

Sulfate de Magnésium au cours de la Prééclampsie Sévère : Innocuité d'utilisation ?

Monia Malek-mellouli*, Atef Youssef*, Fethi Ben Amara*, Maher Nasr*, Khaled Néji*, Mourad Bouchnack**, Hayen Maghrebi**, Hédi Reziga*.

* Service de gynécologie obstétrique "B" - ** Service d'anesthésie réanimation
Centre de maternité et de néonatalogie de Tunis, Tunis. Tunisie
Université de Tunis El Manar

Malek-Mellouli M., Youssef A., Ben Amara F., Nasr M., Néji K.,
Bouchnack M., Maghrebi H., Reziga H.

Malek-Mellouli M., Youssef A., Ben Amara F., Nasr M., Néji K.,
Bouchnack M., Maghrebi H., Reziga H.

Sulfate de Magnésium au cours de la Prééclampsie Sévère : Innocuité
d'utilisation ?

Safety of Magnesium sulfate in severe preeclampsia

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°07) : 552 - 556

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°07) : 552 - 556

R É S U M É

Prérequis : Plusieurs études observationnelles et essais randomisés ont décrit différents protocoles à base de sulfate de magnésium pour prévenir et réduire le taux de crises d'éclampsie en cas de prééclampsie sévère.

But : Evaluer la validité d'un protocole de service dans la prise en charge de la pré-éclampsie sévère tout en précisant les bénéfices, les complications et les effets secondaires materno-foetaux du sulfate de magnésium.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective sur deux ans (2009-2010) concernant 150 pré-éclampsies sévères ayant accouché au service de gynécologie obstétrique « B » du Centre de Maternité et de Néonatalogie de Tunis. Le protocole a consisté en l'administration de 3 g de sulfate de magnésium en bolus avec relai à une dose d'entretien de 1 g/heure associée ou non à un anti-hypertenseur.

Résultats : Cent quarante patientes (93 %) avaient 2 ou plusieurs critères de sévérité associés. Soixante dix-huit (52 %) des patientes ont bénéficié d'un traitement anti-hypertenseur à base de Nicardipine en association avec le sulfate de magnésium. Dans 2 cas (1,3 %) une crise d'éclampsie est survenue sous sulfate de magnésium. La pré-éclampsie sévère est survenue à un terme inférieur ou égal à 34 semaines d'aménorrhée dans 27,4 % des cas. Seulement un cas de surdosage a été noté en post partum.

Conclusion : L'utilisation du sulfate de magnésium en pratique courante ne semble pas augmenter le risque de complications ou d'effets secondaires majeurs chez la mère et le fœtus.

S U M M A R Y

Background: Several observational studies and randomized trials have described the use of various regimens of magnesium sulfate to prevent or reduce the rate of seizures and complications in women with severe preeclampsia.

Aim: To assess the validity of a service protocol in the management of severe pre-eclampsia all specifying the benefits, complications and side effects of magnesium sulfate.

Methods: We have performed a retrospective descriptive study over two years (2009-2010) concerning 150 patients affected with severe preeclampsia in the department "B" of gynecology and obstetrics of the "Rabta" at the Centre of Maternity and Neonatology of Tunis (third level maternity). The protocol consisted in the administration of 3 grammes of magnesium sulfate followed by intravenous dose of 1 g/hour associated with an anti-hypertensive treatment.

Results: One hundred and forty patients (93%) had 2 or more criteria of severity associated. Seventy-eight (52 %) patients with severe preeclampsia have profited an anti-hypertensive treatment based on nicardipine associated with magnesium sulfate without notable secondary effects. In two cases (1.3 %) an eclampsia was noted with magnesium sulfate, 27.4 % of severe preeclampsia was noted at a term within 34 week of amenorrhea. Only one case of surdosage was noted in post partum.

Conclusion: The use of magnesium sulfate in practice does not appear to increase the risk of complications or major side effects in the mother and fetus.

