



Magnésium: métabolisme, hyper et hypomagnésémie

Mathilde Cailliez, DIU 2019, Marseille



PLAN



- Rôle, distribution, sources
- Métabolisme
- Pathologies avec perte de magnésium
 - Conséquences cliniques de l'hypomagnésémie
 - GI
 - Rénales
 - Acquises
 - Héritaires
- Hypermagnésémie



- 2^{ème} cation intracellulaire
- 25 grammes répartis (1000mmol-2000mEq)
 - Os 20%
 - Muscle: 20%
 - Les cellules 20%
 - VEC: 1%
- Balance contrôlée par:
 - Absorption digestive
 - Echanges avec os
 - Réabsorption, sécrétion rénale

Magnésémie reflet imparfait du pool total
0,75-1,4 mmol/l

Mg intra-érythrocytaire: reflet pool
intracellulaire cardiaque



Rôle



- Rôle de structure:
 - Membrane cellulaires
 - Cellule: ADN (synthèse-stabilisation-dégradation nucléotides)
 - Os (cristaux carboxyapathite)
- Rôle central dans les fonctions cellulaires:
 - >300 réactions enzymatiques (ATPase, AMPc, Na/K-ATPase...)-
 - Régule les transferts ioniques au travers des membranes:
 - stabilité neurotransmission et musculaire
 - Liaison hormones-R, régule activité R-NMDA

Distribution dans l'organisme

- 25g-1000mmol
 - 60% os
 - 30-40% Muscle, GR, cellules
 - 1% 10mmol VEC
- <1/3 sous forme libre os et muscle
- Lié protéines, nucléoprotéines, ARN ADP dans les cellules
- Plasma: 20% lié aux protéines
- Magnésémie: 0,7-1mmol/l
 - Reflet Mg libre ultrafiltrable
 - Reflet très imparfait du contenu dans l'organisme

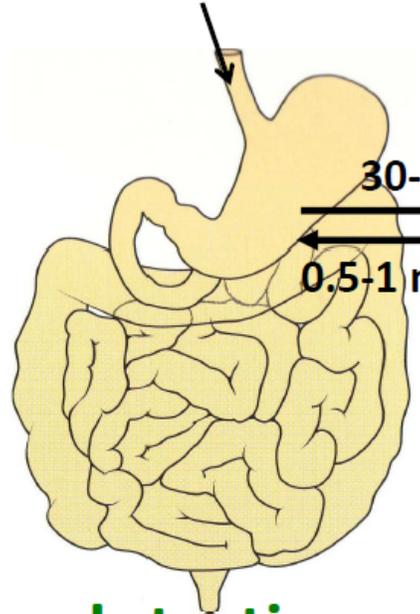


BALANCE DU MAGNESIUM (ETAT STABLE PHYSIOLOGIQUE)



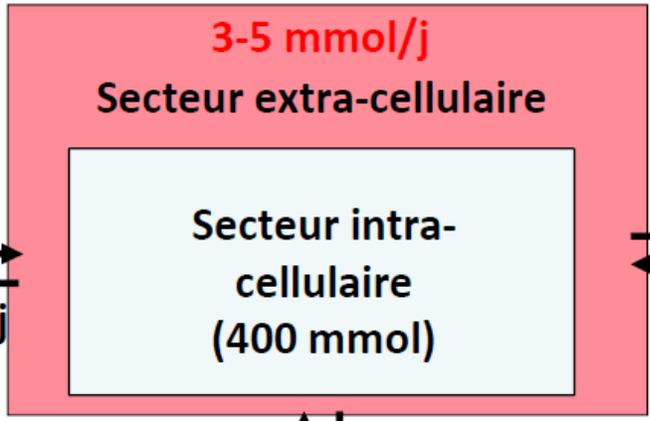
Mg alimentaire :
300 mg = 12 mmol/j

Absorption
(duodénum-
iléon-colon)
Passive et active

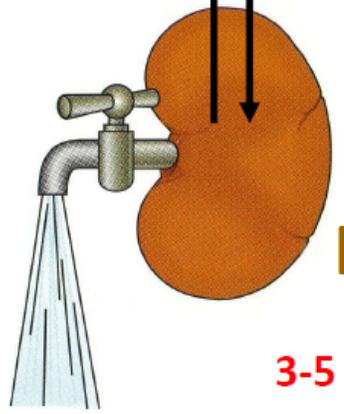


Intestin

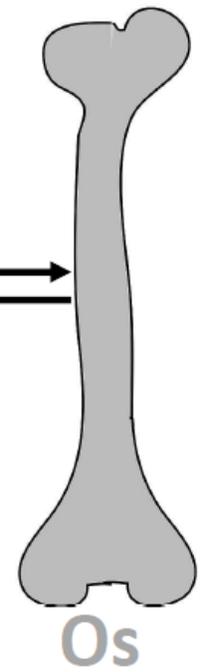
30-50%
0.5-1 mmol/j



3-5 mmol/j
Secteur extra-cellulaire
Secteur intra-
cellulaire
(400 mmol)



Rein
3-5 mmol/j



Os

BLAH: voie paracellulaire, passive
couplée réabsorption sodée
TCD: TRP6, active



Besoins et sources



Age (years)	RDA for males (mg Mg ²⁺ /day)	RDA for females (mg Mg ²⁺ /day) ^a
0-1	NA	NA
1-3	80	80
4-8	130	130
9-13	240	240
14-18	410	360
19-30	400	310
>31	420	320

