

# Le magnésium, applications en soins intensifs et en anesthésiologie

## *Magnesium in critical care and anesthesiology*

**J. Montupil<sup>1,2</sup> et J.-L. Vincent<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Etudiant en médecine, ULB, <sup>2</sup>Service des Soins Intensifs, Hôpital Erasme

### RESUME

*Le magnésium (Mg) est un ion essentiel pour la vie. Il est impliqué dans de nombreux processus biologiques importants. Un déficit en Mg peut entraîner de sérieuses conséquences et est impliqué dans de nombreuses pathologies.*

*L'évaluation du Mg est difficile car le Mg est essentiellement intracellulaire, et il n'existe pas de test simple, rapide et précis pour en établir le taux total. De nouvelles techniques non invasives pourraient être utilisées dans le futur.*

*L'administration systématique de Mg est recommandée dans le traitement des torsades de pointes et de la prééclampsie. L'administration de Mg n'est pas recommandée dans le traitement de l'infarctus aigu du myocarde, de l'accident vasculaire cérébral et de l'asthme aigu non sévère. Toutefois, elle pourrait être utile pour réduire les événements ischémiques après une hémorragie sous-arachnoïdienne anévrysmale ou dans les cas d'asthme sévère surtout chez les enfants. Enfin, l'effet potentiellement analgésique postopératoire du Mg reste très discuté et de nouvelles études cliniques plus larges pourraient apporter plus de certitude sur cet effet.*

*Cet article passe en revue les fonctions physiologiques et la pharmacologie du Mg ainsi que les causes, les manifestations cliniques et les traitements de l'hypomagnésémie. Enfin, il évaluera les effets analgésiques du magnésium dans la période postopératoire.*

*Rev Med Brux 2012 ; 33 : 466-74*

### ABSTRACT

*Magnesium (Mg) is an essential ion for life and is involved in many important biological processes. Mg deficiency may have serious consequences and has been implicated in many diseases.*

*Assessment of Mg status is difficult because Mg is essentially intracellular and there is no simple, rapid and accurate laboratory test to determine total body Mg. New, non-invasive techniques are being developed that could be used in the near future.*

*Mg therapy is clearly indicated in "torsade de pointes" and preeclampsia. Mg therapy is not recommended in the treatment of acute myocardial infarction, stroke or non-severe acute asthma. Nevertheless, Mg administration may be useful to reduce cerebral ischemic events after aneurysmal subarachnoid hemorrhage or in the treatment of severe acute asthma, specifically in children. Finally, the potential post-operative analgesic effect of Mg is still debated and results from new, larger clinical trials may help clarify this issue.*

*This article reviews physiological functions and pharmacology of Mg status as well as the causes, clinical manifestations, and treatment of Mg deficiency. The possible analgesic effects of Mg in the postoperative period are also reviewed.*

*Rev Med Brux 2012 ; 33 : 466-74*

*Key words : magnesium, magnesium deficiency, analgesia, critical care*

### INTRODUCTION

Le magnésium (Mg) est un ion essentiel pour la vie ; il est impliqué dans plus de 300 réactions enzymatiques<sup>1</sup>. Différentes études ont rapporté un déficit en magnésium chez 18 % à 66 % des patients en état critique<sup>2</sup>. Dans une étude observationnelle

prospective, Soliman *et al.* ont rapporté que la fréquence d'hypomagnésémie ionisée est de 18 % chez 422 patients hospitalisés en unité de soins intensifs (USI)<sup>2</sup>. Les patients qui ont développé une hypomagnésémie durant leur séjour avaient un taux de mortalité deux fois plus élevé (22 % vs 12 %) et une hospitalisation en USI prolongée par rapport aux

patients sans hypomagnésémie ( $15,4 \pm 15,5$  vs  $2,8 \pm 4,7$  jours)<sup>2</sup>.

Etant donné l'importance du Mg dans les processus biologiques et son implication dans différentes pathologies, l'objectif de cet article est de résumer les connaissances actuelles sur les fonctions physiologiques du Mg, la pharmacologie du Mg, les causes, les manifestations cliniques et les traitements de l'hypomagnésémie ainsi que les applications du Mg en anesthésiologie.

## RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DU ROLE DU MAGNESIUM

Le Mg joue un rôle de cofacteur dans des centaines de systèmes enzymatiques. Par exemple, l'adénylate cyclase et la sodium-potassium triphosphatase (Na-K-ATPase) sont deux enzymes dépendant du Mg<sup>3</sup>.

Le Mg a également un effet anti-inflammatoire. Chez les patients en insuffisance cardiaque, Almozni-Sarafian *et al.* ont observé une corrélation inverse entre le taux de Mg sérique et la " *C-reactive proteine* " (CRP) ( $r = -0,28$  ;  $P = 0,002$ )<sup>4</sup>. De plus, l'administration de Mg pendant 5 semaines était associée à une diminution de la CRP<sup>4</sup>. Salem *et al.* ont montré, sur des rats déficients en Mg, que l'administration de Mg exerce un effet protecteur vis-à-vis de l'endotoxine : la survie était plus élevée dans le groupe traité par Mg que dans le groupe placebo (7/14, vs 2/14,  $P < 0,05$ )<sup>5</sup>. Enfin, Esen *et al.* ont montré que le Mg diminue la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et diminue l'œdème cérébral au cours de la péritonite chez le rat<sup>6</sup>.

Le Mg joue aussi un rôle important dans la régulation du calcium intracellulaire. Le Mg intracellulaire diminue l'activation par l'inositol triphosphate de la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique (RS), active la calcium-ATPase qui transfère le calcium dans le RS et vers l'espace extracellulaire<sup>3</sup>. Tous ces mécanismes concourent à diminuer la disponibilité en calcium intracellulaire. Or le calcium est nécessaire pour la phosphorylation des chaînes légères de myosine permettant la constriction des muscles lisses. Par conséquent, le Mg diminue la tonicité des muscles lisses. Ceci explique le rôle joué par l'hypomagnésémie dans différentes pathologies comme l'hypertension, l'hyperexcitabilité neuromusculaire, le bronchospasme ou le vasospasme coronarien ou cérébral.

