

Mise au point sur les anomalies du métabolisme du magnésium

N. NABLI*
A. BOUSLAMA*

Résumé : Le Magnésium joue un rôle important dans plusieurs fonctions physiologiques et le désordre du métabolisme du magnésium est fréquemment détecté chez la population hospitalisée. Le magnésium, étant principalement intracellulaire, il reste difficile à déterminer. Parmi toutes les méthodes utilisées pour déterminer ses différentes formes, les tests colorimétriques pour le dosage du magnésium plasmatique restent les plus utilisés. L'hypomagnésémie, qui est beaucoup plus fréquente que l'hypermagnésémie, est couramment dûe à une augmentation de la perte gastro-intestinale ou rénale du magnésium. L'hypomagnésémie va entraîner une hypocalcémie et des manifestations neuro-musculaires telles que les crises de tétanie et les faiblesses musculaires ainsi que des manifestations cardio-vasculaires telles que les arythmies. L'hypomagnésémie, une fois détectée, doit être obligatoirement traitée afin de prévenir le développement des complications.

*Laboratoire de Biochimie,
Hôpital Sahloul , Sousse.

Mots-clés : *Magnésium, hypomagnésémie, hypermagnésémie, hypocalcémie, hypokaliémie.*

Le magnésium (Mg) de masse atomique 24,3 représente le 4ème cation le plus important dans l'organisme et le 2ème cation intracellulaire le plus abondant après le potassium. Le magnésium joue un rôle physiologique essentiel qui se caractérise par son pouvoir chélateur avec d'importants ligands anioniques intracellulaires et spécialement l'ATP, ainsi que son habilité à entrer en compétition avec le calcium pour certains sites de fixation pour les protéines et pour les membranes (1) (Tableau I).

Plus de 300 réactions enzymatiques sont dépendantes du magnésium. Le Km pour le magnésium de ces enzymes est proche de la concentration intracellulaire de magnésium libre.

Le Mg agit sur la contraction myocardique et sur l'activité électrique des cellules myocardiques ainsi que sur le système de conduction spécialisé du cœur et ceci grâce à son habilité à influencer les mouvements transmembranaires des ions tels que le sodium, le potassium et le calcium. Il paraît aussi évident que le Mg peut affecter le tonus des muscles lisses vasculaires. Des changements dans la concentration intracellulaire du Mg peuvent induire des changements dans la prolifération ou la maturation cellulaire.

Le Mg est donc essentiel pour la synthèse des acides nucléiques et des protéines, pour les métabolismes intermédiaires, pour les réactions produisant ou consommant de l'énergie et pour des actions spécifiques dans différents organes tels que les systèmes neuromusculaire et cardio-vasculaire.

Tableau I. Rôle physiologique du magnésium

| |
|--|
| Cofacteur enzymatique |
| - Cofacteur des enzymes de la glycolyse, de la phosphorylation oxydative et du transfert transmembranaire de nombreux cations. |
| Fonction membranaire |
| - Adhésion cellulaire |
| - Flux transmembranaire d'électrolytes |
| Antagoniste du calcium |
| - Contraction/relaxation musculaire |
| - Libération de neurotransmetteurs |
| - Conduction du potentiel d'action dans le tissu nodal |
| Fonction structurale |
| - Protéines |
| - Polyribosomes |
| - Acides nucléiques |
| - Complexes enzymatiques multiples |
| - Mitochondries |
| Facteur de résistance au stress oxydant |
| (ses propriétés réductrices lui permettent de piéger les radicaux libres) |

Le métabolisme du Magnésium

L'organisme d'un adulte humain normal contient approximativement 1000 mmoles de Mg (22 à 26 g). La distribution à l'intérieur de l'organisme est donnée dans le tableau II. Seuls 30 % du magnésium de l'os et 20 à 30 % du Mg musculaire sont immédiatement échangeables. Dans les tissus mous, le Mg est principalement

lié à des ligands tels que l'ATP, l'ARN, les nucléoprotéines et les lipoprotéines.

Chez l'adulte normal, les concentrations du Mg sérique varient entre 0,7 et 1,1 mmol/l. Au pH physiologique et à la température du corps, approximativement 30 % du Mg total sérique est lié aux protéines (22% liés à l'albumine et 8% aux globulines) et 70% sont donc ultrafiltrables. La plupart de ce Mg ultrafiltrable existe sous

Tableau II. Distribution du magnésium chez l'adulte

| Tissus | Masse du tissu (Kg) | Concentration de Mg (mmol/kg de tissu) | Quantité totale de Mg (mmol) | % par rapport au Mg total corporel |
|---------------|---------------------|--|------------------------------|------------------------------------|
| Sérum | 3,0 | 0,85 | 2,6 | 0,3 |
| Globule rouge | 2,0 | 2,5 | 5,0 | 0,5 |
| Tissus mous | 22,7 | 8,5 | 193,0 | 19,3 |
| Muscle | 30,0 | 9,5 | 270,0 | 27,0 |
| Os | 12,3 | 43,2 | 530,1 | 52,9 |
| Total | 70,0 | - | 1000,7 (≈1 mole) | 100 |

forme ionisée, biologiquement la plus active (65% du Mg total). Le reste est complexé à divers anions tels que les phosphates et les citrates (2). Les variations de l'équilibre acido-basique n'entraînent pas d'effets significatifs sur la distribution du Mg sérique entre les différentes fractions.

Le Mg ionisé libre intracellulaire ne constitue que 0.5 à 5 % du Mg cellulaire total. Le reste est représenté par le Mg lié à l'ATP, qui représente 80% du Mg intracellulaire et qui est stocké dans les mitochondries ou dans le réticulum endoplasmique. Le Mg libre intracellulaire mesuré par méthode fluorimétrique présente une concentration de 0.5 mmol/l (3). Ce taux varie par contre entre différentes cellules et à l'intérieur des cellules. La concentration du Mg intracellulaire est maintenue constante dans des limites très étroites même si la concentration extracellulaire du Mg varie. Cependant, peu de connaissances existent sur le mécanisme de régulation du Mg intracellulaire.

La balance du magnésium

Le besoin journalier recommandé pour le Mg est, pour un adulte, de 4.5 mg/Kg/Jour. Ce besoin augmente

durant la grossesse, l'allaitement et en cas de consommation d'une alimentation riche en calcium, phosphate et lipides ainsi que chez ceux qui sont sous un environnement stressant. Les aliments riches en Mg sont les céréales (et particulièrement les germes de blé), les fruits secs (amandes et noisettes), les légumes secs (haricot, fèves, ...), le chocolat noir et les végétaux verts riches en chlorophylle.