M o t s - c l é s

Sulfate de magnésium ; prééclampsie sévère ; prévention ; grossesse

Key - words

Magnesium sulfate; severe preeclampsia; prevention; pregnancy.

La prééclampsie représente l'une des premières causes de mortalité et de morbidité maternelle et néonatale dans les pays en voie de développement [1]. Dans les pays industrialisés, la crise d'éclampsie est responsable de 2 % de décès maternels [2]. Depuis plus de 80 ans, le sulfate de Magnésium était couramment utilisé aux états unis pour la prévention de la récurrence de la crise d'éclampsie et de plus en plus il a été adopté pour la prévention de la crise d'éclampsie chez les patientes avec des pathologies hypertensives [3]. Durant les dernières années, plusieurs études randomisées, dont l'étude Magpie, ont considéré le sulfate de Magnésium comme étant « l'anti-convulsivant idéal au cours de la prééclampsie sévère et de la crise d'éclampsie » [4, 5], même si d'autres études suggèrent un effet toxique chez le nouveau-né [6, 7].

L'objectif de notre étude était d'évaluer la validité d'un protocole de service dans la prise en charge de la pré-éclampsie sévère tout en précisant les bénéfices, les complications et les effets secondaires materno-foetaux du sulfate de magnésium.

PATIENTS ET MÉTHODES

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur deux ans (2009-2010) ayant inclus les parturientes ayant présenté un état de prééclampsie sévère et qui ont accouché au service « B » de gynécologie obstétrique du Centre de Maternité et de Néonatalogie la Rabta de Tunis (maternité de 3^{ème} niveau). La prééclampsie a été définie par l'association d'une hypertension artérielle gravidique : HTA ≥ 14 et/ou 90 mmHg à une protéinurie ≥ 300 mg/24 heures. Ont été incluses dans l'étude les parturientes présentant une prééclampsie sévère avec au moins un critère de gravité. Les critères de sévérité ont été établis selon l'ACGO (Tableau 1) [8].

Tableau 1 : Critères définissant la prééclampsie sévère

Maternels :

- Une pression artérielle systolique ≥ 170 mmHg ou une pression artérielle diastolique ≥ 110 mmHg à deux reprises avec au moins six heures de délai au repos allongé.
- Une éclampsie
- Un œdème aigu pulmonaire ou cyanose.
- Des céphalées persistantes, des troubles visuels, hyper réflexivité ostéo-tendineuse
- Une barre épigastrique, insuffisance hépatocellulaire.
- Une oligurie < 500 ml/24 heures
- Une protéinurie de 24 heures ≥ 5 grammes (trois croix d'albumine sur un seuil d'au moins quatre heures)
- Une thrombopénie $< 100.000/\text{mm}^3$
- HELLP syndrome
- Hématome rétroplacentaire

Fœtaux :

- Un retard de croissance intra utérin
- Un oligoamnios sévère

Nous avons exclu de l'étude toutes les parturientes ayant présenté une prééclampsie légère à modérée. Toutes nos parturientes ont reçu du sulfate de Magnésium. La dose de charge correspondait à un bolus de 3 grammes (2 Ampoules) dans 250 ml de sérum physiologique, passée en perfusion de 30 minutes, puis relai à une dose d'entretien de 1 gramme en intra veineuse lente toutes les heures, tant que les réflexes ostéo-tendineux ne sont pas abolis, la diurèse est correcte et la fréquence respiratoire est normale. En cas de survenue ou de récurrence de crise d'éclampsie sous sulfate de magnésium, une anesthésie générale avec évacuation immédiate de la grossesse a été préconisée. L'antidote, représenté par le gluconate de calcium, était disponible en permanence.

L'arrêt du traitement s'effectuait en moyenne 24 heures après l'accouchement et au plus tard 48 heures après. Le remplissage vasculaire était systématique à base de cristalloïdes, essentiellement le sérum physiologique.

