

USAGE DU MAGNESIUM EN ANESTHESIE

*Biblio des internes, Septembre 2024, par Marie GRESSIER.
Résumé de biblio par Dr Nicolas COURTIN, Anesthésiste-Réanimateur, CH Saint-Nazaire.*

INTRODUCTION

Le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) est devenu une molécule importante dans plusieurs domaines médicaux en raison de ses nombreuses utilisations et de ses avantages thérapeutiques [1]. Il est notamment utilisé en obstétrique, en pneumologie, en neurologie ou en cardiologie. Sa capacité à modifier plusieurs voies biochimiques et activités cellulaires est la source de ses actions physiologiques et de ses effets thérapeutiques. L'utilisation du magnésium en anesthésie est une histoire longue et intéressante. Bien que n'ayant jamais disparu de la pharmacopée de l'anesthésiste, il fait ces dernières années un retour en force notamment avec l'Opioid Free Anesthesia.

Cette revue a pour but de revenir sur les diverses fonctions et utilisations du $MgSO_4$ en anesthésie et en réanimation, après un bref rappel sur la pharmacologie et la physiopathologie.

I. PHYSIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE DU MAGNESIUM

A. Métabolisme du Magnésium

Le magnésium (Mg) est le quatrième ion essentiel le plus répandu dans l'organisme après le phosphore, le calcium et le potassium, et le deuxième cation intracellulaire après le potassium [2, 3]. Il joue un rôle fondamental dans de nombreuses fonctions cellulaires. Il est stocké principalement dans les os (55-60%), les muscles (20-25%) et les érythrocytes et autres cellules (20 %). Le Mg extracellulaire ne représente que 1 % du Mg corporel total, dont 0,3 % dans le plasma [3]. Cette très faible proportion indique que la magnésémie n'est qu'un reflet approximatif du stock en Mg, si bien qu'une concentration en Mg sérique normale n'exclut pas une déplétion en Mg totale.

La prise alimentaire module la concentration sérique de Mg. Présent dans presque tous les types d'aliments, le Mg est particulièrement abondant dans les produits céréaliers et dans les légumes verts, puisqu'il entre dans la composition de la chlorophylle. Les autres sources sont les légumes secs, le cacao, le chocolat, les viandes et l'eau de boisson. Les apports journaliers recommandés diffèrent selon les organismes internationaux. En France, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation (ANSSA) recommande un apport d'environ 420 mg/j chez l'homme et 320 mg/j chez la femme, majorés pendant la grossesse, la lactation, ainsi que chez l'enfant [4]. Elle considère en effet, sur la base des résultats d'une méta-analyse publiée en 2011 [5], que ces valeurs sont plus protectrices que celles proposées par l'EFSA (European Food Safety Authority) [6], car elles permettent de tenir compte d'un moindre risque de diabète de type 2, même si des incertitudes persistent sur la caractérisation de la relation entre l'apport en magnésium et ce risque.

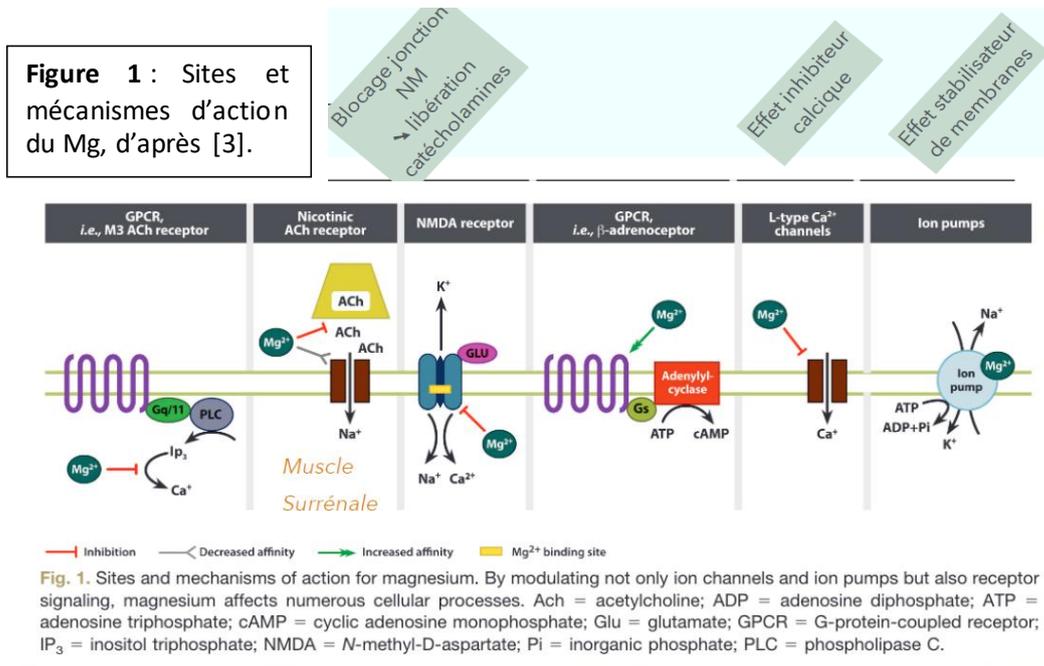
La magnésémie est physiologiquement maintenue dans des limites étroites, entre 0,65 et 1,4 mmol/l, grâce à une régulation couplée de son absorption intestinale, de son excrétion rénale et de la mobilisation du Mg osseux [3, 7]. Environ 30 à 50% des apports journaliers sont absorbés par l'intestin, principalement au niveau du jéjunum et de l'iléon. Au niveau rénal, environ 80% du Mg plasmatique est ultrafiltré à travers le glomérule, et plus de 95% est réabsorbé. Enfin, le tiers du Mg osseux est facilement mobilisable et participe au maintien de la concentration de Mg extracellulaire constante.

La régulation hormonale reste incomplètement élucidée [8]. Elle ferait intervenir l'hormone parathyroïdienne (PTH) qui stimule la réabsorption rénale de Mg, l'absorption intestinale et la libération du Mg osseux. La vitamine D augmenterait l'absorption intestinale de Mg. De façon limitée,

la calcitonine inhiberait l'absorption intestinale tandis que la vitamine B6 l'augmenterait. Enfin, les hormones sexuelles seraient responsables des variations du rapport Ca/Mg au cours du cycle menstruel [8].

B. Rôle du Magnésium dans l'organisme

Le magnésium joue de nombreux rôles physiologiques. Il est un cofacteur essentiel dans de très nombreux processus métaboliques (> 300 réactions enzymatiques). Il intervient notamment dans la synthèse des protéines, la fonction neuromusculaire et la stabilité des acides nucléiques. Des études récentes ont estimé qu'il était cofacteur d'environ 600 enzymes [7]. Les principaux mécanismes d'actions sont résumés dans la Figure 1.



En diminuant la perméabilité membranaire par la formation de complexes avec les phospholipides, le Mg joue un rôle de stabilisateur de la membrane cellulaire. Il présente également des effets modulateurs sur les courants sodiques et potassiques. Il favorise ainsi l'activité de la pompe Na⁺/K⁺ et donc le transport du potassium dans la cellule, influençant alors le potentiel membranaire [2]. Il joue par conséquent un rôle dans la prévention et le traitement des arythmies (cf. infra).

Le Mg fonctionne également comme un antagoniste endogène du calcium, par inhibition non compétitive des canaux calciques, et en affecte ainsi son absorption et sa distribution. Or, le calcium est nécessaire pour la phosphorylation des chaînes légères de myosine permettant la contraction musculaire. Par conséquent, le Mg diminue la tonicité des muscles lisses et entraîne une vasodilatation artérielle systémique et pulmonaire, sans vasodilatation veineuse, avec notamment des risques d'hypotension artérielle. Cette effet explique le rôle joué par l'hypomagnésémie dans différentes pathologies comme l'hypertension, l'hyperexcitabilité neuromusculaire, le bronchospasme ou le vasospasme coronarien ou cérébral. De même, le Mg possède une action inhibitrice sur la plaque motrice des muscles striés en inhibant la libération présynaptique d'acétylcholine (blocage des canaux calciques) et en diminuant la sensibilité postsynaptique à l'acétylcholine [2]. Il contribue ainsi au relâchement musculaire.

Par ailleurs, le Mg exerce des effets dépresseurs au niveau du système nerveux central, agissant comme un antagoniste du récepteur du glutamate N-méthyl-d-aspartate (NMDA) et empêchant ainsi l'entrée des ions calcium dans les neurones. D'une part, cette action produit un effet

analgésique et antihyperalgésique en réduisant la stimulation centrale engendrée par les lésions tissulaires périphériques [9]. D'autre part, elle produit une action anticonvulsivante [2].

De plus, le Mg agit comme inhibiteur de la libération de catécholamines de la glande surrénale et des terminaisons du nerf adrénergique, et contribue ainsi à limiter la réponse de l'organisme au stress [2, 10].

Enfin, le Mg semble avoir un effet anti-inflammatoire. Plusieurs méta-analyses, dont une publiée récemment (17 études, 800 patients), ont en effet révélé que la supplémentation en Mg réduisait les taux sériques de CRP [11-13]. Une explication possible est que la réduction des niveaux de Mg stimule les macrophages et l'afflux d'ions calcium dans les cellules. Cet afflux provoque la libération de neurotransmetteurs et de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation, telle que l'IL-6 qui, à son tour, entraîne la libération de CRP déclenchant la réponse inflammatoire [14]. De plus, la supplémentation en magnésium semble atténuer les lésions dues au stress oxydatif et exerce des effets protecteurs [15]. Son rôle dans le sepsis pourrait ainsi s'avérer intéressant [16] (cf. infra). Néanmoins, les mécanismes détaillés impliqués dans ces réactions restent à déterminer.

II. PATHOLOGIE ET MAGNESIUM : HYPO ET HYPERMAGNESEMIE

A. Hypomagnésémie

L'hypomagnésémie est définie comme une concentration plasmatique en magnésium inférieure à 0,65 mmol/L [17]. Elle est légère entre 0,5-0,65 mmol/l et sévère en dessous de 0,5 mmol/l.

Le déficit en Mg est retrouvé chez approximativement 11% des patients hospitalisés et son incidence augmente jusqu'à 65 % des patients admis aux soins intensifs [18]. En période périopératoire, les études observationnelles ont relaté une hypomagnésémie chez environ 30-40% des patients subissant une chirurgie non cardiaque [19-21]. Ce taux est majoré en période postopératoire et en cas de chirurgies majeures, notamment lors des chirurgies cardiothoraciques ou vasculaires, où l'incidence peut s'élever jusqu'à 70% des patients [22-25]. Or, une méta-analyse a indiqué que l'hypomagnésémie était associée à un risque accru de mortalité, de septicémie, de ventilation mécanique et de durée de séjour en unité de soins intensifs [26].

