

Les Propriétés Tocolytiques du Magnesium

J. Seydoux

Zusammenfassung

Die elektromechanische Koppelung in Myometriumzellen ist ein noch immer nicht vollständig aufgeklärter, auf jeden Fall aber durch Ca aktivierter Prozeß. Die Wirksamkeit von Mg im Vergleich mit der anderer Tocolytika wird einer kritischen Bewertung unterzogen, aus der die Verabreichung von Mg mittels i. v. Infusion als Methode der Wahl in der Therapie der drohenden Frühgeburt hervorgeht: sie hat den Vorzug, eine vergleichbare Wirksamkeit wie andere Tocolytika, wie z. B. die β -Sympathomimetika, bei besserer Verträglichkeit zu besitzen. Die orale Verabreichung von Mg-Salzen bleibt dagegen umstritten.

Summary

Excitation-contraction coupling in myometrial cells, although a still incompletely understood issue, is a Ca-mediated process. The efficacy of Mg compared to other tocolytic agents is reviewed and allow to consider intravenous Mg as a first-choice procedure in the management of pre-term labour, with comparable efficacy but fewer side-effects than other tocolytic agents such as beta-mimetic agents. Oral Mg remains controversial.

Résumé

Le couplage excitation-contraction des cellules myométriales, bien qu'incomplètement élucidé, est un processus activé par le Ca. L'efficacité comparée du Mg par rapport à d'autres agents tocolytiques fait l'objet d'une revue critique, laquelle permet de considérer l'administration de Mg en perfusion intraveineuse comme une mesure de premier choix dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré: elle présente l'avantage d'une efficacité comparable à celle des autres moyens tocolytiques, avec le bénéfice d'une meilleure tolérance. L'administration orale de sels de Mg reste par ailleurs plus controversée.

Introduction

La prématurité, c'est-à-dire l'accouchement entre 22 et 37 semaines de gestation, représente un problème majeur pour la plupart des cliniques obstétricales.

On estime, en effet, qu'elle cause plus de 80 % de la morbidité et de la mortalité périnatale.

La prévention, c'est-à-dire le dépistage des femmes à risque de prématurité et leur surveillance, constitue le meilleur moyen pour diminuer le nombre d'accouchements prématurés [1, 2].

Face à une menace d'accouchement prématuré, caractérisée par des contractions utérines régulières, une modification du col ou la rupture prématurée de la poche des eaux, l'obstétricien tentera, s'il n'y a pas de contre-indication maternelle ou foetale, une tocolyse au moyen de médicaments qui vont arrêter les contractions utérines.

Mécanisme de la contraction utérine

Le déclenchement des contractions utérines est un mécanisme très complexe, nécessitant l'action combinée de multiples facteurs, provenant de la mère et de l'unité foeto-placentaire. Nos connaissances sont encore très fractionnées.

Les prostaglandines, PGE₂, PGF₂, le thromboxane, l'oestradiol, stimulent la formation de gap junctions sans lesquelles le myomètre ne peut pas se contracter d'une manière coordonnée.

Le calcium, lui, joue un rôle central dans le processus de la contraction de la cellule myométriale. On connaît les différents mécanismes joués par le calcium (tab. 1).

Le calcium pourrait aussi jouer un rôle dans la synthèse des prostaglan-

dines PGE₂, au niveau de la membrane amniotique [3].

On connaît encore le rôle clé de l'enzyme MLC-Kinase (Myosin Light Chain Kinase) dans le processus de la contraction, mais aussi de la relaxation du myomètre (schéma 1) [4].