RDA, Recommended dietary allowance; NA, information not available

^a For women during pregnancy the RDA is slightly higher

Viering et al, *Pediat Nephrol*
2017

TABLE 4
Mg content in foods and beverages

	µg/g	mg/100 kcal	mg/MJ
Spices	2600	72	171
Nuts	2000	33	79
Cereals	800	24	57
Sea foods	350	37	88
Meat	270	15	36
Vegetables	200	100	238
Daily product	160	18	49
Fruits	80	17	40
Sugars	60	2	4.7
Fats	7	0.1	0.2
Coffee powder	5000	—	—
Cocoa powder	4000	95	226
Milk, beer, and wine	100	15	36
Drinking water	~6	—	—
Hard liquor	1	< 0.1	< 0.2

Wester, Am Journ Clin Nut 1987



Absorption digestive

- $\frac{1}{4}$ à $\frac{3}{4}$ des apports alimentaires selon les besoins (10mg/kg chez l'enfant)
- D3-iléon par 2 mécanismes:
 - paracellulaire: passif, non saturable
 - transcellulaire saturable (colon)
- Transport paracellulaire passif, dépendant de:
 - Réabsorption Na et H₂O
 - Gradient de concentration Mg luminal-interstitielle
 - Malabsorption: graisses chélatent cations divalents, diminuent ainsi leur concentration lumineuse donc diminuent absorption Mg
 - Apports Mg augmentent cette absorption passive
- Transport actif transcellulaire: TRPM6 (perte de fonction → Hypomagnésémie précoce/hypocalcémie)
- Pole basolatéral: Echangeur Na/Mg CNNM4?
- Absorption digestive est influencée par de multiples facteurs (apports Mg, oxalate, hydrates carbonés, graisses..)