Les produits laitiers et les boissons sont pauvres en Mg (4). "L'eau dure", qui peut contenir jusqu'à 30 mg/l de Mg, représente une source importante de cet élément. Le traitement des aliments, et notamment l'ébullition, va entraîner une perte du Mg.

Malgré la concentration plasmatique du Mg qui varie dans des limites très étroites, le mécanisme physiologique exact qui régule cette concentration plasmatique n'est pas complètement connu.

La figure 1 montre le métabolisme du Mg chez un adulte normal. Pour une alimentation équilibrée, 30 à 50 % du Mg alimentaire sont absorbés mais ce taux peut varier de 11 à 65 % selon l'apport des aliments (5).

On a toujours pensé que le Mg est principalement et uni-

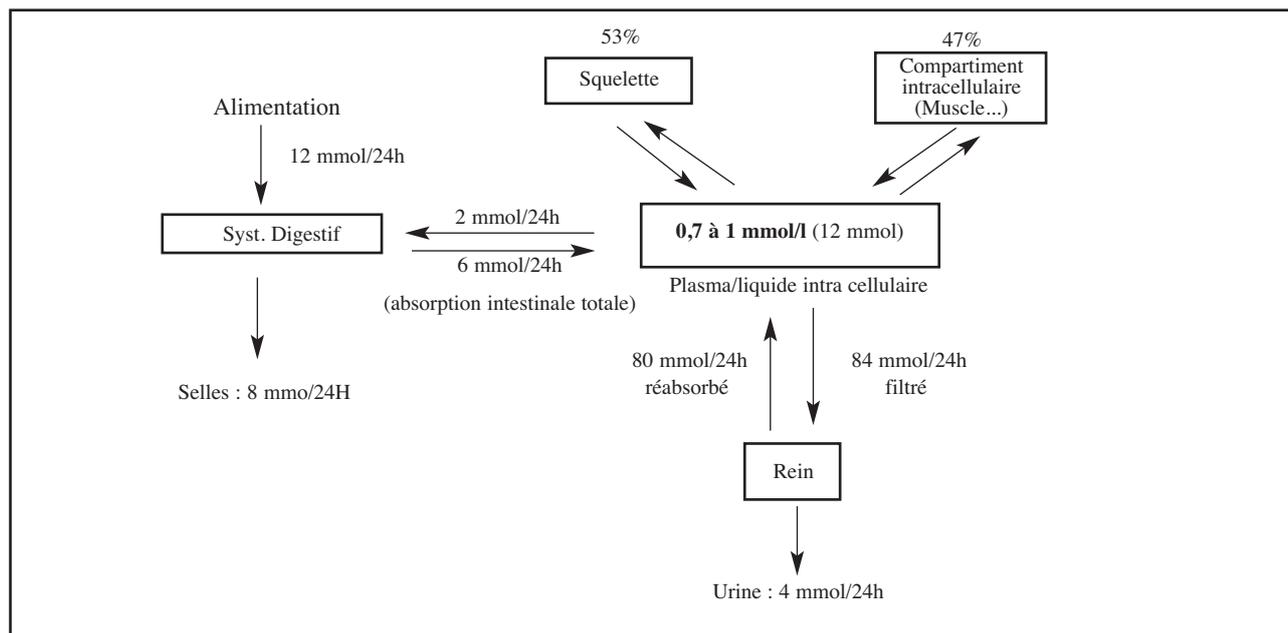


Figure 1. Métabolisme du magnésium chez l'adulte

formément absorbé dans le petit intestin (iléon et jéjunum) mais des études récentes suggèrent que le gros intestin peut être un site important de l'absorption du Mg (6). Lors des apports alimentaires normaux, l'absorption du Mg se fait principalement par diffusion passive. Cette absorption devient active quand les apports sont faibles (diffusion facilitée dépendant d'un apport énergétique). Ce dernier processus est saturable, ce qui peut jouer un rôle pour s'opposer aux variations de l'apport magnésique. Les constituants alimentaires comme les phytates, les fibres, les oxalates et les phosphates peuvent diminuer l'absorption du Mg. Le rôle exact des facteurs hormonaux, tels que la Parathormone (PTH) et la vitamine D (1.25 dihydroxy vitamine D), sur l'absorption du Mg n'est pas complètement connu (7).

Le rein joue un rôle majeur dans la régulation de l'équilibre du magnésium. Dans les circonstances normales, quand 80% du Mg total plasmatique est ultrafiltrable, 84 mmol de Mg sont filtrées et 3 à 5 mmol apparaissent dans l'urine de 24H. Dans ce cas 95 % sont réabsorbés, au niveau du tube proximal (25-30 %), au niveau de l'anse ascendante de Henlé (60 à 65 %) et au niveau du segment distal (5%) (8). Aucune sécrétion de

Mg au niveau des tubules rénaux n'a été démontrée.

Parmi les multiples facteurs qui affectent l'excrétion rénale du Mg, la concentration plasmatique de celui-ci paraît être le déterminant majeur de cette excrétion urinaire (8). L'hypermagnésémie est associée à une augmentation de l'excrétion du Mg qui approche les 100% de la quantité filtrée.

Aucune hormone n'est spécifiquement reliée à l'équilibre du Mg. Plusieurs hormones, telles que la PTH, l'hormone antidiurétique (ADH), la calcitonine, le glucagon et l'insuline, paraissent affecter la réabsorption du Mg et parmi ces hormones, la PTH jouerait le rôle le plus significatif. Bien que la PTH augmente la réabsorption du Mg, l'excrétion de celui-ci est augmentée dans les hyperthyroïdies et ceci à cause de l'effet concomitant de l'hypercalcémie qui s'oppose à l'action de la PTH. Dans tous les cas, l'adaptation rénale au métabolisme du Mg reste imparfaite et la persistance d'une élimination urinaire de Mg est la règle chez les sujets fortement déplétés en Mg (Mg plasmatique < 50% des valeurs usuelles) (26).

Le dosage du magnésium

Le Mg étant principalement un ion intracellulaire, son dosage présenterait ainsi plusieurs difficultés.

Actuellement il n'existe pas de test simple, rapide et exact qui permettrait d'indiquer la concentration du Mg total dans l'organisme (9) (tableau III).

