

Effet du magnésium intraveineux sur la douleur postopératoire en chirurgie abdominale versus placebo : Essai thérapeutique randomisé, en double aveugle.

Hazem Jaoua, Souheil Mokhtar Zghidi, Laaribi Wissem, Sofiene Laassili, Nizar Ammar, Jendoubi Ali, Sofiene Darmoul, Abdlaziz Askri, Slim Khelifi1, Anis Ben Maamer*, Abderraouf Cherif*, Kamel Ben Fadhel.

Service d'Anesthésie réanimation. *: Service de chirurgie générale
Hôpital Habib Thameur. Tunis. Tunisie.

H. Jaoua, S. Mokhtar Zghidi, L. Wissem, S. Laassili, N. Ammar, A. Jendoubi, S. Darmoul, A. Askri, S. Khelifi1, A. Ben Maamer, A. Cherif, K. Ben Fadhel.

H. Jaoua, S. Mokhtar Zghidi, L. Wissem, S. Laassili, N. Ammar, A. Jendoubi, S. Darmoul, A. Askri, S. Khelifi1, A. Ben Maamer, A. Cherif, K. Ben Fadhel.

Effet du magnésium intraveineux sur la douleur postopératoire en chirurgie abdominale versus placebo : Essai thérapeutique randomisé, en double aveugle.

Effectiveness of intravenous magnesium on postoperative pain after abdominal surgery versus placebo: double blind randomized controlled trial.

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°05) : 317 - 323

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°05) : 317 - 323

RÉSUMÉ

Le but de ce travail est d'évaluer l'effet de la perfusion intraveineuse de magnésium sur l'épargne morphinique et le contrôle de la réaction neuro-endocrin-métabolique au stress dans la chirurgie digestive lourde.

Méthodes : Etude prospective randomisée en double aveugle contre placebo. 42 patients ASA I, proposés pour chirurgie abdominale lourde ont été randomisés par tirage au sort en deux groupes : Magnésium, recevant un bolus de 50 mg/kg de sulfate de magnésium suivi d'une perfusion continue de 10 mg/kg/h pendant les 24 heures postopératoires, le groupe contrôle a reçu le même volume d'une solution saline isotonique. L'analgésie postopératoire a été assurée par de la morphine en mode PCA. Les patients étaient évalués par l'échelle visuelle analogique (EVA), la quantité de morphine consommée et l'évolution des marqueurs de stress (glycémie, cortisol, ACTH, prolactine et IL6) pendant les 24 heures postopératoires. Les paramètres hémodynamiques, respiratoires ainsi que les effets indésirables et le degré de satisfaction des opérés ont été relevés.

Résultats : La consommation de morphine durant les 24 heures postopératoire a été équivalente dans les deux groupes ($44,49 \pm 6,4$ vs $45,26 \pm 9,1$ mg; $p = 0,59$). Les moyennes initiales des scores EVA ont été équivalentes ($68 \text{ mm} \pm 15$ vs $71 \text{ mm} \pm 14$), les moyennes ultérieures de l'EVA après titration initiale de morphine puis sous PCA ont été également comparables dans les deux groupes et inférieures à 40mm. L'amplitude globale et l'évolution des marqueurs de stress ont été évaluées par les aires sous les courbes. Ils étaient comparables dans les deux groupes et ce, malgré une magnésémie à deux fois la normale dans le groupe magnésium. Le degré de satisfaction et l'incidence des effets indésirables ont été similaires.

Conclusion : L'association du magnésium à la morphine en PCA n'a pas permis une épargne morphinique postopératoire, et n'a pas affecté le contrôle de la réaction de stress dans la chirurgie digestive lourde

Mots-clés

Douleur post opératoire, analgésie, magnésium, chirurgie abdominale, essai thérapeutique, essai randomisé, tirage au sort

SUMMARY

Purpose: the purpose of our trial is to evaluate the impact of the intravenous perfusion of magnesium on the morphin consumption and on the control of the stress neuro-endocrin and metabolic reaction in major digestive surgery.

Methods : prospective, randomized, double blinded study versus placebo. Including 42 ASA I patients, scheduled for major digestive surgery, randomized into two groups : Magnesium, receiving a bolus of magnesium sulfate; 50 mg/kg, followed by a continuous perfusion; 10 mg/kg/h for the 24 postoperative hours. The control group received the same volume of an isotonic saline solution. Postoperative analgesia was assured by morphin PCA. The patients were evaluated by the pain visual analogic scale (VAs), the total dose of morphine consumed and the evolution of the biological markers of stress (glycemia, cortisol, ATH, prolactine and IL6) during the first 24 postoperative hours. Hemodynamic and respiratory parameters, side effects and patient satisfaction were recorded.

Results : the total dose of morphine consumed during the first 24 postoperative hours, was equivalent in the two groups ($44,49 \pm 6,4$ vs $45,26 \pm 9,1$ mg; $p = 0,59$). the initial pain VAS means were equivalent ($68 \text{ mm} \pm 15$ vs $71 \text{ mm} \pm 14$). Ulterior pain VAS means, after morphin titration then with PCA were also equivalent and less to 40mm. the global amplitude and the evolution of the stress markers evaluated by the surface under curves were comparable in the two groups, despite a magnesemia twice higher than the normal values in the magnesium group. the satisfaction and the incidence of side effects were similar.

Conclusion : association of magnesium to morphin PCA does not help to reduce morphin consumption, and does not affect the control of the stress reaction in major digestive surgery.