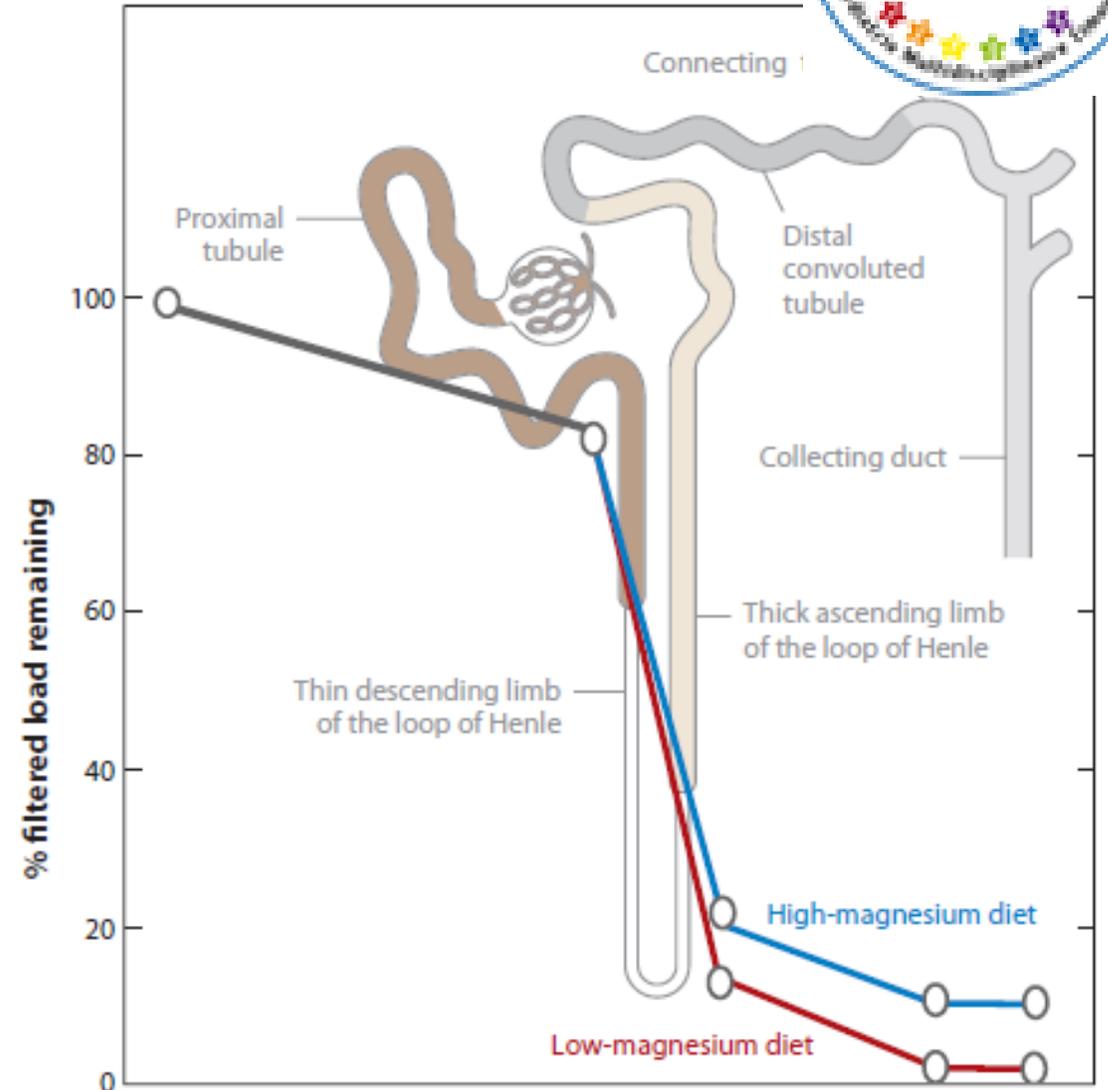


Métabolisme rénal du Mg

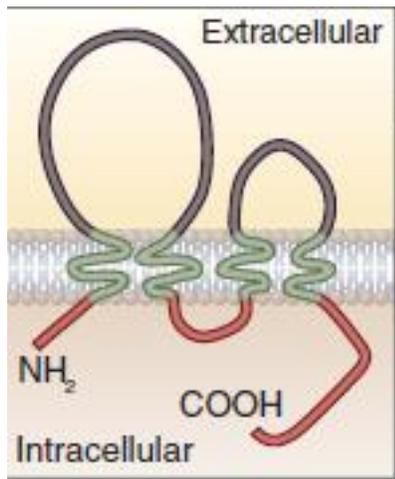


- Filtration glomérulaire: 70-80%-100mmol/j
- Réabsorption tubulaire >96%-excrétion <0,1-0,2mmol/kg/j
 - TCP: 30%
 - BLAH: 60%
 - TCD: <10% (active)
 - Urines ≈ 4mmol/j