Le moyen le plus fréquemment utilisé est le dosage des concentrations du Mg sérique et il existe pour ceci plusieurs techniques disponibles. Parmi celles-ci, les

Tableau III. Tests utilisés pour l'évaluation de la concentration du magnésium

| | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ● Concentration sérique du Mg - Magnésium total - Mg ultra-filtrable - Mg ionisé ● Mg intracellulaire - Globules rouges - Lymphocytes - Muscle squelettique ● Tests Physiologiques - Etudes de la balance métabolique - Excrétion du Mg urinaire par 24 H - Tests dynamiques de surcharge en Mg | <ul style="list-style-type: none"> ● Concentration du Mg libre intracellulaire - Fluorimétrie - Spectroscopie de résonance-magnétique nucléaire ● Autres - Balance du Mg - Mg des cheveux et des dents - Méthodes fonctionnelles - Etudes isotopiques |
|---|---|

méthodes colorimétriques à la calmagite ou au bleu de methyl thymol sont les plus largement utilisées(10). Le dosage n'est réellement satisfaisant qu'en spectrophotométrie d'absorption atomique en flamme, à la longueur d'onde de 285,2 nm (méthode de référence). Les concentrations de Mg sont de préférence mesurées dans le sérum plutôt que dans le plasma, puisque certains anticoagulants chélateurs peuvent interférer avec la méthode de dosage (le citrate, par exemple, peut fixer le Mg et peut interférer avec les méthodes fluorimétriques et colorimétriques). Le plasma hépariné peut toutefois être utilisé et possède en plus l'avantage d'éviter l'hémolyse. Il est en effet important d'éviter l'hémolyse puisque la concentration de Mg dans les globules rouges est approximativement trois fois plus grande que celle du sérum. La magnésémie va donc augmenter de 0.05 mmol/l pour chaque g/l d'hémoglobine produit par hémolyse. La mesure de la concentration de Mg total sérique peut aussi être affectée par la bilirubine, par le sérum lipémique et par les phosphates élevés. Une cen-

trifugation rapide de l'échantillon à doser éviterait une fausse augmentation du Mg sérique.

Chez l'adulte, la concentration du Mg sérique n'est pas influencée par l'âge ou par le sexe sauf chez les plus jeunes où on peut trouver des valeurs un peu plus élevées. Les variations interindividuelles de la magnésémie varient de 5,9 à 7,5 % et les variations intra-individuelles de 3,4 à 4,7% (10).

La détermination de la concentration du Mg sérique n'est pas le meilleur moyen d'évaluer le statut du Mg et ceci pour plusieurs raisons (9). A peu près 30 % du Mg sérique est lié aux protéines ; une variation de la protidémie peut très bien affecter la concentration sérique du Mg total sans pour autant influencer la fraction ionisée active du Mg. D'autres facteurs peuvent influencer significativement la concentration sérique du Mg et notamment les catécholamines exogènes ou endogènes qui peuvent entraîner une baisse de 0,2 mmol/l de la magnésémie. On peut même avoir une valeur normale voire élevée de magnésémie dans un déficit intracellulaire de Mg en cas de rhabdomyolyse associée par exemple.

La fraction du Mg ionisé, avec celle du Mg complexé, peuvent être mesurées comme étant la fraction ultrafiltrable. Cette mesure est plus significative que le magnésium total puisqu'elle permet de refléter la concentration du Mg ionisé. Durant ces dernières années, des électrodes sélectives pour le Mg ionisé ont été développées pour la mesure automatisable des concentrations du Mg ionisé (10). Cependant, les résultats de plusieurs instruments utilisant ces électrodes restent encore insatisfaisants notamment à cause de la difficulté technologique à produire des membranes ionophores spécifiques du Mg et évitant l'interférence du calcium.

La détermination du magnésium intra-érythrocytaire est intéressante à effectuer. Elle permet de fournir une approche du contenu cellulaire de l'organisme en Mg et reste techniquement accessible. Cependant il faut savoir que la concentration érythrocytaire est 2,5 à 3 fois inférieure à celle d'autres cellules (lymphocytes, hépatocytes, muscles) et elle diminue avec le vieillissement du globule rouge. Ainsi tout renouvellement érythrocytaire rapide s'accompagne d'une augmentation du Mg érythrocytaire

sans rapport avec une surcharge magnésique (9,26).

Le Mg urinaire, dosé sur les urines de 24 heures recueillies sur acide, ne peut être interprété qu'en absence d'insuffisance rénale. Son étude isolée n'a pas d'intérêt car sa concentration est très variable et dépendante de plusieurs facteurs (absorption intestinale, fonction rénale, ...)

Les informations apportées par la magnésémie et la magnésurie peuvent être sensibilisées par des tests dynamiques. Le test de surcharge en Mg, utilisé pendant plusieurs années, apparaît être un moyen fiable pour estimer la concentration du Mg (9). Dans ce test, 0,1 mmol de Mg /Kg de masse corporelle diluée dans 50 ml de dextrose à 5 % est injectée en intraveineuse pendant 4 heures. La concentration du Mg urinaire excrété pendant les 24h suivant l'injection est déterminée et le pourcentage de Mg retenu est calculé. Un pourcentage de rétention supérieur à 25% indique une déficience en Mg. Une rétention de moins de 30% de la charge élimine un déficit en Mg. Ce test, assez sensible pour la détection d'une hypomagnésémie, dépend par contre d'une fonction rénale normale.

L'étude de l'activité enzymatique des enzymes utilisant le Mg comme cofacteur telles que la créatine-kinase ou la phosphatase alcaline, n'a pas montré de résultats satisfaisants quant à l'exploitation de ces enzymes pour l'étude du Mg (9).

Le déficit en magnésium et l'hypomagnésémie

Les termes d'hypomagnésémie et de déficit en Mg sont communément utilisés bien qu'on puisse avoir une déplétion du Mg corporel total avec une concentration sérique de Mg normale ainsi qu'une importante hypomagnésémie sans déficit du Mg total de l'organisme.

Etiologies et physiopathologie de l'hypomagnésémie et du déficit en magnésium

Les déficits en Mg peuvent être divisés en deux types :

- Ceux accompagnés d'une perte générale de la masse tissulaire, par exemple en cas de jeûne, où la concentration du Mg sérique est habituellement normale.
- Ceux dans lesquels il y a un déficit sélectif du Mg avec

une hypomagnésémie évidente.

