la diurèse. Les effets secondaires sont proportionnels à la dose.

Certaines équipes ont aussi incriminé un possible effet potentialisant des inhibiteurs calciques sur la survenue d'effets secondaires, fréquemment utilisés en France [58]. Cependant, dans le Magpie trial, l'incidence des effets secondaires parmi les 1 469 femmes traitées par inhibiteurs calciques qui ont reçu du  $MgSO_4$  n'a pas été différente de chez celles qui ont reçu de l'alphaméthylodopa [3].

Enfin, l'oligurie, fréquente en cas de prééclampsie sévère, peut élever le risque de surdosage. Il ne s'agit cependant pas d'une contre-indication mais d'une incitation à adapter les posologies et renforcer la surveillance.

### V.3. Surveillance

La magnésémie n'est pas utile en routine. La surveillance est clinique toutes les demi-heures et comporte la surveillance des ROT qui doivent être présents et la fréquence respiratoire. La surveillance de la patiente pendant toute la durée du traitement par sulfate de magnésium doit être continue, monitorée sous scope, TA continue et surveillance de la  $SpO_2$  compte tenu des risques de dépression respiratoire. Elle doit être complétée par la surveillance horaire des réflexes ostéotendineux, car le premier signe de surdosage est leur abolition (qui justifie l'arrêt de la perfusion). Le dosage de la magnésémie est indiqué en cas de signes cliniques de surdosage (troubles de conduction, arrêt respiratoire, abolition des réflexes ostéotendineux), d'une créatinémie supérieure à 150  $\mu\text{mol/l}$  ou d'une oligurie  $< 500 \text{ ml/24 h}$ .

Les signes d'hypermagnésémie imposent l'arrêt immédiat de la perfusion de  $MgSO_4$ , une surveillance continue obstétricale et anesthésique, le contrôle du taux sérique et l'accélération de l'élimination du  $Mg^{++}$  par les diurétiques de l'anse ou la dialyse selon le degré de l'insuffisance rénale. Le gluconate de calcium (1 g intraveineux), qui est l'antagoniste d'urgence du  $MgSO_4$ , doit être immédiatement disponible chaque fois que ce traitement est entrepris [63].

## CONCLUSION

L'utilisation du  $MgSO_4$  en cas d'éclampsie est indiscutable, avec une efficacité qui est supérieure à celle de tous les anticonvulsivants. En cas de prééclampsie sévère et en particulier lorsque des prodromes sont présents, le  $MgSO_4$  permet de diminuer le risque d'éclampsie. D'autre part, les résultats convergents de tous les essais randomisés effectués pour étudier l'effet neuroprotecteur incitent à l'utiliser en cas d'accouchement prématuré, puisqu'il semble entraîner une réduction de 30 % de l'incidence des IMC avant 32 SA. Les possibilités de surveillance, et en particulier de monitoring maternel, minimisent le risque de toxicité maternelle et ne sont pas un obstacle à son utilisation.

## Bibliographie

- [1] Eden TW. Eclampsia: a commentary on the reports presented to the British Congress of Obstetrics and Gynaecology. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1922;29:386-401.
- [2] Duley L. Evidence and practice: the magnesium sulphate story. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19(1):57-74.
- [3] 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 sulphate? The Magpie trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359(9321):1877-90.
- [4] Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2010(11):CD000025.
- [5] Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM *et al.* A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359(9):895-905.
- [6] Mittendorf R, Pryde P, Khoshnood B, Lee KS. If toxicolytic magnesium sulfate is associated with excess total pediatric mortality, what is its impact? *Obstet Gynecol* 1998; 92(2):308-11.
- [7] Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF *et al.* Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial\*. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2007;114(3):310-8.
- [8] Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(20):2669-76.
- [9] Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane database of systematic reviews* 2007(3):CD004661.
- [10] Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(6): 595-609.
- [11] Costantine MM, Drever N. Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2011; 38(2):351-66, xi.
- [12] Knight M. Eclampsia in the United Kingdom 2005. *BJOG* 2007;114(9):1072-8.
- [13] Kayem G, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Maternal and obstetric factors associated with delayed postpartum eclampsia: a national study population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(9):1017-23.
- [14] Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet* 2006;368(9542):1189-200.
- [15] Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *BJOG* 1992;99(7):547-53.
- [16] Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. Confidential enquiries into maternal deaths. *BJOG* 2010 Jun;117(7):894-5; author reply 895.
- [17] Lewis GE, editor. The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH). Saving mothers lives: reviewing maternal deaths to make childhood safer - 2003-2005. The confidential enquiry into maternal and child health (CEMACH). Saving mothers lives: reviewing maternal deaths to make childhood safer - 2003-2005. L.G. ed. London: CEMACH 2007.
- [18] ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):159-67.
- [19] Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. *Lancet* 1995;345(8963):1455-63.
- [20] Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate *versus* phenytoin for eclampsia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2010(10):CD000128.