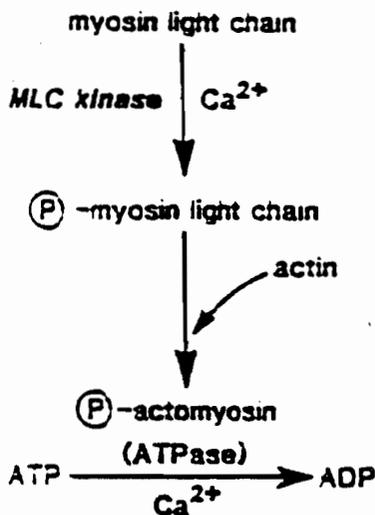
Tab. 1: Contraction du myomètre: Action du calcium

Afflux Transmembranaire de calcium (Fleckenstein 1971, Daniel et Janis 1975, Vassort 1981)

Libération intra-cellulaire de calcium séquestré dans le reticulum sarcoplasmique par l'oxytocine, PGE₂ et PGF₂ (Carsten 1973, 1979; Carsten et Müller 1983)

Inhibition de la contraction myométriale par les antagonistes du calcium tels que la nifédipine (Forman 1979, Maigaard 1983, 1985; Bird 1987)

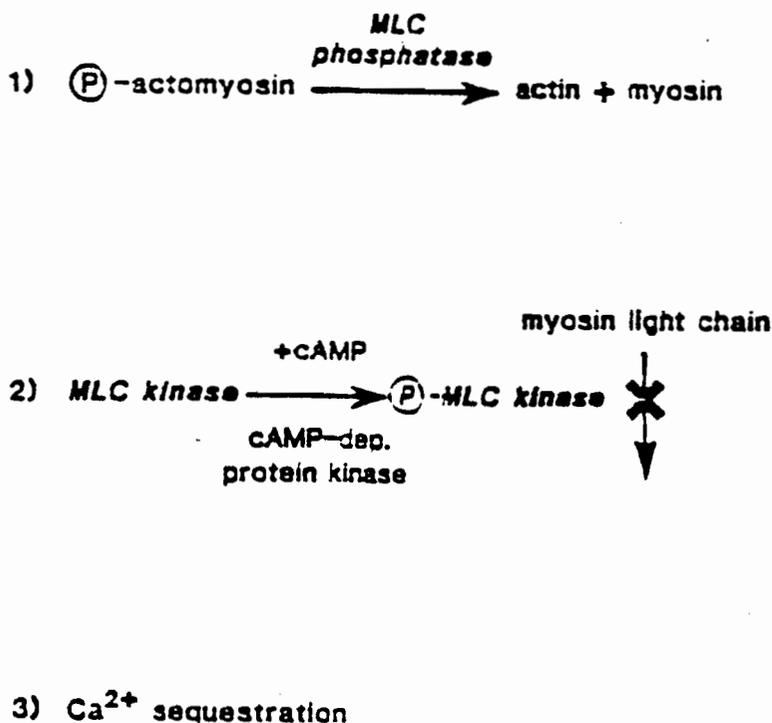
CONTRACTION



A

Muscle contracts

RELAXATION



B

Muscle relaxes

Les agents tocolytiques sont nombreux, voir tab. 2.

Les avantages, respectivement les effets secondaires des différents tocolytiques sont représentés dans les tab. 3 et 4.

Quant aux anti-calciques, quelques essais ont été faits avec la Nifédipine ou le Verapamil. Actuellement, on a très peu de recul et ces médicaments ne sont pas d'un usage courant dans les cliniques obstétricales.

Certaines études citent encore la Progestérone avec des effets plus ou moins bons.

L'alcool, lui, est actuellement abandonné, car on dispose de médicaments plus puissants et ayant moins d'effets secondaires gênants.

Le magnésium comme agent tocolytique

Les premiers essais décrits par Hall [23] avaient prouvé l'effet tocolytique du magnésium aussi bien in vivo que in vitro sur des languettes de muscle utérin.

En 1977, Steer et Petrie [5] montraient que l'efficacité tocolytique du magnésium (sulfate de magnésium) était égale à celle de l'éthanol. Harbert établissait en 1969 déjà que les taux sériques de magnésium nécessaires à un effet tocolytique se situaient entre 5 et 8 mg par dl (2,06 à 3,3 mmoles/l) [23].

Plus tard, différentes études prouvèrent que le magnésium était aussi efficace que les bêta-mimétiques qui représentent aujourd'hui encore les tocolytiques de référence [6, 7, 8, 9, 10, 21].

Le mécanisme d'action exact du magnésium n'est pas connu. On pense qu'il agit comme antagoniste du calcium, empêchant d'une part l'entrée du calcium dans la cellule [11] et d'autre part, la liaison du calcium dans le réticulum endoplasmique.

