

Revue Médicale Suisse
Dysmagnésémies

Auteur : F. Kaze Folefack C. Stoermann Chopard

Numéro : 3101
Sujet: Néphrologie

Le magnésium (Mg) est le second cation intracellulaire le plus important. Seul 1% du Mg est extracellulaire et la magnésémie ne reflète pas les réserves en Mg. L'hypomagnésémie est le trouble du Mg le plus fréquent. Elle est souvent associée à l'hypocalcémie, l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique. Elle doit être suspectée chez tout patient alcoolique, sous traitement diurétique ou lors de diarrhées chroniques. L'excrétion urinaire de Mg au-delà de 10 à 30 mg/24 heures (1 mmol/24 h) et/ou une fraction excrétée supérieure à 2% évoquent des pertes rénales. Une hypomagnésémie symptomatique doit être traitée par le Mg intraveineux, avec relais per os par les sels de Mg et une alimentation riche en Mg. L'hypermagnésémie est rare et doit faire évoquer une cause iatrogène ou une insuffisance rénale.

introduction

Le magnésium (Mg) est un des cations les plus abondants de l'organisme et se situe en quatrième position après le sodium, le potassium et le calcium. C'est le cation intracellulaire le plus important après le potassium. Il constitue un élément majeur des différents processus métaboliques de l'organisme. Il joue un rôle important dans l'équilibre ionique des membranes, l'excitabilité neuromusculaire et la synthèse des protéines et des acides nucléiques.^{1,2}

répartition du magnésium dans l'organisme

L'organisme contient environ 25 g de Mg (1000 mmol) dont 60% se trouvent dans l'os et 25% dans le muscle.² Seul 1% du Mg est extracellulaire et la magnésémie est peu représentative des réserves en Mg.² En effet, l'équilibre entre l'os, les tissus et le Mg plasmatique se fait très lentement, de l'ordre de plusieurs semaines. Le taux plasmatique normal varie de 0,65 à 1,05 mmol/l dont 70% se trouvent sous la forme ionisée ultrafiltrable. La stimulation b-adrénergique favorise la sortie du Mg des cellules alors que l'insuline, le calcitriol et la vitamine B₆ stimulent son entrée.

absorption, excrétion et régulation du magnésium

Trente à 50% du Mg alimentaire sont absorbés dans le jéjunum et l'iléon. Le Mg est librement filtré dans le glomérule et réabsorbé dans sa quasi-totalité le long du tubule. La majorité de la réabsorption se fait au niveau de la branche ascendante de Henle, 25% au niveau du tubule proximal et 5% au niveau du tubule distal (TD) et collecteur (TC).³

La réabsorption au niveau de la branche ascendante de Henle se fait par diffusion passive paracellulaire selon un gradient électrique induit par la réabsorption de NaCl. En

effet, le Na-K-2Cl entre dans la cellule par le cotransporteur situé du côté apical et le K ressort de la cellule par un canal apical. La présence de ce canal potassique apical (sortie du K) et d'un canal chlore basolatéral (sortie du chlore) engendre une différence de potentiel favorable au passage paracellulaire de Mg et de calcium. La réabsorption passive de Mg et de calcium est facilitée par une protéine des jonctions intercellulaires appelée paracelline-1 ou claudin-16 (figure 1).⁴

Dans le tube distal et le canal collecteur, la réabsorption est active par voie transcellulaire. L'entrée du Mg dans la cellule au pôle luminal (canal Mg) se fait par diffusion passive selon un gradient électrique et la sortie du Mg au pôle basolatéral est active à travers un canal Mg, un échangeur Na/Mg et/ou une pompe Mg ATPase.^{5,6} Au niveau du tube distal, la réabsorption de Mg est couplée à celle de Na et un traitement par diurétique thiazidique ou une mutation inactivant le cotransporteur Na-Cl (syndrome de Gitelman) s'accompagnent d'une hypermagnésurie. Dans le canal collecteur, il existe une compétition avec la réabsorption du Na et lorsque cette dernière est inhibée (par exemple par l'amiloride), la réabsorption de Mg est favorisée.

La régulation du transport tubulaire du Mg s'effectue par le récepteur calcium/Mg sensible (CaMgR), situé au niveau du domaine membranaire basolatéral de la branche ascendante de Henle. L'hypermagnésémie active le CaMgSR basolatéral, entraînant une diminution de la réabsorption du Mg par modulation de la perméabilité de la paracelline-1 (figure 2).