## PHARMACOLOGIE DU MAGNESIUM

Le Mg est le deuxième cation intracellulaire et le quatrième cation le plus abondant dans le corps<sup>1</sup>. Le corps humain adulte contient approximativement 1.000 mmol de Mg (22-26 g ou 2.000 mEq). La répartition du Mg dans le corps se fait de la manière suivante : environ 53 % du Mg est présent dans les os, 27 % dans les muscles, 19 % dans les tissus mous, 0,5 % dans les globules rouges et seulement

0,3 % dans le sérum<sup>1</sup>. La très faible proportion de Mg présente dans le sérum indique que la magnésémie est un mauvais reflet de la quantité totale de magnésium dans le corps.

L'apport journalier recommandé en Mg chez l'adulte est de 4 à 5 mg/kg/jour<sup>1</sup>. Les aliments concentrant beaucoup de Mg sont les légumes verts à feuilles, les céréales et les fruits secs<sup>1</sup>.

L'homéostasie du Mg est obtenue via les intestins, le rein et les os. L'absorption intestinale se réalise principalement au niveau du jéjunum et de l'iléon, à la fois par un mécanisme paracellulaire passif (qui représente 90 % de l'absorption du Mg) et un transport actif<sup>3</sup>. Ni la vitamine D, ni la parathormone ne semblent jouer un rôle dans l'homéostasie du Mg<sup>3</sup>. Le rein joue un rôle important dans l'homéostasie du Mg. Dans des circonstances normales, 84 mmol de Mg sont filtrés et 80 mmol (95 %) sont réabsorbés dans le rein chaque jour, laissant apparaître 3-5 mmol (5 %) dans les urines<sup>1</sup>. Approximativement 15-20 % du Mg est réabsorbé au niveau du tubule proximal, 65-75 % au niveau de la portion ascendante large de l'anse de Henlé et 5-10 % au niveau du tubule contourné distal<sup>1,3</sup>. Au niveau de la portion ascendante large de l'anse de Henlé, la réabsorption du Mg est directement liée au cotransport sodium-potassium-chlore. En effet, le potassium recyclé à travers la membrane apicale apporte une électropositivité dans la lumière. Celle-ci génère un gradient électrique positif permettant la réabsorption du Mg par la voie paracellulaire<sup>7</sup>. La réabsorption est aussi inversement liée à la vitesse du flux de liquide passant dans la lumière tubulaire<sup>1</sup>. Au niveau du tubule contourné distal, la réabsorption du Mg se réalise par voie transcellulaire secondaire à un processus actif<sup>7</sup>.

Au vu de la distribution particulière du Mg, l'évaluation de celui-ci est encore à ce jour difficile car il n'existe pas de test simple, rapide et précis pour déterminer le taux de Mg total du corps. La concentration de Mg sérique totale est facile à mesurer mais ne représente que 0,3 % de la quantité de Mg totale du corps, si bien qu'une concentration en Mg sérique normale n'exclut pas une déplétion en Mg totale dans le corps.

Par ailleurs, il est préférable de doser la concentration en Mg<sup>2+</sup> ionisé sérique, qui est la forme active du Mg. Dans une étude de 422 patients d'USI, Soliman *et al.* ont montré une bonne relation globale entre le Mg et le Mg<sup>2+</sup> dans la population totale, mais une moins bonne relation chez les patients qui ont un taux de Mg ionisé bas : plus précisément, 52 % des patients avec taux de Mg ionisé bas avaient un taux de Mg sérique total normal<sup>2</sup>. Escuela *et al.* ont également montré que le Mg sérique total reflète mal le Mg<sup>2+</sup> ionisé<sup>8</sup>. Cependant, les études ont parfois donné des résultats contradictoires et le dosage de Mg sérique reste plus accessible et moins cher<sup>3</sup>.

Il est possible d'estimer le Mg<sup>2+</sup> intracellulaire

dans les globules rouges circulants, les cellules mononucléaires et les cellules des muscles squelettiques. Dans un groupe de malades graves postopératoires, Malon *et al.* ont comparé les fréquences d'hypomagnésémie selon la mesure de Mg dans le sérum, de Mg ionisé dans le sérum (iMg) et de Mg ionisé dans les érythrocytes (iMge). Les fréquences d'hypomagnésémie étaient respectivement de 16 %, 22 % et 37 %, suggérant que la concentration de Mg dans les érythrocytes est la plus sensible pour détecter une hypomagnésémie<sup>9</sup>. Cependant, Basso *et al.* ont argué que la mesure de la concentration de Mg dans les érythrocytes n'était pas adéquate pour évaluer le statut en Mg<sup>10</sup> : chez 20 femmes avec faible concentration en Mg dans les érythrocytes (inférieure au percentile 15), une supplémentation en Mg durant 4 semaines a conduit à une augmentation du Mg dans le plasma (5,3 %, P < 0,001) mais pas dans les érythrocytes (1,6 %, P non significatif). On remarque donc que la mesure du Mg érythrocytaire n'est pas un outil précis pour le suivi et pour évaluer le statut en Mg dans le cadre d'une supplémentation chez des sujets déficients. Les auteurs concluent que les mesures de Mg érythrocytaire ont un rôle très limité dans la pratique clinique.

On peut pratiquer un test de tolérance au Mg en dosant le Mg excrété dans les urines de 24 h après administration de 2,4 mEq/kg de Mg par voie parentérale, suivi d'une deuxième récolte d'urines de 24 h. Une rétention de plus de 20 % du Mg administré est suggestive de déficience en Mg. Ce test est le plus précis mais compliqué à utiliser, surtout chez le malade grave. De plus, certains médicaments dont les diurétiques risquent de fausser les résultats<sup>3</sup>.