Key- words

Postoperative pain, analgesia, magnesium, abdominal surgery, Randomized controlled trial

محاولة علاجية عشوائية مزدوجة الأعمى ضد وهمي: تأثير المغنسيوم في الوريد على الألم الناتج عن جراحة البطن.

الباحثون : حازم جاوة - سهيل مختار زغدي - وسام لعربي - سفيان لعسيلي - نزار عمار - علي الجندوبي - سفيان درمول - عبد العزيز العسكري - سليم الخليفي - أنيس بن معمر - عبد الرؤوف الشريف - كمال بن فاضل.

Le magnésium (Mg) est le deuxième cation intracellulaire après le potassium. Son utilisation clinique est large dans plusieurs domaines comme la prééclampsie et les troubles du rythme. Les dernières années, un effet analgésique lui est attribué mais le mécanisme ne semble pas totalement élucidé. Un effet inhibiteur des récepteurs au N- Méthyl – D - Aspartate (NMDA) est le plus probable. Par cet effet, il s'opposerait aux phénomènes d'hyperalgésie et aux effets pro-nociceptifs des morphiniques communément nommés « tolérance aiguë aux morphiniques », tous les deux médiés par les récepteurs NMDA [1]. Des études in vitro ont démontré que le récepteur NMDA possède des sites au Mg voltage dépendant qui sont distincts de ceux du MK801 et de la kétamine [2]. Le Mg bloque de façon non compétitive ces sites des récepteurs NMDA et en empêche l'activation par le glutamate et la glycine [3]. Le deuxième mécanisme antinociceptif du Mg est basé sur l'effet antagoniste calcique du Mg, en effet, ce dernier est considéré comme l'inhibiteur calcique physiologique de l'organisme [4] [5]. Son action analgésique est en rapport avec une baisse du seuil nociceptif qui résulte d'une interférence avec les flux calciques inhibant ainsi la libération des neuromédiateurs dont le glutamate. Un troisième mécanisme pourrait expliquer l'effet analgésique du Mg, c'est celui d'une diminution de la libération des catécholamines secondaire au stress chirurgical [6] ; Le système orthosympathique contribue en effet à la nociception via plusieurs mécanismes dont 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. Ce système constitue également le principal effecteur de la réaction neuroendocrine de stress; Le Mg pourrait ainsi réduire la réponse sympathique au stress chirurgical. La vérification d'un tel mécanisme a été à l'origine de l'idée de suivre l'évolution des marqueurs de stress.

Dans cette étude, nous nous proposons d'évaluer l'effet d'une perfusion périopératoire de Mg sur la consommation de morphinique postopératoires et le taux des marqueurs de stress.

PATIENTS ET MÉTHODES

Patients

Après accord du comité d'éthique local, les patients consentants, ASA I âgés de 18 à 60 ans et proposés pour chirurgie digestive lourde ont été recrutés. Les patients souffrant des douleurs chroniques ou recevant un traitement antalgique ou inhibiteur calcique au long cours, ceux présentant des troubles du rythme à type de bloc de conduction ou une insuffisance rénale n'ont pas été inclus dans l'étude. De même, la présence de critères d'intubation difficile ou le caractère urgent de l'intervention constituent des critères de non-inclusion. Les critères de sortie de l'essai sont la survenue d'une complication liée au magnésium ou de tout évènement modifiant la réaction neuroendocrine au stress tel que une intubation difficile imprévue, un état de choc anaphylactique ou hémorragique et la découverte d'une infection intra abdominale.

Méthodes

Pendant la consultation pré anesthésique, les patients répondants aux critères d'inclusion sont informés de la nature du protocole envisagé et leur consentement est obtenu. Le principe d'évaluation de la douleur postopératoire par une échelle visuelle analogique (EVA) leur est expliqué ainsi que le mode d'auto administration des morphiniques (PCA : patient controlled analgesia) pour la douleur postopératoire. Les patients ont été randomisés en deux groupes par tirage au sort fait par un médecin ne participant à l'étude: le groupe magnésium (Mg) a reçu un bolus de 0,3ml/kg (50mg/kg) d'une solution de sulfate de magnésium à 15% (laboratoires Aguetant) pendant 30 minutes avant l'induction, relayé par une perfusion continue de 0,06 ml/kg/h (10mg/kg/h) à la seringue électrique pendant l'intervention et jusqu'à la 24ème heure postopératoire. Le groupe contrôle (C) a reçu les mêmes volumes d'une solution saline isotonique. La préparation des solutions a été faite par le pharmacien de l'institution selon un tableau de randomisation, la surveillance per et postopératoire a été réalisée par un médecin ne participant pas à l'étude. Une heure avant l'intervention, les patients ont reçu une prémédication par 0.05mg kg-1 de Midazolam en intraveineux. L'anesthésie générale a été standardisée: induction au thiopental (5mg/kg), fentanyl (3µg/kg) et vécuronium (0,1mg/kg); l'entretien a été fait par l'isoflurane 1.15 % dans un mélange équimolaire O₂ / N₂ O et au fentanyl par des bolus de 1 µg/kg toutes les 30 minutes. Une analgésie insuffisante en peropératoire a été définie par l'augmentation de la pression artérielle moyenne et / ou du pouls de plus de 30% des chiffres de base après l'induction, elle a été traitée par des bolus supplémentaires de 1 µg/kg de fentanyl jusqu'au retour aux chiffres de base. La fraction inspirée d'isoflurane a été la même pour tous les patients. La surveillance peropératoire a été faite par un monitoring de la fréquence et du rythme cardiaque avec dérivations DII et V5, de la pression artérielle invasive, de la saturation pulsée en oxygène et de la température centrale. La curarisation a été monitorée au niveau du muscle adducteur du pouce par un neurostimulateur (TOF Watch 2 Hz, 50 mA, Organon-Teknika) à deux électrodes placées à la face interne de l'avant bras, la réponse est notée toutes les dix minutes ; la curarisation a été entretenue par des bolus de vécuronium de 30µg/kg pour maintenir 0 à 2 réponses au TOF jusqu'à la fermeture du péritoine. L'hypotension artérielle, définie par une pression artérielle systolique < 70 mmHg, est traitée par des bolus de 6 mg d'éphédrine. Les apports hydroélectrolytiques ont été faits de Ringer lactate à raison de 10 ml /kg/ h en peropératoire puis 4 ml/kg/h en postopératoire. En fin d'intervention, la décurarisation a été faite par de la Néostigmine 40 µg/kg (plus 20 µg/kg d'atropine) si la réponse T4/T1 au TOF restait inférieure à 80%. La consommation de fentanyl, de vécuronium ainsi que le délai de récupération de quatre réponses au TOF à partir de la dernière injection de curare ont été mentionnés.