Les hypomagnésémies peuvent être expliquées par plusieurs facteurs [17]. Elles sont liées soit à une perturbation de l'absorption intestinale (malnutrition, pancréatite, excès d'alcool, diarrhée), soit à un excès d'élimination par diminution de la réabsorption tubulaire rénale (diabète, etc.). Certains médicaments comme les diurétiques de l'anse (furosémide®, bumétanide®), du tubule distal (thiazides), ou osmotiques (mannitol, urée), ainsi que la ciclosporine® ou le cisplatine® entraînent une fuite excessive de Mg en inhibant la réabsorption rénale. La combinaison de ces facteurs (nutritionnels et médicamenteux) explique la plus forte incidence en soins intensifs [18]. Les causes de l'augmentation des hypomagnésémies en postopératoire n'est pas complètement élucidé, mais plusieurs facteurs peuvent interférer tels que le jeûne, l'administration de liquides périopératoires, la transfusion, l'utilisation de diurétiques, la CEC, les résections coliques, les vomissements, etc.

Les signes précoces du déficit en Mg sont des troubles digestifs et psychiques (hyperémotivité, anxiété, anorexie, nausées, faiblesse musculaire, crampes, léthargie, etc.). Les hypomagnésémies sévères (inférieure à 0,5 mmol/l) s'accompagnent de troubles neuromusculaires plus importants (spasmes, tétanie, convulsions), de complications cardiaques (troubles du rythme, torsades de pointes) ou de troubles électrolytiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Parmi ces derniers, l'hypokaliémie et l'hypocalcémie sont les plus courantes. La première résulte en grande partie au fait qu'hypomagnésémie et hypokaliémie possèdent des causes communes telles que la prise de diurétiques et les diarrhées. Or, la déplétion en Mg exerce aussi un effet propre sur la kaliémie en inhibant la réabsorption rénale de potassium. Cet effet rend l'hypokaliémie réfractaire à la

supplémentation potassique tant que la déplétion en magnésium persiste. Elle est souvent observée après chirurgie cardiaque, où s'y associe des arythmies tels que la fibrillation atriale [24]. De même, l'hypocalcémie est particulièrement fréquente dans les hypomagnésémies sévères. La physiopathologie implique un effet inhibiteur sur la sécrétion de parathormone, associé à une résistance périphérique aux effets rénaux et osseux de la parathormone et du calcitriol [27]. Enfin, en présence d'une hypophosphatémie associée et dans un contexte de dénutrition, le diagnostic de syndrome de renutrition inapproprié (SRI) peut être évoqué [28].

B. Hypermagnésémie

En revanche, l'hypermagnésémie (concentrations plasmatiques supérieures à 1,6 mmol/L) est plutôt rare. Son incidence est environ deux fois moindre que celle de l'hypomagnésémie.

La cause la plus fréquente est iatrogène, en raison d'un traitement intraveineux (IV), en particulier en cas d'insuffisance rénale concomitante. Les causes plus rares comprennent l'acidocétose diabétique et le syndrome de lyse tumorale. Les répercussions cliniques n'apparaissent que lorsque la magnésémie est supérieure à 2 mmol/l [7]. L'hypermagnésémie, quand elle est sévère, peut entraîner une inhibition de la transmission neuromusculaire, de la conduction cardiaque et une inhibition du système sympathique.

Cliniquement, ces effets se traduisent par des nausées et vomissements, une vasodilatation avec sensation de chaleur et une hypotension. Lorsque la magnésémie est très élevée (> 6 mmol/l) peuvent survenir une paralysie neuromusculaire, une dépression respiratoire, un allongement du QRS, et exceptionnellement un arrêt cardiaque [7].

III. EFFETS ANALGESIQUES DU MAGNESIUM

A. Physiologie de la douleur et MgSO₄

L'ouverture des récepteurs NMDA et l'augmentation des concentrations intracellulaires de calcium contribuent à la sensibilisation centrale, qui est responsable de l'hypersensibilité à la douleur et de la potentialisation à long terme de la douleur [29]. Cette ouverture est en lien avec une libération accrue de glutamate et de neuropeptides déclenchée par un traumatisme et une douleur aiguës. L'inhibition des récepteurs NDMA, par action directe (effet antagoniste) et indirecte (inhibition de la libération de glutamate), joue ainsi un rôle dans la limitation et la prévention de la sensibilisation centrale [3, 29]. De part cette action, le Mg diminue la potentialisation de la douleur et le risque de développer une douleur chronique postchirurgicale (DCPC). Il pourrait ainsi participer à une « analgésie préventive », et diminuer l'intensité de la douleur postopératoire et les besoins analgésiques bien au-delà de leur durée d'action clinique [30]. Enfin, bien que de nombreuses études précliniques et essais cliniques aient indiqué que le Mg pourrait potentialiser l'effet analgésique des morphiniques et atténuer les phénomènes de tolérance [31, 32], le mécanisme cellulaire de cette action n'a pas encore été élucidé.

B. Effet analgésique du MgSO₄ en pratique clinique

La littérature a régulièrement rapporté une amélioration de l'analgésie postopératoire ainsi qu'une réduction de la consommation morphinique chez des patients recevant du sulfate de magnésium (MgSO₄). Cet effet bénéfique a notamment été démontré par plusieurs méta-analyses. La première, publiée en 2013 et incluant 20 études cliniques contrôlées randomisées (1257 patients), a montré une diminution significative de la douleur postopératoire (DPO), mais avec des résultats cliniques qui semblaient peu pertinents : baisse de -0.4 à -0.7 points sur l'échelle de la douleur [33]. En

revanche, il était noté une forte épargne morphinique, d'environ 10 mg d'équivalent morphinique IV (soit environ 30 mg de morphine orale) sur les 24 premières heures. Une seconde méta-analyse, publiée la même année (25 articles randomisés, 1461 patients), a montré des résultats similaires [34] : la diminution de la DPO était cliniquement peu pertinente mais une épargne morphinique d'environ 23 mg d'équivalent morphinique était observée à la 24^e heure. Plus récemment (2020), une revue systématique regroupant 51 études randomisées (3311 patients, toutes chirurgies confondues) a montré que l'utilisation de Mg permettait une épargne morphinique à la 24^e heure d'environ 15mg et un délai de recours aux premiers antalgiques à plus de 2h (+143 min) par rapport au placebo [35].

En s'intéressant aux spécificités chirurgicales, une récente revue (11 études randomisées, 535 patients) publiée dans le cadre de la chirurgie orthopédique, a montré des résultats similaires mais peu convaincant en terme de bénéfice sur la DPO et sur le délai de première demande d'antalgique [36]. En effet, près de la moitié des essais n'ont pas réussi à prouver que l'administration systémique de MgSO₄ pouvait avoir un effet bénéfique sur l'intensité de la douleur [36]. Quant aux effets indésirables postopératoires, il n'a pas été suggéré d'effet bénéfique significatif sur les NVPO et les frissons. De même, dans le cadre de la chirurgie abdominale, les résultats d'une revue systématique publiée en 2024 (31 études randomisées, 1762 patients) portait des conclusions semblables : le MgSO₄ a permis de réduire l'intensité des DPO de façon statistiquement significative mais cliniquement non pertinente (-0,4 à -0,5 points sur l'échelle de la douleur) [37]. Il était cependant noté une épargne morphinique dans les 24 premières heures entre 6 et 8 mg d'équivalent morphinique.

Ainsi, le MgSO₄ semble avoir un effet analgésique limité sur la DPO. Son action semble pour autant prolongée sur 24h, avec une action d'épargne morphinique non négligeable, mais variable selon le type de chirurgie. Néanmoins, toutes ces métaanalyses s'accordent sur le faible niveau de preuve en raison d'une hétérogénéité statistique très importante entre les études (types de chirurgies, protocoles d'administrations, posologies, critères de jugements, etc.).

L'effet du MgSO₄ pourrait néanmoins être bénéfique dans certaines situations. Une étude publiée en 2016 (44 patients) étudiant l'utilisation de MgSO₄ chez des patients subissant une chirurgie séquentielle de PTG (intervalle de 7 jours), a montré que l'administration de MgSO₄ permettait de réduire significativement la DPO, la consommation d'antalgiques de secours et de morphine, et de minimiser la différence d'intensité de la douleur entre la première et la deuxième opération [38]. Les scores EVA du groupe placebo étaient significativement plus élevés pour le deuxième genou opéré que pour le premier (état d'hyperalgésie), contrairement au groupe MgSO₄, où il n'y avait pas de différence significative. A noter, les protocoles anesthésiques et analgésiques (multimodales dont l'ALR) étaient similaires entre les 2 groupes et pour les 2 chirurgies, en dehors du MgSO₄.

De part cette étude, et malgré les limites qu'elle présente, les patients les plus vulnérables aux DCPC pourraient trouver un bénéfice au MgSO₄ [39]. Ces conclusions se retrouvent notamment dans le cadre de la chirurgie considérées comme les plus à risque de douleurs chroniques. Ainsi, il est retrouvé une diminution des DCPC à l'utilisation du MgSO₄ chez des patients subissant une thoracotomie [40] ou opérés d'une mastectomie à visée carcinologique [41, 42]. Néanmoins, la littérature reste pauvre, contradictoire et de très faible niveau de preuve. Des essais prospectifs randomisés sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

En pratique, le magnésium peut être administré par voie IV sous forme de bolus avant l'induction de l'anesthésie générale et/ou sous forme de perfusion continue tout au long de la chirurgie [3]. Les doses les plus communément utilisées dans la littérature sont comprises entre **30 et 50 mg/kg** en IVL sur 15 min [34, 37], soit environ 3g chez un patient de 70 kg, suivie ou non par une perfusion continue comprise entre 10 et 20 mg/kg/h.

C. Association avec d'autres anti-hyperalgésiques

1. La kétamine

Le MgSO₄ est un bloqueur des récepteurs NMDA, au même titre que la kétamine. Ils agissent sur des sites d'actions différents, de sorte que leur combinaison peut produire un effet synergique [43]. Certains modèles animaux ont montré une association efficace contre la douleur aiguë, alors que leur utilisation seule ne montrait aucun bénéfice [44]. Ces données ont été confirmées dans un essai contrôlé randomisé en double aveugle chez 50 patients subissant une chirurgie de la scoliose. L'association kétamine et MgSO₄ a permis de réduire la consommation de morphine postopératoire comparé la kétamine seule, et semblait procurer une meilleure qualité de sommeil et améliorer la satisfaction des patients [45]. Aucun événement indésirable supplémentaire n'a été constaté. Des résultats similaires ont été récemment retrouvés dans la chirurgie mammaire carcinologique (1 essai randomisé, 90 patients) : la consommation morphinique postopératoire était moindre avec l'utilisation de la kétamine et du MgSO₄ comparé à la kétamine seule [42]. En revanche, leur association n'a pas réussi à réduire de manière significative l'incidence des NVPO ou des douleurs chroniques post-mastectomies [42]. Néanmoins, les études restent peu nombreuses et d'autres essais s'avèrent nécessaire pour confirmer ces résultats.

Par ailleurs, leur combinaison a récemment été proposé comme traitement des douleurs neuropathiques postopératoires réfractaires (1 essai randomisé, 20 patients) [46]. Or, les résultats ont montré que la kétamine procurait un soulagement de la douleur après 35 jours par rapport au placebo, mais qu'une association avec du MgSO₄ n'avait aucun effet analgésique supplémentaire [46]. Leur association n'est donc actuellement pas recommandée dans ce contexte.