Une base d'apport de 1000-1500 ml/24 heures a été assurée sous couvert d'une surveillance stricte des entrées et des sorties et de l'auscultation cardio-pulmonaire à fin d'éviter les complications iatrogènes. Un antihypertenseur, sous forme injectable, a été indiqué chaque fois que la tension artérielle était $\geq 160/100$ mmHg. La nicardipine: était l'antihypertenseur le plus utilisé. Le protocole adopté par le service était le suivant: Si la tension artérielle $\geq 160/100$ mm Hg : on administrait 1mg de nicardipine en intraveineuse lente puis un contrôle de la TA dans 15 min est effectué. Si les chiffres tensionnels persistaient élevés, une 2^{ème} dose de Loxen (1mg) est administrée sans dépasser 10 mg/h.

La dose d'entretien était de 1-6mg/h à la pousse seringue électrique (PSE) si la pression artérielle moyenne (PAM) était entre 10-14 cm Hg.

Si la PAM était > 14 cmHg, la dose d'entretien était de 3 à 6 ml/h à la PSE associée à un autre anti-hypertenseur en cas de besoin.

Dans notre étude, en plus de la mise en route du protocole sulfate, la décision obstétricale était une évacuation utérine systématique, quel que soit l'âge gestationnel. L'évacuation était décidée dans les plus brefs délais en concertation avec les médecins anesthésistes réanimateurs, après avoir stabilisé les chiffres tensionnels et en tenant compte des critères de sévérité. La voie d'accouchement dépendait essentiellement de l'état maternel, des conditions obstétricales et du terme de la grossesse. Les principaux facteurs étudiés étaient la survenue ou la récurrence d'une crise d'éclampsie sous sulfate de Magnésium et les effets secondaires maternels et néonataux.

RÉSULTATS

Au cours de la période d'étude, 11163 accouchements ont eu lieu. Nous avons recensé 150 prééclampsies sévères, soit une fréquence de 1.34 %, parmi 298 patientes prééclamptiques . L'âge moyen de nos patientes était de 32,02 ans avec des extrêmes allant de 18 à 44 ans. Un pic de fréquence était observé pour la tranche d'âge entre 30 et 35 ans (34,7 %). Les primipares représentaient le lot le plus important des

prééclampsies sévères (48 %). Seulement 14 % des patientes avaient un antécédent de prééclampsie. Quatre de nos patientes avaient un antécédent d'hypertension artérielle et 1 cas de néphropathie. Soixante-trois patientes (42%) ont été transférées à partir des maternités périphériques et des maternités de 2^{ème} niveau. Trente deux patientes soit 21,4 % n'ont bénéficié d'aucune consultation prénatale. La majorité des patientes (93%) avaient au moins deux critères de sévérité associés. La répartition des critères de gravité est rapportée dans le tableau 2. Pour les patientes présentant une oligoanurie avec insuffisance rénale le traitement à base de sulfate de Magnésium n'a été instauré qu'après avoir réanimé la patiente avec un remplissage vasculaire sous contrôle stricte des constantes hémodynamiques jusqu'à rétablissement d'une diurèse correct. A défaut, on a eu recours à un diurétique par voie intraveineuse (Furosémide).

Tableau 2 : Critères de gravité des prééclampsies

Critère de gravité	n (%)
Pression artérielle $\geq 17/11$	117(78)
Protéinurie $> 5 \text{ g/j}$	9(6)
Signes fonctionnels (neurosensoriels) :	
• céphalées	6(46)
• troubles visuels	35(23)
• bourdonnement d'oreille	12 (8)
• épigastalgies	44(29,3)
Réflexes vifs	72(48)
Plaquettes $< 100.000 \text{ éléments/mm}^3$	6(4,2)
Crise d'éclampsie	6(4,2)
Œdème aigu des poumons	1(0,6)
HELLP syndrome	6(4,2)
Oligurie $< 500 \text{ ml/24 h}$	13(8,8)
HRP	13(8,7)