En postopératoire, les patients ont été gardés 24 heures en salle de réanimation. Nous avons commencé par une dose initiale de morphine de 0.05 mg/kg suivie des bolus de 3mg toutes les 10 minutes jusqu'à avoir une EVA inférieure ou égale à 30mm; La

PCA morphine a été ensuite mise en route selon le mode suivant: Dilution à 1mg/ml, bolus de 1ml; pas de fond continu, période réfractaire de 7 minutes et dose maximale fixée à 30 mg par 4 heures. En cas de douleurs intenses, nous avons procédé à des bolus supplémentaires de morphine qui sont mentionnés.

Dans ce travail, les principaux critères de jugement ont été la consommation postopératoire de morphiniques et le contrôle de la réaction neuroendocrine au stress chirurgical ; Secondairement, nous avons considéré les variations hémodynamiques périopératoires, la consommation analgésique peropératoire, la consommation de curare et l'incidence des effets indésirables des deux molécules. Pour cela, nous avons noté la consommation morphinique par titration initiale puis en mode PCA toutes les 6 heures durant 24 heures et l'intensité de la douleur évaluée par l'échelle EVA toutes les deux heures. Les paramètres hémodynamiques et respiratoires ont été surveillés toutes les heures. Pour étudier la réaction neuroendocrine, nous avons considéré comme marqueurs de stress : la glycémie, le cortisol, l'ACTH, la prolactine et l'interleukine 6 qui ont été prélevés en quatre temps : la veille de l'intervention, après extubation, en postopératoire immédiat et après 24 heures.

Le degré de satisfaction et la qualité de sommeil durant la première nuit ont été évalués le matin par l'échelle EVA graduée verticalement de 0 à 100 mm selon ce mode : 0 = excellent sommeil et 100 = insomnie totale. Le degré de satisfaction du patient a été lui-même évalué par l'EVA avec 0 = satisfaction totale et 100 = inconfort total.

Le délai de rétablissement du transit intestinal, de reprise de l'alimentation orale et le moment de déambulation ont en fin été notés.

Les effets indésirables des opioïdes à type de nausées et vomissements, de prurit, et de dépression respiratoire ; ceux de Mg à type de céphalées et des sensations de chaleur ainsi que la durée de l'iléus postopératoire ont été mentionnés. Les signes de surdosage en Mg à type d'hypotonie, faiblesse ou abolition des réflexes ostéotendineux, de troubles de rythme ou de bradycardie ont été recherchés toutes les heures. Dès l'apparition de l'un de ces signes, le protocole est arrêté et un dosage de la magnésémie est effectué ; l'antagonisation est faite au Gluconate de calcium.

L'évolution périopératoire des chiffres de magnésium sérique à l'état de base, après intubation, en postopératoire immédiat, à 10 et 24heures. Nous avons recherché l'existence d'une corrélation entre les chiffres de Mg sérique et la consommation individuelle de morphine dans les deux groupes.

Etude statistique

Les données ont été saisies et analysées au moyen du logiciel SPSS® version 11.5 pour Windows. Le nombre de patients nécessaires pour détecter une différence minimale de 20 % dans la consommation morphinique post opératoire a été calculé à 21 patients par groupe avec une puissance statistique du test égale à 80% (risque $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$). Le nombre des patients nécessaires pour étudier la réaction de stress a été déterminé à partir d'une étude faite dans la même institution [7]et estimé à 20 patients par groupe. Les données ont été exprimées en moyennes et écart-types pour les variables quantitatives, et en

fréquences pour les variables qualitatives. Le test t de Student a été utilisé pour comparer 2 moyennes sur deux échantillons indépendants (exp. Scores EVA entre les deux groupes), le test de χ^2 et le test exact de Fisher bilatéral ont été utilisés pour comparer des pourcentages (incidence des effets indésirables dans les deux groupes). Les tests non paramétriques de Friedman puis de Wil-Coxon ont été utilisés pour étudier l'évolution des variables biologiques en fonction du temps). Nous avons calculé le coefficient de corrélation de Pearson et le coefficient des rangs de Spearman pour rechercher une corrélation entre les chiffres de magnésium sérique et la consommation fractionnée et cumulée de morphine. Dans tous les tests, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Quarante deux patients ont été inclus dans ce travail. Deux patients sont sortis du protocole suite à la survenue d'un état de choc anaphylactique pour l'un et hémorragique pour l'autre. Les critères démographiques ont été comparables pour les deux groupes. Les types de chirurgie, avec la prédominance de la chirurgie colique et hépatobiliaire, ainsi que la durée d'intervention ont été également comparables (tableau I).

