

Le magnésium dans la pratique clinique quotidienne

Dr DANY MINETTO^a, Pr JACQUES SERRATRICE^a et Dr JÉRÔME STIRNEMANN^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 1761-5

Le magnésium est le quatrième cation de l'organisme, derrière le sodium, le potassium et le calcium. Il a longtemps occupé une place de «cation oublié» dans la médecine, en l'absence de connaissances solides autour de sa physiologie et de ses potentielles utilisations thérapeutiques. Il jouit toutefois d'un regain d'intérêt ces dernières années, avec de nombreuses publications s'intéressant à son rôle dans de nombreux domaines: prévention des crampes musculaires, implication sur certains facteurs de risque cardiovasculaires, neuroprotection lors d'AVC. Actuellement, les données de la littérature ne permettent pas de recommander l'utilisation du magnésium, chez l'adulte, dans notre pratique clinique, au-delà de la simple correction de l'hypomagnésémie, de la pré-éclampsie et éventuellement du traitement des torsades de pointe.

Magnesium in daily practice

The magnesium is the 4th cation in the human body behind sodium, potassium and calcium. It is often referred to as the forgotten cation of modern medicine because of a lack of knowledge about its physiology and its potential medical use. Recent medical literature has shown renewed interest for the magnesium with publications about its role in diversified fields -from prevention of muscular cramps, cardiovascular risk factors prevention trough to neuroprotection in stroke. However, we cannot recommend the use of magnesium in adults in our clinical practice, beyond the simple correction of hypomagnesemia, pre-eclampsia and possibly the treatment of torsades de pointes.

INTRODUCTION

C'est dans les années 1920 que le magnésium est pour la première fois mesuré dans le plasma sanguin et identifié comme un élément essentiel à la vie chez la souris. Il est toutefois utilisé depuis bien plus longtemps chez l'homme pour traiter la constipation ou les douleurs abdominales via les sels d'Epsom. Ceux-ci tirent leur nom de la petite ville du sud de l'Angleterre d'où ils étaient extraits, et le Dr N. Grew identifie dès 1697 le sulfate de magnésium (MgSO₄) comme étant leur principal composant. Le magnésium est le deuxième cation intracellulaire de l'organisme, derrière le potassium, et est impliqué en tant que cofacteur dans plus de 300 réactions enzymatiques. De la prévention des crampes musculaires à son implication sur certains facteurs de risque cardiovasculaires, en passant par la neuroprotection lors d'AVC, le magnésium

sort de l'ombre comme en témoigne l'augmentation de son utilisation intraveineuse rapportée par Bryce et coll.¹ Nous proposons d'évaluer la validité de l'utilisation du magnésium pour des problématiques cliniques fréquemment rencontrées dans la pratique quotidienne de l'interniste.

PHYSIOLOGIE

Le magnésium entretient un lien étroit avec le métabolisme phosphocalcique en augmentant la libération de PTH² (hormone parathyroïdienne ou parathormone), et en participant aux différentes étapes d'hydroxylation de la vitamine D. Il participe également à la régulation de la kaliémie en diminuant l'excrétion rénale de potassium.³ L'organisme contient 1000-1100 mmol (environ 24 g) de magnésium dont seul 1% se retrouve dans l'espace extracellulaire, le reste étant principalement stocké dans l'os (60%) et dans le muscle (25%). Notre tube digestif absorbe 30 à 70% du magnésium ingéré, essentiellement au niveau du jéjunum distal et de l'iléon, passivement par passage paracellulaire et activement par certains transporteurs comme le Transient Receptor Potential ion channel 6 ou 7 (TRPM6/TRPM7). L'absorption semble favorisée par la vitamine D, la PTH et les œstrogènes, et limitée par l'hypermagnésémie et l'hypercalcémie. L'élimination est assurée par les reins, la majeure partie du magnésium filtré étant ensuite réabsorbée (95%), y compris activement au niveau du tube contourné distal via le TRPM6.⁴ La réabsorption à ce niveau semble limitée par l'hypermagnésémie.