Soixante dix huit parturientes (52 %) ont bénéficié d'un traitement antihypertenseur à base de nicardipine en association avec le sulfate de Magnésium sans potentialisation notable des effets secondaires. Dans six cas, le sulfate de Magnésium était administré 48 heures après l'accouchement. Il s'agit de prééclampsies sévères compliquées de crises d'éclampsies. Dans deux cas (1,3 %) ces crises d'éclampsie sont survenues sous sulfate de Magnésium. La première patiente est une primipare âgée de 37 ans enceinte à 33 SA. L'examen initial objectivait des chiffres tensionnels élevés 180/110 mmHg, une protéinurie à trois croix, des oedèmes importants des membres inférieurs et sus pubiens. Des réflexes ostéo-tendineux vifs avec des céphalées. Le score de bishop était coté à 2 et le bilan biologique était correct.

La patiente a reçu un traitement anti-hypertenseur à base de nicardipine et un bolus de sulfate de magnésium mais une crise d'éclampsie s'est déclarée 30 minutes après. La crise était spontanément résolutive et une césarienne a été indiquée immédiatement, sous anesthésie générale, permettant

l'extraction d'un nouveau-né d'Apgar 7 puis 9/10 de poids de naissance 1750 grammes. Après l'accouchement, la patiente a été transférée en unité de réanimation et le sulfate était arrêté 48 heures plus tard. Dans le deuxième cas, il s'agissait d'une cinquième pare avec des antécédents de mort fœtale in utero dans un contexte de prééclampsie sévère compliquée d'une crise d'éclampsie. Elle n'a bénéficié d'aucune consultation prénatale durant toute la grossesse. Elle consultait aux urgences à un terme de 37 SA. L'examen à l'admission trouvait une tension artérielle à 160/110 mm Hg, une protéinurie à 4 croix. Les signes neurosensoriels étaient présents avec des réflexes ostéo-tendineux vifs. L'utérus était contracturé avec une mort fœtale in utero et un hématome rétroplacentaire visualisé à l'échographie. Le col utérin était dilaté à 4 cm. Le sulfate de Magnésium était prescrit d'emblée avec une prise en charge médico-obstétricale appropriée. La crise d'éclampsie est survenue une heure après le bolus de sulfate de magnésium nécessitant le recours à une anesthésie générale et l'extraction urgente du nouveau né. L'accouchement s'est compliqué d'une inertie utérine jugulée par le sulprostone. Aucun effet secondaire mineur, du au sulfate de magnésium, n'a été noté. Le délai entre la découverte de la prééclampsie et l'accouchement était inférieur à 36 heures dans tous les cas. Le terme gestationnel le jour de l'accouchement était en moyenne de 35,8 SA avec des extrêmes allant de 27 à 42 SA. Cinquante quatre pourcent de nos patientes ont accouché à un terme inférieur à 37 SA. La répartition des termes d'accouchement est résumée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Répartition des termes d'accouchement

Terme gestationnel en SA	n (%)
< 28	2 (1,4)
28-31	13 (8,6)
32-34	26 (17,4)
35-36	40 (26,6)
≥ 37	69 (46)

La césarienne était largement indiquée (66%). Les indications étaient dominées par la prééclampsie sévère avec des conditions locales défavorables (48%) et l'échec de déclenchement (11%). En post partum, la pression artérielle s'est normalisée uniquement chez 71 % des patientes. Concernant les patientes gardant des chiffres tensionnels élevés, on a eu recours à un ou à deux antihypertenseurs. Aucun cas d'hypotension artérielle n'a été constaté. Dans notre étude, un seul cas de surdosage a été noté en post partum. Il s'agissait d'une pré-éclampsie sévère compliquée d'une crise d'éclampsie. Après l'accouchement, la décision était de prolonger l'administration de sulfate de magnésium pendant 24 heures.