La perte de la masse tissulaire dans le jeûne, les traumatismes ou les malnutritions est accompagnée d'une perte intracellulaire aussi bien de Mg que de potassium, de phosphate et de protéines de façon à ce que le rapport Mg/azote dans le muscle reste normal (7).

Le déficit sélectif en Mg s'accompagne habituellement d'une hypomagnésémie bien que la concentration du Mg libre intracellulaire reste dépendante du Mg lié intracellulaire et extracellulaire.

Malgré l'introduction des méthodes colorimétriques rapides pour la mesure en routine des concentrations du Mg sérique, l'hypomagnésémie reste la pathologie électrolytique la moins diagnostiquée en pratique médicale. Généralement la prévalence de l'hypomagnésémie chez les patients hospitalisés varie de 6,9 à 11% (11). L'hypomagnésémie est fréquemment rencontrée en réanimation (de 20 à 65 %) mais n'est cliniquement détectée que dans 10 % des cas (11).

Le déficit en Mg peut résulter d'un ou de plusieurs de ces mécanismes : apport diminué, absorption intestinale diminuée, perte gastro-intestinale élevée ou perte rénale élevée. Les différentes causes du déficit en Mg sont rapportées au Tableau IV.

L'hypomagnésémie peut survenir durant la réalimentation de patients à jeûn suite à la redistribution du Mg à partir du liquide extracellulaire vers l'intérieur des cellules ou de l'os. Une redistribution similaire du Mg à l'intérieur des cellules est responsable de l'hypomagnésémie rencontrée durant les corrections du métabolisme acido-basique et notamment les compensations rapides des acidoses respiratoires ainsi que dans certaines pathologies osseuses dues à une parathyroïdectomie ou à une métastase ostéoblastique.

L'hypomagnésémie a été rapportée chez 20% des patients présentant une pancréatite aiguë probablement due à un dépôt de Mg dans les sites nécrosés.

L'hypomagnésémie rencontrée durant le traitement d'une acidocétose diabétique est due à la rétention du Mg dans les cellules durant ce traitement avec l'insuline. Elle est probablement accentuée par un déficit pré-existant en Mg, par une décompensation de l'acidose ou par

Tableau IV. Les causes de l'hypomagnésémie

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Redistribution du Mg <ul style="list-style-type: none"> - Thérapie à l'insuline - Syndromes de fragilité osseuse - Acidose compensée - Excès de catécholamines - Transfusion sanguine massive • Causes gastro-intestinales <ul style="list-style-type: none"> - Apport réduit <ul style="list-style-type: none"> - Alimentation parentérale pauvre en Mg - Déficit alimentaire <ul style="list-style-type: none"> - Aliments riches en oxalates - Phosphate de cellulose - Absorption réduite <ul style="list-style-type: none"> - Syndromes de malabsorption - Diarrhée chronique - Résection intestinale - Hypomagnésémie infantile primaire • Pertes rénales <ul style="list-style-type: none"> - Réabsorption réduite de sodium <ul style="list-style-type: none"> - Infusion saline - Diurétiques - Drogues <ul style="list-style-type: none"> - Diurétiques - Drogues cytotoxiques <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatine - Carboplatine - Nitrate de Gallium - Déoxyspergualine | <ul style="list-style-type: none"> - Agents antimicrobiens <ul style="list-style-type: none"> - Aminoglycosides [gentamicine, tobramycine, amikacine, antituberculeux (viomycine et caproxymincine)] - Immunosuppresseurs (cyclosporine et FK506) - Agonistes bêta adrénergiques (théophylline, salbutamol, rinitérol) - Autres drogues (amphotéricine B, pentamidine) - Pathologies rénales <ul style="list-style-type: none"> - Néphropathie post-obstructive - Transplantation post-rénale - Dialyse - Insuffisance rénale aiguë - Désordres héréditaires <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Bartter - Syndrome de Gitelman • Causes endocriniennes <ul style="list-style-type: none"> - Hypercalcémie <ul style="list-style-type: none"> - Hyperparathyroïdie primaire - Hypercalcémie maligne - Hyperthyroïdie - Hyperaldostéronisme • Diabète sucrés • Alcoolisme • Divers |
|--|---|

l'administration de phosphates.

Les catécholamines diminuent la concentration du Mg par un mécanisme qui fait varier le Mg intracellulaire par la stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques. Les valeurs élevées de catécholamines peuvent être l'un des facteurs de l'hypomagnésémie observée après une chirurgie ou un arrêt cardiaque.

Une transfusion massive de sang total peut aussi entraîner une diminution du Mg ionisé qui sera chélaté par le citrate.

L'hypomagnésémie entièrement due à un déficit d'apport alimentaire est très rare, d'autant plus que le rein possède une remarquable capacité à conserver le Mg. Par contre un déficit en Mg avec une hypomagnésémie peut se rencontrer chez les patients sous alimentation totalement parentérale ou perfusés par une solution ne conte-

nant pas de Mg et spécialement chez ceux qui présentent déjà au départ un taux réduit de Mg (12).

Occasionnellement, le déficit en Mg peut se rencontrer au cours d'un traitement des calculs rénaux et ceci à cause de l'utilisation du phosphate de cellulose.

L'hypomagnésémie et le déficit en Mg sont fréquents chez les patients présentant des désordres gastro-intestinaux et spécialement chez ceux qui présentent une stéatorrhée, une diarrhée chronique sévère telle que dans la maladie de Crohn, des colites ulcéraives ou une maladie cœliaque (12). L'hypomagnésémie est aussi une complication fréquente chez les patients présentant un syndrome de l'intestin court ou chez ceux qui présentent une diarrhée chronique. Une hypomagnésémie a aussi été décrite lors de l'utilisation excessive des laxatifs.

Une maladie héréditaire due à une malabsorption isolée

du Mg et associée à une hypocalcémie et à une tétanie a été décrite aussi bien chez des enfants que chez des individus âgés. Ces enfants présentent habituellement, à 4-5 semaines de vie, des convulsions généralisées associées à une entéropathie avec perte de protéines, une hypoalbuminémie et une anasarque. La lésion semble être un déficit dans le système du transport actif du Mg au niveau de l'intestin grêle. Le traitement est une augmentation de l'apport oral du Mg (5 fois le besoin journalier normal) (12).