Le regain d'intérêt récent pour le magnésium fait suite à l'étude américaine du NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) qui retrouve un déficit d'apport en magnésium chez environ 50% des Américains,⁵ sur la base des apports journaliers recommandés par le «Food and Nutrition Board» américain en 1997. Ces apports journaliers recommandés se situent à 420 mg/j (17,5 mmol) pour les hommes et 360 mg/j (15 mmol) pour les femmes. L'alimentation occidentale moderne est pointée du doigt, l'agriculture intensive des 60 dernières années ayant probablement réduit la teneur en magnésium des fruits et légumes,⁶ et les processus de transformation alimentaire entraînant une perte de 80 à 90% du magnésium présent dans le produit de base.

HYPOMAGNÉSÉMIE: CAUSES ET CONSÉQUENCES CLINIQUES

La concentration sérique en magnésium chez un individu sain se situe entre 0,7 et 1,1 mmol/l. On distingue l'hypomagnésémie modérée (< 0,7 mmol/l) de l'hypermagnésémie

^a Service de médecine interne générale, Département de médecine interne, réhabilitation et gériatrie, HUG, 1211 Genève 14
dany.minetto@hcuge.ch | jacques.serratrice@hcuge.ch
jerome.stirnemann@hcuge.ch

TABLEAU 1

Manifestation des dysmagnésémies

ROT: reflexe ostéotendineux.

	Neuromusculaire	Système nerveux central	Cardiovasculaire	Métabolique, autres
Hypermagnésémie sévère (> 3 mmol/l)	Abolition des ROT, paralysie	Coma, apnée	Hypotension, modification de l'ECG (allongement du PR et du QT), arrêt cardiaque	
Hypermagnésémie (2-3 mmol/l)	Léthargie, diminution des ROT	Somnolence		Nausées et vomissement
Hypomagnésémie (0,7-0,4 mmol/l)	Fatigue, irritabilité neuromusculaire (augmentation des ROT)	Agitation, dépression		Hypokaliémie, hypocalcémie
Hypomagnésémie sévère (< 0,4 mmol/l)	Tétanie	Epilepsie	Arythmies	

sévère (< 0,4 mmol/l). L'hypomagnésémie est fréquente chez les patients hospitalisés, et touche jusqu'à 65% des patients aux soins intensifs.⁷ Les manifestations sont toutefois aspécifiques (**tableau 1**), et la présence d'une hypocalcémie et/ou d'une hypokaliémie secondaire permet souvent d'en suspecter le diagnostic. Les étiologies sont multiples et peuvent être divisées en deux groupes: les déficits d'absorption intestinale et les excès de pertes rénales (**tableau 2**). La fraction excrétée du magnésium (FeMg) permet parfois d'orienter le diagnostic, une FeMg < 2% excluant des pertes rénales.⁸ Une mesure de la magnésémie devrait ainsi être considérée devant des situations cliniques variées: en présence de certains facteurs de risque cliniques (malabsorption ou alcoolisme chronique...), lors de la prise de certains médicaments comme les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les inhibiteurs de la calcineurine ou encore en présence d'une hypokaliémie/hypocalcémie concomitante.

En l'absence de recommandations internationales sur le traitement de l'hypomagnésémie, il paraît raisonnable d'instaurer en premier lieu un traitement per os dont le profil de sécurité est bien établi (288-360 mg/j, soit 12-15 mmol/j), en l'absence d'hypomagnésémie sévère ou d'autres troubles électrolytiques sévères associés. On portera en outre une attention particulière au risque d'hypermagnésémie iatrogène et à ses signes cliniques (**tableau 1**), en particulier chez les patients connus pour une insuffisance rénale chronique.

AUTRES UTILISATIONS DU MAGNÉSIMUM

La magnésémie reflète imparfaitement le statut en magnésium de l'organisme, la partie sérique ne représentant que 0,3% du magnésium total, avec de plus un biais potentiel lié à l'hémolyse dans les tubes de prélèvements. La mesure du magnésium intra-érythrocytaire (norme: 1,65-2,65 mmol/l) a ainsi été récemment proposée afin de réduire ce biais.⁹ Un test de charge en magnésium a en outre été imaginé afin de mesurer l'état des stocks de l'organisme,¹⁰ mais il s'avère coûteux et compliqué dans sa réalisation. A l'heure actuelle, on relève ainsi l'absence de test fiable et standardisé visant à mesurer le statut réel en magnésium de l'organisme. Cette situation, associée aux apports alimentaires déficitaires actuels,⁵ amène naturellement à l'hypothèse de la « carence cellulaire » chez certains individus, et ses possibles liens avec le développement de certaines maladies chroniques. Certaines utilisations thérapeutiques du magnésium évaluées dans la littéra-

TABLEAU 2

Principales causes d'hypomagnésémie en pratique courante

IPP: inhibiteur de la pompe à protons; IRA: insuffisance rénale aiguë.