Vingt heures après l'accouchement, l'examen trouvait une abolition des réflexes ostéo-tendineux avec obnubilation et un délire nécessitant l'arrêt immédiat du sulfate. Elle a reçu une ampoule de gluconate de calcium en intraveineuse lente sur 3 minutes permettant une amélioration nette de son état clinique.

Le nombre de naissances était de 162 (tableau 4). Huit MFIU ont été enregistrés dès l'admission. Chez 64 nouveau-nés (39,5%) la prématurité était induite. Soixante-dix (44,6%) nouveau-nés ont été transférés en néonatalogie. La mortalité était de 8 % portant essentiellement sur les grands prématurés et les hypotrophes sévères.

Tableau 4 : Caractéristiques des nouveau-nés

Paramètres	N (%) (N = 162 fœtus)
- Poids de nouveau-nés :	
< 3- Percentile	35 (21,6)
3- et 10ème Percentile	25 (15,4)
> 10ème Percentile	102 (63)
- Score d'Apgar à 5 mn*	
< 7	16 (10,2)
- Admission en Néonatalogie*	70 (44,6)
- Décès périnatal	
• In utéro	8
• Décès néonatal	5

*le nombre total de nouveau-nés = 157 (8 MFIU).

DISCUSSION

La prééclampsie sévère constitue une urgence médicochirurgicale puisqu'elle représente la première cause de morbidité et de mortalité maternelle [9]. Selon une étude tunisienne faite sur 10 ans, concernant la mortalité maternelle dans une maternité de niveau 3, la prééclampsie était responsable de 19,3 % de décès maternels [10]. Pour Rachdi et al, l'incidence de la prééclampsie sévère est estimée à 0,82% [11]. Dans notre étude, elle est légèrement plus élevée, ceci peut être dû à un taux élevé de transfert des formes plutôt sévères. Au cours des dernières décennies, Une amélioration du pronostic maternel est de plus en plus notée, grâce à une meilleure prise en charge thérapeutique et aux progrès de la réanimation. En 1994, une étude similaire concernant 250 prééclampsies sévères, faite dans le même centre par Néji et al [12], recensait un taux de mortalité maternelle de 16,6 pour 100000 naissances. Nous ne déplorons aucune mortalité maternelle.

Malgré que notre étude est rétrospective et de faible effectif, l'innocuité du sulfate de magnésium dans la prise en charge des formes sévères des prééclampsies semble être vérifiée, sous couvert d'un protocole de surveillance strict.

Depuis quelques années, plusieurs études randomisées ont comparé l'efficacité du sulfate de magnésium par rapport à d'autres anti-convulsivants chez la femme éclamptique. Ces travaux ont montré que le sulfate de Magnésium est le médicament de choix dans le traitement et la prévention des récurrences de la crise d'éclampsie. En effet le taux de récurrence est significativement diminué RR = 0,41 (IC de 95 % : 0,32-0,51)

ainsi que le taux de mortalité maternelle RR = 0,62 (IC de 95 % : 0,39-0,99) par rapport aux autres anti-convulsivants [4,13]. Dans notre étude nous n'avons pas eu recours à d'autres anti-convulsivants pour la prévention de la crise d'éclampsie.

Trois larges études randomisées, ont comparé l'efficacité du sulfate de magnésium dans la prévention de la crise d'éclampsie en cas de prééclampsie sévère [5, 14, 15]. Deux de ces études sont multicentriques avec un effectif important [5, 15]. Le groupe contrôle a bénéficié d'un traitement à base de nimodipine dans une étude [16] et à base d'un placebo dans les 2 autres études [5, 15]. Ces études ont montré indiscutablement que le sulfate de Magnésium est associé à une diminution significative du taux de survenue d'une crise d'éclampsie.