Enfin, une revue systématique (11 essais randomisés, 371 patients) a montré que l'administration de kétamine et de MgSO₄ permettait, de manière différente mais constante, de réduire la variabilité hémodynamique pendant la chirurgie et pouvaient être considérés comme complémentaires non seulement pour le contrôle de la douleur, mais aussi pour assurer une anesthésie stable [47]. Ces observations peuvent s'expliquer par l'action synergique de blocage compétitif des récepteurs NMDA exprimées par les cellules myocardiques et endothéliales [48]. De part ces effets, la kétamine semble stabiliser essentiellement la pression artérielle, alors que le MgSO₄ diminue significativement la variabilité de la fréquence cardiaque [47]. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses.

2. La lidocaïne

Le processus analgésique de la lidocaïne intraveineuse (LIV) reste complexe et de nombreux mécanismes ont été proposés, tels l'inhibition du canal sodique voltage-dépendant, la suppression des médiateurs inflammatoires et la modulation de la neurotransmission excitatrice par la voie du récepteur du glutamate NMDA [49]. Certains d'entre eux chevauchent avec ceux du MgSO₄, ce qui pourrait conférer un effet synergique des deux produits en réponse à la douleur. Ces hypothèses semblent se confirmer via la publication de récentes études. Une première étude a analysé l'utilisation de cette association chez des patientes subissant une mastectomie radicale (198 patientes). Les résultats ont montré une diminution significative des besoins en morphiniques et des scores de douleurs comparé à l'utilisation de la LIV seule ou du MgSO₄ seul [50]. Des données similaires ont été retrouvées dans la chirurgie du rachis (120 patients) avec une réduction de la consommation d'antalgiques, et une amélioration de la qualité de vie à 3 mois [51]. Néanmoins, la littérature reste pauvre et de faible niveau de preuve.

IV. MAGNESIUM EN ANESTHESIE LOCOREGIONALE ET PERIMEDULLAIRE

Le magnésium a largement été évalué dans les blocs nerveux périphériques. Il existe plusieurs théories sur la manière dont il exerce ses effets. La charge cationique du Mg peut neutraliser la charge négative sur les membranes nerveuses. Cette neutralisation affecte la régulation des canaux sodiques, provoquant ainsi une hyperpolarisation de la surface cellulaire et augmentant le seuil de génération d'un potentiel d'action par la cellule [52]. Le Mg peut également agir via la voie de l'oxyde nitrique, qui peut être impliquée dans son effet anti-hyperalgésie [52].

Plusieurs études ont montré que le MgSO₄ permettait de prolonger la durée de l'ALR-périnerveuse [53, 54]. Une revue récente de la littérature est venue confirmer ces résultats [55]. Dans cette méta-analyse (21 essais randomisés contrôlés, 1321 patients) portant sur des blocs des membres supérieurs, des membres inférieurs et du tronc, l'ajout de MgSO₄ a entraîné une augmentation significative du bloc sensoriel (+115 min) et une réduction des scores de douleur à la 6^e et à la 12^e heures postopératoire [55]. Les doses de MgSO₄ utilisées variaient de 150 à 600 mg, associé à de la lidocaïne, de la bupivacaïne, de la ropivacaïne ou de la lévobupivacaïne et administrées par voie péri-neurale. Or, cette hétérogénéité méthodologique semblait remettre en cause la puissance de l'étude. De plus, le bénéfice en terme d'analgésie postopératoire ne semblait pas cliniquement pertinent (-1.3 à -1.5 points sur l'EVA). Ces résultats ont été confirmés par une récente étude randomisée (121 patients) non prise en compte par la méta-analyse ci-dessus. Cette dernière évaluait l'efficacité de l'adjonction du magnésium aux AL lors d'un bloc du canal des adducteurs dans la chirurgie de PTG, mais aucun bénéfice analgésique n'avait été constaté [56]. Ainsi, le magnésium ne semble pas encore avoir fait la preuve réelle de son efficacité clinique et la dose optimale se semble pas déterminée. Néanmoins, il est intéressant de noter que l'ajout de magnésium dans les blocs de la paroi abdominale (TAP) pourrait être associée à une réduction des NVPO par rapport à l'AL seul [55].

Enfin, malgré l'absence d'effets secondaires ou de réactions indésirables signalées dans la méta-analyse précédente, les essais manquent pour évaluer la neurotoxicité du magnésium et sa sécurité périnerveuse n'est pas bien établie. C'est la raison pour laquelle, les dernières recommandations de la SFAR stipulent qu'il « n'est pas recommandé d'associer aux AL en périnerveux [...] le magnésium » (GRADE 1-) ACCORD FORT [57].

Le Mg par voie intrathécale ou péri-durale pourrait être plus efficace que son administration IV, du fait d'une capacité limitée des ions Mg à pénétrer la barrière hémato-encéphalique [58]. Une méta-analyse axée sur la césarienne (9 essais, 827 patientes) a révélé que l'adjonction de MgSO₄ en neuraxial exerçait des effets significatifs sur la prolongation de la durée de l'anesthésie neuraxiale, réduisant les scores de douleur postopératoire et diminuant le besoin d'analgésiques postopératoires [59]. Une seconde méta-analyse publiée en pédiatrie (4 études, 247 patients) a aussi montré une réduction du besoin d'analgésiques de secours postopératoires lorsque du MgSO₄ était ajouté aux anesthésiques locaux pour l'anesthésie caudale [60]. Ces résultats ont par la suite été confirmés par une nouvelle méta-analyse (11 études randomisées) visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du MgSO₄ comme adjuvant à la bupivacaïne par voie péri-durale pour assurer une analgésie postopératoire, notamment lors de chirurgies abdominales ou des membres inférieurs [61]. Les résultats ont révélé que le MgSO₄ permettait d'allonger le délai de recours aux premiers antalgiques de 1 à 2 heures environ. Leur consommation était également diminuée. En revanche, le bloc moteur était significativement augmenté (+ 60-70 min). Enfin, l'analyse des événements indésirables n'avait montré aucune différence statistique à l'utilisation du magnésium, en dehors d'une incidence des frissons significativement plus faible [61]. Néanmoins, les auteurs ont jugé que la qualité des preuves était très faible en raison de la forte hétérogénéité, de l'imprécision des résultats et de la petite taille des échantillons. Des conclusions similaires, avec un très faible niveau de preuve, ont été rapportées par deux récentes méta-analyses, avec un bénéfice du MgSO₄ à retarder la première prise d'antalgiques, que ce soit par une utilisation par voie péri-durale (17 études, 1150 patients) [62] ou par

voie intrathécale (10 études, 720 patients) [63]. Enfin, toutes ces études s'accordaient sur la nécessité d'autres essais de grande envergure et de haute qualité pour confirmer les effets du MgSO₄ par voie périmédullaire sur l'analgésie postopératoire et sa pertinence clinique réelle. De même, le profil sécuritaire de son administration neuraxiale reste encore à déterminer. Une récente étude a en effet colligé les 7 erreurs d'administration neuraxiales du MgSO₄, avec des conséquences parfois graves mais réversibles [64]. A titre d'exemple, des cas de paraplégies prolongées ou de défaillance respiratoire ont été rapportées, du fait d'un surdosage en MgSO₄. Ces erreurs étaient probablement liées aux larges variétés de concentrations des ampoules de MgSO₄ (5%, 10%, 15%...).

V. REHABILITATION POSTOPERATOIRE ET AUTRES INTERÊTS AU BLOC OPERATOIRE

A. Conditions d'intubations

De part ses effets sur l'inhibition de la libération de catécholamines par la médullosurrénale et les terminaisons nerveuses adrénériques (blocage canaux calciques), il semblerait que le MgSO₄ puisse atténuer la réponse sympathique lors de l'intubation trachéale. Cette hypothèse a été retrouvée dans plusieurs études. La première, ancienne, a testé l'utilisation du MgSO₄ dans le contexte de l'induction en séquence rapide (ISR) [65]. Les résultats montraient des concentrations plasmatiques d'adrénaline et de noradrénaline endogènes après l'intubation significativement moins importantes dans le groupe MgSO₄ que dans le groupe placebo. D'autres études ont par la suite retrouvé des résultats similaires concernant l'atténuation de l'augmentation de la FC et une augmentation moins importante de la pression artérielle lorsque le MgSO₄ était administré avant l'intubation avec des taux plasmatiques de catécholamines endogènes plus bas [65-67]. La dose de 30 mg/kg semble être recommandée [68].

Par ailleurs, quelques études ont montré que l'utilisation du MgSO₄ permettait d'améliorer les conditions d'intubation sans curares [69, 70]. Or, l'hétérogénéité dans l'ensemble de ces études et leur manque de puissance (faible effectif) font qu'il n'existe à ce jour aucune recommandation spécifique sur ce sujet.

Enfin, quelques auteurs ont émis l'hypothèse que le MgSO₄ pouvait diminuer l'intensité et l'importance des fasciculations en lien avec l'administration de Succinylcholine, mais les preuves sont contradictoires [71]. D'autres ont cherché à montrer que l'administration IV de MgSO₄ pouvait accélérer le délai d'action d'un curare non dépolarisant (rocuronium 0.6 ml/kg, cisatracrium) et par conséquent remplacer la succinylcholine dans le cadre de l'ISR [72, 73]. Néanmoins, ces résultats sont controversés [74], les niveaux de preuves restent faibles et l'intérêt clinique est discutable.

B. Douleurs pharyngées post opératoires.

Les douleurs de gorge post-intubation (ou POST) représentent un problème très fréquemment rencontré en pratique courante d'anesthésie. Bien que souvent bénignes, leur fréquence et l'inconfort qu'elles induisent justifient une prise en charge adaptée. Une revue publiée par la SFAR en 2018 a fait état des lieux des facteurs de risques et des thérapeutiques utilisées dans ce contexte [75]. L'utilisation du MgSO₄ apparaît comme anecdotique et de faible niveau de preuve. Seule une étude a montré que l'utilisation d'une nébulisation préopératoire (15 minutes, 5 minutes avant l'induction) de 225 mg de MgSO₄ isotonique permettait une diminution de l'incidence et de la sévérité des POST à 0, 2, 4 et 24 heures postopératoire [76].

C. Frissons post opératoires.

Les frissons sont fréquents pendant la période périopératoire. Il résulte principalement de la dissipation de l'inhibition de la thermorégulation induite par l'anesthésie qui augmente le seuil du frisson jusqu'à une température normale. Le frisson postopératoire a des conséquences cliniques importantes car il augmente le métabolisme jusqu'à 600 % au-dessus de la valeur de base chez les adultes jeunes, ce qui peut avoir des répercussions plus délétères chez les patients souffrant de pathologie cardiorespiratoire [77]. La cause la plus fréquente est l'hypothermie. Or, malgré des efforts rigoureux pour prévenir l'hypothermie, de nombreux patients souffrent de frissons. Une intervention pharmacologique peut alors s'avérer nécessaire.