Un déficit en Mg peut être dû à une réabsorption accrue du chlorure de sodium puisque la réabsorption tubulaire proximale du Mg est proportionnelle au débit tubulaire et à la réabsorption du Sodium. Certains diurétiques (furosémide, bumétamide et acide éthacrynique) inhibent le transport rénal du Mg et peuvent ainsi entraîner (s'ils sont utilisés à long terme) une hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques agissent sur les mouvements tubulaires distaux du Mg et peuvent entraîner, s'ils sont administrés à long terme, une déplétion du Mg.

Plusieurs autres médicaments incluant des antibiotiques, et des agents de chimiothérapie peuvent causer aussi une perte de Mg (13).

La cisplatine, utilisée en chimiothérapie dans le traitement de certaines tumeurs, est responsable d'une hypomagnésémie aiguë ou chronique assez fréquente chez ces patients avec une incidence qui augmente avec la dose.

Une hypomagnésémie due à une perte rénale du Mg est observée avec les fortes doses des aminoglycosides incluant la gentamicine, la tobramicine, l'amikacine, la viomycine et la capréomycine (13).

Dans les pertes rénales chroniques de Mg, les patients présentent habituellement avec l'hypocalciurie et l'alcalose métabolique hypokaliémique, un tableau clinique similaire à celui du syndrome de Gitelman caractérisé par un déficit tubulaire distal.

L'hypomagnésémie est occasionnellement observée dans les insuffisances rénales chroniques suite probablement à une perte rénale de Mg. Cette perte peut se présenter durant la phase aiguë de l'insuffisance rénale post-obstructive ou après une transplantation de reins.

L'hypokaliémie et la déplétion du Mg ont aussi été

décrits dans plusieurs désordres métaboliques endocriniens (7). Malgré le fait que la PTH augmente la réabsorption du Mg, une hypomagnésémie est décrite dans l'hyperparathyroïdie primaire. Celle-ci serait due à l'effet opposé de l'hypercalcémie sur les tubules rénaux.

L'hypomagnésémie peut se développer dans la période post-opératoire après une parathyroïdectomie. Elle est expliquée par une entrée massive du Mg à l'intérieur des cellules. La concentration du Mg plasmatique tend à diminuer dans l'hyperthyroïdie et ceci par augmentation de l'excrétion du Mg.

L'hypomagnésémie observée dans les hyperaldostérismes primaires et secondaires est due à une expansion du volume et l'augmentation conséquente de l'apport du sodium, du calcium et du Mg au niveau des tubules distaux. Un mécanisme similaire en relation avec le volume peut aussi expliquer l'hypomagnésémie qui existe chez les patients présentant un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).

Une diminution des phosphates est souvent associée à l'hypomagnésémie par perte rénale de Mg.

Les diabètes sucrés (DID et DNID) constituent une des causes les plus communes du déficit en Mg avec une incidence de 25 à 39% de l'hypomagnésémie. Le mécanisme serait dû à une augmentation de l'excrétion mais aussi à un défaut tubulaire spécifique. La diminution de la concentration sérique du Mg est surtout corrélée à la glycémie à jeun, mais aussi, selon certaines équipes, à l'hémoglobine glyquée et à l'ancienneté du diabète. L'hypomagnésémie des diabètes sucrés peut avoir une signification pathogénique importante dans le développement des complications du diabète telles que la rétinopathie et l'hypertension et ceci par ses effets sur le transport de l'inositol. Un déficit en Mg peut aussi inhiber la phase aiguë de la libération de l'insuline et réduire sa sensibilité (7,11).

Chez plusieurs patients, le déficit en Mg peut être détecté par le test de charge en Mg, même si les concentrations sériques du Mg sont normales. Plusieurs mécanismes interagissent pour entraîner la diminution du Mg et notamment, l'apport nutritionnel pauvre, les pertes par vomissement et diarrhée, la malabsorption due à une

stéatorrhée observée dans les pancréatites aiguës et dans les atteintes hépatiques, la diminution des phosphates, le déficit en vitamine D, l'acidocétose alcoolique aiguë, l'hyperaldostéronisme secondaire à l'atteinte hépatique et l'insuffisance tubulaire et rénale (7,14,15).

Les manifestations cliniques de l'hypomagnésémie et du déficit en magnésium

Plusieurs patients présentant un déficit en Mg ou une hypomagnésémie restent asymptomatiques. Le déficit en Mg est habituellement secondaire à d'autres pathologies ou médicaments, qui peuvent ainsi compliquer ou masquer ce déficit. Les signes cliniques et les symptômes d'un déficit en Mg ne sont habituellement observés qu'au-dessous d'une concentration de Mg à 0,5 mmol/l. En outre, les manifestations cliniques dépendent plus du déficit corporel total du Mg plutôt que de sa concentration sérique. Un déficit à long terme en Mg peut avoir un rôle dans les pathologies chroniques telles que l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde, l'hypertension et les calculs rénaux. La liste des manifestations cliniques et biologiques observées dans les déficits sévères ou modérés du Mg est rapportée dans le tableau V.

Les manifestations biochimiques

• *L'hypokaliémie* : le Mg et le potassium sont étroitement liés et l'hypokaliémie est fréquemment trouvée en cas

d'hypomagnésémie (16). Le déficit intracellulaire de Mg entraîne une baisse de la concentration intracellulaire de potassium et une incapacité du rein à conserver celui-ci. La déplétion du potassium ne peut être corrigée qu'après la correction du déficit en Mg. Le mécanisme exact de cette interrelation n'est pas encore connu. Elle pourrait dépendre du Na,K-ATPase, du co-transport du Na,K-Cl, des canaux de potassium et des autres processus de transport du Mg. L'hypokaliémie observée au cours du déficit en Mg contribue à l'apparition des manifestations cardiaques de l'hypomagnésémie mais peut retarder la survenue d'une tétanie.