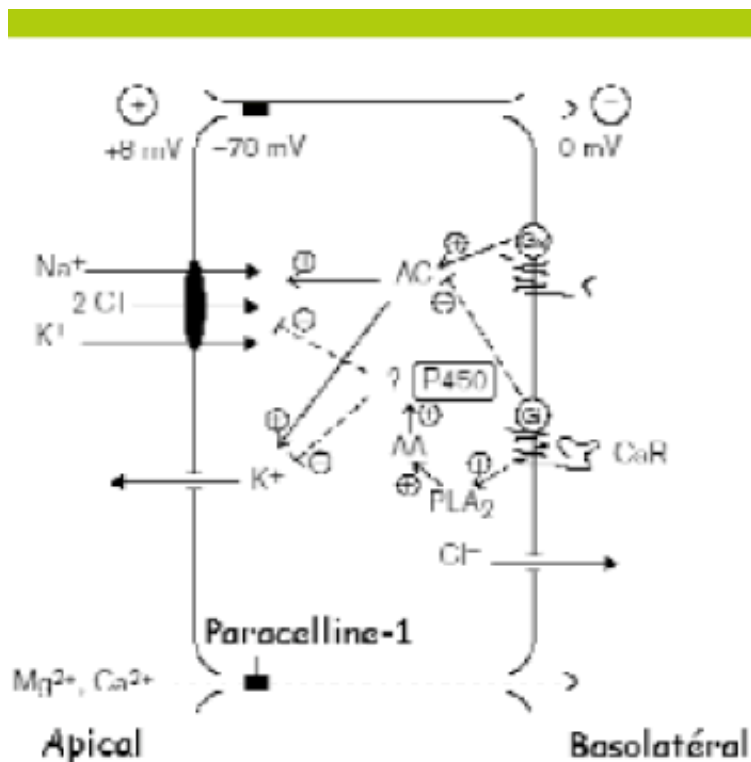


Figure 1. Transport du Mg au niveau de la branche ascendante de Henle

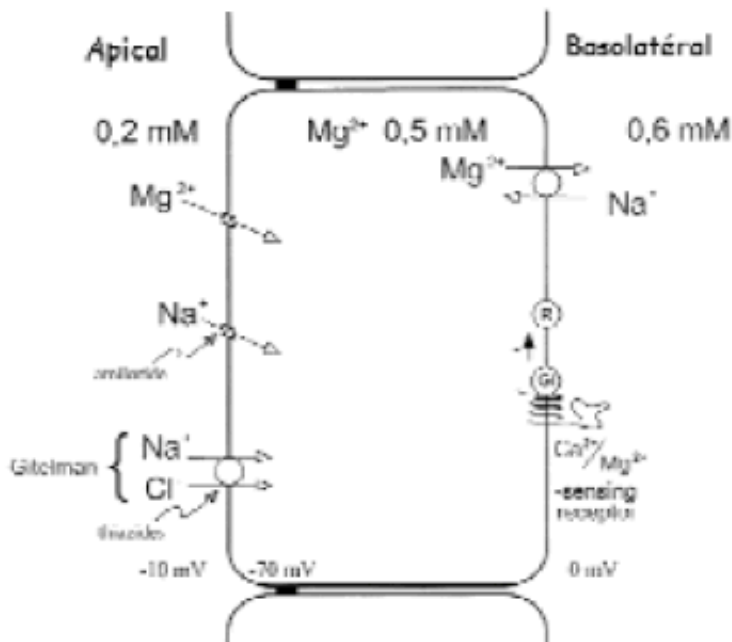


Figure 2. Transport du Mg au niveau du tube distal et collecteur

hypomagnésémie

Généralités

Une hypomagnésémie se caractérise par des valeurs < 0,65 mmol/l. Elle est légère entre 0,5 et 0,65 mmol/l et sévère en dessous de 0,5 mmol/l. L'hypomagnésémie est fréquente chez les sujets âgés sous diurétiques. Elle touche environ 12% des patients hospitalisés et son incidence augmente jusqu'à 65% chez les patients admis aux soins intensifs.⁷ L'hypomagnésémie sévère est associée à un risque augmenté d'arythmies ventriculaires en cas de cardiopathie⁸ et double la mortalité des patients aux soins intensifs.⁹ Ces arythmies seraient liées à une dysfonction endothéliale induite par l'hypomagnésémie ou lors d'association à d'autres troubles électrolytiques, en particulier l'hypocalcémie.^{10,11}

Etiologie

Les causes digestives comprennent les apports alimentaires insuffisants (alcoolisme), les malabsorptions (sprue tropicale, stéatorrhée), les résections intestinales étendues et en cas de vomissements ou de diarrhées. L'ingestion chronique d'alcool peut aussi induire une dysfonction tubulaire, réversible après quelques semaines d'abstinence.