Les agonistes alpha 2-adrénergiques (clonidine, dexmédétomidine) [78], le néfopam [79], la kétamine [80], ou l'ondansétron [81] semblent efficaces pour réduire le frisson postopératoire. Concernant le MgSO₄, une revue systématique, incluant 64 essais et 4303 patients, a démontré que le MgSO₄ IV réduisait la survenue des frissons postopératoires sans entraîner d'augmentation des événements indésirables [82]. Le mécanisme par lequel il exerce son effet anti-frissons n'est pas clair. Cela peut être dû au fait que, comme cela a été démontré chez des volontaires sains, le MgSO₄ réduit le seuil de frisson [83]. Néanmoins, l'effet n'est que très minime (- 3 dixièmes de degré) [83]. Enfin, la dose optimale nécessaire n'est pas établie, même si une dose < 60 mg/kg semble efficace [82].

D. Réhabilitation postopératoire

Une très récente méta-analyse (2024) a évalué pour la première fois de manière exhaustive l'impact de l'administration du MgSO₄ sur la qualité *subjective* de la récupération après une intervention chirurgicale [84]. Du bien-être physique à l'état émotionnel et fonctionnel, les résultats ont indiqué une amélioration significative des scores globaux (échelles QoR) après administration de MgSO₄ par rapport au groupe témoin. Néanmoins, il a été noté une grande hétérogénéité dans certains résultats et les études incluses portaient principalement sur des chirurgies de courte durée, ce qui limitait potentiellement la généralisation des résultats à des chirurgies lourdes. Enfin, la qualité objective de la récupération, telle que le retour aux activités normales, n'a pas été étudiée. De futures études bien conçues abordant ces limites pourraient renforcer cette hypothèse.

VI. MAGNESIUM ET SECURITE D'EMPLOI

A. Contre-indications et interactions médicamenteuses

La seule contre-indication réelles à l'utilisation du MgSO₄ sont l'allergie et l'insuffisance rénale chronique sévère avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieure à 30 ml/min/1,73 m² (VIDAL) [85]. Elle est liée au risque d'accumulation et de surdosage du produit.

Il est généralement déconseillé en cas de cardiopathie instable ou de pathologie neuromusculaire. Son utilisation est d'ailleurs contre-indiquée en cas de myasthénie [86].

Son association avec les quinidiniques n'est pas conseillée du fait du risque de surdosage de la quinidine (diminution de l'excrétion rénale par alcalinisation des urines). De même, l'administration concomitante avec un inhibiteur calcique doit rester prudente en raison de leur potentialisation

comme dépresseurs myocardiques et vasodilatateurs [87]. Enfin, le MgSO₄ est susceptible de potentialiser l'action des curares non dépolarisants, en augmentant la durée et la profondeur du bloc moteur. Une attention particulière doit donc être apportée au monitoring du bloc neuro-musculaire (TOF). Les autres interactions médicamenteuses sont résumées dans le tableau ci-contre.

Interactions médicamenteuses
et magnésium, d'après [3].

Table 4. Drug Interactions

Calcitriol	May increase magnesium serum concentrations
Calcium channel blockers	Magnesium may enhance hypotensive effects
Antibiotics	Magnesium may decrease absorption of quinolone and tetracycline antibiotics as well as nitrofurantoin; aminoglycoside antibiotics may lower magnesium serum concentrations
Digoxin	May increase renal excretion of magnesium; magnesium may decrease effects of digoxin
Neuromuscular blockers	Magnesium enhances the neuromuscular blockade
Antidiabetics	Magnesium may increase absorption of glipizide and glyburide
Prednisone	May lower magnesium serum concentrations
Diuretics	Loop and thiazide diuretics may lower magnesium serum concentrations

B. Effets indésirables

Les effets secondaires décrits sont nombreux. Ils sont représentés par une douleur au point d'injection, un flush, des nausées-vomissements, une faiblesse musculaire, une hypotension artérielle, des étourdissements, une somnolence, un syndrome confusionnel et des céphalées [88, 89]. Ils peuvent apparaître lors de la mise en route du traitement, mais sont surtout liés à une accumulation, essentiellement en cas d'oligurie et d'insuffisance rénale. Ces données proviennent principalement des résultats publiés dans le cadre de l'obstétrique (revue de la Cochrane – 3 études, 360 patientes), en particulier dans le contexte de la pré-éclampsie [88]. Néanmoins, aucune différence significative en terme de morbidité maternelle (accident vasculaire cérébral, arrêt cardiaque, arrêt respiratoire, etc.) n'a été mise en évidence entre un traitement par MgSO₄ et l'abstention thérapeutique ou le placebo, avec toutefois un niveau de preuve bas à modéré [88, 89]. Seuls 2 cas d'OAP ont été rapportés dans une étude, de manière non significative, en lien avec de fortes doses de magnésium et injectée pour une durée prolongée (> 5 g/h) [90].

Le risque reste donc faible lors d'une dose unique. Quelques cas report ont rapporté des effets indésirables graves (asystolie FA, apnée), mais en lien avec des doses de charges très importantes (20g) et administrées rapidement [91]. En dehors de ces cas, aucune étude ou méta-analyse n'a rapporté d'effets indésirables importants en cas d'utilisation périopératoire : en effet, l'analyse de l'hypotension postopératoire, de la bradycardie, des NVPO, des céphalées et des frissons, n'a montré aucune différence significative entre le groupes MgSO₄ et le groupe contrôle [33-37, 82]. De même, aucune n'a fait état de manifestations cliniques de toxicité malgré des taux sériques élevés de Mg [35]. Enfin, son utilisation chez la personne âgée reste possible mais prudente. En effet, une étude a analysé l'utilisation de MgSO₄ en cas d'AVC chez la personne âgée (1126 patients, âge moyen 69,5 ans) [92]. Les doses utilisées étaient similaires à celles pratiquées en périopératoire et aucune augmentation du risque d'évènements cardiaques graves n'a été constaté par rapport au groupe placebo. L'âge avancé (> 75 ans) était toute de même associé à une augmentation de la fréquence d'évènements indésirables et de taux sériques élevés en magnésium [92]. Ces données pouvaient s'expliquer par une incidence globale plus élevée des maladies cardiovasculaires chez les personnes âgées et une diminution du DFG avec l'âge.

C. Toxicité et prise en charge

Comme vu précédemment, la toxicité au Mg (hypermagnésémie sévère) se définit par une abolition des réflexes ostéotendineux (ROT), une dépression respiratoire (bradypnée) ou une somnolence. Elle est surtout liée au phénomène d'accumulation, essentiellement en cas d'oligurie et d'insuffisance rénale. Dans de rare cas, il est observé un allongement du QRS, et exceptionnellement un arrêt cardiaque [7].

En pratique, l'abolition des ROT est le premier signe d'intoxication au MgSO₄ (début de l'effet curare-like) et doit faire interrompre le traitement. Les signes régressent alors rapidement et l'usage

de l'antidote (**gluconate de calcium**) est rarement utile, sauf en cas de surdosage accidentel. Dans ce cas, l'administration d'une ampoule de 10 mL de gluconate de calcium 10 % en IV lente sur 10 minutes, associée à des manœuvres de réanimation adaptées, permettent une amélioration rapide de la symptomatologie [93].

VII. MAGNESIUM EN OBSTETRIQUE

Le sulfate de magnésium est actuellement recommandé dans le cadre de la pré-éclampsie sévère et/ou en cas d'éclampsie avérée. Bien qu'il ne soit généralement pas considéré comme un « anticonvulsivant », il est meilleur que les médicaments anticonvulsivants traditionnels pour le contrôle des crises d'éclampsie. Cette activité anticonvulsivante semble être médiée par l'action antagoniste des récepteurs NMDA [94]. La stimulation des derniers par des neurotransmetteurs tels que le glutamate, peut entraîner des crises lorsque les réseaux neuronaux sont suractivés. Le MgSO₄ peut prévenir et contrôler les crises d'éclampsie en inhibant les récepteurs NMDA. Il est également un antagoniste du calcium et un relaxant musculaire lisse. Il peut donc affecter l'endothélium cérébral qui forme la barrière hémato-encéphalique. La diminution du calcium intracellulaire peut limiter le transport paracellulaire du contenu vasculaire, comme les ions et les protéines, diminuant ainsi efficacement les facteurs qui favorisent l'œdème cérébral et l'activité épileptique [94].

L'ensemble de ces données ont été confirmées cliniquement par une grande étude randomisée (essai Magpie – 10 000 patientes) [95], puis par une revue systématique de la Cochrane (6 études, 11 444 femmes), qui retrouvaient une diminution significative du risque d'éclampsie chez les patientes traitées par du MgSO₄. A noter cependant, la qualité de preuve était plus élevée en cas d'administration en anténatale [89]. C'est la raison pour laquelle, le MgSO₄ est actuellement recommandé pour prévenir le risque d'éclampsie chez les femmes enceintes ayant une pré-éclampsie sévère avec au moins un signe clinique de gravité (cf. ci-contre) (GRADE 1+, Accord FORT) [96]. De même, son utilisation est aussi recommandée pour diminuer le risque d'hématome rétroplacentaire dans le contexte de la prééclampsie sévère [96]. Ces conclusions proviennent de 2 études randomisées (dont l'essai Magpie) et de la méta-analyse de la Cochrane cité ci-dessus [89, 95, 97]. Ces effets ne se traduisaient toutefois pas en termes de mortalité maternelle chez les femmes avec une pré-éclampsie sévère. De même, aucune différence significative concernant les autres composantes de la morbidité maternelle (accident vasculaire

R1.3 – Les experts suggèrent que parmi les critères définissant la pré-éclampsie sévère, certains soient considérés comme des **signes cliniques ou biologiques de gravité** :

- Une PAS \geq 180 mmHg et/ou une PAD \geq 120 mmHg
- Une douleur abdominale épigastrique et/ou de l'hypochondre droit « en barre » persistante ou intense
- Des céphalées sévères ne répondant pas au traitement, des troubles visuels ou auditifs persistants, un déficit neurologique, des troubles de la conscience, des réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés, et polycinétiques
- Une détresse respiratoire, un œdème aigu du poumon
- Un HELLP syndrome
- Une insuffisance rénale aigüe.

Avis d'expert (Accord FORT)

Signes de gravité d'une pré-éclampsie selon la SFAR [96].

cérébral, œdème aigu pulmonaire, arrêt cardiaque, arrêt respiratoire, traitement par plus de trois antihypertenseurs, morbidité hématologique, hépatique, rénale, complications thromboemboliques, admission en réanimation) n'a été mise en évidence entre un traitement par MgSO₄ et l'abstention thérapeutique ou le placebo, avec toutefois un niveau de preuve bas à modéré [89]. De même, il n'a pas été montré de bénéfice en terme de mortalité maternelle et de survenue d'une éclampsie [98]. Enfin, ces recommandations ne reposent pas sur des données d'amélioration du pronostic fœtal ou néonatal : aucune différence en terme de mortalité périnatale ou néonatale, ou de morbidité néonatale (convulsions, score Apgar < 7, etc.), n'a en effet été démontré [95]. Il est toutefois important de rappeler que l'administration de MgSO₄ avant 32SA réduit les risques de paralysie cérébrale et de troubles du développement moteur de l'enfant né prématurément [99, 100].