De nouvelles techniques non invasives sont en développement pour améliorer l'analyse de Mg ionisé dans les tissus, comme les études par fluorescence ou résonance magnétique nucléaire ainsi que des tests *in vitro*<sup>4</sup>. Feillet-Coudray *et al.* ont proposé un nouveau test sanguin *in vitro*, utilisant un isotope stable du Mg (<sup>25</sup>Mg), pour évaluer le statut en Mg<sup>11</sup>. Ce test se base sur l'hypothèse que la captation de l'isotope du Mg au niveau cellulaire est augmentée en cas de déficit en Mg. Il existe ainsi une augmentation significative de <sup>25</sup>Mg dans les érythrocytes, lymphocytes et plaquettes chez les rats déficients en Mg. Chez l'homme, l'augmentation de <sup>25</sup>Mg est plus faible dans les érythrocytes par rapport à celle observée chez les rats, en raison d'une plus faible perméabilité des membranes érythrocytaires humaines. Il semble donc que ce test soit plus approprié au niveau des lymphocytes et des plaquettes chez l'homme. Des techniques de biologie moléculaire pourraient évaluer plus précisément la capacité de transport du Mg via les canaux " *transient receptor potential melastatin* " (TRPM) qui ont été identifiés récemment comme acteurs dans l'absorption et l'excrétion du Mg<sup>12</sup> et permettraient d'évaluer le risque de déficience en Mg.

## TRAITEMENT DE L'HYPOMAGNESEMIE

Deux compartiments peuvent être à l'origine de déficit en Mg : au niveau gastro-intestinal ou au niveau rénal. Le calcul de la fraction d'excrétion urinaire du Mg à partir des urines de 24 h permet de différencier les causes gastro-intestinales des causes rénales. Le calcul de la fraction d'excrétion urinaire du Mg (FE Mg) est :  $FE\ Mg = \frac{UMg \times PCr \times 100}{(0,7 \times PMg) \times UCr}$  où UMg représente le Mg urinaire, PCr la créatinine plasmatique et UCr la créatinine urinaire.

La constante 0,7 est introduite car environ 70 % du Mg sanguin est ionisé.

Une FE Mg supérieure à 2 %, indique que le déficit est d'origine rénale, tandis qu'une valeur inférieure à 2 % indique une origine digestive. Cependant, il est rare de recourir à cette formule car l'anamnèse est en générale suffisante pour déterminer l'origine du déficit en Mg.

### Causes gastro-intestinales

Le tableau 1 présente les principales causes gastro-intestinales de déficit en Mg. Les aspirations naso-gastriques prolongées et les vomissements peuvent mener à une déplétion en Mg car le liquide gastrique contient approximativement 1 mEq/L de Mg. Les diarrhées (aiguës et chroniques) et les fistules (intestinales et biliaires) mènent à une déplétion en Mg plus sévère car la quantité de Mg contenue dans le liquide diarrhéique ou passant dans la fistule dépasse typiquement 15 mEq/L. Les syndromes de malabsorption, due à la sprue non tropicale ou à une lésion de la muqueuse intestinale post-radiothérapie, peuvent aussi induire un déficit en Mg, de même que la résection extensive des intestins ou un *by-pass* dans le cadre d'une chirurgie bariatrique, d'une entérite ou d'ischémie mésentérique. La pancréatite sévère entraîne une hypomagnésémie par la réaction de saponification du Mg dans la graisse péri-pancréatique nécrotique.

**Tableau 1 : Principales causes gastro-intestinales de déficit en Mg.**

Aspiration naso-gastrique, vomissements
Diarrhées aiguës et chroniques
Fistules intestinales et biliaires
Syndromes de malabsorption - Résections intestinales étendues
Pancréatite aiguë (hémorragique ou œdémateuse)
Malnutrition protéino-calorique
Hypomagnésémie intestinale primaire (néonatal)

### Causes rénales

Le tableau 2 présente les principales causes rénales de déficit en Mg. La réabsorption du Mg au niveau rénal, surtout localisée au niveau de l'anse de Henlé, est influencée par le volume du liquide extracellulaire. Une diminution du volume du liquide extracellulaire augmente la conservation du Mg et l'expansion du liquide extracellulaire diminue la

**Tableau 2 : Principales causes rénales de déficit en Mg.**

Expansion du liquide extracellulaire
Diurèse osmotique (glucose, mannitol, urée)
Hypercalcémie
Médicaments :
• Diurétiques
• Aminoglycosides
• Cisplatine
• Cyclosporine
• Amphotéricine B
• Digoxine et dérivés (possible)
• Pentamidine et foscarnet
• Facteur de croissance hématopoïétique
Alcool
Acidose métabolique (acidocétose diabétique, jeûne, alcoolisme)
Pathologies rénales :
• Pyélonéphrite chronique, néphrite interstitielle et glomérulonéphrite
• Nécrose tubulaire aiguë (phase diurétique)
• Néphropathie post-obstructive
• Acidose tubulaire rénale
• Transplantation rénale
Hypomagnésémie rénale primaire

réabsorption du  $Mg^{13}$ . Par exemple, un hyperminéralocorticisme est accompagné d'une augmentation de la réabsorption du NaCl au niveau du tubule distal. L'augmentation du liquide extracellulaire qui en résulte va diminuer la réabsorption du Mg au niveau du tubule proximal et de l'anse de Henlé et mener à un déficit en Mg.

Une diurèse osmotique peut être due à une hyperglycémie, au mannitol ou à l'urée (récupération d'insuffisance rénale) et provoquer une perte urinaire importante de Mg.

L'hypercalcémie peut également diminuer l'absorption du  $Mg^{2+}$  au niveau du tubule contourné proximal et de la portion ascendante large de l'anse de Henlé. Comme nous l'avons vu précédemment, la réabsorption du  $Mg^{2+}$  est liée au cotransporteur sodium-potassium-chlore. Or celui-ci est modulé par le " *calcium sensing receptor* (CASR) " extracellulaire dans le cadre de l'homéostasie du calcium. Le CASR va donc influencer à la fois la réabsorption du calcium et du  $Mg^{2+}$ .