L'étude Magpie incluant 10110 femmes prééclamptiques, montrait une réduction significative de 58 % du risque d'éclampsie surtout lorsque le terme > 34 SA, dans les pays à taux de mortalité élevé, en cas de prééclampsies sévères et enfin en la présence d'au moins 2 signes imminents d'éclampsie [5]. L'efficacité du sulfate de Magnésium n'est pas absolue, en effet la survenue de crise d'éclampsie sous protocole sulfate a été rapportée par plusieurs études. Boudaya et al, dans leur étude rétrospective de 28 cas de crise d'éclampsie, notaient la survenue de l'éclampsie dans 8 cas (28 %) malgré leur mise sous un protocole similaire de sulfate de magnésium [17]. Rachdi et al, sur une série de 100 prééclampsies sévères rapportaient la survenue de 4 crises d'éclampsie. Parmi ces cas, une crise est survenue malgré l'instauration d'un protocole de sulfate de magnésium [11]. Dans notre étude, deux crises d'éclampsie sont survenues sous sulfate de Magnésium les deux patientes avaient plusieurs signes d'imminence d'éclampsie dès l'admission à la maternité.

Belfort et al [14] ont comparé le sulfate de Magnésium à la nimodipine qui est un inhibiteur calcique possédant la propriété de vasodilatation cérébrale mais ayant l'inconvénient d'augmenter la pression de perfusion cérébrale. Ils ont conclu à l'existence d'une différence statistiquement significative dans la survenue de crise d'éclampsie entre les 2 groupes en période du post partum (0/831 vs 9/819 pour la nimodipine ; P = 0,01). L'administration de sulfate de Magnésium est associée à des effets secondaires maternels majeurs à type de dépression respiratoire, hypotension et hémorragies de la délivrance [5, 14, 18].

D'autres effets secondaires mineurs ont été rapportés à type de nausées, vomissements, bouffées de chaleur, palpitations, hypotonie musculaire avec troubles de l'élocution, somnolence et des irritations aux sites d'injections nécessitant parfois l'arrêt du traitement [4, 5, 18]. D'autres études n'ont pas rapporté d'effets indésirables majeurs liés au sulfate de magnésium. Le surdosage en sulfate de Magnésium peut être à l'origine d'une abolition des réflexes ostéotendineux et même de décès maternel [19, 20] d'où la nécessité d'une surveillance rigoureuse clinique concernant la diurèse, le rythme respiratoire et les réflexes rotuliens et une surveillance biologique par le dosage de la magnésémie [21]. Dans notre étude, nous avons colligé un cas d'hémorragie grave de la délivrance jugulée par le sulprostone et un cas de surdosage rapidement régressif après l'arrêt du sulfate de Magnésium et l'administration de

gluconate de calcium. Les effets mineurs n'ont pas été colligés et ceci peut être dû au caractère rétrospectif de l'étude.

La mortalité périnatale n'est pas affectée en cas de prééclampsie sévère après utilisation de sulfate de Magnésium, RR = 1,38 (IC de 95 % : 0,87-2,20) [15] et 1,02 (IC de 95 % : 0,92-1,14) [5]. Mittendorf et al [6] et Crowther et al [22] trouvent une augmentation de la mortalité périnatale chez les prématurés en cas d'administration de sulfate de Magnésium mais les doses administrées sont importantes (≥ 2 g/h).

La morbidité néonatale (Apgar < 7 à 5 mn, la détresse respiratoire, l'intubation, l'hypotonie, la durée d'hospitalisation en USI) ne sont pas affectées par administration du sulfate de Magnésium [5, 14].

Rachdi et al rapportent un taux de mortalité périnatale élevée de 22,38 % en cas de prééclampsie sévère expliqué par la fréquence des accouchements prématurés [11]. Dans notre série, la mortalité périnatale était de 8% portant essentiellement sur les grands prématurés.