Enfin, malgré l'activité antagoniste du calcium et son effet myorelaxant notamment au niveau artériel, ses effets systémiques pour baisser la pression artérielle en cas de prééclampsie n'a pas été confirmée par les études [95, 101].

En cas d'éclampsie avérée, une méta-analyse regroupant 7 essais randomisés (1396 patients) a montré que l'administration de MgSO₄ IV avait une efficacité supérieure par rapport au diazépam IV pour réduire la mortalité maternelle et les récives de convulsions [89]. C'est pourquoi, son administration est recommandée en première intention chez les patientes ayant eu une crise d'éclampsie (GRADE 1+, Accord FORT) [96]. Cependant, en comparaison au diazépam, le MgSO₄ n'est pas associé à une réduction significative des risques de morbidité maternelle (cf. ci-dessus) [89].

En pratique, un bolus initial de **4 g IV** en 30 min à 1 heure (PSE) suivie d'une perfusion IV continue de 1 g/h est recommandée en **prévention primaire** de l'éclampsie. Sa poursuite en postpartum n'est cependant pas recommandée en l'absence de crise d'éclampsie [96].

En cas d'éclampsie prépartum, la posologie recommandée reste identique (bolus de 4 g IV en 20 min (PSE), puis perfusion IV continue de 1 g/h). La décision de naissance sera prise après la crise, sauf en cas d'urgence vitale maternelle ou fœtale, après avoir stabilisé l'état clinique maternelle par des mesures symptomatiques (position latérale de sécurité, O₂ au masque, contrôle de la PA, etc.) et initié le traitement par MgSO₄ [96]. La survenue d'éclampsie inaugurale en postpartum indique l'initiation du MgSO₄ (même posologie), pour réduire le risque de récive d'éclampsie [96, 102]. A noter qu'une dose additionnelle de 1,5 g à 2 g IVL (bolus sur 10 min) est possible en cas de crise d'éclampsie récurrente [103]. Dans ce cas, la naissance est envisagée en privilégiant l'anesthésie générale.

VIII. MAGNESIUM EN CARDIOLOGIE

A. Rythmologie

De part ses effets diminution de l'excitabilité et de la conduction électrique des cellules excitables (effet stabilisant de membrane), le MgSO₄ est utilisé en cardiologie pour traiter certaines arythmies cardiaques. De plus, il est utilisé comme traitement complémentaire de certaines maladies cardiaques en raison de ses qualités vasodilatatrices.

La seule utilisation consensuelle (European Society of Cardiology – ESC) concerne la réduction des torsades de pointes (TDP) avec QT long acquis quelle qu'en soit l'étiologie, et ce, même en l'absence d'hypomagnésémie [104]. L'évidence de cet effet positif repose sur plusieurs petites séries de cas rapportées dans les années 1980, dont la principale comporte 12 patients [105]. La dose initiale recommandée est de **2g** sur 10-20 minutes, poursuivie par une perfusion de 6 à 8 g par 24 heures. Une recharge potassique (chlorure de potassium 3 à 6 grammes par jour en administration IV lente sur 24 h et max 1 g/h) est souvent recommandée même si la kaliémie est normale (4-5 mmol/l), ce traitement accélérant la vitesse de repolarisation. Une perfusion d'isoprénaline (augmentation de la FC) ou la mise en place d'une sonde d'entraînement électrosystolique provisoire peut être indiquée dans les cas réfractaires de TDP récurrents toujours dans le cadre d'un QT long acquis [104].

L'utilisation du MgSO₄ IV pour contrôler la fréquence de la FA rapide a fait l'objet de plusieurs publications récentes [106, 107]. Le blocage des canaux calciques entrants dans le nœud sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire, ralentissent ainsi la fréquence cardiaque et prolongent la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire. De plus, son faible profil d'effets indésirables et sa toxicité minimale en font une option favorable, souvent en complément d'un traitement conventionnel (c'est-à-dire des bloqueurs nodaux auriculo-ventriculaires). Une récente méta-analyse (6 essais randomisés, 745 patients) a examiné l'efficacité du MgSO₄ IV dans le contrôle de la fréquence et du rythme de la FA rapide lorsqu'il est administré en combinaison avec des méthodes standard de contrôle de la fréquence « rate-control » (bêta-bloquants, diltiazem, vérapamil, digoxine). Dans l'analyse groupée, le MgSO₄ IV s'est révélé supérieur pour obtenir un contrôle du rythme et modérément efficace pour la

conversion du rythme en rythme sinusal par rapport aux méthodes standard de contrôle du rythme [107]. C'est pourquoi, le MgSO₄ IV est recommandée par l'American College of Cardiology (ACC) pour contrôler la FC chez les patients en FA avec réponse ventriculaire rapide, en association avec les mesures standard de *rate-control* [108]. En revanche, son intérêt dans la cardioversion de la FA (« rhythm control ») n'est pour le moment pas recommandée, même si une récente étude de cohorte (2546 épisodes de FA paroxystique et 573 épisodes de flutter non permanent) a suggéré que l'injection IV de potassium et de magnésium augmenterait les chances de conversion en RS des patients en FA paroxystique depuis moins de 48h et avec un taux de potassium < 4 mmol/L [109]. Cette association ne semblaient cependant pas fonctionner en cas de flutter paroxystique. Des études complémentaires sont nécessaire pour déterminer de l'efficacité et de la sécurité d'une telle approche.

Dans le contexte périopératoire, il a été démontré qu'une hypomagnésémie préopératoire était associée à un risque augmenté de FA postopératoire (FAPO) [110]. L'utilisation prophylactique du MgSO₄, en corrigeant un éventuel déficit, pourrait en théorie réduire le risque de survenue d'une FAPO. C'est pourquoi, elle est recommandée par l'AATS (American Association for Thoracic Surgery) en cas d'hypomagnésémie préopératoire documentée ou suspectée [111]. Or, son efficacité dans ce contexte reste controversée. Certaines méta-analyses plus récentes réalisées dans le cadre de la chirurgie thoracique, n'ont montré aucun effet prophylactique du MgSO₄ pour prévenir la FAPO [112], contrairement d'autres qui semblaient plutôt en faveur de son administration [24, 113]. Ces résultats contradictoires pouvaient en partie s'expliquer par la grande hétérogénéité des études sélectionnées (taille des échantillons, critères d'inclusions, protocole d'administration, etc.), ce qui rendait l'ensemble de ces conclusions peu robuste. Au vu de ces observations, la SFAR ne recommande actuellement pas l'utilisation du MgSO₄ IV pour prévenir la FAPO en chirurgie de lobectomie [114]. Ces mêmes controverses existent en chirurgie cardiaque : une revue parue dans le Cochrane en 2013 (118 études, 17364 patients) [115] sur les thérapeutiques préventives de la FAPO était en faveur de son utilisation, contrairement à une autre méta analyse de 2012 (21 études) qui ne soutenait pas son administration prophylactique pour prévenir la FAPO [116]. Enfin, une étude monocentrique randomisée récente (200 patients) a comparé l'utilisation per os de Mg chez des patients subissant une chirurgie de pontage coronarien [117]. Les résultats montraient qu'une charge préopératoire de Mg par voie orale pendant 3 jours diminuait l'incidence des FAPO par rapport au placebo [117]. Néanmoins, il n'est actuellement pas recommandé par la SFAR comme traitement préventif de la FAPO dans la cadre de la chirurgie cardiaque [118]. Des études complémentaires sont attendues.

En revanche, le MgSO₄ n'a pas sa place dans le traitement curatif de la FAPO et ne doit donc pas être utilisé [119], sauf en cas d'hypomagnésémie documentée.

B. Hémodynamique

Le MgSO₄ pourrait trouver un intérêt dans le contrôle de la réponse sympathique des patients en per opératoire. En effet, une méta-analyse (11 essais randomisés, 371 patients) a confirmé que le MgSO₄, associée à la kétamine, réduisait la variabilité hémodynamique pendant la chirurgie [47]. Ces effets peuvent s'expliquer par l'inhibition de la libération de catécholamines par la médullosurrénale et les terminaisons nerveuses périphériques et le blocage directement les récepteurs des catécholamines. Par conséquent, il provoque un blocage sympathique et indirectement une vasodilatation avec diminution de l'effet de la vasopressine, ce qui réduit la pression artérielle (PA) [120]. Ces effets semblent notamment intéressants dans le cadre de la coelioscopie pour atténuer les réponses hémodynamiques liées au pneumopéritoine [121-124]. De même, son efficacité au cours de l'intubation trachéale a été démontré dans certaines études [65-67]. Néanmoins, la faible puissance (petits effectifs) et l'hétérogénéité de ces études n'ont pas permis d'établir des recommandations précises sur le sujet.

IX. AUTRES UTILISATIONS DIVERSES

A. Asthme aigu grave

Le MgSO₄, par voie intraveineuse ou inhalée, est le traitement de seconde intention de l'asthme aigu grave [125]. Il possède une action broncho-dilatatrice par effet anti-calcique sur les fibres musculaires lisses. Ses effets sont cependant modérés, de courtes durées et son efficacité clinique est controversée. En effet, après plusieurs études de niveau de preuve moyen à faible montrant des résultats discordants, une étude contrôlée randomisée bien conduite (étude 3Mg – 1109 patients), s'intéressant à la question s'est avérée négative : aucune différence concernant les admissions hospitalières, les admissions en réanimation, la durée d'hospitalisation, la mortalité, l'évolution de la dyspnée et du DEP n'a été observée [126]. C'est la raison pour laquelle, la SRLF ne recommande pas son administration de manière systématique (GRADE 2-, ACCORD FORT) [125]. Néanmoins, un certain nombre de travaux ont suggéré une efficacité plus importante chez les patients les plus graves. Une revue de la Cochrane (14 études, 2313 patients) a en effet montré une réduction significative des admissions en réanimation chez les patients traités par MgSO₄ [127]. Or, l'hétérogénéité des études limitait la portée de cette conclusion. Son administration n'est donc indiquée qu'en cas de non-réponse aux nébulisations répétées et aux corticoïdes IV, ce d'autant que ses effets cardiaques (augmentation de la conduction atriale et la période réfractaire) pourraient prévenir la tachycardie liée aux bêta-2-mimétiques [128].

En revanche, son utilisation dans la crise d'asthme modérée à sévère de l'enfant est recommandée de manière systématique (GRADE 1+, ACCORD FORT) [125]. En effet, une méta-analyse regroupant 5 études pédiatriques [129] et un autre essai randomisé (143 patients) [130] ont démontré son bénéfice sur les paramètres respiratoires, sur la réduction du taux d'hospitalisation, et sur la diminution du recours à la ventilation mécanique.

Enfin, l'ensemble des études citées ci-dessus (adultes et enfants) s'accordent pour souligner la relative bonne tolérance et l'absence d'effet secondaire grave du traitement.