• *L'hypocalcémie* : C'est une manifestation fréquente dans les états d'hypomagnésémie. Plus du tiers des patients présentant une hypomagnésémie dans les unités de réanimation peuvent avoir une hypocalcémie (7). Une hypocalcémie symptomatique est habituellement observée en cas de déficit sévère ou modéré en Mg et il existe une corrélation positive entre le Mg sérique et les concentrations de calcium chez ces patients. Cette hypocalcémie ne peut pas être corrigée par un traitement au calcium ou à la vitamine D. Seul le traitement par du Mg peut restaurer la concentration sérique du calcium. Plusieurs facteurs contribuent à l'apparition de l'hypocalcémie en cas de déficit en Mg. Ce sont (7,17) :

- la diminution de la sécrétion de PTH

Tableau V. Les signes cliniques et biologiques de l'hypomagnésémie

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Troubles des électrolytes<ul style="list-style-type: none">- Hypokaliémie- Hypocalcémie• Système nerveux central et neuro-musculaire<ul style="list-style-type: none">- Spasmophilie- Convulsions- Crampes musculaires- Asthénie musculaire, tremblement- Vertige- Dépression, Psychose• Système cardio-vasculaire<ul style="list-style-type: none">- Tachycardie, fibrillation- Arythmie supraventriculaire et/ou ventriculaire | <ul style="list-style-type: none">- Torsade de pointes- Sensibilité à la Digoxine• Complications du déficit en Mg<ul style="list-style-type: none">- Altération du métabolisme du glucose- Pathologies athérosclérotiques- Hypertension- Infarctus du myocarde• Ostéoporose• Divers<ul style="list-style-type: none">- Migraine- Asthme- Syndrome de fatigue chronique- Diminution des performances sportives |
|--|--|

- la résistance à l'action de la PTH
- la diminution de la concentration du 1,25-dihydroxy vitamine D par diminution de sa production, ce qui entraîne une réduction de l'absorption intestinale du calcium.

- la résistance à l'action de la 1,25-dihydroxy vitamine D.

Dans les situations aiguës, les faibles concentrations de Mg augmentent la sécrétion de PTH, alors que dans les déficits en Mg, il y a une détérioration de la sécrétion de PTH. La résistance des organes périphériques est expliquée par la présence d'une diminution de la concentration d'ostéocalcine et l'impossibilité d'augmentation de la concentration sérique du Ca malgré une augmentation de la PTH observée chez les patients hypomagnésémiques traités par le Mg. L'administration exogène de PTH chez ces sujets hypocalcémiques-hypomagnésémiques entraîne un léger effet sur la calcémie. L'excrétion urinaire d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) et de phosphate en réponse à cette administration de PTH n'est plus présente en cas de déplétion sévère du Mg.

Les manifestations du système neuromusculaire et du système nerveux central

Les premières manifestations du déficit en Mg sont habituellement les désordres neuromusculaires et neuropsychiatriques (17,27). La manifestation clinique la plus fréquente est l'hyperexcitabilité neuromusculaire qui se manifeste cliniquement par des crises de tremblement et de tétanie. D'autres manifestations, regroupées habituellement sous le terme de "dystonie neurovégétative", peuvent aussi survenir et participent à une névrose anxieuse, des convulsions et des crampes musculaires (spasmophilie), une altération de l'état général, des manifestations psychiatriques réversibles du type hyperémotivité et dépression, une anorexie et des colopathies spasmodiques avec vomissements, diarrhée et constipation.

Occasionnellement une hémiparalysie, une aphasie et une baisse de la force musculaire respiratoire ont été signalés.

Plusieurs mécanismes contribuent à l'apparition de ces signes. Le seuil de stimulation des axones est diminué et la vitesse du flux nerveux est diminuée quand la concentration du Mg sérique est abaissée. En inhibant d'une

façon compétitive l'entrée du calcium au niveau des terminaisons synaptiques nerveuses, le Mg influence la libération des neurotransmetteurs dans les jonctions neuromusculaires et entraîne ainsi une réponse exagérée de l'activité neuromusculaire (17).

Les manifestations cardiovasculaires

Les manifestations cardio-vasculaires du déficit aiguë en Mg comportent des effets sur l'activité électrique, la contractilité myocardique, l'augmentation de la toxicité de la Digoxine et sur le tonus vasculaire (7). Plusieurs variations non spécifiques de l'ECG ont été décrites. La déplétion du Mg augmente aussi la susceptibilité à l'effet arythmogénique de certaines drogues telles que l'isoprotérénol et les glycosides cardiaques. Les effets du déficit en Mg sur le cœur sont encore plus compliqués lors d'une déplétion intracellulaire du potassium et lors d'une hypokaliémie.

L'hypomagnésémie et le déficit en Mg peuvent contribuer à la toxicité de la Digoxine même en présence de concentration sérique thérapeutique. Un dosage systématique de la magnésémie chez les patients sous Digoxine est recommandé (7). La Digoxine agirait par son action inhibitrice sur la Na-K-ATPase qui est aussi dépendante du Mg. Une faible concentration de Mg entraînerait une diminution du potassium intracellulaire et inhibant ainsi l'effet de la Digoxine (27).

Des recherches ont même montré que la concentration en Mg dans l'eau de boisson et l'incidence des maladies ischémiques cardio-vasculaires sont inversement corrélées (18). On a suggéré que le déficit chronique en Mg puisse contribuer à la progression de l'athérosclérose par augmentation de la peroxydation des lipoprotéines, l'augmentation de l'agrégation plaquettaire et le développement de l'hypertension artérielle.

Il existe ainsi des liens évidents entre le métabolisme du Mg et les manifestations cardiaques. Un déficit en Mg peut aggraver un infarctus du myocarde ou accélérer la survenue d'une arythmie.

D'autres études ont montré qu'un traitement intraveineux en Mg des infarctus aiguës du myocarde réduit de 55 % la mortalité (19). Des études épidémiologiques ont montré une relation inverse entre l'apport du Mg et la pres-

sion sanguine (17,20).

Le magnésium et l'os

Plusieurs études de tolérance ont montré une augmentation évidente de la rétention du Mg chez les sujets ostéoporotiques (17,21). Ce mécanisme qui relie la concentration du Mg à l'ostéoporose est encore mal élucidé mais il est probablement multifactoriel. La pompe hydrogène/potassium-ATPase des cellules osseuses est dépendante du Mg. En plus, la synthèse du 1,25 dihydroxy-vitamine D nécessite une hydroxylase Mg dépendante (les concentrations du 1,25 dihydroxy-vitamine D sont abaissées lors du déficit en Mg).

Le traitement de l'hypomagnésémie

Les patients qui présentent les signes et les symptômes du déficit doivent être rapidement traités par du Mg. La voie parentérale est préférée à la voie orale qui se caractérise par une faible absorption du Mg et par l'apparition d'effets néfastes sur la paroi gastrointestinale, notamment à forte dose.