Il existe différents schémas de traitement, mais le plus utilisé est celui proposé par Steer et Petrie [5]. La patiente est mise au lit, si possible en décubitus latéral gauche. Après une injection intraveineuse en bolus de

schéma 1

Tab. 2: Agents tocolytiques

Bêta-Mimétiques (effet principal B2)
Magnésium (sulfate de magnésium principalement)
Inhibiteur de la synthèse des prostaglandines
Anti-Calciques
Progestérone
Ethanol

Tab. 3: Bêta-Mimétiques

Les principaux représentants de cette classe sont: la Ritodrine, la Terbutaline, le Fénotérol et l'Hexoprénaline. Tous présentent principalement un effet B2 mais aussi une activité B1

Mécanismes d'action

Augmentation de l'AMP cyclique, qui inhibe la MLC-kinase

Efficacité

Par voie intra-veineuse: +++
Par voie orale: +

Effets secondaires maternels

Cardiaques: tachycardie, augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde, arythmies cardiaques, ischémie (oedème pulmonaire)

Hyperglycémie

Lipolyse

Hypokaliémie

Constipation

Effet anti-diurétique (stimulation ADH)

Nervosité, tremor, céphalées

Hallucinations (très rarement)

Effets secondaires foetaux

Hypoglycémie

Tachycardie

Tab. 4: Anti-prostaglandines

(On utilise principalement l'Indometacine)

Mécanisme d'action

Inhibe la synthèse des prostaglandines

Efficacité

++

Effets secondaires maternels

Réaction d'hypersensibilité
Ulcère de la muqueuse gastrique ou intestinale

Rétention hydrosaline

Diminution aiguë de la fonction rénale

Toxicité hématologique

Effets secondaires foetaux

Fermeture du canal artériel

4 g de sulfate de magnésium durant 10 à 20 minutes, on continue le traitement par une perfusion intra-veineuse de sulfate de magnésium à des doses commençant à 2 g/h pour monter jusqu'à 5 g/h (1 g de Mg SO₄ = 4,06 mmoles de Mg = 98,58 mg de Mg élémentaire).

Toutes les études s'accordent pour affirmer que les taux sériques de magnésium nécessaires à un effet tocolytique se situent entre 5 et 8 mg/dl (10 mg/dl = 4,12 mmoles/l) [7, 8, 10].

L'arrêt des contractions utérines survient en quelques heures. On maintient ensuite la perfusion de sulfate de magnésium durant environ 12 heures à des doses de 2 g/h. Il faut remarquer que les doses journalières atteignent ainsi de 30 à 50 g de sulfate de magnésium, ce qui correspond à 120-200 mmoles de magnésium (2,9-4,8 g Mg).

En-dessus d'une concentration sérique supérieure à 8 mg/dl (3,3 mmoles/l) le magnésium peut développer des effets toxiques qui sont:

- diminution du tonus musculaire (en général commençant par une diplopie),
- diminution de la fréquence respiratoire et de la ventilation alvéolaire,
- absence de réflexes ostéo-tendineux,
- arythmies cardiaques, arrêts cardiaques et respiratoires.

L'application de hautes doses de magnésium nécessite donc une bonne surveillance clinique (réflexes ostéo-tendineux, fréquence respiratoire, diurèse horaire minimale de 30 ml).

En cas de signes de toxicité du magnésium, on arrête la perfusion et selon nécessité on peut injecter une ampoule intra-veineuse de Gluconate de Calcium, qui représente un antidote très efficace. Le seul effet secondaire métabolique décrit est une hypocalcémie modérée. Du point de vue cardio-vasculaire, certains auteurs font état d'une vasodilatation périphérique et d'une discrète hypotension artérielle. Les