Tableau 1 : Paramètres démographiques des groupes et durée de chirurgie (moyenne \pm DS)

Paramètre	Contrôle (n = 20)	Magnésium (n = 20)	p
Age (ans)	48,75 \pm 10,54	44,44 \pm 11,34	0,27
Sexe ratio (H / F)	7 / 13	8 / 12	0,74
Poids (Kg)	67,38 \pm 12,9	62,75 \pm 8,9	0,24
BMI (Kg /m ²)	26,32 \pm 5,0	22,96 \pm 6,4	0,23
Durée d'intervention (min)	173,75 \pm 25	180,30 \pm 23	0,77

Durant la période peropératoire, la consommation moyenne de fentanyl a été comparable pour les deux groupes. Par contre, nous avons objectivé une moindre consommation de curare dans le groupe Mg, associée à un retard de récupération de la force musculaire (tableau II).

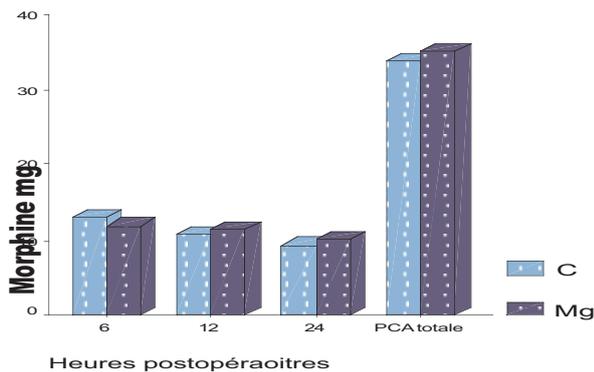
Tableau 2 : Consommation peropératoire de fentanyl et de vécuronium (moyenne \pm DS)

Groupe	C (n =20)	M (n = 20)	p
Fentanyl (μ g/ kg)	8,40 \pm 0,8	7,87 \pm 0,5	0,57
Vécuronium (mg/kg)	0,29 \pm 0,08	0,21 \pm 0,05	0,03
Délai 4 réponses au TOF (min)	18 \pm 3,5	25 \pm 4,6	0,02
Titration de morphine (mg)	12 \pm 4,93	10,86 \pm 2,92	0,39

L'évolution des paramètres hémodynamiques après bolus de Mg a été similaire dans les deux groupe, à l'induction, trois patients du groupe Mg et un patient du groupe contrôle ont présenté une hypotension, traitée par 9 mg d'éphédrine sans que la différence ne soit significative, un patient du groupe Mg a présenté un épisode de bradycardie qui été spontanément résolu (tableau IV). La réaction hémodynamique au réveil et à l'extubation a été similaire dans les deux groupes.

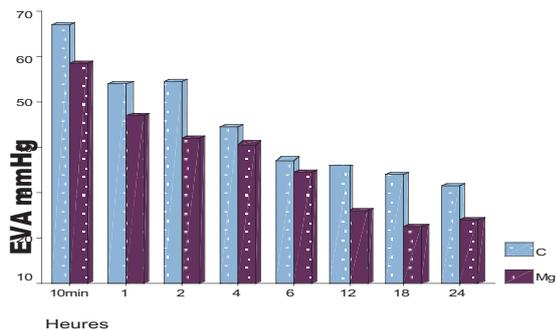
En postopératoire, nous n'avons pas observé de différences concernant la dose de morphine nécessaire en titration pour obtenir une EVA inférieure ou égale à 30 mm (tableau II). La douleur postopératoire a été efficacement traitée par le mode PCA et aucun patient n'a nécessité de modification de la stratégie analgésique ou des paramètres de la PCA. Les doses cumulatives de morphine durant les 24 heures postopératoires ont été similaires dans les deux groupes ; De même, l'analyse de la consommation fractionnée de morphine durant les différents intervalles de temps n'a pas révélé de différence entre les deux groupes (fig1).

Figure 1 : Consommation postopératoire de morphine



Les valeurs préopératoires de l'EVA ont été inférieures à 20mm et similaires dans les deux groupes; Pendant la première heure postopératoire, la valeur initiale de l'EVA évaluée dix minutes après extubation a été comparable dans les deux groupes (68mm ±15 vs 71mm ±14), la baisse des moyennes de l'EVA sous titration morphinique a été similaire. A partir de la deuxième heure, l'EVA devient inférieure à 40mm et reste similaire dans les deux groupes durant les 24 heures postopératoires (fig2).