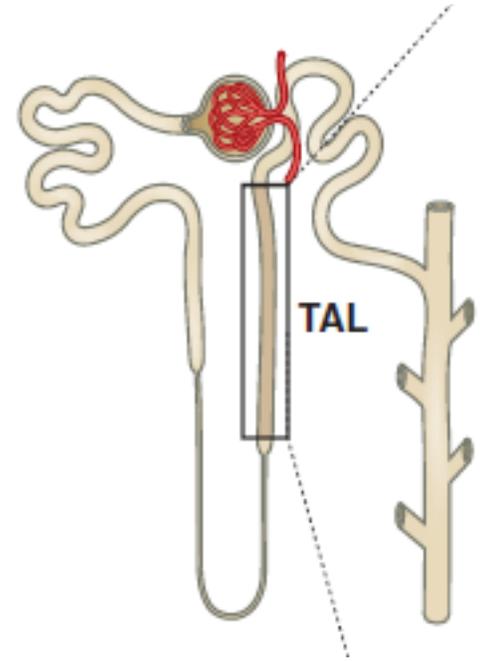
Houiller, Ann. Res. Pphysiol 2014

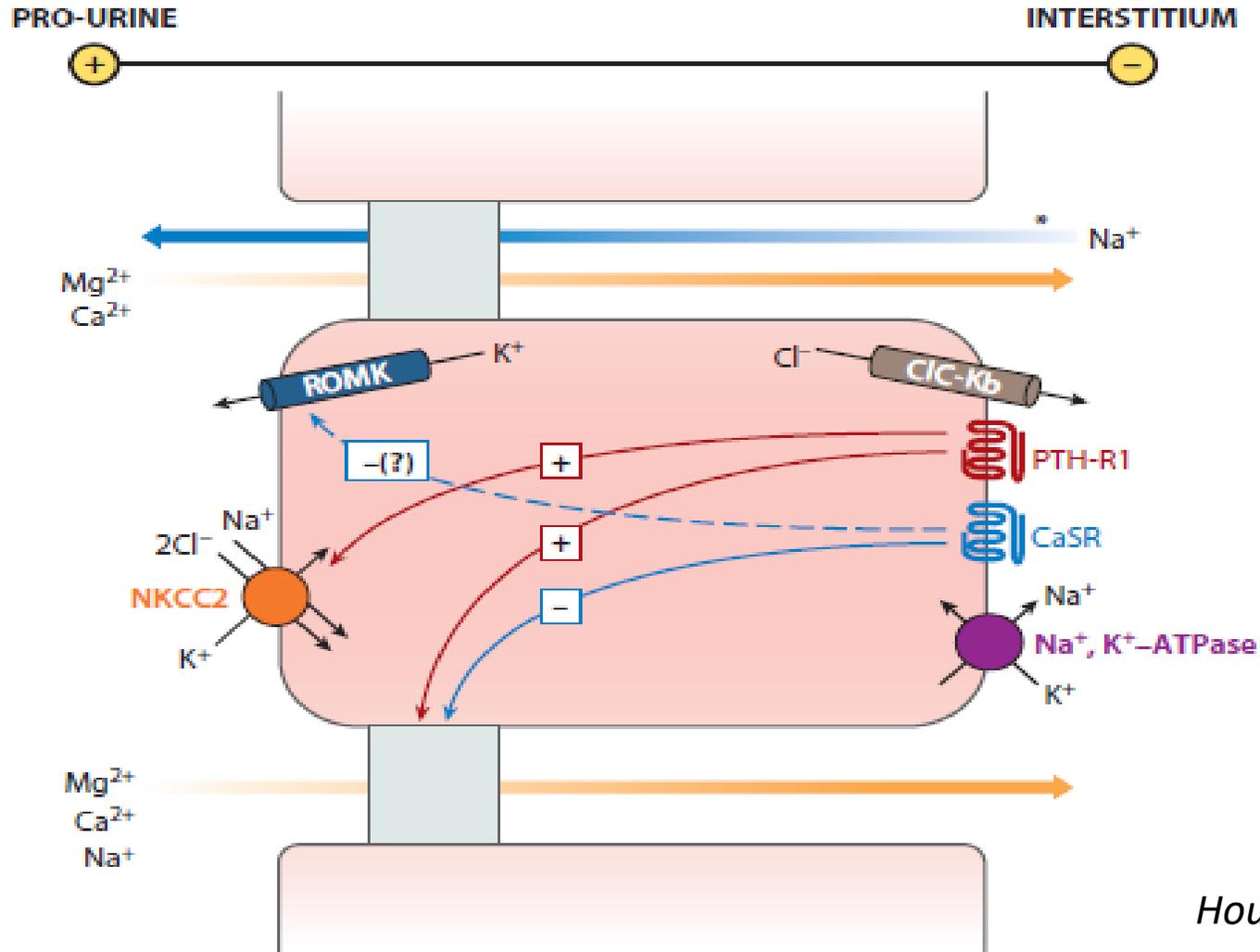


Jonctions serrées BLAH



- Claudines: protéines principales des jonctions serrées
- Très conservée dans l'évolution
- Imperméables eau
- Passage paracellulaire Calcium et magnésium (paracelline)
- Isoformes 16 et 19 dans rein
- Identifiées par études génétiques de familles présentant hypercalciurie-hypomagnésémie





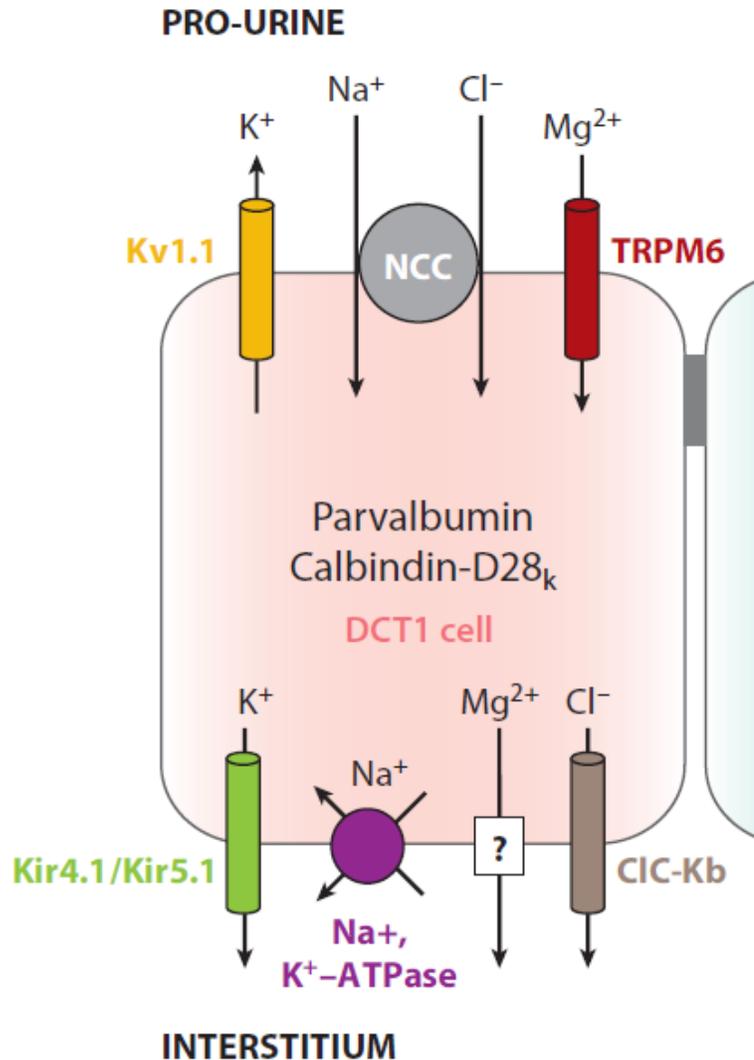
- Réabsorption paracellulaire favorisée par ddP^+ générée par la réabsorption sodée.
- Jonctions serrées: claudines 16 et 19
- PTH stimule réabsorption Mg^{2+} (PTH-R)
- CasR l'inhibe (CasR stimulé par hyperMg et hyperCa)
- Anomalies de la réabsorption sodée (syndromes de Bartter): HypoMg

TCD: ajustement excrétion urinaire Mg

- Réabsorption transcellulaire par TRPM6
- Activité garantie par maintien du potentiel de Mbne apical
 - Na-K-ATPase (sous unité gamma)
 - Kir4,1
 - Kv1,1

Houiller, Ann. Res. Pphysiol 2014

Voies de sortie? CNNM2? (Mutation entraine Hypomagnésémie familiale)





Points forts



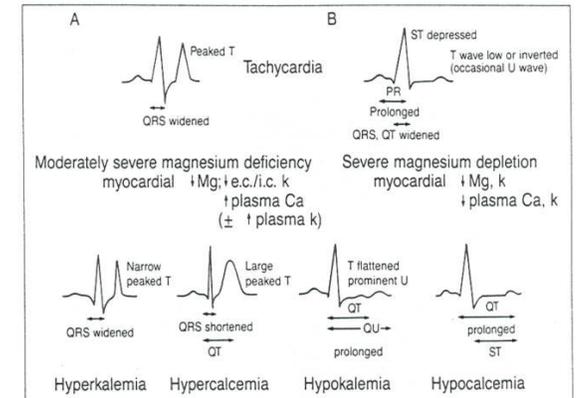
- 2^{ème} cation intracellulaire
- Balance: absorption intestinale-excrétion rénale- os=réservoir
- Transport épithélial
 - Passif paracellulaire: intestin, TP, BLAH via claudines16-19
 - Actif: intestin, TCD via TRPM6
 - Voie de sortie encore débattue (CNNM2?)