- [21] Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate *versus* diazepam for eclampsia. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2010(12):CD000127.
- [22] Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate *versus* phenytoin for eclampsia. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2003(4):CD000128.
- [23] Naidu S, Moodley J, Gouws E, Mothabani B. The efficacy of phenytoin in eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 1997;17(1):13-7.
- [24] Mittendorf R, Pryde PG, Herschel M, Lee KS. The Magpie trial. *Lancet* 2002; 360(9342):1330-1; author reply 1-2.
- [25] The Magpie trial follow-up study: outcome after discharge from hospital for women and children recruited to a trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia [ISRCTN86938761]. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4(1):5.
- [26] Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333(4):201-5.
- [27] Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Siba BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(6):1590-5; discussion 5-7.
- [28] Confidential enquiry into maternal and child health. Saving mothers' lives. 2003-2005. London (UK): Royal College Of Obstetrician and Gynecologists 2007.
- [29] Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D *et al*. Saving mothers' lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2011;118(1):1-203.
- [30] Saucedo MD-T, C. Bouvier-Colle, M.H. Épidémiologie des morts maternelles en France 2001-2006. *BEH* 2010(2-3):10-4.
- [31] Collange O, Launoy A, Kopf-Pottecher A, Dietemann JL, Pottecher T. Eclampsia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29(4):e75-82.
- [32] Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol* 1997; 24(3):567-87.
- [33] Marret S. Physiopathology of periventricular leukomalacia. *Rev Med Brux* 2003;24(5):416-9.
- [34] Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001;50(5):553-62.
- [35] Haynes RL, Baud O, Li J, Kinney HC, Volpe JJ, Folkerth DR. Oxidative and nitrate injury in periventricular leukomalacia: a review. *Brain Pathol* 2005;15(3):225-33.
- [36] Nakamura Y, Okudera T, Hashimoto T. Vascular architecture in white matter of neonates: its relationship to periventricular leukomalacia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53(6):582-9.
- [37] Nakanishi H. Microglial functions and proteases. *Mol Neurobiol* 2003;27(2):163-76.
- [38] Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res* 2002;69(1):94-103.
- [39] Nakajima K, Matsushita Y, Tohyama Y, Kohsaka S, Kurihara T. Differential suppression of endotoxin-inducible inflammatory cytokines by nuclear factor kappa B (NFkappaB) inhibitor in rat microglia. *Neurosci Lett* 2006;401(3): 199-202.
- [40] Folkerth RD, Haynes RL, Borenstein NS, Belliveau RA, Trachtenberg F, Rosenberg PA *et al*. Developmental lag in superoxide dismutases relative to other antioxidant enzymes in premyelinated human telencephalic white matter. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63(9):990-9.
- [41] Tan S, Yokoyama Y, Wang Z, Zhou F, Nielsen V, Murdoch AD *et al*. Hypoxia-reoxygenation is as damaging as ischemia-reperfusion in the rat liver. *Crit Care Med* 1998;26(6):1089-95.
- [42] Tan S, Zhou F, Nielsen VG, Wang Z, Gladson CL, Parks DA. Increased injury following intermittent fetal hypoxia-reoxygenation is associated with increased free radical production in fetal rabbit brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58(9):972-81.
- [43] Lin CY, Tsai PS, Hung YC, Huang CJ. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. *British Journal of Anaesthesia* 2010 Jan;104(1):44-51.
- [44] Rochelson B, Dowling O, Schwartz N, Metz CN. Magnesium sulfate suppresses inflammatory responses by human umbilical

vein endothelial cells (HuVECs) through the NFkappaB pathway. *J Reprod Immunol* 2007;73(2):101-7.