Les causes rénales sont dues à un défaut de réabsorption tubulaire de Mg ou à une inhibition de la réabsorption du sodium dans les segments où l'absorption de Mg est passive. Elles sont principalement d'origine médicamenteuse (diurétiques, antibiotiques (gentamicine, amphotéricine B), immunosuppresseurs (cisplatine, ciclosporine)). Le cétuximab, utilisé dans le traitement du cancer colorectal, est également responsable d'une toxicité tubulaire avec hypomagnésémie. Les pertes rénales héréditaires, comme le syndrome de Gitelman et de Bartter, sont plus rares (tableau 1).

Tableau 1. Maladies héréditaires avec pertes rénales de Mg

AD : autosomal dominant ; AR : autosomal récessif ; Barttin : sous-unité β canal chlore-Kb ; CaSR : Ca^{2+}/Mg^{2+} sensing receptor ; CIC-Kb : canal chlore-Kb ; Na-K-2Cl : cotransporteur Na-K-2Cl ; NCCT : cotransporteur Na-Cl ; ROMK : Renal outer medullary potassium channel ; TRPM6 : Transient receptor potential metastatin.

Maladies	Mode de transmission	Localisation chromosomique	Protéine mutée
Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose	AR	3	Paracelline-1
Hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire	AR	9	TRPM6
Hypomagnésémie isolée dominante avec hypocalciurie	AD	11	Sous-unité γ de la Na-K-ATPase
Hypoparathyroïdie autosomale dominante	AD	3	CaSR
Hypercalcémie hypocalciurie familiale	AD	3	CaSR
Hyperparathyroïdie sévère néonatale	AR	3	CaSR
Syndrome de Gitelman	AR	16	NCCT
Syndrome de Bartter	AR	15	Na-K-2Cl
		11	Canal ROMK
		1	CIC-Kb
		1	Barttin
		3	CaSR
Hypomagnésémie isolée récessive avec normocalciurie	AR	?	?

Une hypokaliémie survient dans 40 à 60% des cas d'hypomagnésémie. Généralement, il existe une étiologie sous-jacente permettant d'expliquer l'association des perturbations électrolytiques. Les diarrhées augmentent les pertes de potassium et de Mg par le côlon. L'utilisation de diurétiques augmente l'excrétion rénale de Mg et de potassium. Une diminution du Mg intracellulaire provoque l'ouverture secondaire des canaux potassiques et ainsi l'augmentation de la sécrétion de potassium au niveau de l'anse de Henle et du canal collecteur.

Un transfert cellulaire (shift) de Mg s'effectue lors du traitement de l'acidocétose diabétique, d'une réalimentation après un jeûne prolongé ou lors d'une perfusion de glucose.

Clinique

Les manifestations cliniques de l'hypomagnésémie isolée sont peu fréquentes et non spécifiques. Elles se voient surtout en cas d'association avec d'autres troubles

électrolytiques comme l'hypokaliémie ou l'hypocalcémie et en cas d'alcalose métabolique. On observe des atteintes neuromusculaires, cardiovasculaires et osseuses.

Les principaux signes neuromusculaires sont l'asthénie, la faiblesse musculaire, les convulsions et parfois le coma. Les modifications électrocardiographiques vont de l'onde T pointue à l'élargissement du QRS puis l'allongement du PR pouvant mener à des arythmies ventriculaires. L'hypomagnésémie double le risque d'arythmies ventriculaires dans les 24 premières heures après un infarctus.⁸

Sur le plan osseux, une hypomagnésémie sévère induit une hypoparathyroïdie fonctionnelle (résistance à la PTH)¹² et un déficit en vitamine D (calcitriol)¹³ entraînant une hypocalcémie.