Certains médicaments peuvent augmenter les pertes rénales de  $Mg^{2+}$ . C'est le cas des diurétiques de l'anse de Henlé, comme le furosémide, le bumétanide, l'acide ethacrynique ainsi que les diurétiques du tubule contourné proximal, comme l'inhibiteur de l'anhydrase carbonique et les agents osmotiques mais de manière plus modérée. L'effet des diurétiques thiazidiques est par contre controversé. Même si l'insuffisance rénale entraîne généralement une hypermagnésémie, les aminoglycosides provoquent une lésion rénale réversible qui peut augmenter les pertes urinaires. Il en est de même dans la néphropathie induite par la cyclosporine.

L'acidose peut également entraîner une hypomagnésémie par diminution de la réabsorption du  $Mg^{2+}$  au niveau des tubules contournés distaux : les

protons altèrent directement l'entrée du  $Mg^{2+}$  à travers le canal  $Mg^{2+}$ . Un changement du pH extracellulaire aura donc des effets importants sur les canaux ioniques par protonation d'acides aminés altérant le fonctionnement des canaux ioniques<sup>13</sup>.

Le diabète de type 2 est associé à un déficit en Mg dû à une perte rénale de  $Mg^{2+}$ . La concentration sérique en Mg est inversement corrélée avec la concentration sérique en glucose et le degré de glycosurie. Les patients diabétiques peuvent développer une hypomagnésémie par différents mécanismes. Premièrement, la charge ultrafiltrée en Mg peut être augmentée suite à une hyperfiltration glomérulaire, à une diurèse osmotique induite par l'hyperglycémie, à une acidocétose diabétique ou encore à une hypoalbuminémie. Plus précisément, ces deux dernières conditions augmentent la fraction de Mg ionisé sérique et dès lors la charge ultrafiltrée en Mg, provoquant ainsi une perte urinaire en Mg. Deuxièmement, l'augmentation du flux tubulaire due à la diurèse osmotique va participer à la perte urinaire de Mg. Enfin, la réabsorption tubulaire en Mg est diminuée suite au déficit ou à la résistance à l'insuline. En effet, l'insuline est impliquée dans la réabsorption du Mg dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé<sup>14</sup>. De plus, au cours de la correction de l'hyperglycémie, l'insuline peut aggraver le déficit en Mg en induisant un *shift* du  $Mg^{2+}$  vers l'intérieur de la cellule.

L'alcoolisme est également une cause d'hypomagnésémie. Les mécanismes incluent le statut nutritionnel bas, la perte de Mg par les vomissements, les diarrhées, parfois la malabsorption résultant de la stéatorrhée induite par une pancréatite chronique ou une atteinte hépatique, ou encore une acidose alcoolique aiguë, ou une altération de la réabsorption du Mg au niveau rénal. En effet, l'oxydation de l'éthanol par l'alcool déshydrogénase génère de l'acétaldéhyde, qui inhibe l'activité de différentes enzymes, dont la Na-K-ATPase, altérant ainsi les mécanismes de réabsorption du Mg. De plus, l'oxydation de l'acétaldéhyde génère des radicaux libres d'oxygène capables d'altérer les membranes cellulaires.

Même si l'insuffisance rénale est typiquement associée à une hypermagnésémie, les pathologies rénales tubulaires notamment induites par des médicaments (cisplatine, amphotéricine, aminoglycosides) ou d'autres pathologies rénales (néphrites interstitielles, syndrome de Fanconi, syndrome de Gitelman, etc.)<sup>15</sup> sont associées avec une perte rénale accrue en  $Mg^{2+}$ .

Les patients qui présentent des manifestations cliniques, des complications de déficit en Mg ou sont à risque de déplétion en Mg devraient être traités. Le tableau 3 présente les différentes manifestations de déficit en Mg et nous reverrons l'implication du Mg dans le traitement de chaque situation.

**Tableau 3 : Manifestations cliniques de déficit en Mg**

Neuromusculaires
• Tétanie
• Spasme carpopédal spontané
• Crises épileptiques généralisées
• Vertiges, ataxies, nystagmus, mouvements athétoïdes et choréiformes
• Faiblesse musculaire, tremblements, fasciculations
• Psychiatrique : dépression, psychose
Cardiovasculaires
• Dysrythmies cardiaques
• Hypertension
• Vasospasme coronarien
• Altérations à l'ECG (allongement de l'espace QT, de l'intervalle PR, élargissement du complexe QRS, dépression du segment ST, ondes T pointues)
• Infarctus aigu du myocarde
• Ischémie cérébrale aiguë
Bronchospasme
Prééclampsie
Biochimiques
• Hypokaliémie
• Hypocalcémie

### Causes neuromusculaires

Les manifestations cliniques les plus précoces de déficit en Mg sont les troubles neuromusculaires et neuropsychiatriques. L'hyperexcitabilité neuromusculaire, incluant les signes de Chvostek et de Trousseau, la tétanie ou le spasme carpopédal sont des signes cliniques d'un déficit en Mg. Des crises épileptiques généralisées peuvent aussi apparaître. D'autres signes apparaissent occasionnellement comme le vertige, l'ataxie, le nystagmus, les mouvements athétoïdes et choréiformes, le tremblement musculaire, la fasciculation, la faiblesse musculaire.

Le Mg<sup>2+</sup> permet de stabiliser l'axone nerveux. Une concentration sérique basse en Mg diminue le seuil de stimulation axonale et augmente la vitesse de conduction nerveuse<sup>3</sup>. Le Mg<sup>2+</sup> influence aussi la libération de neurotransmetteurs, comme le glutamate, en inhibant l'entrée de calcium au niveau présynaptique<sup>3</sup>. C'est pourquoi un déficit extracellulaire en Mg<sup>2+</sup> permet un plus grand influx de calcium vers le compartiment présynaptique et une plus grande libération de neurotransmetteur, menant à une hyperexcitabilité neuromusculaire.

Si l'hypomagnésémie est impliquée dans des crises épileptiques généralisées, le traitement peut consister en 8 à 16 mEq de Mg (1 à 2 g de sulfate de Mg) en 5 à 10 minutes suivi de 48 mEq de Mg (6 g) de sulfate de Mg par 24 heures pendant 3 à 7 jours<sup>3</sup>.