En pratique, la dose recommandée est de **2g** en 20 minutes (hors AMM) chez l'adulte et de **≥ 20 mg/kg** chez l'enfant [125, 131].

B. Patient en soins critiques et sepsis

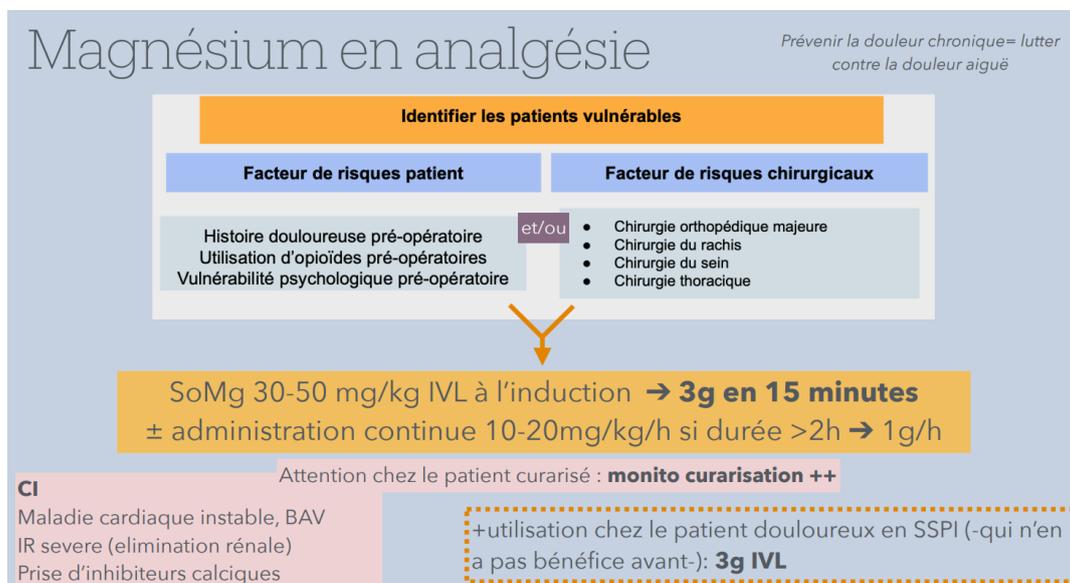
De nouvelles données probantes indiquent l'existence d'un lien entre l'hypomagnésémie et les effets indésirables chez les patients gravement malades [132, 133]. En effet, l'hypomagnésémie est associée à des taux de mortalité accrus, à la nécessité d'une ventilation mécanique et à des séjours hospitaliers prolongés [132-134]. Ces dernières années, l'utilisation de suppléments de MgSO₄ dans les milieux de soins intensifs a donc suscité une attention considérable. Il a été démontré que le MgSO₄ avait des effets cardioprotecteurs et neuroprotecteurs, ce qui pourrait conduire à de meilleurs résultats pour un éventail de patients gravement malades [135, 136]. Deux essais randomisés ont montré une probabilité réduite de lésion rénale aiguë chez les patients hospitalisés en soins intensifs et recevant une supplémentation en MgSO₄ [137, 138]. Celui-ci a aussi permis une diminution de la mortalité toutes causes confondues chez des patients atteints de sepsis sévère [139]. Enfin, une revue Cochrane (11 essais randomisés, 762 patients) a indiqué que le MgSO₄ était associé à moins d'admissions à l'hôpital, à une réduction de la durée du séjour et à une amélioration des scores de dyspnée chez les patients présentant des exacerbations aiguës de BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive) [140].

Malgré ces résultats et malgré le taux élevé de prévalence de l'hypomagnésémie en soins intensifs, l'utilisation du MgSO₄ est à ce jour limitée. Cela peut en partie s'expliquer par le fait qu'il existe peu d'études pour guider le traitement de l'hypomagnésémie chez les patients gravement

malades. D'autres essais cliniques et une évaluation critique des stratégies empiriques de supplémentation en Mg s'avèrent donc nécessaires.

PROTOCOLE DE SERVICE

Au vu de l'ensemble de ces observations, il a été établie une proposition de protocole pour l'utilisation du MgSO₄ à visée analgésique au bloc opératoire (cf. ci-dessous). Il semble intéressant pour les situations pourvoyeuses de douleurs chroniques. L'identification préopératoire des facteurs de risque liés au patient et/ou à la chirurgie justifient l'indication du MgSO₄. En pratique, un bolus à l'induction de **30 à 50 mg/kg** est réalisé en IVL sur 15 min (3g chez un patient de 70 kg), en absence de contre-indications (insuffisance rénale chronique sévère, pathologie cardiaque instable, inhibiteurs calciques, myasthénie). La poursuite par une perfusion continue comprise entre 10 et 20 mg/kg/h (1g/h chez un patient de 70 kg) a été proposée sur des durées de chirurgies supérieures à 2h. Un monitoring de la curarisation est indispensable en cas d'utilisation des curares. Enfin, l'utilisation du MgSO₄ en postopératoire immédiat (SSPI) peut aussi être indiquée chez les patients très algiques, difficile à soulager et n'ayant pas reçu d'administration à l'induction.



CONCLUSION

Le sulfate de magnésium est devenu une molécule important dans plusieurs domaines médicaux en raison de ses avantages thérapeutiques, son faible profil d'effets indésirables et de ses rares contre-indications. Il a déjà fait ses preuves dans de nombreux domaines, tels que la cardiologie ou l'obstétrique. Son utilisation dans le domaine de l'anesthésie tarde à faire ses preuves. Même si ses effets analgésiques ont été démontrés, les niveaux de preuves restent faible. Il pourrait cependant trouver un intérêt pour les patients à risque de développer des douleurs chroniques postopératoires, en association avec d'autres antihyperalgésiques. Son utilisation n'est pas recommandée en tant qu'adjuvant dans l'ALR périméridienne et des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer son intérêt en périméridienne. Enfin, il pourrait trouver un intérêt en réanimation, comme dans la gestion du sepsis sévère, pour améliorer la survie et la morbidité des patients (récupération rénale).

REFERENCES

1. Hicks MA, Tyagi A. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024. Magnesium Sulfate
2. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physi-ology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83:302–20
3. S. Herroeder, ME. Schönherr, SG. De Hert, MW. Hollmann, DS. Warner. Magnesium—Essentials for Anesthesiologists. *Anesthesiology* April 2011, Vol. 114, 971–993
4. Anses. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles. Saisine n° 2012-SA-0186. Avis de l'Anses. Rapports d'expertise collective. Décembre 2016.
5. Dong, J. Y., P. Xun, K. He, and L. Q. Qin. 2011. "Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies." *Diabetes Care* 34 (9):211622
6. European Food Safety Authority (Efsa). Overview on Dietary Reference Values for the EU population as derived by the EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Septembre 2017
7. De Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J.: Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2015;95(1):1-46
8. Kestenbaum B., Houillier P.: Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism . *Compr Clin Nephrol* 2020; 10: 124-141.e1
9. Urits I., Jung J.W., Amgalan A., et al. Utilization of magnesium for the treatment of chronic pain. *Anesth Pain Med* 2021 ; 11 (1) : e112348
10. Shimosawa T, Takano K, Ando K, Fujita T: Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. *Hypertension* 2004; 44:897–902
11. Veronese N, Pizzol D, Smith L, Dominguez LJ, Barbagallo M. Effect of Magnesium Supplementation on Inflammatory Parameters: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2022 Feb 5;14(3):679.
12. Simental-Mendia L.E., Sahebkar A., Rodriguez-Moran M., Zambrano-Galvan G., Guerrero-Romero F. Effect of Magnesium Supplementation on Plasma C-reactive Protein Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr. Pharm. Des.* 2017;23:4678–4686
13. Mazidi M., Rezaie P., Banach M. Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Med. Sci. AMS*. 2018;14:707–716
14. Maier J.A., Castiglioni S., Locatelli L., Zocchi M., Mazur A. Magnesium and inflammation: Advances and perspectives. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2021;115:37–44.
15. X. Shi, L. Zhu, S. Wang, et al. Magnesium hydride ameliorates endotoxin-induced acute respiratory distress syndrome by inhibiting inflammation, oxidative stress, and cell apoptosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2022 (2022), Article 5918954
16. Wang D, Zheng J, Hu, Q. Magnesium protects against sepsis by blocking gasdermin D N-terminal-induced pyroptosis. *Cell Death Differ.* 2020; 27:466-481
17. A. Blanchard, M. Livrozet, R. Vargas-Poussou. Désordres de la magnésémie. *EMC Endocrinologie - Nutrition*, Volume 32, Numéro 3, Page 1-11
18. Noronha JL, Matuschak GM. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment, and treatment. *Intensive Care Med.* 2002;28:667–679.
19. Schwarz RE, Nevarez KZ: Hypomagnesemia after major abdominal operations in cancer patients: clinical implications. *Arch Med Res* 2005; 36:36–41
20. HJ Shin, J Ulm MA, Watson CH, Vaddadi P, Wan JY, Santoso JT. Hypomagnesemia Is Prevalent in Patients Undergoing Gynecologic Surgery by a Gynecologic Oncologist. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Sep;26(7):1320-6
21. Han, S Yim, SH Do. Incidence of ionized hypomagnesemia in adult patients undergoing noncardiac major surgery: a prospective observational trial. *Magnesium Research* 2022; 35 (1): 11-17