Hypomagnésémie



- $<0,65\text{mmol/l}$, sévère et symptomatique $<0,5\text{mmol/l}$
- Neuromusculaires, digestifs, psychovégétatifs, cardiovasculaire
- Hypokaliémie souvent associée: Doser le Mg dans les hypokaliémie
- Hypocalcémie:
 - Inhibition sécrétion PTH et Résistance périphérique
- Chondrocalcinose (chronique) par \downarrow PAL induite par l'hypoMg



➤ Causes extrarénales et rénales



Causes extra-rénales



- Mg urinaire < 1mmol/j, Fe<1% (MuxCp/0,7XMpxCu)
- Diarrhées, vomissements, brûlures étendues
- Malabsorption, pancréatite (rôle chélateur des graisses)
- IPP
- Hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire: mutation TRPM6
OMIM 602014
 - hypoCalcémie sévère première année de vie-magnésurie effondrée puis s'élève lors de la recharge (TRPM6 dans TCD)
 - Fortes poso per os X20 pour ↑ flux passif

SchlingmannKP, Nat Genet 2002

- Redistribution: hungry bone syndrome



Hypomagnésémies rénales acquises



- $\text{Fe Mg} = \frac{\text{MgU} \times \text{créatP}}{0,7 \times \text{MgPx} \times \text{créatU}} > 2\%$ ou
Magnésurie $> 2 \text{ mmol}/24\text{h}$
- Mais en cas de déplétion importante et chronique, la fraction filtrée baisse et la perte rénale ne se dévoile qu'à la recharge en magnésium.
 - Répéter les mesures
- Iatrogènes:
 - Aminosides, diurétiques, cisplatine
 - Ciclo et FK: inhibition TRPM6
- Autres:
 - SIADH, hyperaldo (tendance hypervolémie inhibe réabsorption prox)
 - Acidose (Inh TRPM6)



Hypomagnésémie rénale héréditaire



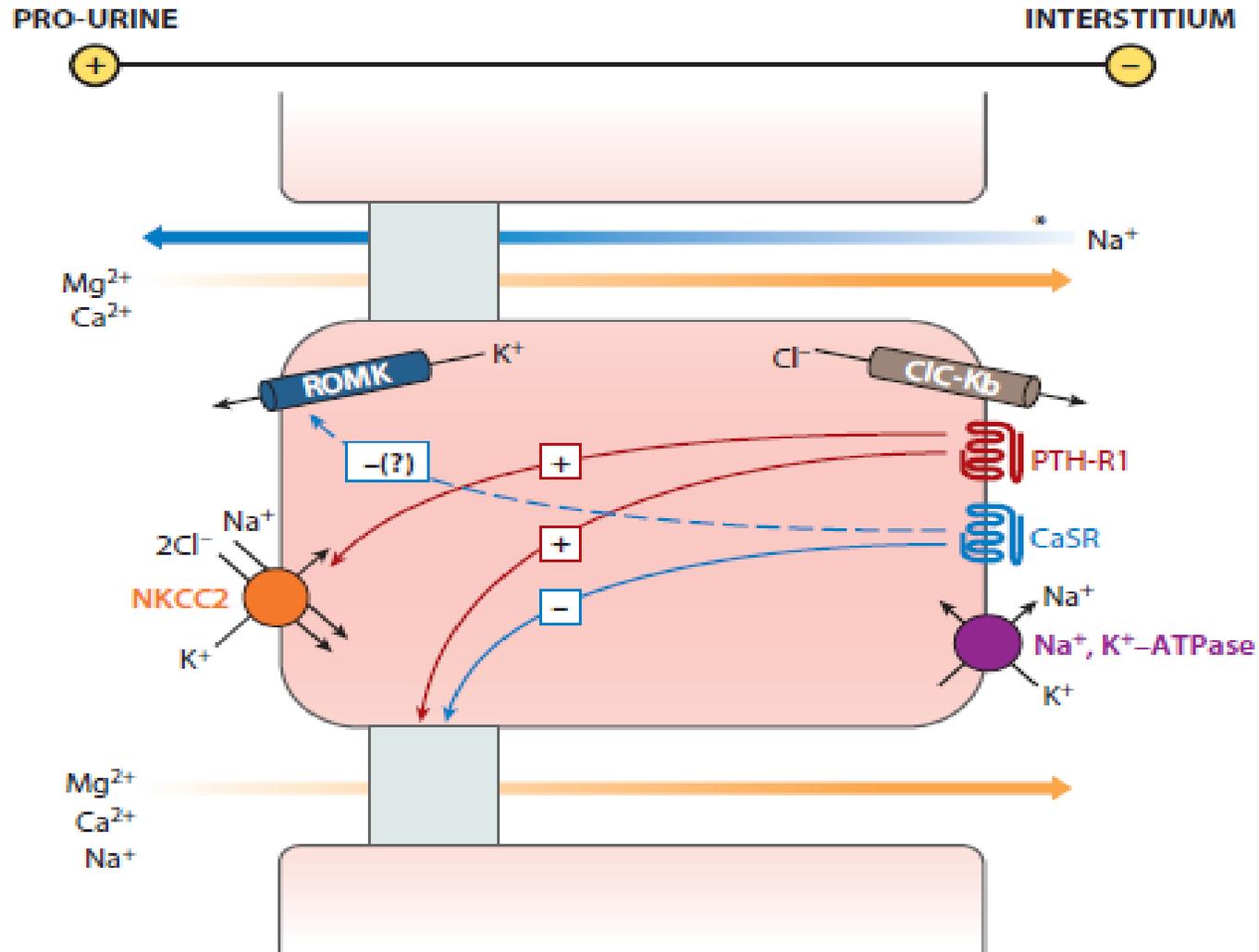
- Pertes avec hypercalciurie (BLAH)
- Pertes avec perte rénale de sodium avec ou sans hypercalciurie
 - Déficit sodé distal: perte de NaCl compensée en proximal et entraîne augmentation réabsorption du Ca
 - Défaut luminal (TRPM6 Kiv1,1): calciurie conservée
- Identifications de ces maladies rares a contribué aux connaissances du métabolisme du Mg ces dix dernières années