### Causes cardiovasculaires - Dysrythmies

Les dysrythmies cardiaques sont une complication importante du déficit en Mg. Des altérations électrocardiographiques peuvent apparaître telles qu'un allongement de l'espace QT et de l'intervalle PR, un élargissement du complexe QRS, une dépression du segment ST ou des ondes T pointues. Des arythmies supra-ventriculaires telles que

des complexes atriaux précoces, une tachycardie atriale, une fibrillation auriculaire et des arythmies jonctionnelles ont été décrites<sup>3</sup>. Des extrasystoles ventriculaires, la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire peuvent représenter des complications plus sérieuses<sup>3</sup>.

Si l'hypomagnésémie est impliquée dans des dysrythmies aiguës, le traitement peut consister en 8 à 16 mEq de Mg (1 à 2 g de sulfate de Mg) en 5 à 10 minutes suivi de 48 mEq de Mg (6 g) de sulfate de Mg par 24 heures pendant 3 à 7 jours<sup>3</sup>.

L'administration de Mg est recommandée en cas de torsade de pointes, à raison d'une dose de charge de 8 à 16 mEq de Mg (1 à 2 g) de sulfate de Mg, administré en 1 à 2 minutes<sup>16</sup>.

### Infarctus du myocarde

Le Mg diminue la disponibilité en calcium intracellulaire, induisant par conséquent une diminution de la tonicité des muscles lisses. L'hypomagnésémie, au contraire, augmente le tonus vasculaire systémique et coronaire. De plus, on a montré que le Mg inhibe l'activation plaquettaire par interférence avec le complexe GPIIb-IIIa suivi de l'inhibition du thromboxane A<sub>2</sub><sup>17</sup>. L'administration de Mg pourrait également prévenir les lésions d'ischémie-reperfusion suivant un infarctus<sup>3</sup>.

Cependant, deux études ont montré que le Mg ne diminuait pas le taux de mortalité dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

The *Fourth International Study of Infarct Survival* (ISIS-4) est une étude clinique randomisée incluant 58.050 patients sur une période de 3 ans dont l'objectif était d'évaluer les effets du captopril, des nitrates et du Mg sur l'infarctus du myocarde<sup>18</sup>. Le taux de mortalité à 5 semaines dans le groupe traité par Mg n'était pas différent du groupe contrôle (7,6 % vs 7,2 %). L'étude *Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial* est une étude contrôlée randomisée en double aveugle plus récente, qui a inclus 6.213 patients sur une période de 3 ans<sup>19</sup>. Les patients appartenant au groupe traité par Mg recevaient leur première dose de Mg dans les 6 heures après le début des symptômes. Les taux de mortalité à 30 jours étaient également identiques dans les deux groupes (15,3 % vs 15,2 %).

Sur base des résultats de ces deux études, on conclut que l'administration routinière de Mg n'est pas indiquée en cas d'infarctus du myocarde.

### Ischémie cérébrale aiguë

En théorie, le Mg empêcherait plusieurs mécanismes connus pour mener à la mort des zones de pénombre (les territoires vasculaires avec un débit sanguin bas en périphérie d'une zone d'ischémie). En effet, le Mg<sup>2+</sup> inhibe la libération de glutamate induite par l'ischémie, antagonise le récepteur au glutamate et diminue le taux de calcium intracellulaire. Le glutamate

et son récepteur sont directement impliqués dans l'ischémie neuronale, alors que les systèmes enzymatiques intracellulaires dépendant du calcium altèrent indirectement les neurones via la production de radicaux libres, l'altération de la membrane lipidique, la protéolyse, l'initiation de l'apoptose et par une réponse inflammatoire<sup>3</sup>. Le Mg induit également une vasodilatation par son effet antagoniste au niveau du calcium intracellulaire. Ainsi, l'administration de Mg pourrait avoir un effet préventif ou curatif sur le vasospasme cérébral et sur l'extension des zones de pénombre.

L'étude *Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke* (IMAGES) est une étude contrôlée randomisée en double aveugle incluant 2.386 patients sur une période de 6 ans<sup>20</sup>. Les patients assignés au groupe traité par Mg recevaient dans les 12 heures d'un accident vasculaire cérébral 16 mmol (4 g) de MgSO<sub>4</sub> par voie intraveineuse suivi par 65 mmol (16,15 g) en 24 heures. Les résultats ont montré que la mortalité et l'infirmité à 90 jours n'est pas améliorées par le Mg. La mortalité était même légèrement plus élevée dans le groupe traité par Mg que dans le groupe placebo. L'administration de Mg n'apporte donc aucun bénéfice dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral.

Le vasospasme cérébral et l'ischémie cérébrale différée sont les complications majeures d'une hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) anévrysmale. Le Mg est connu pour être un agent neuroprotecteur et plusieurs études cliniques ont évalué la capacité du Mg à prévenir l'ischémie cérébrale différée après une HSA. Une méta-analyse récente de cinq études cliniques randomisées, incluant un total de 476 patients<sup>21</sup>, a montré que l'administration de Mg semble diminuer les complications comme l'état végétatif ou l'infirmité sévère (OR 0,54 ; IC 95 % : 0,36 à 0,81), mais pas la mortalité (14 vs 12 %).

Une étude clinique récente, incluant 110 patients, a tenté de démontrer que le maintien d'un niveau élevé de magnésémie (2,0 à 2,5 mmol/l) par l'administration intraveineuse de Mg pouvait réduire l'apparition d'évènements ischémiques cérébraux après une HSA anévrysmale<sup>22</sup>. Le traitement de Mg consistait en un bolus de 16 mmol (4 g) de sulfate de Mg en 30 minutes, suivi d'une perfusion continue de 8 mmol/h (2 g/h) durant 10 jours ou jusqu'à résolution des signes de vasospasme. Le Mg était ensuite donné par voie orale durant 12 jours. Les résultats ont montré une diminution de l'incidence d'infarctus ischémique différé chez les patients traités par du sulfate de Mg (22 % vs 51 %, OR 0,28 ; IC 95 % : 0,12 à 0,64). Par contre, les déficits neurologiques ischémiques différés, définis comme des déficits focaux nouveaux ou une détérioration du niveau de conscience sans autres raisons détectables, ne sont pas diminués de manière significative (17 vs 28 %) (OR 0,51 ; IC 95 % : 0,20 à 1,29). Cette étude révèle également une diminution significative de l'incidence de vasospasme détecté par Doppler transcrânien/angiographie dans le groupe traité par le sulfate de Mg par rapport au groupe contrôle (67 vs 85 % ;

OR : 0,36 ; IC 95 % : 0,14 à 0,91). Ces résultats suggèrent que des hautes doses de Mg peuvent réduire les évènements ischémiques cérébraux après une HSA anévrysmale. D'autres études cliniques randomisées multicentriques sont nécessaires pour corroborer ces résultats.