cas d'oedèmes pulmonaires décrits par Elliott [7] concernent toujours des patientes souffrant soit d'une hypertension gravidique, soit d'anémie, de bilan hydrique fortement positif ou de grossesse gémellaire. Parsons [12] décrit une discrète hypothermie maternelle après l'usage de sulfate de magnésium. L'origine de cette hypothermie pourrait être soit la diminution de l'activité musculaire maternelle, soit une déperdition de chaleur par la vasodilatation périphérique. Les autres effets secondaires de la tocolyse par le magnésium sont nettement moins fréquents et moins graves que ceux déclenchés par les bêta-mimétiques. La plupart des auteurs décrivent des douleurs thoraciques, des céphalées ou des brûlures au niveau des yeux, un nystagmus, parfois des troubles de la vision, des nausées, une certaine léthargie mais souvent un flush cutané ainsi qu'un sentiment de chaleur extrêmement désagréable. Dans l'étude de Elliott [7] seules 7 % des patients ont eu des effets secondaires et le traitement n'a été arrêté que chez 2 % des femmes traitées. Par comparaison, l'arrêt du traitement dans des groupes bénéficiant d'une tocolyse par bêta-mimétiques est nettement supérieur. Il se situe dans l'étude de Beall [21] entre 33 et 61 % pour uniquement 2 % dans le groupe magnésium.

Certains auteurs proposent encore l'emploi combiné de bêta-mimétiques et de magnésium afin de diminuer la dose des bêta-mimétiques [13] ou encore d'augmenter le taux de succès de la tocolyse [14, 21]. Il faut, par contre, noter que lors de l'emploi combiné des bêta-mimétiques et de magnésium, les effets secondaires sont dans l'étude de Ferguson [13] plus fréquents que dans le groupe bêta-mimétiques. Dans l'étude de Hatjis [14], ils sont comparables.

Par contre, l'effet combiné du sulfate de magnésium et des bêta-mimétiques augmente le taux de succès [14, 21]. Dans ces études, les doses de sulfate de magnésium nécessaires sont de l'ordre de 2 à 4 g/h.

Les effets secondaires foetaux sont extrêmement rares avec le magnésium utilisé selon les schémas cités. Seul *Lipnitz* [15] avait décrit certains cas de détresse respiratoire et d'hypo-réflexie. Depuis que le magnésium n'est plus appliqué à des doses toxiques, mais utilisé selon les schémas cités, plus aucun cas de détresse foetale n'a été décrit.

Après l'arrêt de la tocolyse par voie intra-veineuse, on continue en général un traitement oral afin de diminuer la fréquence des récurrences de contractions urétrines prématurées, respectivement allonger la durée de la grossesse [16].

L'efficacité d'un tel traitement fait l'objet de nombreuses discussions et des études prospectives en double aveugle ont démontré que les placebos étaient souvent presque aussi efficaces que ces médicaments [16].

Qu'en est-il du traitement oral par le magnésium ?

La prescription de magnésium par voie orale, comme agent tocolytique, a été assez peu étudiée. L'étude de *Martin* [17] montre que le magnésium par voie orale est aussi efficace que la Ritodrine, elle aussi donnée par voie orale.

Pour présenter un effet tocolytique, les taux sériques de magnésium nécessaires se situent entre 5 et 8 mg/dl.

Après l'application orale de magnésium, les taux sériques de magnésium changent peu. L'étude de *Spätling* [18] montre que les patients ayant bénéficié d'un apport de 20 mmoles de magnésium par jour ne modifiaient pas le taux sérique de magnésium. D'autres études [19] montrent que les taux sériques de magnésium augmentent légèrement. Ces taux sériques restent cependant nettement inférieurs aux concentrations tocolytiques. *Spätling* [20] montrait dans une petite série que l'apport de magnésium par voie orale permettait chez des patients bénéficiant d'une tocolyse intra-veineuse par bêta-mimétiques de passer un peu plus rapidement à des prépara-

tions orales de bêta-mimétiques. Le collectif de cette étude est cependant très restreint.

L'étude *Martin* [17] a fait l'objet de nombreuses critiques, en particulier en ce qui concerne le nombre, le choix et la répartition des patientes dans les différents groupes [17].

Si l'on admet que l'effet tocolytique du magnésium est un effet pharmacologique, il n'y a aucune preuve que la prescription orale de magnésium puisse avoir un effet tocolytique.