En réanimation, et chez les patients qui présentent une tachycardie ventriculaire ou des convulsions, 8 mmoles de Mg sous forme de sulfate de Mg doivent être donnés en plus d'une minute, suivies de 40 mmoles de Mg durant les 5 heures suivantes et si nécessaire, 40 autres mmoles durant les 10 heures qui suivent. Dans des situations moins urgentes, une dose de 0,5 mmol/kg/24H peut être administrée en injection intraveineuse continue ou une dose de 4 mmoles (2 ml de sulfate de Mg à 50%) en injection intramusculaire (qui reste douloureuse) toutes les 3 ou 4 heures pour le premier jour. Le traitement devrait durer de 3 à 7 jours et encore plus si le patient continue à présenter des pertes rénales ou intestinales de Mg.

Si le patient est incapable de se nourrir correctement, un apport parentéral journalier de 4 mmoles de Mg doit être assuré (11).

Les hypomagnésémies moyennement asymptomatiques peuvent être traitées par une alimentation riche en Mg et/ou par une supplémentation par voie orale de gluconate de Mg. Une dose initiale de 12 mmoles divisées en 3 à 4 doses/jour est recommandée pour éviter les diarrhées (12).

L'administration non simultanée du potassium et du cal-

cium avec le Mg peut être nécessaire puisqu'une perte associée de ces cations est souvent présente dans les déficits sévères en Mg. L'évaluation de la fonction rénale et la détermination des concentrations sériques de Mg, de potassium et des autres cations sont recommandées lors de ces traitements.

L'hypermagnésémie

L'hypermagnésémie est moins fréquente que l'hypomagnésémie et ceci est dû à la capacité du rein normal à éliminer l'excès de Mg. L'incidence de l'hypermagnésémie varie entre 5,7 et 9,3 % dans la population hospitalière (22).

Etiologie et physiopathologie de l'hypermagnésémie

Les causes de l'hypermagnésémie sont rapportées dans le tableau VI.

L'hypermagnésémie survient fréquemment en cas d'administration excessive de sels de Mg ou de médicaments contenant du Mg surtout chez les patients présentant une fonction rénale réduite. Une hypermagnésémie due à la redistribution du Mg cellulaire a été décrite dans les acidoses aiguës.

Les médicaments contenant du Mg sont souvent utilisés comme laxatifs et antiacides. En cas de troubles intestinaux, le risque d'hypermagnésémie est élevé et l'utilisation de tels médicaments peut être la cause d'hypermagnésémie. Des valeurs allant jusqu'à 9,5 mmol/l ont été rapportées chez certains patients (7,23). L'hypermagnésémie peut aussi être due au traitement oral ou intraveineux par les sels de Mg tel que les traitements de l'éclampsie et de certaines arythmies et myocardiopathies ischémiques (24).

L'insuffisance rénale est le désordre le plus fréquemment associé à l'hypermagnésémie. Dans l'insuffisance rénale aiguë, l'administration de Mg exogène durant la phase oligurique peut entraîner une hypermagnésémie sévère et spécialement en cas d'acidose associée. Dans l'insuffisance rénale chronique, l'hypermagnésémie sévère peut être installée en cas d'utilisation de médicaments contenant du Mg et chez les dialysés (la concentration sérique du Mg est proportionnelle à la concentra-

Tableau VI. Les Causes de l'hypermagnésémie

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Redistribution : Acidose aiguë • Apport excessif <ul style="list-style-type: none"> - Oral (Antiacides, Eau de boisson salée) - Rectal - Parentéral - Urétral • Insuffisance rénale <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale chronique | <ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale aiguë • Autres <ul style="list-style-type: none"> - Rhabdomyolyse - Traitement au lithium - Hypercalcémie-hypocalciurie familiale - Hypothyroïdie - Maladie d'Addison - Syndrome "du lait alcalin" |
|--|---|

tion du Mg dans le dialysat). Le traitement par le lithium est aussi la cause d'une hypermagnésémie dont le mécanisme reste entièrement inconnu.

Une élévation modérée de la magnésémie a été rapportée en cas d'hypercalcémie-hypercalciurie familiale, une pathologie autosomale dominante caractérisée par une faible excrétion urinaire de calcium et de Mg. D'autres pathologies, telles que l'hypothyroïdie, la maladie d'Addison et le syndrome de l'alcalose "laitière" peuvent entraîner une élévation modérée de la magnésémie (7).

Les signes cliniques de l'hypermagnésémie

Les signes et les symptômes de l'hypermagnésémie (Tableau VII) ne sont souvent pas évidents au dessous de 2 mmol/l (7). Les symptômes neuromusculaires sont les signes qui se manifestent le plus souvent lors de l'intoxication au Mg. Ces symptômes sont dus au blocage de la transmission neuromusculaire et à la dépression du système de conduction cardiaque et ganglionnaire (7,27). Cliniquement, l'un des premiers effets de l'intoxication au Mg est la disparition des réflexes des tendons profonds, souvent observée à des concentrations en Mg de 2 à 4,5 mmol/l. Une somnolence peut être observée au dessus de 2 mmol/l. D'autres manifestations incluant l'asthénie musculaire et la paralysie des muscles volontaires ou respiratoires sont observées au dessus de 5 mmol/l de magnésémie.

Les effets sur les jonctions neuromusculaires sont éliminés par le calcium et c'est ainsi que l'hypermagnésémie est exagérée en présence d'hypocalcémie.

L'effet inotropique négatif de l'hypermagnésémie peut

contribuer à l'apparition de l'hypotension. D'autres facteurs potentiels, tels que l'effet du Mg sur le système nerveux central, sur la paralysie des muscles squelettiques et sur la dépression des récepteurs baro-carotidiens, peuvent contribuer à l'apparition de l'hypotension (23).

Le Mg est aussi cardiotoxique en lui-même. Il entraîne, à des concentrations supérieures à 3 mmol/l, des perturbations de l'ECG (prolongement de l'intervalle PR et augmentation de la durée QRS et QT). A des concentrations plus élevées (7 mmol/l), une bradycardie modérée est observée et occasionnellement un blocage complet

Tableau VII. Manifestations cliniques de l'hypermagnésémie

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Neuromusculaires <ul style="list-style-type: none"> - Confusion - Léthargie - Dépression respiratoire - Absence des réflexes tendon - Paralysie vésicale - Paralysie / asthénie musculaire • Cardio-vasculaire <ul style="list-style-type: none"> - Hypotension - Bradycardie - Inhibition de la conduction interventriculaire - Blocage / arrêt cardiaque • Autres <ul style="list-style-type: none"> - Nausée, vomissement |
|---|

du cœur voire un arrêt cardiaque, peuvent survenir.