## Asthme

Le Mg agit sur les muscles lisses bronchiques par différents mécanismes. D'abord, il diminue le taux de calcium intracellulaire et induit une relaxation des muscles lisses. De plus, il permet l'interaction du complexe impliquant le récepteur  $\beta$ -agoniste, la protéine G et la guanosine triphosphate, menant à l'activation de l'adénylate cyclase. Enfin, il peut diminuer la production de superoxyde dans les neutrophiles, et ainsi exercer un effet anti-inflammatoire chez les asthmatiques<sup>23</sup>.

Plusieurs méta-analyses et autres revues systématiques ont été réalisées sur ce thème. Une première méta-analyse incluant 7 études cliniques et 668 patients au total n'a pas pu montrer de diminution significative du besoin d'hospitalisation dans l'ensemble (OR 0,40 ; IC 95 % : 0,15 à 1,07), mais bien pour le sous-groupe d'asthme sévère (OR 0,10 ; IC 95 % : 0,04 à 0,27)<sup>24</sup>. Globalement, les patients recevant du sulfate de Mg n'ont pas eu d'amélioration significative du débit expiratoire de pointe, ni des valeurs prédites du volume expiratoire maximum seconde (VEMS). Par contre, il existait une amélioration de la fonction pulmonaire en cas d'asthme sévère, avec amélioration du débit expiratoire de pointe et des valeurs prédites du VEMS. Sur base de cette méta-analyse, les auteurs ont conclu que le traitement par sulfate de Mg par voie intraveineuse n'est pas recommandé en routine chez tous les patients en crise asthmatique aiguë, mais qu'il peut être indiqué dans les cas graves.

Une deuxième méta-analyse incluant 6 études cliniques et 296 patients a évalué l'efficacité du MgSO<sub>4</sub> inhalé dans le traitement des exacerbations d'asthme en termes de variation de la fonction pulmonaire par rapport à la valeur de base (*Standardized Mean Differences*, SMD) et de risque relatif d'hospitalisation (RR)<sup>25</sup>. Cette analyse a révélé que l'addition de MgSO<sub>4</sub> à des  $\beta_2$ -agoniste améliorait la fonction pulmonaire (SMD 0,55 ; IC 95 % : 0,12 à 0,98 ; P = 0,013), dans le sous-groupe d'asthme sévère. Le MgSO<sub>4</sub> n'a, par contre, montré aucun effet sur le risque relatif d'hospitalisation.

Une autre méta-analyse incluant 5 études et 182 patients a montré également un effet bénéfique du MgSO<sub>4</sub> par voie intraveineuse chez les enfants, avec une crise asthmatique modérée à sévère, traités par  $\beta_2$ -agonistes inhalés et corticostéroïdes systémiques<sup>26</sup>. L'ajout de MgSO<sub>4</sub> a diminué le risque d'hospitalisation (OR 0,29 ; IC 95 % : 0,14 à 0,59). Le nombre de sujets à traiter (*number need to treat*, NNT) pour éviter une hospitalisation est de 4. Le MgSO<sub>4</sub> diminue également le risque de broncho-constriction persistante avec un

débit expiratoire de pointe < 60 % des valeurs prédites (OR 0,15 ; IC 95 % : 0,06 à 0,42). Les auteurs concluent que l'addition de MgSO<sub>4</sub> par voie intraveineuse est un traitement efficace et bénéfique chez les enfants atteints de crise d'asthme modérée à sévère.

Enfin, une méta-analyse, incluant 24 études et 1.669 patients<sup>27</sup>, a constaté que le MgSO<sub>4</sub> administré par voie intraveineuse améliore la fonction respiratoire (SMD 1,94 ; IC 95 % : 0,80 à 3,08 ; P < 0,001) et diminue le besoin d'hospitalisation (RR 0,70 ; IC 95 % : 0,54 à 0,90 ; P = 0,005) chez les enfants. Par contre, le MgSO<sub>4</sub> inhalé par nébulisation ne montre aucun avantage chez les adultes ni chez les enfants. Au vu de ces résultats, le MgSO<sub>4</sub> administré par voie intraveineuse semble être un traitement efficace de l'asthme aigu chez les enfants. Les auteurs concluent que le MgSO<sub>4</sub> devrait être le traitement standard pour les enfants avec un asthme aigu sévère ne répondant pas au traitement initial. Par contre, la place du MgSO<sub>4</sub> inhalé de même que la place du MgSO<sub>4</sub> par voie intraveineuse chez les adultes nécessitent de nouvelles études cliniques.

### Prééclampsie

La prééclampsie est caractérisée principalement par une dysfonction endothéliale due à plusieurs causes comme l'ischémie, le stress oxydatif, la réponse immune maternelle anormale et les facteurs génétiques<sup>3</sup>. Trois facteurs importants de dysfonction endothéliale sont la vasoconstriction, l'activation plaquettaire et l'activation leucocytaire. Le Mg va empêcher ces mécanismes et aussi assurer une stabilisation neuronale, comme nous l'avons vu précédemment.

Le *Magnesium Sulphate for Prevention of Eclampsia (MAGPIE) Trial* est la plus grande étude clinique réalisée dans le domaine puisqu'elle a analysé chez 10.110 patientes les effets du Mg sur le risque d'éclampsie et le risque de mort du bébé<sup>28</sup>. L'incidence de convulsions éclamptiques était sensiblement réduite chez les patientes du groupe traité par sulfate de Mg (0,8 % vs 1,9 %), de même que la mortalité maternelle (0,2 % vs 0,4 %). Par contre, il n'y avait pas de différence dans le risque de mort du bébé (12,7 % vs 12,4 %).