22. K Jolly, R Faulconer, R McEwan, H Becker, and A Garnham. The incidence of hypomagnesaemia following abdominal aortic aneurysm surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015 Jul; 97(5): 379–381
23. Carrio ML, Lopez-Delgado JC, Javierre C, et al. Magnesium and Cardiac Surgery in the Critical Care Setting. *Diet and Nutrition in Critical Care.* 2016;459-472
24. Fairley J.L., Zhing L., Glassford N.J., Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J. Crit. Care.* 2017;42:69–77.
25. Whittaker JD, Downes F, Becker, H. Influence of perioperative serum magnesium for cardiac and non-cardiac morbidity and mortality following emergency peripheral vascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018
26. Jiang P, Lv Q, Lai T. Does hypomagnesemia impact on the outcome of patients admitted to the intensive care unit? A systematic review and meta-analysis. *Shock.* 2017; 47:288-295
27. Vetter T., Lohse M.J.: Magnesium and the parathyroid . *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: pp. 403-410
28. Garret C, Reignier J. Refeeding Syndrome: News and Perspectives. *Méd. Intensive Réa* (2017) 26:472-480
29. Na HS, Ryu JH, Do SH. The role of magnesium in pain. In: magnesium in the central nervous system. In: Robert Vink, editor. Australia: The University of Adelaide Press; 2011. pp. 157–66
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. Bujalska-Zadrożny M., Tatarkiewicz J., Kulik K., Filip M., Naruszewicz M. Magnesium enhances opioid-induced analgesia —What we have learnt in the past decades? *Eur. J. Pharm. Sci.* 2017;99:113–127
32. Song JW, Lee YW, Yoon KB, Park SJ, Shim YH. Magnesium sulfate prevents remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia in patients undergoing thyroidectomy. *Anesth Analg* 2011; 113: 390–7
33. GS De Oliveira, LJ. Castro-Alves, JH. Khan, RJ. McCarthy. Perioperative Systemic Magnesium to Minimize Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2013 Jul;119(1):178-90
34. E Albrecht, K R Kirkham, S S Liu, R Brull. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia.* 2013 Jan;68(1):79-90
35. KT Ng, JLL Yap, IN Izham, WY Teoh, PE Kwok, WJ Koh. The effect of intravenous magnesium on postoperative morphine consumption in noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2020 Mar;37(3):212-223
36. Yu-Ning Peng, Fung-Chang Sung, Mei-Li Huang, Cheng-Li Lin, Chia-Hung Kao. The use of intravenous magnesium sulfate on postoperative analgesia in orthopedic surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2018 Dec;97(50):e13583
37. Yasin Avci, Manikandan Rajarathinam, Neha Kalsekar, Qutaiba Tawfic, Sarah Krause, Derek Nguyen, Eric Liu, Mahesh Nagappa, Yamini Subramani. Unravelling the analgesic effects of perioperative magnesium in general abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Anesthesiol.* 2024 Jun 5;74(4):844524
38. H-J Shin, E-Y Kim, H-S Na, T K Kim, M-H Kim, S-H Do. Magnesium sulphate attenuates acute postoperative pain and increased pain intensity after surgical injury in staged bilateral total knee arthroplasty: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth.* 2016 Oct;117(4):497-503
39. Kanta Kido, Norika Katagiri, Hiromasa Kawana, Shigekazu Sugino, Daisuke Konno, Jun Suzuki, Masanori Yamauchi, Takuro Sanuki. Effects of magnesium sulfate administration in attenuating chronic postsurgical pain in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jan 1:534:395-400
40. V. Ghezel-Ahmadi, D. Ghezel-Ahmadi, J. Schirren, C. Tsapopiorgas, G. Beck and S. Bölükbas. Perioperative systemic magnesium sulphate to minimize acute and chronic post-thoracotomy pain: a prospective observational study. *J Thorac Dis.* 2019 Feb; 11(2): 418–426

41. Kim MH, Lee KY, Park S, Kim SI, Park HS, Yoo YC. Effects of systemic lidocaine versus magnesium administration on postoperative functional recovery and chronic pain in patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical trial. *PLoS ONE*. 2017;12(3)
42. ME. Hassan, E. Mahran. Effect of magnesium sulfate with ketamine infusions on intraoperative and postoperative analgesia in cancer breast surgeries: a randomized double-blind trial. *Braz J Anesthesiol*. 2021 Jul 29;73(2):165–170
43. Liu H.T., Hollmann M.W., Liu W.H., et al. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth Analg*. 2001;92:1173–1181
44. K R Savic Vujovic, S Vuckovic, D Srebro, B Medic, R Stojanovic, C Vucetic, M Prostran. A synergistic interaction between magnesium sulphate and ketamine on the inhibition of acute nociception in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Jul;19(13):2503-9
45. Jabbour HJ, Naccache NM, Jawish RJ, Abou Zeid HA, Jabbour KB, Rabbaa-Khabbaz LG, Ghanem IB, Yazbeck P. Ketamine and magnesium association reduces morphine consumption after scoliosis surgery: Prospective randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58:572–9
46. Pickering G, Pereira B, Morel V et al. Ketamine and magnesium for refractory neuropathic pain: a randomized, double-blind, crossover trial. *Anesthesiology*, 2020; 133: 154-164.
47. Forget P., Cata J. Stable anesthesia with alternative to opioids: are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017 ; 31 (4) : 523-531
48. Makhro A., Tian Q., Kaestner L., Kosenkov D., Faggian G., Gassmann M., et al. Cardiac N-methyl D-aspartate receptors as a pharmacological target *J Cardiovasc Pharmacol* 2016 ; 68 (5) : 356-373
49. Hermanns H, Hollmann M.W, Stevens M.F. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019; 123:335-349
50. Fabricio T Mendonça, Douglas Pellizzaro, Breno J Grossi, Luise A Calvano, Luiz S F de Carvalho, Andrei C Sposito. Synergistic effect of the association between lidocaine and magnesium sulfate on peri-operative pain after mastectomy: A randomised, double-blind trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2020 Mar;37(3):224-234
51. MM. Abdel Rady, AM. Osman, GM. Abdo Elfaldi, HM. Ahmed, S Sayed, AO. Abdallah, WN. Ali. Effects of intravenous single-bolus lidocaine infusion versus intravenous single-bolus magnesium sulfate infusion on postoperative pain, emotional status, and quality of life in patients undergoing spine fusion surgery: a randomized study. *Minerva Anestesiologica*. 2024
52. Desai N, Kirkham KR, Albrecht Local anaesthetic adjuncts for peripheral regional anaesthesia: a narrative review. *Anaesthesia*. 2021;76(S1):100-109
53. Lee AR, Yi Hw, Chung IS, Sangwook J, Ahn HJ, Gwak MS, Choi DH, Choi SJ. Magnesium added to bupivacaine prolongs the duration of analgesia after interscalene nerve block. *Can J Anesth* 2012; 59: 21-7 146.
54. Ekmekci P, Bengisun ZK, Akan B, Kazbek BK, Ozkan KS, Suer AH. The effect of magnesium added to levobupivacaine for femoral nerve block on postoperative analgesia in patients undergoing ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013; 21: 1119-24
55. Zeng J, Chen Q, Yu C, Zhou J, Yang B. The use of magnesium sulfate and peripheral nerve blocks: an updated meta- analysis and systematic review. *Clin J Pain*. 2021;37(8):629-637
56. Zoratto, D., Phelan, R., Hopman, W.M. et al. Adductor canal block with or without added magnesium sulfate following total knee arthroplasty: a multi-arm randomized controlled trial. *Can J Anesth/J Can Anesth* 68, 1028–1037 (2021)
57. Michel Carles, Hélène Beloeil, Sébastien Bloc, Karine Nouette-Gaulain, Christophe Aveline, Juliern Cabaton, Philippe Cuvillon, Christophe Dadure, Laurent Delaunay, Jean Pierre Estebe, Emma Hofliger, Valéria Martinez, Michel Olivier, Florian Robin, Nadia Rosencher, Xavier Capdevila. Anesthésie loco-régionale périmerveuse (ALR-PN) – RFE 2016. Expert panel guidelines on perineural anaesthesia. *Anesth Reanim*. 2019, 5 : 208-217.

58. Ko SH, Lim HR, Kim DC, et al. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiol.* 2001;95(3):640–6.
59. Wang SC, Pan PT, Chiu HY, et al. Neuraxial magnesium sulfate improves postoperative analgesia in cesarean section delivery women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian J Anesthesiol.* 2017;55(3):56–67
60. Kawakami H, Mihara T, Nakamura N, et al. Effect of magnesium added to local anesthetics for caudal anesthesia on postoperative pain in pediatric surgical patients: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190354
61. Li L-Q, Fang M-D, Wang C, et al. Comparative evaluation of epidural bupivacaine alone and bupivacaine combined with magnesium sulfate in providing postoperative analgesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2020;20:39.
62. GR de Oliveira Filho, A Mezzari Junior, and G Nonticuri Bianchi. The effects of magnesium sulfate added to epidurally administered local anesthetic on postoperative pain: a systematic review. *Braz J Anesthesiol.* 2023 Jul-Aug; 73(4): 455–466
63. Jinguo Wang, Zaitang Wang, Bo Shi, Na Wang. The effect of adding intrathecal magnesium sulphate to bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2020 Oct 2;99(40):e22524
64. Santosh Patel. Epidural and intrathecal magnesium sulphate administration errors: clinical features and contributing factors. *Br J Anaesth.* 2023 Apr;130(4):e435-e440
65. Puri GD, Marudhachalam KS, Chari P, Suri RK. The effect of magnesium sulphate on hemodynamics and its efficacy in attenuating the response to endotracheal intubation in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1998; 87:808-11
66. Mehrdad Mesbah Kiaee, Saeid Safari, Gholam Reza Movaseghi, Mahmoud Reza Mohaghegh Dolatabadi, Masoud Ghorbanlo, Mehrnoosh Etemadi, Seyed Arash Amiri, and Mohammad Mahdi Zamani. The Effect of Intravenous Magnesium Sulfate and Lidocaine in Hemodynamic Responses to Endotracheal Intubation in Elective Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Anesth Pain Med.* 2014 Aug; 4(3): e15905.
67. Misganaw A, Sitote M, Jemal S, et al. Comparison of intravenous magnesium sulphate and lidocaine for attenuation of cardiovascular response to laryngoscopy and endotracheal intubation in elective surgical patients at Zewditu Memorial Hospital Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One.* 2021;16:0
68. Nidhi B. Panda NBD, Prasad S. Minimal effective dose of magnesium sulfate for attenuation of intubation response in hypertensive patients. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2013;25:92–7.
69. Y Aissaoui, Y Qamous, I Serghini, M Zoubir, JL Salim, M Boughalem. Magnesium sulphate: an adjuvant to tracheal intubation without muscle relaxation--a randomised study. *Eur J Anaesthesiol.* 2012 Aug;29(8):391-7
70. Kim MH, Oh AY, Han SH, Kim JH, Hwang JW, Jeon YT. The effect of magnesium sulphate on intubating condition for rapid-sequence intubation: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth.* 2015;27:595–601
71. Schreiber JU, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramèr MR. Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103:877-84
72. Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:299–306
73. Kim SH, So KY, Jung KT. Effect of magnesium sulfate pretreatment on onset and recovery characteristics of cisatracurium. *Korean J Anesthesiol.* 2012;62(6):518–523
74. Paula-Garcia WN, Oliveira-Paula GH, de Boer HD, Garcia LV. Lidocaine combined with magnesium sulfate preserved hemodynamic stability during general anesthesia without prolonging neuromuscular blockade: a randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2021;21:91
75. Benjamin Puisney, Dr Jean-Pierre Estebe. Diminuer les douleurs de gorge post-intubation. SFAR - Le Congrès. Conférence d'actualisation, 2018