Figure 2 : Evolution des scores de douleur pendant 24 heures postopératoires



En préopératoire, La concentration sérique du Mg a été similaire dans les deux groupes. Dans le groupe Mg, la magnésémie a significativement augmenté à partir du deuxième dosage effectué après intubation pour se stabiliser à une

moyenne à deux fois la normale en T3, T4 et T5 (fig3). Mais aucune valeur n'a dépassé 2,5 mmol/l. Nous n'avons pas objectivé de baisse significative de la magnésémie postopératoire dans le groupe contrôle. Dans les deux groupes, nous n'avons pas objectivé de corrélation entre les chiffres de Mg sérique et la consommation postopératoire de morphine (fig4: $r = -0,02$ et $p = 0,89$ pour le groupe Mg ; $r = 0,18$ et $p = 0,28$ pour le groupe contrôle).

Figure 3 : Evolution périopératoire du magnésium sérique par rapport au groupe contrôle et aux chiffres préopératoires

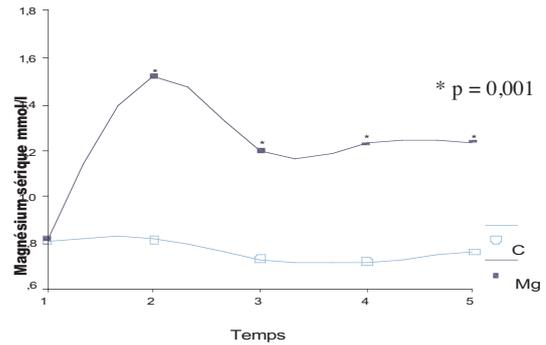
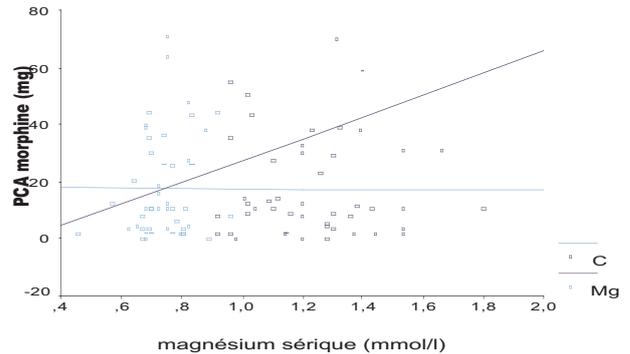


Figure 4 : Corrélation entre les doses de morphine consommées et le taux de mg sérique (Coefficient de Pearson + Spearman)



En postopératoire, le groupe Mg a tendance à avoir une PAM et une FC inférieures à ceux du groupe contrôle, différence qui devient significative à partir de la 4ème heure postopératoire, nous n'avons toutefois noté aucun épisode d'hypotension ou de bradycardie durant cette période.

Concernant l'incidence des effets indésirables, la moyenne des scores de sédation a été comparable dans les deux groupes, nous n'avons pas noté de différence entre les groupes concernant la saturation pulsée en oxygène, la fréquence respiratoire ni les besoins en oxygène. L'incidence de vomissements postopératoires a été comparable. La perfusion de Mg a été responsable d'une plus grande incidence des céphalées et de sensation de bouffées de chaleur ; aucun cas de surdosage en Mg n'a cependant été noté. Le diagnostic d'iléus postopératoire a été retenu devant l'absence de rétablissement du transit après 72 heures postopératoires et son incidence a été similaire dans

les deux groupes. Les délais de rétablissement du transit, d'ablation de la sonde gastrique et de reprise de l'alimentation orale ont été équivalents dans les deux groupes. De même, le délai de déambulation a été identique dans les deux groupes. L'incidence des différents effets indésirables est résumée dans le tableau III. Les patients du groupe Mg avaient une meilleure qualité de sommeil durant la première nuit, mais le degré de satisfaction a été comparable dans les deux groupes (fig5).

La cinétique globale des marqueurs de stress a été comparable dans les deux groupes, l'amplitude globale de cette réaction appréciée par l'aire sous la courbe a été inférieure dans le groupe magnésium sans être significative (tableau IV).

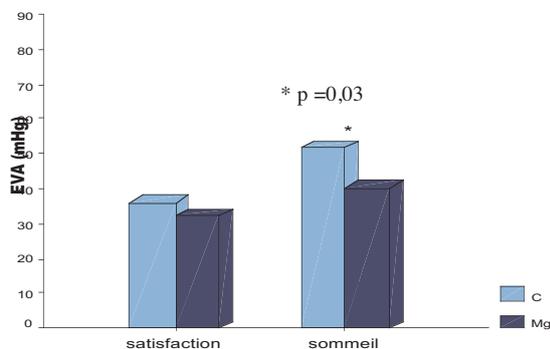
Tableau 3 : Incidence des effets indésirables dans les deux groupes

	C (n =20)	M (n = 20)	p
Scores de sédation	1,3	1,5	0,17
Vomissements	5	6	0,49
Prurit	1	0	0,38
Bradycardie < 40 batt/min(1)	0	1	0,38
Hypotension < 70 mmHg(1)	1	3	0,57
Bradypnée < 8 /min	0	0	
Iléus postopératoire	3	4	0,21
Céphalées	0	3	0,07
Sensation de chaleur	0	3	0,07

Tableau 4 : Aire sous la courbe des marqueurs de stress en fonction du temps dans les deux groupes.