Il est recommandé de traiter les patientes en prééclampsie par sulfate de Mg par voie intraveineuse à raison d'une dose de charge de 4 g en 10-15 min, suivie de 1 g par heure<sup>28</sup>.

### Causes biochimiques

L'hypokaliémie induite par un déficit en Mg s'explique par une perte rénale de potassium et une diminution de potassium intracellulaire. En effet, le Mg joue un rôle de cofacteur dans divers systèmes enzymatiques comme la Na-K-ATPase. C'est pourquoi, lors d'un déficit en Mg, le sodium et le calcium intracellulaire augmentent, et le potassium

intracellulaire diminue. Dans ces conditions, le traitement de l'hypokaliémie est inefficace en l'absence de suppléments de Mg.

Un déficit en Mg peut entraîner aussi une hypocalcémie par altération de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et la résistance de la PTH au niveau de l'os et du rein<sup>3</sup>.

En cas de déficit modéré à sévère en Mg, le traitement consiste en l'administration intraveineuse de 48 mEq de Mg (6 g) de sulfate de Mg (8 mEq de Mg = 1 g de sulfate de Mg heptahydraté) sur 24 heures. Le traitement est poursuivi durant 3 à 7 jours jusqu'à résolution des symptômes et anomalies biochimiques<sup>3</sup>.

### APPLICATION EN ANESTHESIOLOGIE

Plusieurs études ont mis en évidence des effets anti-nociceptifs du Mg. Différents mécanismes sont proposés pour expliquer ces effets. Premièrement, le Mg baisse le seuil nociceptif par inhibition de l'influx calcique intracellulaire, inhibant ainsi la libération de neuromédiateurs comme le glutamate. Les bloqueurs des canaux calciques augmentent l'analgésie induite par la morphine et diminuent la consommation totale d'opioïdes. Deuxièmement, le Mg antagonise les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), empêchant ainsi l'activation par le glutamate et la glycine<sup>29</sup>. Troisièmement, le Mg semble également prévenir la sensibilisation centrale après un stimulus douloureux par inhibition des récepteurs NMDA de la corne dorsale. Le Mg pourrait participer à une " analgésie préventive " définie par une diminution de l'intensité de la douleur postopératoire et/ou de la quantité d'analgésiques consommés au-delà de la durée d'action de la drogue préventive cible<sup>30</sup>. Enfin, le Mg diminuerait la libération des catécholamines secondaire au stress chirurgical. En effet, le système orthosympathique participe à la nociception via la stimulation de la synthèse et de la libération des prostaglandines par la noradrénaline et la création de néo-synapses entre les fibres nociceptives dans le territoire lésé<sup>31</sup>.

Plusieurs études ont donné des résultats contradictoires. Deux revues systématiques d'études contrôlées randomisées et une étude clinique récente n'ont pas montré de résultats favorables pour le Mg. Dans une revue systématique incluant 14 études cliniques contrôlées randomisées et un total de 778 patients, Lysakowski *et al.* n'ont pas trouvé d'évidence montrant que l'administration périopératoire de Mg peut diminuer la douleur postopératoire<sup>32</sup>. McCartney *et al.* ont réalisé une revue systématique qualitative pour analyser l'effet des antagonistes au NMDA (kétamine, dextrométhorphan, Mg) sur l'analgésie préventive<sup>30</sup> : ils ont trouvé que le dextrométhorphan et la ketamine mais pas le Mg apportaient un bénéfice à l'analgésie préventive. Jaoua *et al.* n'ont pas trouvé d'effet favorable du Mg intraveineux sur la douleur postopératoire après chirurgie abdominale<sup>31</sup>. Le Mg pourrait être plus efficace

par voie intrathécale ou péridurale car le Mg, administré par voie intraveineuse, ne passerait pas la barrière hémato-encéphalique. De plus, les opérations chirurgicales digestives lourdes pourraient entraîner des douleurs viscérales plus importantes que d'autres interventions chirurgicales pelviennes ou périphériques pour lesquelles le Mg pourrait être plus efficace.

Cependant, d'autres études cliniques ont montré que l'administration de MgSO<sub>4</sub> améliore l'analgésie postopératoire. Hwang *et al.* ont montré que l'administration intraveineuse de MgSO<sub>4</sub> durant une anesthésie spinale, après remplacement total de hanche, diminuait significativement l'analgésie et le besoin en analgésiques<sup>33</sup>. El-Kerdawy a montré que l'anesthésie spinale combinée à l'injection intrathécale et épidurale de Mg réduit les besoins analgésiques périopératoires après intervention orthopédique des membres inférieurs<sup>34</sup>. Au vu de ces résultats contradictoires, d'autres études devraient être réalisées sur les effets antalgiques de l'administration de Mg en période postopératoire. Il serait utile de préciser si l'effet favorable du Mg se présente dans certains types de chirurgie et si la voie d'administration intrathécale et épidurale est plus efficace que la voie intraveineuse. De plus, il serait intéressant, comme le soulèvent Lysakowski *et al.*<sup>32</sup>, d'étudier l'effet potentiellement synergique et les interactions pharmacologiques qu'aurait le Mg avec les autres antagonistes du NMDA, comme la kétamine ou le protoxyde d'azote.

## CONCLUSION

Le déficit en Mg peut entraîner de sérieuses conséquences. Les patients qui développent une hypomagnésémie au cours de la phase aiguë de la maladie ont un taux de mortalité plus élevé et une durée d'hospitalisation prolongée.

Il est difficile d'évaluer le taux de Mg total du corps chez l'homme. A l'heure actuelle, il n'existe pas encore de test simple, rapide et précis pour établir le taux de Mg total chez un patient. De nouvelles techniques non invasives sont en développement et pourraient être utilisées dans un futur relativement proche.