Claudines

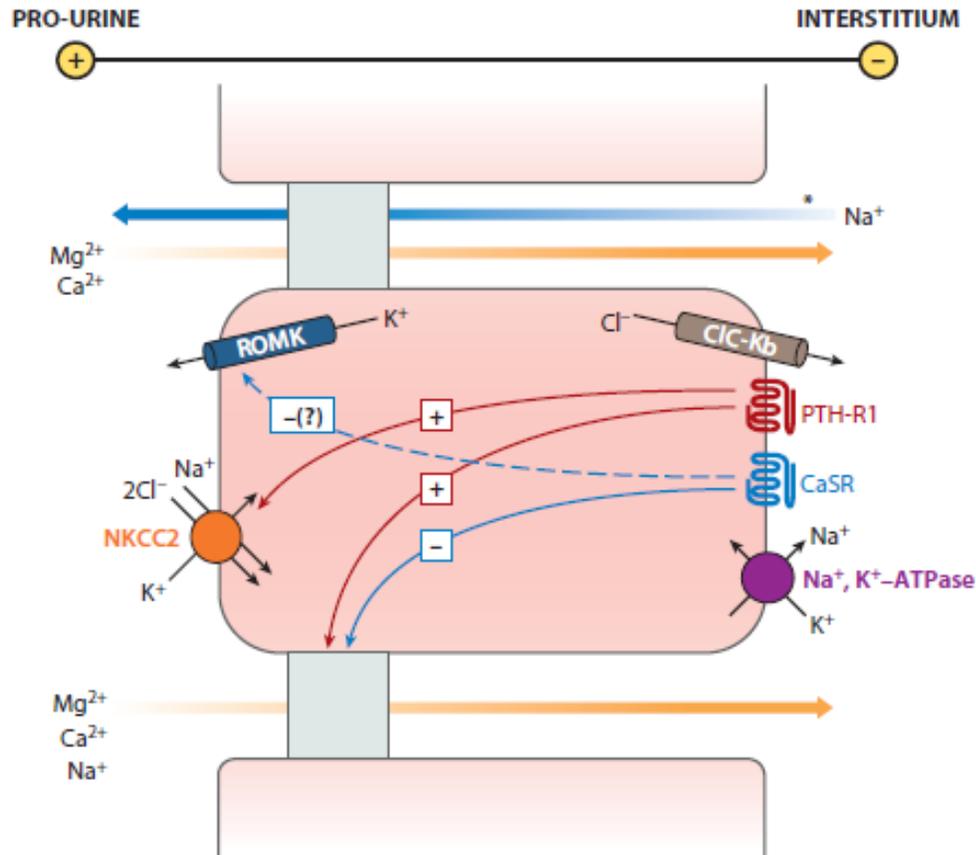
- Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose: OMIM 248250
 - Tr croissance
 - Néphrolithiases, néphrocalcinose
 - IRCT 2-3^{ème} décennie.
- Claudines 16 (paracelline) et 19: prot jonction perméabilité paracellulaire cations
- Claudine 19 exprimée œil (OMIM 248190)

CaSR



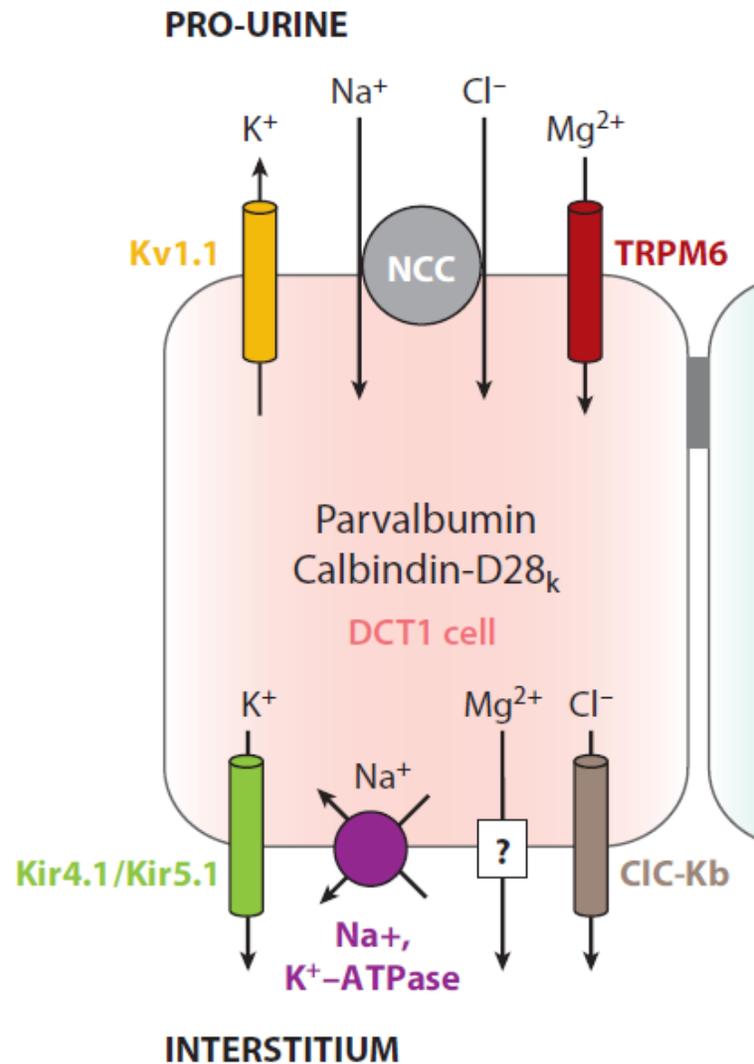
- Mutation activatrice AD
OMIM 146200-Bartter5
- Hypocalcémie PTH basse-
Hypercalciurie, hypoMg
(calciurie peut être basse si
calcémie effondrée)
- Trt: petites doses vit D