Marqueur	Contrôle	Magnésium	p
ACTH (pg/mlxminx10 ³)	192,33±97	125±109	0,25
Cortisol (nmol/lxminx10 ³)	1039,67±234	995,37±199	0,76
Prolactine (ng/mlxminx10 ³)	79,67±13	65,37±18	0,56
Glycémie (mmol/lxminx10 ³)	9,9±3	10,8±2,7	0,29
IL6 (pg/mlxminx10 ³)	205,154	169±104	0,12

Figure 5 : Evaluation de la qualité de sommeil et de la satisfaction par l'échelle EVA



DISCUSSION

Notre travail n'a pas objectivé de réduction de la consommation fractionnée ni cumulée de morphine par la perfusion périopératoire de Mg. L'analyse de la littérature trouve des résultats contradictoires, bien que les raisons de ces contradictions n'apparaissent pas clairement, plusieurs explications peuvent être avancées quant à l'absence d'effet du Mg sur la consommation morphinique :

La dose de Mg utilisée dans notre étude pourrait être insuffisante pour produire un effet analgésique. Toutefois, dans les études rapportant des résultats positifs, les doses utilisées et la durée de perfusion étaient très variables allant de 6mg/kg à 50mg/kg pour le bolus initial ; paradoxalement, les études n'ayant pas objectivé d'effet analgésique ont toutes utilisé des doses élevées (bolus de 30 à 50mg/kg suivis de perfusion continue de 8 à 10mg/kg/h). Il n'existe pas d'études humaines évaluant la relation dose-effet du Mg intraveineux, en effet, l'utilisation des doses croissantes reste limitée par la crainte d'effets secondaires graves à type de troubles de conduction, d'hypotension ou neuromusculaires. Dans notre étude, malgré que les taux de Mg sérique aient été à deux fois la normale dans le groupe Mg, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les chiffres de magnésémie et la consommation de morphine dans ce groupe.

Il est donc probable que le Mg soit plus efficace s'il est donné par voie intrathécale ou périurale comme l'a évoqué Ko.SH dans une étude portant sur 60 patientes opérées pour hystérectomie et recevant du Mg par voie intraveineuse (50mg/kg puis 15mg/kg) [8]. Cet auteur a procédé à un dosage du Mg dans le liquide céphalorachidien en fin d'intervention, et a démontré que ces concentrations restent constantes et similaires dans les deux groupes malgré une magnésémie égale à 2 fois la normale dans le groupe Mg et significativement abaissée dans le groupe contrôle. Ces résultats suggèrent que le Mg intraveineux ne passe pas la barrière hémato-encéphalique saine. Par ailleurs et dans le même sens, il a été démontré que seule une faible proportion du Mg sérique passe la barrière hématoencéphalique chez des parturientes ayant une prééclampsie et recevant du mg en intraveineux [9]. La voie intrathécale pourrait donc offrir de résultats avantageux, comme l'ont montré deux études ; L'une portant sur un modèle animal de douleur postopératoire [10], l'autre portant sur 52 parturientes en travail [11] qui ont bénéficié d'une analgésie intrathécale faite d'un bolus de 25µg de fentanyl associé ou non à un bolus de 50mg de Mg. Le Mg a permis une prolongation de la durée d'analgésie de 15 minutes par rapport au fentanyl seul (75 vs 60 min). Toutefois, l'absence de recul actuel sur l'innocuité du Mg par voie intrathécale explique l'absence d'autres études testant son effet par cette voie.

La troisième raison qui pourrait expliquer l'absence d'effet analgésique est l'incertitude de l'effet anti NMDA du Mg, en effet, Il est possible que le Mg soit spécifique du canal central du récepteur NMDA sans avoir d'influence sur les sites des acides aminés excitateurs (glutamate et glycine) sur lesquels se fixent les autres anti NMDA (MK 801 et kétamine). Par ailleurs, comparé à un autre anti NMDA ; la kétamine, le Mg s'est

montré inférieur aussi bien dans les neuropathies chroniques [12] que dans la douleur postopératoire [13][14] [15]. Cette différence est probablement le fait d'une différence des sites d'action sur le récepteur NMDA et d'un effet différent au niveau des récepteurs non-NMDA[16]. Une méta analyse récente [17] a comparé l'effet analgésique préventif de trois anti NMDA : Le dextrométhorphan, la kétamine et le Mg; Les deux premiers ont entraîné un effet analgésique préventif dans 67% et 58% des études respectivement, alors qu'aucune des études portant sur le Mg n'a montré d'effet préventif.

L'effet inhibiteur calcique du Mg ne semble pas suffisant pour lui procurer un effet analgésique, en effet, il est possible que les inhibiteurs calciques de type L, dont fait partie le Mg, soient moins impliqués que ceux de type N dans les voies de la nociception. Trois types de canaux calciques ont été identifiés : N, L et T. Malgré que les récepteurs N et L aient été impliqués tout le deux dans la libération des neurotransmetteurs des neurones sensitifs, les types N semblent jouer un rôle plus important dans la transmission spinale de la nociception. En effet, les canaux de type L peuvent déclencher l'effet antinociceptif des morphiniques mais n'ont pas d'effet antinociceptif perçu au niveau de la moelle épinière [18]. Les inhibiteurs calciques type L et probablement le Mg semblent impliqués plutôt dans la douleur chronique que la douleur aiguë.

Finalement, notre étude porte sur la chirurgie digestive lourde alors que les résultats positifs rapportés concernent surtout la chirurgie pelvienne à type d'hystérectomie ou périphérique qui sont moins douloureuses et n'entraînent pas de douleurs viscérales aussi importantes que celles de la chirurgie abdominale. La consommation moyenne de morphine et les phénomènes de tolérance sont par conséquent moindres. Trois études portant sur la chirurgie digestive lourde, avec une méthodologie identique à la notre, n'ont pas démontré d'effet analgésique au Mg [14] [19] [20].