Diagnostic

Une hypomagnésémie doit être suspectée chez tout patient présentant des diarrhées chroniques, une hypocalcémie, une hypokaliémie réfractaire ou des arythmies ventriculaires. Le diagnostic étiologique repose essentiellement sur l'anamnèse. Pour différencier les origines digestives des causes rénales, la fraction d'excrétion urinaire du Mg à partir des urines de 24 heures peut être utilisée (figure 3). Toutefois, il est rare de recourir à cette formule, l'anamnèse étant généralement suffisante.^{2,14}

$$FE \text{ Mg} = \frac{UMg \times PCr \times 100}{(0,7 \times PMg) \times UCr}$$

Si FE Mg > 2% : pertes rénales
Si FE Mg < 2% : pertes digestives

Figure 3. Fraction d'excrétion urinaire du Mg

UMg = Mg urinaire.
PCr = créatinine plasmatique.
UCr = créatinine urinaire.
0,7 : car environ 70% du Mg sanguin est ionisé.

Traitement

Le traitement dépend des symptômes. Si le patient est asymptomatique, la voie orale constitue le premier choix. La posologie est d'environ 10 à 50 meq/j selon la sévérité du déficit. Les diarrhées représentent le principal effet secondaire du traitement. La supplémentation intraveineuse (i.v.), en général par le sulfate de Mg, est réservée aux formes cliniques symptomatiques. La dose est de 50 meq sur 8 à 24 heures, que l'on peut répéter si nécessaire pour atteindre une magnésémie d'au moins 0,4 mmol/l. Il faut savoir que 50% de la dose intraveineuse est excrétée dans les urines même si la réplétion tissulaire n'est pas encore atteinte.

Les patients présentant une hypomagnésémie sur diurétiques de l'anse ou thiazidiques, sans possibilité d'interruption de ce traitement, peuvent bénéficier de l'addition d'un diurétique épargneur de potassium comme l'amiloride. Il en est de même des patients avec syndrome de Bartter ou Gitelman. L'amiloride bloque l'ouverture des canaux sodiques ce qui crée un gradient électrique favorable pour l'absorption du Mg au niveau du TD et du canal collecteur.

Dans certaines circonstances cliniques, la supplémentation en Mg améliore le pronostic du patient. Ainsi, l'administration du Mg i.v. dans les 24 premières heures d'un infarctus réduirait le risque d'arythmie ventriculaire mortelle,¹⁵ le taux de mortalité et l'incidence

d'insuffisance ventriculaire gauche.¹⁶ D'après les recommandations de l'American Heart Association de 1992, le sulfate de Mg doit être ajouté au traitement des torsades de pointe et des fibrillations ventriculaires réfractaires même en l'absence d'hypomagnésémie.¹⁷ L'administration de 2 g de chlorure de Mg au décours d'une chirurgie cardio-pulmonaire diminue le risque d'arythmie ventriculaire et supra-ventriculaire, augmente les performances cardiaques et diminue la durée de la ventilation mécanique.¹⁸ L'administration du Mg per os améliore la fonction endothéliale et la tolérance à l'exercice chez le patient coronarien.¹⁰

hypermagnésémie

Elle est rare et se définit par une magnésémie $\geq 1,05$ mmol/l. Elle ne devient symptomatique que lorsqu'elle est sévère (≥ 2 mmol/l). Les signes neuromusculaires sont les plus fréquents, secondaires à une diminution de transmission de l'influx nerveux au niveau de la plaque neuromusculaire produisant un effet curare-like.¹⁹ Les formes modérées se manifestent par une diminution des réflexes ostéotendineux évoluant vers l'abolition pour les cas sévères. Une somnolence, une paralysie musculaire et respiratoire pouvant aboutir à une tétraplégie flasque ou un arrêt respiratoire caractérisent les hypermagnésémies sévères. On peut observer dans certains cas une dilatation pupillaire fixe liée au blocage parasympathique simulant un engagement cérébral.²⁰ Les manifestations cardiovasculaires sont liées au blocage des canaux calcique et potassique par le Mg.²¹ Elles vont de la bradycardie et l'hypotension aux modifications ECG (allongement PR et QT, élargissement QRS, BAV, voire arrêt cardiaque) (tableau 2). L'hypocalcémie est transitoire, généralement asymptomatique et serait liée à l'effet inhibiteur de l'hypermagnésémie sur la sécrétion de PTH.

L'hypermagnésémie survient principalement en cas de diminution de la fonction rénale (aiguë ou chronique) et/ ou lors de l'administration (i.v., orale, rectale) de grande quantité de Mg.⁷ Chez les insuffisants rénaux chroniques, elle est le plus souvent asymptomatique et touche 10 à 15% de patients hospitalisés ; elle peut devenir sévère et symptomatique en cas d'administration de médicaments contenant le Mg (antiacides, laxatifs).