Syndromes de Bartter



- Perte sodée-Hypokaliémie-alcalose métabolique
- Calciurie peut être normale dans les types 3 (ClC-kb)
- Hypomagnésémie: type 3 et 5

Gitelman



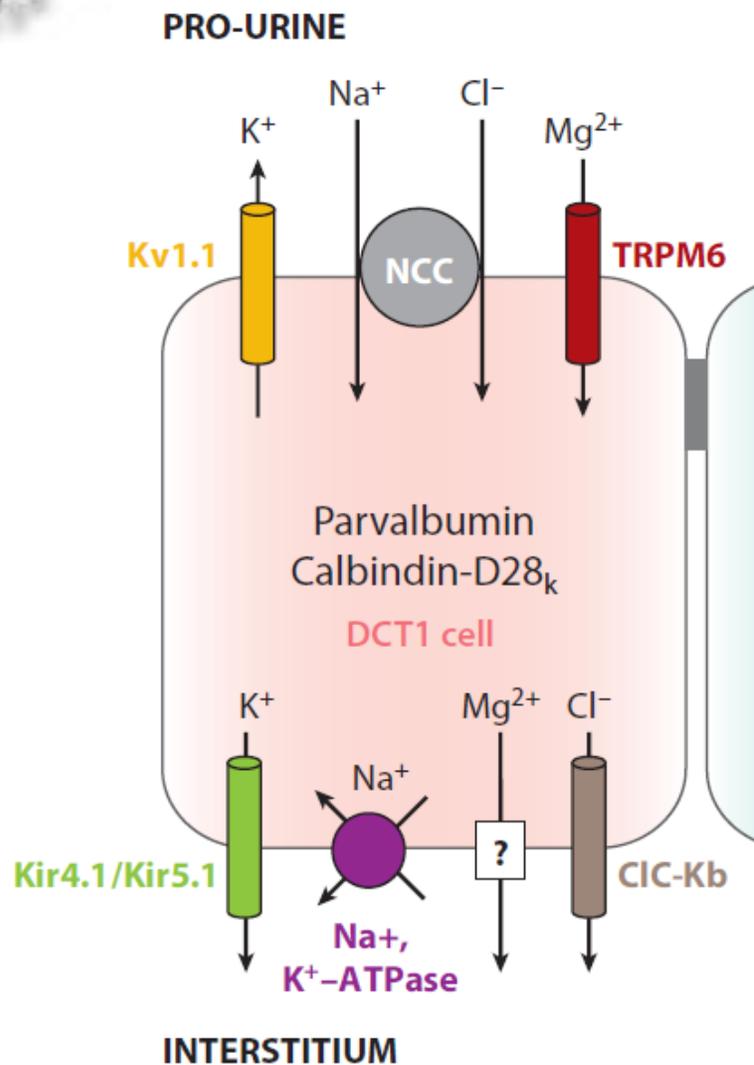
- Mutation cotransporteur Na-Cl dans TCD

OMIM 263800

- Perte de sel, alcalose métabolique hypokaliémique hypomagnésémique
- Calciurie basse
- Inhibition expression TRPM6