Par ailleurs, certaines études ont constaté une hypomagnésémie postopératoire dans la chirurgie digestive [21] [22] et lui ont attribué un effet nociceptif responsable d'une consommation accrue de morphine dans le groupe contrôle. Cette hypomagnésémie n'a pas été retrouvée dans notre travail, de même, nous n'avons objectivé aucune corrélation entre les doses de morphine consommées et les taux de Mg sérique ni dans le groupe Mg ($r = -0,02$ et $p = 0,89$) ni dans le groupe contrôle ($r = 0,18$ et $p = 0,28$). Ces résultats semblent se confirmer par une étude récente [23], portant sur 67 patients proposés pour cure de cancers gastriques et coliques, qui ont été repartis en trois groupes ayant respectivement une magnésémie abaissée, normale ou élevée; selon qu'ils ont développé ou non une hypomagnésémie postopératoire, le troisième groupe a été supplémenté par une perfusion continue de Mg. La consommation analgésique postopératoire a été la même dans les trois groupes.

Les scores de douleur évalués par l'EVA ont atteint des valeurs maximales en postopératoire immédiat, concomitantes d'une réponse neuroendocrine maximale en ce moment et ont été similaires dans les deux groupes, témoignant de l'absence d'effet du Mg sur les stimulations nociceptives peropératoires.

La baisse ultérieure des valeurs de l'EVA sous titration initiale de morphine puis sous PCA a été équivalente dans les deux groupes, ce qui atteste d'un contrôle de la douleur aussi adéquat dans les deux groupes et concorde avec l'absence d'effet du Mg sur la consommation morphinique et sur l'évolution des marqueurs de stress.

La tendance du groupe Mg à avoir une PAM et une FC inférieures au groupe contrôle, à consommation morphinique égale, plaide en faveur des propriétés vasodilatatrices du Mg. Ce résultat est retrouvé par d'autres études [24][25]. Une série plus large de patients est cependant nécessaire pour parler d'effet hypotenseur du Mg, en effet, il faudrait au moins 60 patients par groupe pour avoir un risque de type 2 de 5% [26]. Nous ne pouvons donc conclure à un tel effet vu l'effectif de nos patients, ces tendances hémodynamiques restent à confirmer. Les patients du groupe Mg ont présenté un retard significatif de récupération de la force motrice. Nous avons attribué au Mg cet effet de potentialisation de l'action du curare vu que l'halogéné a été utilisé à la même dose dans les deux groupes. Cet effet retrouvé par d'autres études [27][28], s'explique par une réduction de la libération d'acétylcholine à partir du motoneurone, une diminution de l'excitabilité membranaire de la fibre musculaire et de la sensibilité de la plaque motrice à l'acétylcholine[29]. Dans ce contexte chirurgical, la surveillance postopératoire stricte et prolongée fait que ces propriétés du Mg restent sans conséquences. Cependant, l'usage du Mg peut présenter une limite à la chirurgie ambulatoire.

L'incidence des effets indésirables des opioïdes à type de nausées et vomissements, dépression respiratoire, prurit et d'iléus postopératoire a été comparable dans les deux groupes, conséquence logique d'une consommation morphinique égale dans les deux groupes. En fait, même parmi les études rapportant un effet d'épargne morphinique, aucune n'a démontré une épargne des effets indésirables. Quant à l'effet sédatif, le Mg est généralement considéré comme un agent dépresseur du système nerveux central [29][30], nous avons donc procédé à une surveillance rapprochée de l'état de sédation, sans pour autant objectiver de différence significative entre les deux groupes, les scores de sédation étant légèrement supérieurs dans le groupe Mg. Cependant, nous ne pouvons pas éliminer un effet sédatif du Mg vu que la puissance de notre étude, calculée selon un critère principal qui est la consommation morphinique postopératoire, n'est pas suffisante pour conclure quant à l'effet sédatif qui nécessite un nombre bien plus important des patients. L'effet sédatif du Mg a été constaté par une étude portant sur 66 patients opérés pour chirurgie abdominale [13], les auteurs ont constaté des scores de sédation significativement plus élevés dans le groupe Mg durant les deux premières heures postopératoires. Par ailleurs, la meilleure qualité de sommeil constatée dans le groupe Mg, discordante avec une consommation opioïde égale et une absence d'effet du Mg sur les scores de douleur, pourrait être expliquée par un effet sédatif propre.

Nous avons constaté dans le groupe Mg une plus grande fréquence de céphalées et de sensation de chaleur, différence qui reste non significative; alors qu'aucun cas de surdosage n'a

été noté, probablement du fait de l'innocuité des posologies utilisées, en effet, ces doses représentent à peu près 75% de celles utilisées dans la préclampsie pour le bolus initial et 30% pour la dose d'entretien.

Nous n'avons pas trouvé d'effet du Mg sur le délai de reprise de l'alimentation orale ni de déambulation ; résultat expliqué par l'absence d'effet sur la durée de l'iléus postopératoire; En effet, la durée de l'iléus conditionne la reprise de l'alimentation orale et interfère directement avec la mobilisation, l'ambulation et la durée de séjour des patients.