Défaut d'absorption gastro-intestinale

- Présence d'une malabsorption (étiologies multiples...)
- Médicaments (IPP)

Perte rénale

- Diabète mal contrôlé
- Hypercalcémie
- OH chronique
- Médicaments (diurétiques thiazidiques, inhibiteur de la voie de la calcineurine...)
- Suite à IRA: diurèse postobstructive, postnécrose tubulaire aiguë
- Génétique (syndrome de Gitelman, syndrome de Bartter...)

ture récente visent ainsi à corriger cette potentielle « carence cellulaire », tandis que d'autres tentent de mettre en valeur certaines propriétés intrinsèques du magnésium comme son effet antagoniste calcique. Les principales indications discutées d'un traitement par magnésium, sans hypomagnésémie documentée, sont discutées dans la suite de cet article. Nous n'aborderons pas ici la situation de la pré-éclampsie qui est une indication démontrée et reconnue du traitement par sulfate de magnésium.

Crampes musculaires

Les crampes musculaires constituent un motif de consultation fréquent chez l'adulte, chez la femme enceinte ou encore chez le sportif d'endurance. Bien qu'elles puissent être la manifestation d'une problématique médicale sous-jacente (dont l'hypomagnésémie), on retrouve le plus souvent une étiologie plurifactorielle associant troubles circulatoires veineux, déshydratation et certains troubles électrolytiques comme l'hypokaliémie. Le traitement par magnésium est cependant couramment proposé dans le commerce, seul ou combiné à d'autres nutriments, afin de réduire l'incidence des crampes. Une revue *Cochrane* de 2012 s'est intéressée au sujet et retrouve peu d'effets bénéfiques d'un traitement de magnésium sur la fréquence des crampes (-3,93%; IC 95%: -21,12-13,26), leur intensité ou encore leur durée.¹¹ On sait toutefois que les besoins en magnésium sont augmentés chez le sportif du fait d'une excrétion rénale augmentée et des pertes par la sueur. Plusieurs études randomisées versus placebo ont évalué les effets d'une supplémentation sur la performance physique, sans non plus retrouver d'effet significatif.¹² Une des explications réside dans le fait que les sportifs ont des apports alimentaires

également accrus en magnésium, par le biais d'une alimentation plus riche en calories, couvrant ainsi les besoins.¹³

Arythmies cardiaques

Le rôle du magnésium dans la prévention des arythmies cardiaques est depuis longtemps discuté. Nous savons, depuis certaines analyses de sous-groupes de l'étude de cohorte de Framingham, que l'hypomagnésémie est associée à une fréquence augmentée d'extrasystoles ventriculaires, indépendamment de l'hypokaliémie.¹⁴ Le bénéfice d'un traitement de magnésium en l'absence d'une hypomagnésémie est toutefois moins clair, bien que la régulation in vitro de l'activité des canaux potassiques et calciques par le magnésium soit établie. L'évidence d'un effet positif du MgSO₄ dans les torsades de pointe en présence d'un QT long acquis, par exemple, repose sur plusieurs petites séries de cas rapportées dans les années 1980, dont la principale comporte 12 patients.¹⁵ Concernant l'effet bénéfique potentiel d'une supplémentation orale en magnésium sur des extrasystoles ventriculaires ou supraventriculaires symptomatiques, une étude randomisée contrôlée a constaté récemment une diminution hautement significative de la fréquence des battements ectopiques au Holter, et des symptômes dans le groupe traité.¹⁶ Cette étude porte toutefois sur un petit collectif, et davantage de preuves sont nécessaires avant de pouvoir émettre des recommandations.