L'administration de Mg est clairement recommandée dans le traitement des torsades de pointes et de la prééclampsie. Par contre, elle n'est pas bénéfique dans le traitement de l'infarctus myocardique, de l'accident vasculaire cérébral autre qu'une HSA et de l'asthme aigu non sévère. Toutefois, elle pourrait être utile dans les cas d'asthme sévère surtout chez les enfants, ainsi que pour réduire les événements ischémiques après une HSA anévrysmale. Les études cliniques multicentriques devraient apporter plus de lumière concernant l'effet bénéfique potentiel du Mg après une HSA. De même, de nouvelles études cliniques plus larges pourraient apporter plus d'information sur l'effet potentiellement analgésique postopératoire du Mg dans la période postopératoire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Swaminathan R : Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev* 2003 ; 24 : 47-66
2. Soliman HM, Mercan D, Lobo SSM, Mélot C, Vincent JL : Development of ionized hypomagnesemia is associated with higher mortality rates. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : 1082-7
3. Tong GM, Rude RK : Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005 ; 20 : 3-17
4. Almoznino-Sarafian D, Berman S, Mor A *et al.* : Magnesium and C-reactive protein in heart failure : an anti-inflammatory effect of magnesium administration. *Eur J Nutr* 2007 ; 46 : 230-7
5. Salem M, Kasinski N, Munoz R, Chernow B : Progressive magnesium deficiency increases mortality from endotoxin challenge : Protective effects of acute magnesium replacement therapy. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 108-18
6. Esen F, Erdem T, Aktan D *et al.* : Effect of magnesium sulfate administration on blood-brain barrier in a rat model of intraperitoneal sepsis : a randomized controlled experimental study. *Critical Care* 2005 ; 9 : R18-R23
7. Martin KJ, González EA, Slatopolsky E : Clinical consequences and management of hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 2291-5
8. Escuela MP, Guerra M, Añon JM *et al.* : Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005 ; 31 : 151-6
9. Malon A, Brockmann C, Fijalkowska-Morawska J, Rob P, Maj-Zurawska M : Ionized magnesium in erythrocytes-the best magnesium parameter to observe hypo- or hypermagnesemia. *Clin Chim Acta* 2004 ; 349 : 67-73
10. Basso LE, Ubbink JB, Delport R : Erythrocytes magnesium concentration as an index of magnesium status : a perspective from a magnesium supplementation study. *Clin Chim Acta* 2000 ; 291 : 1-8
11. Feillet-Coudray C, Coudray C, Gueux E, Mazur A, Rayssiguier Y : A new in vitro blood load test using a magnesium stable isotope for assessment of magnesium status. *J Nutr* 2003 ; 133 : 1220-3
12. Arnaud MJ : Update on the assessment of magnesium status. *Br J Nutr* 2008 ; 99 (Suppl 3) : S24-6
13. Quamme GA, de Rouffignac C : Epithelial magnesium transport and regulation by the kidney. *Front Biosci* 2000 ; 5 : D694-711
14. Pham PCT, Pham PMT, Pham SV, Miller JM, Pham PTT : Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 366-73
15. Musso CG : Magnesium metabolism in health and disease. *Int Urol Nephrol* 2009 ; 41 : 357-62
16. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M *et al.* : ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 48 : e247-e346
17. Sheu JR, Hsiao G, Shen MY *et al.* : Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets. *Br J Haematol* 2002 ; 119 : 1033-41



18. ISIS-4 Collaborative Group, Collins R, Peto R, Flather M, Parish S, Sleight P : ISIS-4 : a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995 ; 345 : 669-85
19. The Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial Investigators, Antman E, Cooper H, Domanski M *et al.* : Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 1189-96
20. Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators, Lees KR, Muir KW, Ford I *et al.* : Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial) : randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 439-45
21. Zhao XD, Zhou YT, Zhang X, Zhuang Z, Shi JX : A meta-analysis of treating subarachnoid hemorrhage with magnesium sulfate. *J Clin Neurosci* 2009 ; 16 : 1394-7
22. Westermaier T, Stetter C, Vince GH *et al.* : Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage : A randomized, placebo-controlled, clinical study. *Crit Care Med* 2010 ; 38 : 1284-90
23. Cairns CB, Kraft M : Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients [abstract]. *Acad Emerg Med* 1996 ; 3 : 1093-7
24. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA : Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department : a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 2000 ; 36 : 181-90
25. Blitz M, Blitz S, Beasley R *et al.* : Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No. : CD003898. DOI : 10.1002/14651858.CD003898.pub4.
26. Cheuk DKL, Chau TCH, Lee SL : A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* 2005 ; 90 : 74-7
27. Mohammed S, Goodacre S : Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma : systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 2007 ; 24 : 823-30
28. The Magpie Trial Collaborative Group, Duley L, Farrell B, Spark P *et al.* : Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate ? The Magpie Trial : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1877-90
29. Herroeder S, Schönherr ME, De Hert SG, Hollmann MW : Magnesium-essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiology* 2011 ; 114 : 971-93
30. McCartney CJL, Sinha A, Katz J : A qualitative systematic review of the role of N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004 ; 98 : 1385-400
31. Jaoua H, Zghidi SM, Wissem L *et al.* : Effectiveness of intravenous magnesium on postoperative pain after abdominal surgery versus placebo : double blind randomized controlled trial. *Tunis Med* 2010 ; 88 : 317-23
32. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramèr MR : Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia : a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 1532-9
33. Hwang JY, Na HS, Jeon YT, Ro YJ, Kim CS, Do SH : IV infusion of magnesium sulphate during spinal anaesthesia improves postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2010 ; 104 : 89-93
34. El-Kerdawy H : Analgesic requirements for patients undergoing lower extremity orthopedic surgery : The effect of combined spinal and epidural magnesium. *Middle East J Anesthesiol* 2008 ; 19 : 1013-25

#### Correspondance et tirés à part

J.-L. VINCENT  
 Hôpital Erasme  
 Service des Soins Intensifs  
 Route de Lennik 808  
 1070 Bruxelles  
 E-mail : jmontupi@ulb.ac.be

Travail reçu le 29 novembre 2011 ; accepté dans sa version définitive le 27 avril 2012.