L'intoxication au Mg est souvent la cause d'une hypocalcémie. Ceci a été notamment rapporté chez les femmes enceintes qui présentaient une hypertension traitée par du Mg. Le mécanisme serait dû à une inhibition de la sécrétion de PTH par l'hypermagnésémie (7). L'hypermagnésémie peut aussi être la cause de paralysie de certains muscles lisses tel que l'intestin. Elle peut aussi perturber la coagulation sanguine et faire varier le temps de thrombine et le temps de coagulation (26).

D'autres manifestations non spécifiques de l'intoxication au Mg peuvent aussi exister telles que les nausées, les vomissements et le purpura cutané.

Le traitement de l'hypermagnésémie

La plupart des cas d'hypermagnésémie peuvent être prévenus. La survenue d'une hypermagnésémie doit être anticipée chez tout patient recevant un traitement à base de Mg et spécialement chez ceux présentant une altération de la fonction rénale. Le dosage de la magnésémie doit être effectué journalièrement. En cas d'hypermagnésémie, le traitement à base de Mg doit être arrêté et 1 gramme de gluconate de Ca par voie intraveineuse est administré au patient ce qui entraînera une nette amélioration clinique (7). L'administration de glucose et d'insuline peut aussi aider à faciliter l'entrée du Mg dans les cellules. Occasionnellement, une transfusion sanguine pourrait être nécessaire dans certaines hypermagnésémies sévères néonatales.

Conclusion

Le magnésium, métal s'oxydant facilement, joue un rôle important en biologie humaine aussi bien sur le plan dynamique (cofacteur d'enzymes) que sur le plan statique (structure de l'os,...).

Son dosage, simple et rapide par les méthodes colorimétriques, peut être proposé dans des affections aussi variables que l'infarctus du myocarde, les arythmies cardiaques réfractaires, les hypokaliémies, lors des traitements diurétiques, lors des nutrition parentérales exclusives et en cas d'hypocalcémie, d'hyponatrémie ou d'hypophosphatémie inexplicables.

Références

- 1- Altura BM : Basic biochemistry and physiology of magnesium : A brief review . Magnesium & Trace Elements 1991 ; 10 : 167-171.
- 2- Kroll MH, Elin RJ: Relationships between magnesium and protein concentrations in serum. Clin Chem 1985 ; 31 : 240-246.
- 3- Quamme GA, Rabkin SW : cytosolic free magnesium in cardiac myocytes : identification of a Mg²⁺ influx pathway. Biochem Biophys Res Comm. 1990 ; 167 : 1406-1412.
- 4- Elin RJ : Magnesium metabolism in health and disease. Disease-A-Month 1988 ; 34 : 161-218 .
- 5- Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, et al : Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. J Clin Invest 1991 ; 88 : 396-402.
- 6- Kayne LH, Lee DB : Intestinal magnesium absorption. Min Electr Metab 1993 ; 19 : 210-217.
- 7- Swaminathan R : Hypo-hypermagnesemia , in Davison AM, Grunfeld JP, Kerr DNS, Winearls CG(eds) : Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press, 1998 , pp 271-311.
- 8- Rouffignac C, Quamme G : Renal magnesium handling and its hormonal control. Physiol Rev 1994; 74 : 305-322.
- 9- Elin RJ : Magnesium : The fifth but forgotten electrolyte. Am J Clin Path 1994 ; 102 : 616-622.
- 10- Ryan MF, Barbour H : Magnesium measurement in routine clinical practice. Ann Clin Biochem 1998 ; 35 : 449-459.
- 11- Nadler JL, Rude RK : Disorders of magnesium metabolism . endocrinol Metab Clin N Ann 1995 ; 24 : 623-641.
- 12- Al Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA : Magnesium deficiency : Pathophysiologic and clinical overview. Am J Kid Dis 1994 ; 24 : 737-752.
- 13- Swaminathan R : Disorders of metabolism 2, in Davies DM (ed:) Texbook of Adverse Drug Reactions. Oxford, UK, Oxford University Press, 1998, pp 442-540.
- 14- Elisaf M, Merkouropoulos M, Tsianos EV, et al : Acid-base and electrolyte abnormalities in alcoholic patients. Min Elect Metab 1994 ; 20 : 274-281.
- 15- Pearce SHS: Straightening out the renal tubule : Advances in the molecular basis of the inherited tubulopathies. Quart J Med 1998 ; 91 : 5-12.
- 16- Ryan MP: Interrelationships of magnesium and potassium homeostasis. Min Elect Metab 1993 ; 19 : 290-295.
- 17- Rude RK : Magnesium deficiency : A cause of heterogeneous disease in humans. J Bone Min Res 1998 ; 13 : 749-758.

Mise au point sur les anomalies du métabolisme du magnésium

18- Altura BM Zhang, A, Altura BT : Magnesium hypertensive vascular diseases atherogenesis subcellular compartmentation of Ca^{2+} and Mg^{2+} and vascular contractility. *Min Elect Metab* 1993 ; 19 : 232-336.

19- Teo KK, Yusuf S, Collins R, et al : Aspects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction : Overview of randomised trials. *Br Med J* 1991 ; 303 : 1499-1503.

20- Kesteloot H, Joossens JV : Relationship of dietary sodium potassium calcium and magnesium with blood pressure. *Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health. Hypertension* 1988 ; 12 : 594-599.

21- Sojka JE Weaver CM : Magnesium supplementation and osteoporosis. *Nutr Rev* 1995; 53:71-74.

22- Huey CG , Chan KM, Wong ET , et al : Los Angeles County-University of Southern california Medical Center Clinical pathology case conference : Extreme hypermagnesemia in a neonate. *Clin Chem* 1995 ; 41 : 615-618.

23- Clark BA, Brown RS : unsuspected morbid hypermagnesemia in elderly patients. *Am J Nephrol* 1992 ; 12 : 336-343.

24- Van Hook JW: Endocrine crises.Hypermagnesemia . *Crit Care Clin* 1991 ; 7 : 215-223.

25- Saris NE, Mervalaa E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A. : Magnesium; an update on physiological, clinical and analytical aspects.. *Clin Chim Acta* 2000, 294, 1-26.

26- Ryan M.F. : The rôle of Magnesium in clinical biochemistry/ an overview. *Ann Clin Biochem* 1991, 28, 19-26.