Sesame

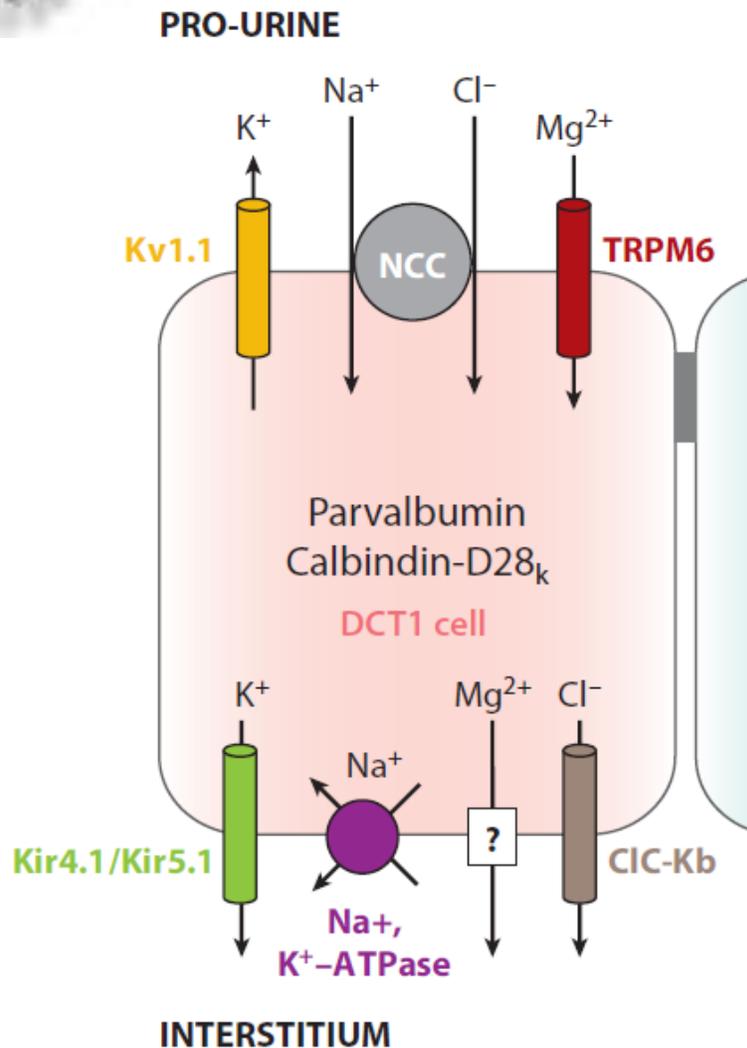


- Epilepsy
 - Ataxia
 - Surdité
 - Tubulopathy: Gitelman
 - Mutation Kir4.1
- OMIM 612780*

E
A
S
T

Scholl UI, Proc Natl Acad Sci 2009

Hypomagnésémie D hypocalciurique



- Mutation sous unité gamma Na-K-ATPase (FXVD2)
OMIM 154020
- chondrocalcinose, +/- convulsion
- HNF1: anomalie transcriptionnelle FXVD2

Meij IC, Nat Genet 2000

Table 1 Inherited disorders of renal tubular magnesium reabsorption^a

Disease	OMIM	Inheritance	Gene	Protein	Site of tubular expression	Hypercalciuria
Bartter syndrome, type 1	601678	AR	<i>SLC12A1</i>	NKCC2	TAL	Yes
Bartter syndrome, type 2	241200	AR	<i>KCNJ1</i>	ROMK	TAL, CNT, CD	Yes
Bartter syndrome, type 3	607364	AR	<i>CLCNKB</i>	ClC-Kb	TAL, DCT	Variable
Bartter syndrome, type 4A	602522	AR	<i>BSND</i>	Barttin	Thin ascending limb, TAL	Variable
AD hypocalcemia	601198	AD	<i>CASR</i>	CaSR	TAL	Yes
FHHNC	248250	AR	<i>CLDN16</i>	Claudin-16	TAL	Yes
FHHNC with severe ocular involvement	248190	AR	<i>CLDN19</i>	Claudin-19	TAL	Yes
Gitelman syndrome	263800	AR	<i>SLC12A3</i>	NCC	DCT	No
Hypomagnesemia with secondary hypocalcemia	602014	AR	<i>TRPM6</i>	TRPM6	DCT	No
Renal cysts and diabetes syndrome, MODY5	137920	AD	<i>TCF2</i>	HNF1 β	TAL, DCT	?
Dominant isolated hypomagnesemia	154020	AD	<i>FXRD2</i>	FXRD2	DCT	No
EAST/SeSAME syndrome	612780	AR	<i>KCNJ10</i>	Kir4.1	DCT	No
AD hypomagnesemia/episodic ataxia with myokimia	160120	AD	<i>KCNA1</i>	Kv1.1	DCT	No
Isolated recessive renal hypomagnesemia	611718	AD	<i>EGF</i>	EGF	DCT	No
AD hypomagnesemia	613882	AD	<i>CNNM2</i>	Cyclin M2	DCT	No

^aAbbreviations: AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; CD, connecting duct; CNT, connecting tubule; DCT, distal convoluted tubule; FHHNC, familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis; EAST, epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy; SeSAME, seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance; TAL, thick ascending limb of the loop of Henle.



Hypermagnésémie



- $Mg > 0,95 \text{ mmol/l}$, rare
- Symptomatique $> 2 \text{ mmol/l}$

- IR
- Parentérales
- Laxatifs

mg/dL	mEq/L	mmol/L	Manifestations cliniques
1,7–2,4	1,4–2,1	0,7–1,2	Asymptomatique
5–8	4–7	2–3,5	Nausées, vomissements, rash cutanés, bradycardie, hypotension
9–12	8–10	4–5	Abolition des réflexes tendineux, somnolence
> 15	> 12	> 6	Dépression respiratoire, paralysie, bloc complet
> 20	> 16	> 8	Arrêt cardiaque avec asystolie



Conclusions

- Rôle central fonctions cellulaires
- Balance: absorption intestinale, os, réabsorption rénale
- Etudes maladies héréditaires ont contribué compréhension des protéines de transport: intérêt bases de données cliniques
- Transport paracellulaire: Intestin, TCP, BLAH
- Transport transcellulaire: TRPM6 Int, TCD
- Voie sortie pole basolatéral: CNNM2?
- Déficit en Mg aggrave les pertes rénales de K^+ dans le tubule distal en cas de déplétion sodée ou hyperaldostéronisme: à dépister et traiter



Bibliographie complémentaire



- Pathologie phosphocalcique et osseuse de l'enfant (progrès en pédiatrie)
- Néphrologie thérapeutique 2012
- Mechanisms and Regulation of Renal Magnesium Transport, Pascal Houiller. Annu. Rev. Physiol 2014
- Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. Viering D, Pediatric Nephrol 2017