Conclusions

Il ne fait aucun doute que le magnésium appliqué à des doses élevées par voie intra-veineuse est un tocolytique efficace, qui a fait ses preuves et qui a l'avantage de présenter moins d'effets secondaires systémiques et métaboliques que les bêta-mimétiques. De plus, ces effets secondaires ne représentent qu'exceptionnellement un danger pour la mère et le fœtus. Il peut donc être considéré comme un tocolytique de premier choix.

Par contre, on peut encore douter de l'efficacité des traitements oraux de magnésium lorsqu'il est prescrit dans un but tocolytique. Il serait intéressant qu'il y ait des études randomisées, portant sur de grands collectifs, afin de pouvoir juger définitivement de son éventuelle efficacité tocolytique.

Bibliographie

- [1] *Papiernik, E.*: Prevention of preterm births. A perinatal study in Haguenu. *Pediatrics* **76** (1985) 2.
- [2] *Creasy, R. K.* et al.: System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet. and Gyn.* **55** (1980) 692.
- [3] *Olson, D. M.* et al.: Prostaglandin synthesis by human amnion is dependent upon extracellular calcium. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **61** (1983) 1089.
- [4] *Pritchard, J. A.* et al.: *Williams Obstetrics*. Seventeenth Edition. Appleton-Century-Crofts 1985, 302.
- [5] *Steer, C. M.* and *Petrie, R. H.*: A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **129** (1977) 1.
- [6] *Spisso, K.* et al.: The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to

prevent premature delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **142** (1982) 840.

- [7] *Elliott, J.*: Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **147** (1983) 277.
- [8] *Hollander, D. J.* et al.: Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride. A randomized comparison. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **156** (1987) 631.
- [9] *Zeller, G.* und *Dudenhausen, J. W.*: Die Indikation zur Tocolyse. Eine prospektive Untersuchung.
- [10] *Wilkins, J. A.* et al.: Efficacy and side effects of magnesium sulfate and ritodrine as tocolytic agents. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **149** (1988) 685.
- [11] *Alura, B. M.* et al.: Magnesium ions and contraction of vascular smooth muscles. Relationship to some vascular diseases. *Fed. Proc.* **40** (1981) 2672.
- [12] *Parsons, M. T.* et al.: Thermic effects of tocolytic agents: decreased temperature with magnesium sulfate. *Obstet. Gynecol.* **69** (1987) 88.
- [13] *Fergusson, J. E.* et al.: Adjuvant use of magnesium sulfate with ritodrine for preterm labor tocolysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **148** (1984) 166.
- [14] *Hatjis, C. G.* et al.: Efficacy of combined administration of magnesium sulfate and ritodrine in the treatment of premature labor. *Obstet. Gynecol.* **69** (1987) 317.
- [15] *Lipnitz, P. J.* and *English, J. C.*: Hypermagnesemia in the newborn infant. *Pediatrics* **40** (1967) 856.
- [16] *Creasy, R. K.* et al.: Oral ritodrine maintenance in the treatment of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **137** (1980) 212.
- [17] *Martin, R. W.* et al.: Comparison of oral ritodrine and magnesium gluconate for ambulatory tocolysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **158** (1988) 1440.
- [18] *Spätling, L.*: Magnesium Zusatztherapie zur Tocolyse: Klinisch-chemische Überwachungsparameter. *Geburtshilfe und Frauenheilkd.* **44** (1984) 19.
- [19] *Martin, R. W.* et al.: Oral magnesium for tocolysis. *Contemporary Ob-Gyn.* (1987) 111.
- [20] *Spätling, L.*: Orale Magnesium-Zusatztherapie bei vorzeitiger Wehentätigkeit. *Geburtshilfe und Frauenheilkd.* **41** (1981) 101.
- [21] *Beall, M. H.* et al.: A comparison of ritodrine terbutaline, and magnesium sulfate for the suppression of preterm labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **153** (1985) 854.
- [22] *Hall, D. G.* et al.: The effects of magnesium therapy on the duration of labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **78** (1959) 27.
- [23] *Harbert, G.* et al.: Effect of toxemia therapy on uterine dynamics. *Am. J.*

(*Jacques Seydoux, M.D.*, Maternité de l'Hôpital Cantonal de Genève, Rue Alcide-Jentzer 20, CH-1205 Genève/Suisse)