Nous avons démontré que La perfusion périopératoire de Mg n'affecte pas cette réaction. Ces résultats viennent étayer l'absence d'effet sur la douleur périopératoire. L'ampleur globale de cette réaction a été légèrement moindre dans le groupe Mg sans être significative. Cette différence pourrait être expliquée par l'effet inhibiteur calcique du Mg, en effet, le calcium joue un rôle fondamental dans les systèmes de

messagers intracellulaires et dans la libération de la majorité des hormones dans l'organisme. Cependant, cet effet obtenu avec une magnésémie élevée à deux fois la normale, n'est pas suffisant pour entraîner une baisse significative des hormones de stress ni pour avoir des conséquences cliniques sur la consommation morphinique et les scores de douleur postopératoire.

CONCLUSION

Nos résultats montrent que l'association du magnésium à la morphine en PCA n'a pas permis une épargne morphinique et n'a pas affecté le contrôle de la réaction de stress dans la chirurgie digestive lourde. Les données actuelles de la littérature sont contradictoires avec autant de résultats négatifs que positifs. Aucun argument formel ne permet donc à l'heure actuelle de préconiser l'utilisation routinière du magnésium dans l'analgésie postopératoire.

Références

1. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on NMDA receptor activation: implications for the reatment of postinjury pain and hypersensitivity states. *Pain* 1991;44:293-9.
2. Wong EHF, Kemp JA. Sites for antagonism on the NMDA receptor channel complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1991;31:401-25.
3. Liu HT, Hollmann MW, Liu WH et al. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium: Part I. *Anesth Analg* 2001; 92: 1173-1181.
4. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology (Review). *Br J Anaesth* 1999;83 (2):302-20.
5. Iseri LT, French JH. Magnesium nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J* 1984;108:188-93.
6. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: Review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259-85.
7. M'barek MA, Ben Fadhel K. Etude comparative de la réaction endocrinométabolique de stress chez le sujet âgé et le jeune en périopératoire. Thèse ; Faculté de médecine de Tunis 2003.
8. Ko SH, Lim HR, Kim DC et al. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology* 2001; 95: 640-646.
9. Thurnau GR, Kemp DB, Jarvis A. Cerebrospinal fluid levels of magnesium in patients preeclampsia after treatment with magnesium sulfate: A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1435-8.
10. Kroin JS, McCarthy RJ, Von Roenn N, Schwab B. Magnesium sulfate potentiates morphine antinociception at the spinal level. *Anesth Analg* 2000;90:913-17.
11. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS et al. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2002; 95: 661-6.
12. Felsby S, Nielsen J, Arendt NL, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1996;64:283-91.
13. Ünlugenc H, Gunduz M, Özalevli M, Akman H. A comparative study on the analgesic effect of tramadol, tramadol plus magnesium, and tramadol plus ketamine for postoperative pain management after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1025-1030.
14. Ünlugenc H, Özalevli M, Gunduz M. Postoperative pain management with intravenous patient-controlled morphine: comparison of the effect of adding magnesium or ketamine. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 416-421
15. Wilder-Smith OH, Arendt Nielsen L, Gaumann D et al. Sensory changes and pain after abdominal hysterectomy: a comparison of anesthetic supplementation with fentanyl versus magnesium or ketamine. *Anesth Analg* 1998;86:95-101.
16. Saris NEL, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja A. Magnesium, an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta* 2000; 294: 1-26.
17. Colin J, McCartney L, Sinha A, Joel K. A Qualitative Systematic Review of the Role of N-Methyl-Daspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98:1385-400.
18. Omote K, Sonoda H, Kawamata M et al. Potentiation of antinociceptive effects of morphine by calcium-channel blockers at the level of the spinal cord. *Anesthesiology* 1993;79:746-52.
19. Machowska B, Duda K. Does intravenous administration of magnesium have an effect on postoperative analgesia ? *Folia Med Cracov.* 2001; 42: 255-62.
20. Zarauza R, Saez-Fernandez AN, Iribarren MJ, Carrascosa M, Fidalgo I, Monedero P. A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine, and magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2000;91(4):938-43.
21. Panorea D, Mavrommati, Zoe T, Gabopoulou H, Charalambos N. The perioperative infusion of low doses of magnesium sulfate reduces analgesic requirements in patients undergoing abdominal hernioplasty. *Acute Pain* 2004 ; 5 : 81- 87.
22. Sanchez-Capuchino A, Mc Conachie I. Perioperative effect of major gastrointestinal surgery on serum magnesium. *Anaesthesia* 1994;49:912-14.
23. Machowska B, Duda K. Does intravenous administration of magnesium have an effect on postoperative analgesia ? *Folia Med Cracov.* 2001; 42: 255-62.
24. Levaux Ch, Bonhomme V, Dewandre P, Brichant JF, Hans P. Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 2003;58:131-5.
25. Schulz-Stubner S, Wetmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur. J Anaesthesiol* 2001; 18: 723-9.
26. Lerman J. Study design in clinical research: sample size estimation and power analysis. *Can J Anaesth* 1996;43:184-91
27. Fushs-Buder T, Tassonyi E. Magnesiumsulfate enhances residual neuromuscular block induced by vecuronium. *Br J Anaesth.* 1996;76:565-6.
28. Kussman B, Shorten G, Uppington J et al. Administration of magnesium sulphate before rocuronium: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1997; 79: 122-4.
29. Laurent D, Jean-Claude G. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth* 2003; 50: 732-746
30. MacLean RM. Magnesium and its therapeutic uses: a review. *Am J Med* 1993;96:63-74.