

Absence d'effet bénéfique du magnésium dans les douze heures suivant un accident vasculaire cérébral

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent la troisième cause de mortalité et la première cause de dépendance dans les pays développés. A la phase aiguë de l'infarctus cérébral, peu de traitements se sont montrés efficaces pour réduire la mortalité et la perte d'autonomie, mis à part l'activateur du plasminogène (rtPA), s'il est administré par voie intraveineuse dans les 3 heures suivant l'infarctus. Du fait du risque hémorragique, des conditions contraignantes limitent en pratique l'utilisation de la fibrinolyse et peu de patients peuvent en bénéficier.

Dans plusieurs modèles animaux d'ischémie cérébrale focale, l'administration de magnésium dans les heures suivant l'occlusion artérielle a permis de réduire la taille de l'infarctus cérébral. Dans de petites études préliminaires chez l'homme, il a été observé une réduction de la mortalité et de la dépendance à 3 et 6 mois. Cependant, le mécanisme par lequel le magnésium serait neuroprotecteur n'est pas élucidé.

Le but de cette étude était d'évaluer l'effet du magnésium administré par voie intraveineuse dans les 12 heures suivant l'accident vasculaire cérébral. Il s'agit d'un essai clinique international, multicentrique, en double aveugle, magnésium (16 mmol intraveineux en 15 min + 65 mmol intraveineux sur 24 heures) versus placebo. L'entrée dans l'étude reposait sur le diagnostic clinique d'accident vasculaire cérébral datant de moins de 12 heures (à l'inclusion, une imagerie cérébrale n'était pas exigée mais devait être faite dans les 7 jours). Les patients étaient âgés de plus de 18 ans, conscients, autonomes avant l'accident (score sur l'échelle de Rankin < 2) sans insuffisance rénale (créatinine sérique $\leq 200\mu\text{mol/L}$). Le critère principal de jugement était un critère composite associant mortalité et dépendance (définie par un score de Barthel < 60) à 90 jours. Les critères secondaires étaient la mortalité et la dépendance considérées séparément. La dépendance était définie soit par le score de Barthel (<60 ou < 95) soit par le score modifié de Rankin (>1). L'analyse a été faite en intention de traiter.

Au total 2589 patients ont été inclus dans l'étude, mais les données ont finalement été analysables pour 2386 patients, d'âge moyen 70 ans. Les deux groupes, magnésium et

placebo étaient comparables pour l'ensemble des données démographiques et cliniques pouvant influencer les résultats. Pour le critère principal d'efficacité, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes (odds ratio 0,95 ; 95% CI 0,80–1,13, $p=0,59$). La mortalité a été légèrement plus élevée dans le groupe magnésium (hazard ratio 1,18 ; 95% CI 0,97–1,42, $p=0,098$). Aucune autre différence significative n'a été observée pour les critères secondaires. L'analyse par sous groupes pour le critère principal a montré un bénéfice significatif du magnésium dans le groupe infarctus sous-cortical ($p=0,0011$) et chez les patients ayant une pression artérielle moyenne inférieure à la moyenne (108,3 mmHg).

Les auteurs concluent sur l'absence de bénéfice du magnésium administré dans les 12 heures suivant un accident vasculaire cérébral, tant en ce qui concerne le risque de décès que le risque de perte d'autonomie, mis à part pour les infarctus lacunaires pour lesquels un avantage a été observé dans le groupe magnésium. Mais concernant ce sous-groupe, les auteurs restent très prudents dans l'interprétation du résultat obtenu.

Pour expliquer les résultats globalement négatifs, les auteurs font plusieurs hypothèses. Premièrement le délai entre la survenue de l'infarctus et l'administration du magnésium, 7 heures en moyenne, avec seulement 3% des patients traités avant la 3^{ème} heure. Cependant, il n'y avait pas non plus de bénéfice du magnésium dans le groupe traité dans les 6 premières heures. Deuxièmement, la taille de l'échantillon pouvait être insuffisante pour mettre en évidence un effet favorable modeste du magnésium. Troisièmement, le magnésium pouvait avoir eu un effet délétère inattendu chez certains patients, masquant ainsi un effet positif chez d'autres. La constatation d'un bénéfice chez les patients ayant la pression artérielle la plus élevée suggère un rôle de la tension artérielle. Mais le magnésium pourrait aussi simplement ne pas avoir d'effet neuroprotecteur chez l'homme, hypothèse qui remettrait en cause la pertinence de certains modèles animaux d'ischémie cérébrale.

F. Puisieux
CHU Lille

	Placebo n/N	Magnesium n/N	Odds ratio (95%CI)
Critère principal (décès ou dépendance)			0,95 (0,80-1,13)
Score de Barthel < 95	787/1198	775/1188	0,99 (0,83-1,19)
Score de Barthel < 60	445/1198	449/1188	1,03 (0,86-1,24)
Score de Rankin modifié > 1	858/1198	826/1188	0,91 (0,75-1,09)
Décès (à 90 jours)	196/1198	227/1188	1,22 (0,96-1,53)



Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators, **Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial.** Lancet 2004; **363** :439–45