76. Gupta SK, Tharwani S, Singh DK, Yadav G. Nebulized magnesium for prevention of postoperative sore throat. *Br J Anaesth.* 2012; 108: 1689
77. Jan Leo De Witte. Physiologie et prise en charge du frisson postopératoire. *Le praticien en anesthésie réanimation.* Vol 9, N° 5 - novembre 2005
78. Lewis SR, Nicholson A, Smith AF, Alderson P. Alpha-2 adrenergic agonists for the prevention of shivering following general anaesthesia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 8. Art. No.: CD011107
79. Alfonsi P, Adam F, Passard A, et al. Nefopam, a nonsedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold in unanesthetized subjects. *Anesthesiology* 2004;100:37-43
80. Park SM, Mangat HS, Berger K, Rosengart AJ. Efficacy spectrum of antishivering medications: meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med.* 2012;40:3070–3082
81. Wen Wang, Xiaojing Song, Tong Wang, Chaobin Zhang, Li Sun. 5-HT3 Receptor Antagonists for the Prevention of Perioperative Shivering: A Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol.* 2017 Apr;57(4):428-439
82. H Kawakami, D Nakajima, T Mihara, H Sato, T. Goto. Effectiveness of Magnesium in Preventing Shivering in Surgical Patients. *Anesth Analg,* 129 (2019), pp. 689-700
83. Wadhwa A, Sengupta P, Durrani J, et al. Magnesium sulphate only slightly reduces the shivering threshold in humans. *Br J Anaesth* 2005;94:756-62.
84. KC Hung, LC Chang, CN Ho, CW Hsu, JY Wu, YT Lin, and IW Chen. Influence of Intravenous Magnesium Sulfate Infusion on the Subjective Postoperative Quality of Recovery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2024 Jul; 16(14): 2375
85. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65582819&typedoc=R>
86. PNDs Myasthénie 2015 (site de l'HAS) : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2048406/fr/myasthenie-autoimmune
87. Berkane N. Contre l'utilisation du sulfate de magnésium dans la prévention de la crise d'éclampsie en cas de prééclampsie. *Gynecol Obstet Fertil* 2010 ; 38 : 159-161
88. McNamara HC, Crowther CA, Brown J. Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD011200
89. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;2010(11):CD000025
90. Terrone DA, Rinehart BK, Kimmel ES, May WL, Larmon JE, Morrison JC. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000 ; 182(6):1477-82
91. H Morisaki, S Yamamoto, Y Morita, Y Kotake, R Ochiai, J Takeda. Hypermagnesemia-induced cardiopulmonary arrest before induction of anesthesia for emergency cesarean section. *J Clin Anesth.* 2000 May;12(3):224-6
92. Kameron Bechler, Kristina Shkirkova, Jeffrey L Saver, Sidney Starkman, Scott Hamilton, David S Liebeskind, Marc Eckstein, Samuel Stratton, Frank Pratt, Robin Conwit, Nerses Sanossian. The Effect of Early Treatment with Intravenous Magnesium Sulfate on the Incidence of Cardiac Comorbidities in Hospitalized Stroke Patients. *Cardiovasc Ther.* 2020 Sep 26;2020:1494506.
93. B. Branger, C. Ronchi, A. Paumier. Fiche pratique RSN utilisation du sulfate de magnésium. Réseau sécurité Naissance. Version 2012, mise à jour 2015 : https://www.reseau-naissance.fr/medias/2016/12/RSN-sulfate_mg_-protection-_avril_2015.pdf
94. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009;40(4):1169-75
95. 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. *The Lancet.* 2002 Jun 1;359(9321):1877-90

96. Marie-Pierre Bonnet, Hawa Keita-Meyer, Chloé Arthuis, Tiphaine Barjat, Paul Berveiller et al. Prise en charge de la patiente avec une pré-éclampsie sévère. RFE Communes SFAR-CNGOF. 2020
97. Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Mar;105(3):300-3
98. Vigil-DeGracia P, Ludmir J, Ng J, Reyes-Tejada O, Nova C, Beltré A,. Is there benefit to continue magnesium sulphate postpartum in women receiving magnesium sulphate before delivery? A randomised controlled study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2018 Sep;125(10):1304-1311.
99. Marret S, Ancel P-Y. Neuroprotection for preterm infants with antenatal magnesium sulphate. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2016 Dec;45(10):1418-33. 17
100. Chollat C, Sentilhes L, Marret S. Protection of brain development by antenatal magnesium sulphate for infants born preterm. *Dev Med Child Neurol.* 2019 Jan;61:25-30
101. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1
102. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *The Lancet.* 1995 Jun;345(8963):1455-63
103. Estelle Bouvais, Martine Herault. Protocole RSN « Prise en charge pré-éclampsie sévère ». Réseau sécurité naissance septembre 2023 : [https://www.reseau-naissance.fr/medias/2023/10/Protocole-de-prise-en-charge-Pre-eclampsie-severe-RSN-V102023 .pdf](https://www.reseau-naissance.fr/medias/2023/10/Protocole-de-prise-en-charge-Pre-eclampsie-severe-RSN-V102023.pdf)
104. K. Zeppenfeld, J. Tfelt-Hansen, M. De Riva and al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 40, 21 October 2022, Pages 3997–4126
105. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, Benhorin J, Keren A, Gottlieb S, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988;77:392–397
106. Ho, KM, Sheridan, DJ, Paterson, T. Use of intravenous magnesium to treat acute onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Heart.* 2007;93:1433–1440
107. Ramesh, T, Lee, PYK, Mitta, M, et al. Intravenous magnesium in the management of rapid atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiol.* 2021;78:375–381
108. José A. Joglar, Mina K. Chung, Anastasia L. Armbruster and al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* November 2023. Volume 149, Number 1
109. Filippo Cacioppo, Denise Reisenbauer, Harald Herkner, et al. Association of Intravenous Potassium and Magnesium Administration With Spontaneous Conversion of Atrial Fibrillation and Atrial Flutter in the Emergency Department. *JAMA Netw Open.* 2022;5(10):e2237234
110. I Philip, N Coregrave, J Sicard, G Dufour, M Rekik, I Leblanc, C Berroeta, P Bourel Fibrillation atriale : prise en charge périopératoire et conséquences. *Le Congrès Médecins. Conférence d'Essentiel, SFAR* 2015
111. Gyorgy Frendl, Alissa C. Sodickson, Mina K Chung et al. 2014 AATS Guidelines for the Prevention and Management of Peri-Operative Atrial Fibrillation and Flutter (POAF) for Thoracic Surgical Procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Sep; 148(3): e153–e193
112. Zhao B.C., Huang T.Y., Deng Q.W., Liu W.F., Liu J., Deng W.T., Liu K.X., Li C. Prophylaxis Against Atrial Fibrillation After General Thoracic Surgery: Trial Sequential Analysis and Network Meta-Analysis. *Chest.* 2017;151:149–159
113. Zhang L., Gao S. Systematic Review and Meta-analysis of Atrial Fibrillation Prophylaxis After Lung Surgery. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2016;67:351–357

114. Pascal Berna, Christophe Quesnel, Jalal Assouad, Patrick Bagan et al. Réhabilitation améliorée après lobectomie pulmonaire. RFE commune SFAR – SFCTCV. 2019
115. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD003611
116. Richard C Cook, Michael H Yamashita, Mark Kearns, Krishnan Ramanathan, Ken Gin, Karin H Humphries. Prophylactic magnesium does not prevent atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2013 Feb;95(2):533-41
117. J Tohme, G Sleilaty, K Jabbour, A Gergess, G Hayek, V Jebara, S Madi-Jebara. Preoperative oral magnesium loading to prevent postoperative atrial fibrillation following coronary surgery: a prospective randomized controlled trial. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Volume 62, Issue 5, November 2022
118. PM. Mertes, M. Kindo, J. Amour et al. Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie Cardiaque adulte sous CEC ou à cœur battant. RFE commune SFAR – SFCTCV. 2021
119. William Fournier, Jean Luc Fellahi. Fibrillation atriale postopératoire : un événement fâcheux ! *Le praticien en anesthésie réanimation*, Volume 21, numéro 2, pages 77-84 (avril 2017)
120. Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth.* 2003;50(7):732–46.
121. Jee D, Lee D, Yun S, Lee C. Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 2009 Oct;103(4):484-9 Epub 2009 Jul 17.
122. Dar SA, Gupta DD, Deopujari RC, Gomes P (2015) Effect of Magnesium Sulphate on Attenuation of Hemodynamic Stress Responses during Laparoscopic Abdominal Surgeries. *J Anesth Clin Res* 2015, 6:12
123. Kamble SP, Bevinaguddaiah Y, Nagaraja DC, Pujar VS, Anandaswamy TC. Effect of Magnesium Sulfate and Clonidine in Attenuating Hemodynamic Response to Pneumoperitoneum in Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Essays Res.* 2017 Jan-Mar;11(1):67-71
124. Wei Tan, Dong-chen Qian, Meng-meng Zheng, Xuan Lu, Yuan Han, Dun-yi Qi. Effects of different doses of magnesium sulfate on pneumoperitoneum-related hemodynamic changes in patients undergoing gastrointestinal laparoscopy: a randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2019 Dec 20;19:237
125. Philippe Le Conte, Nicolas Terzi, Guillaume Mortamet, Fekri Abroug, Guillaume Carteaux, Céline Charasse et al. Prise en charge de l'exacerbation sévère d'asthme RFE communes SFMU – SRLF. 2018
126. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Stevens J, Gray A, Bengler J, Coats T, 3Mg Research Team, (2014) The 3Mg trial: a randomised controlled trial of intravenous or nebulised magnesium sulphate versus placebo in adults with acute severe asthma. *Health Technol Assess* 18: 1–168
127. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. Art. No.: CD010909
128. WFS Sellers, I Ahmad, PSJ Bathke, CJ Brown, T Fernandez, A Barker. Intravenous magnesium sulphate prevents intravenous salbutamol tachycardia in asthma. *Br J Anaesth*, 105 (2010), pp. 869-870
129. Mohammed S, Goodacre S, (2007) Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J* 24: 823–830
130. Torres S, Sticco N, Bosch JJ, Iolster T, Siaba A, Rocca Rivarola M, Schnitzler E, (2012) Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: a randomized, controlled trial. *Arch Argent Pediatr* 110: 291–296
131. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2016
132. Upala S, Jaruvongvanich V, Wijarnpreecha K. Hypomagnesemia and mortality in patients admitted to intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2016; 109:453-459

133. Hansen B.A, Ø Bruserud. Hypomagnesemia in critically ill patients. *J Intensive Care*. 2018; 6:21
134. Jiang P, Lv Q, Lai T. Does hypomagnesemia impact on the outcome of patients admitted to the intensive care unit? A systematic review and meta-analysis. *Shock*. 2017; 47:288-295
135. Johnston B.W, Chean C.S, Duarte, R. Management of new onset atrial fibrillation in critically unwell adult patients: a systematic review and narrative synthesis. *Br J Anaesth*. 2022; 128:759-771
136. Lingam I, Robertson N.J. Magnesium as a neuroprotective agent: a review of its use in the fetus, term infant with neonatal encephalopathy, and the adult stroke patient. *Dev Neurosci*. 2018; 40:1-12
137. Barbosa E.B, Tomasi C.D, De Castro Damasio D. Effects of magnesium supplementation on the incidence of acute kidney injury in critically ill patients presenting with hypomagnesemia. *Intensive Care Med*. 2016; 42:1084-1085
138. Khalili H, Rahmani H, Mohammadi, M. Intravenous magnesium sulfate for prevention of vancomycin plus piperacillin-tazobactam induced acute kidney injury in critically ill patients: an open-label, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Daru*. 2021; 29:341-351
139. Gu W.J, Duan X.J, Liu X.Z. Association of magnesium sulfate use with mortality in critically ill patients with sepsis: a retrospective propensity score-matched cohort study. *Br J Anaesth*. 2023; 131:861-870
140. Ni H, Aye S.Z, · Naing C. Magnesium sulfate for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 5:CD013506