[45] Weglicki WB, Chmielinska JJ, Tejero-Taldo I, Kramer JH, Spurney CF, Viswalingham K *et al.* Neutral endopeptidase inhibition enhances substance P mediated inflammation due to hypomagnesemia. *Magnes Res* 2009; 22(3):167S-73S.

[46] Turkoglu OF, Eroglu H, Okutan O, Tun MK, Bodur E, Sargon MF *et al.* A comparative study of treatment for brain edema: magnesium sulphate *versus* dexamethasone sodium phosphate. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2008;15(1):60-5.

[47] Imer M, Omay B, Uzunkol A, Erdem T, Sabanci PA, Karasu A *et al.* Effect of magnesium, MK-801 and combination of magnesium and MK-801 on blood-brain barrier permeability and brain edema after experimental traumatic diffuse brain injury. *Neurological research* 2009;31(9):977-81.

[48] Lin JY, Yang DY, Cheng FC. Experimental cerebral ischemia and magnesium. *Clinical calcium* 2004;14(8):15-21.

[49] Kang SW, Choi SK, Park E, Chae SJ, Choi S, Jin Joo H *et al.* Neuroprotective effects of magnesium-sulfate on ischemic injury mediated by modulating the release of glutamate and reduced of hyperperfusion. *Brain Res* 2011;1371:121-8.

[50] Spandou E, Soubasi V, Papoutsopoulou S, Augoustides-Savvopoulou P, Loizidis T, Pazaiti A *et al.* Neuroprotective effect of long-term MgSO<sub>4</sub> administration after cerebral hypoxia-ischemia in newborn rats is related to the severity of brain damage. *Reprod Sci* 2007;14(7):667-77.

[51] Eefsen M, Jelnes P, Schmidt LE, Vainer B, Bisgaard HC, Larsen FS. Brain expression of the water channels aquaporin-1 and -4 in mice with acute liver injury, hyperammonemia and brain edema. *Metabolic brain disease* 2010; 25(3):315-23.

[52] Tam Tam HB, Dowling O, Xue X, Lewis D, Rochelson B, Metz CN. Magnesium sulfate ameliorates maternal and fetal inflammation in a rat model of maternal infection. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Apr;204(4):364.e1-8. Epub 2011 Jan 26.

[53] Mittendorf R, Pryde PG, Elin RJ,

Gianopoulos JG, Lee KS. Relationship between hypermagnesaemia in preterm labour and adverse health outcomes in babies. *Magnes Res* 2002;15(3-4):253-61.

[54] The Magpie trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007;114(3):289-99.

[55] Marret S. Magnesium sulphate: an improvement in the field of preterm infant neuroprotection. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38(2):81-2.

[56] Costantine MM, Weiner SJ. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;114(2 Pt 1):354-64.

[57] Usta IM, Nassar AH. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2):614-5; author reply 5-6.

[58] Berkane N. Questioning the efficiency of magnesium sulfate for the prevention of eclampsia in women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38(2):159-61.

[59] Pryde PG, Mittendorf R. Using prophylactic, but not tocolytic, magnesium sulfate to reduce cerebral palsy related to prematurity: what dose, and what about infant mortality? *J Perinat Med* 2011;39(4):375-8.

[60] Greenberg MB, Penn AA, Thomas LJ, El-Sayed YY, Caughey AB, Lyell DJ. Neonatal medical admission in a term and late-preterm cohort exposed to magnesium sulfate. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):515.e1-7.

[61] 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(7): 951-63.

[62] Richards A, Stather-Dunn L, Moodley J. Cardiopulmonary arrest after the administration of magnesium sulphate. A case report. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1985; 67(4):145.

[63] Diemunsch P, Langer B, Noll E. Intrahospital management of women with preeclampsia. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29(4):e51-8.

[64] Duley L, Henderson-Smart D.

Magnesium sulphate *versus* phenytoin for eclampsia. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2000(2):CD000128.

[65] Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate *versus* diazepam for eclampsia. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2000(2):CD000127.

[66] Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE *et al.* Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. Am J Obstet Gynecol 2002;186(6):1111-8.