L'association du sulfate de magnésium à un inhibiteur calcique est largement discutée dans la littérature. En effet, la potentialisation de l'effet vasoplégique laisse penser à une augmentation des effets secondaires majeurs du sulfate de

Magnésium. Cette hypothèse a été infirmée par l'étude Magpie [5] puisque 30 % des femmes avaient reçu de manière simultanée du sulfate de magnésium et un inhibiteur calcique sans complication surajoutée.

Dans notre étude, l'association sulfate de Magnésium et Nicardipine est observée dans 52 % des cas sans qu'il soit noté une augmentation des effets secondaires.

CONCLUSION

Le traitement préventif de l'éclampsie s'adresse essentiellement aux femmes présentant une prééclampsie sévère faisant craindre l'imminence d'une crise d'éclampsie. Le bénéfice à administrer le sulfate de Magnésium est maintenant acquis et cette drogue constitue une arme intéressante pour réduire le nombre de décès maternels par prééclampsie.

Bien que notre étude soit rétrospective et de faible puissance, elle nous ait montré que l'usage de sulfate de Magnésium en pratique courante est simple avec peu de complications maternelles et fœtales sous couvert d'un protocole d'utilisation et de surveillance clinique stricte.

Références

- Girard B, Bencher G, Muris C, Simonet T, Dreyfus M. Sulfate de magnésium et prééclampsie sévère : innocuité en pratique courante dans des indications ciblées. *J Gynecol obstet Biol Reprod* 2005; 34: 17-22.
- WHO, UNICEF Revised 1990 estimates of maternal mortality: WHO/FRH/MSM/96.11. Geneva: WHO; 1996.
- Sibai BM, Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1141-5.
- The eclampsia collaborative group. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. *Lancet* 1995; 345: 1455-63.
- The Magpie trial Group. Do women with pre-eclampsia and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomized placebo controlled trial. The Magpie trial collaborative Group. *Lancet* 2002; 359: 1877-90.
- Mittendorf R, Covert R, Boman J, Khoshnood B, Lee K.S, Siegler M. Is tocolytic magnesium sulphate associated with increased Total pediatric Mortality? *Lancet* 1997; 350: 1517-8.
- Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, 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: 1111-8.
- ACGO practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet gynecol* 2002; 99:159-67.
- Organisation mondiale de la santé les troubles tensionnels au cours de la grossesse. Série de rapport d'un groupe d'étude. OMS Genève 1987 ; 758.
- Chelli D, Dimassi K, Zouaoui B, Sfar E, Chelli H, Chennoufi MB. Evolution de la mortalité maternelle dans une maternité tunisienne de niveau 3 entre 1998 et 2007. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009 ; 38 :655-61.
- Rachdi R, Kaabi M, Zayene H et al. Pronostic maternel et fœtal au cours de la toxémie gravidique sévère. *Tun Med* 2005 ; 83 :67-71.
- Néji K. Pronostic materno-fœtal lors des prééclampsies sévères. A propos de 250 cas. Thèse de doctorat en médecine Tunis 1994.
- Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anti convulsivant in preeclampsia-eclampsia. *Am J obstet Gynecol* 1990; 162: 1141-5.
- Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC. For the Nimodipine study group a comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003; 348: 304-11.
- Coetzee E, Dommissie J, Anthony J. A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulfate versus placebo in the management of women with severe preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:300-3.
- 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.
- Boudaya F, Zouaoui B, Ghodbène I et al. Eclampsie : Profil épidémiologique et prise en charge à propos de 28 cas. *Tun Med* 2008 ; 86 :685-88.
- 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.
- Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003 ; 101 : 217-20.
- Pitchard 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.
- Pottecher T, Luton D, Zupan V, Collet M. Prise en charge multidisciplinaire des formes graves de pré-éclampsie. *J Gynécol Obstet Biol Reprod* 2009; 38:351-57.
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Magnesium sulfate for preventing preterm birth in threatened preeclampsia labour (cochrane Review). In: the cochrane library; Issue 3, Oxford: update software; 2003.