Le traitement de l'hypermagnésémie repose sur l'arrêt des apports en Mg. Cette mesure permet une correction rapide et est généralement suffisante chez les patients avec une fonction rénale normale. En cas d'insuffisance rénale sévère et d'hypermagnésémie symptomatique, un traitement d'hémodialyse doit être envisagé. L'administration i.v. de gluconate de calcium (100 à 200 mg en cinq à dix minutes) antagonise rapidement les répercussions cardiaques et neuromusculaires de l'hypermagnésémie, permettant d'attendre l'initiation de l'hémodialyse.

Tableau 2. Manifestations cliniques de l'hypermagnésémie	
Magnésémie	Manifestations
2 à 3 mmol/l	Nausées, céphalées, léthargie, étourdissement, diminution des réflexes ostéotendineux
3 à 5 mmol/l	Somnolence, hypocalcémie, abolition des réflexes ostéotendineux, hypotension, bradycardie, modifications ECG (allongement PR et QT, élargissement QRS)
> 5 mmol/l	Paralysie musculaire et respiratoire, trouble de la conduction cardiaque et arrêt cardiaque

conclusion

Les troubles isolés de l'homéostasie du Mg sont peu fréquents et non spécifiques. Ils

sont surtout associés à d'autres troubles électrolytiques comme l'hypocalcémie, l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique. L'hypomagnésémie est le désordre le plus fréquent et doit être suspecté chez tout patient à risque, une magnésémie normale n'excluant pas une déplétion en Mg. La mesure de l'excrétion urinaire de 24 heures du Mg ou le calcul de la fraction excrétée de Mg permettent de distinguer l'origine rénale des pertes extrarénales. L'hypermagnésémie est rare et doit faire évoquer une cause iatrogène ou une insuffisance rénale.

Bibliographie : 1 ** Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:599-605. 2 ** Berns JS. Disorders of magnesium homeostasis. In Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, eds, *Primer on kidney diseases*. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2005;131-5. 3 Unwin RJ, Capassob G, Shirleya DG. An overview of divalent cation and citrate handling by the kidney. *Nephron Physiol* 2004;98:15-20. 4 * Simon DB, Lu Y, Choate KA, et al. Paracellin-1, a renal tight junction protein required for paracellular Mg²⁺ resorption. *Science* 1999;285:103-6. 5 ** Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Epithelial Ca²⁺ and Mg²⁺ channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:15-26. 6 * Dai L-J, Ritchie G, Kerstan D, et al. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev* 2001;81:51-84. 7 * Nadler JL, Rude RK. Disorders of magnesium metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:623-41. 8 Tsuji H, Venditti FJ, Evans JC, et al. The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham heart study). *Am J Cardiol* 1994;74:232-5. 9 Rubeiz GJ, Thill-Baharozian M, Hardie D, et al. Association of hypomagnesemia and mortality in acutely ill medical patients. *Crit Care Med* 1993;21:203-9. 10 Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102:2353-8. 11 Gettes LS. Electrolyte abnormalities underlying lethal and ventricular arrhythmias. *Circulation* 1992;85(Suppl. 1):170-6. 12 Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone and organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976;5:209-24. 13 Rude RK, Adams JS, Ryzen E, et al. Low serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61: 933-40. 14 * Elisaf M, Panteli K, Theodorou J, et al. Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesemia. *Magnes Res* 1997;10: 315-20. 15 ISIS-4 (Fourth international study of infarct survival) collaborative group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345: 669-85. 16 Woods K, Fletcher S, Roffe C, et al. Intravenous magnesium sulfate in suspected acute myocardial infarction : Results of the second Leicester intravenous magnesium intervention trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339:1553-8. 17 Grillo JA, Gonzalez ER. Changes in the pharmacotherapy of CPR. *Heart Lung* 1993;22:548-53. 18 England MR, Gordon G, Salem M, et al. Magnesium administration and dysrhythmias after cardiac surgery. A placebo-controlled, double blind, randomized trial. *JAMA* 1992;268:2395-402. 19 Krendel DA. Hypermagnesemia and neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990;10:42-5. 20 Rizzo MA, Fisher M, Lock JP. Hypermagnesemic pseudocoma. *Arch Intern Med* 1993;153:1130-2. 21 Agus ZS, Morad M. Modulation of cardiac ion channels by magnesium. *Annu Rev Physiol* 1991;53:299-307. * à lire ** à lire absolument

Cet article vient de la Revue Médicale Suisse
www.medhyq.ch

L'adresse de cet article est :
www.medhyq.ch/formation/article.php3?sid=32133