Facteurs de risque cardiovasculaires

Le déficit d'apport en magnésium lié à l'alimentation occidentale, elle-même reflet d'un mode de vie associé à l'émer-

gence d'une épidémie d'obésité, pose logiquement la question de l'existence d'un lien direct du magnésium avec certains facteurs de risque cardiovasculaires. C'est sans surprise qu'une méta-analyse d'études observationnelles retrouve une association inverse entre l'apport en magnésium et le risque de développer un diabète de type 2,¹⁷ sans pouvoir toutefois établir de lien de causalité (nombreux facteurs confondants comme l'IMC ou encore le niveau socio-économique). Les études interventionnelles visant à mesurer l'effet d'un traitement par magnésium sur l'HbA_{1c} ou la glycémie à jeun concernent en outre de petits échantillons, et les résultats sont contradictoires. Aussi, une revue *Cochrane* de 2006 s'est intéressée à l'effet d'un apport de magnésium sur la tension artérielle (TA), retrouvant une diminution significative de la TA diastolique (-2,2 mmHg; IC 95%: -3,4 à -0,9) mais pas de la TA systolique.¹⁸ Une méta-analyse récente, concernant uniquement des patients hypertendus (TA systolique > 155 mmHg) et sous traitement antihypertenseur, retrouve par ailleurs davantage de bénéfices sur la TA diastolique que sur la TA systolique.¹⁹ Ces données nécessitent là encore d'être validées dans des études dédiées, avec des échantillons de plus grande taille, et ne peuvent déboucher à l'heure actuelle sur des recommandations.

Neuroprotection

On connaît depuis longtemps l'effet « antagoniste calcique » du magnésium,²⁰ potentiellement responsable de l'effet anti-hypertenseur, ainsi que son rôle de régulateur de l'excitabilité du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate).²¹ L'effet de neuroprotection du MgSO₄ dans la pré-éclampsie n'est par ailleurs plus à prouver,²² et la littérature médicale s'est ainsi intéressée aux bénéfices du magnésium IV lors d'AVC. Des études récentes ne montrent toutefois pas de bénéfice sur le handicap à 90 jours dans des AVC de tout type,²³ ou lors d'hémorragie sous-arachnoïdienne.²⁴

Asthme

On retrouve également dans la littérature un intérêt particulier pour les propriétés bronchodilatatrices du magnésium, dont le mécanisme n'est pas élucidé à ce jour. Dans la crise d'asthme sévère chez l'adulte, on ne retrouve pas de bénéfice significatif du magnésium IV ou en aérosol,²⁵ contrairement à la situation chez l'enfant.^{26,27}

CONCLUSION

Nous observons ces dernières années un regain d'intérêt évident dans la littérature médicale pour le magnésium et ses potentiels rôles thérapeutiques (tableau 3). L'hypothèse de la « carence cellulaire » liée à l'alimentation et de l'effet intrinsèque du magnésium, est évoquée pour justifier son utilisation en dehors de toute hypomagnésémie documentée. Bien que séduisantes, ces théories ne sont toutefois pas validées à la lumière de la littérature scientifique actuelle, et ne permettent pas actuellement de recommander l'utilisation du magnésium dans notre pratique clinique, au-delà de la simple correction de l'hypomagnésémie et de la pré-éclampsie. Son rôle semblerait aussi intéressant dans la crise d'asthme chez l'enfant et le traitement des torsades de pointe.

TABLEAU 3

Résumé des principales utilisations thérapeutiques courantes du magnésium, hors de l'hypomagnésémie

TAS: tension artérielle systolique; HTA: hypertension artérielle.

Problématiques médicales	Etudes/guidelines de référence	Commentaires
Crampes	Revue Cochrane 2012: peu d'effet sur la fréquence des crampes (-3,93%; IC 95%: -21,12-13,26) ¹¹	Pas d'effet sur l'intensité des crampes ni leur durée
Torsades de pointe	Guidelines ESC 2015: le magnésium peut supprimer un épisode de torsades de pointe ²⁸	Basé sur de petites études observationnelles, dans le cadre du QT long acquis
Tension artérielle (TA)	Revue Cochrane 2006: diminution minimale de la TA diastolique (-2,2 mmHg; IC 95%: -3,4 à -0,9), mais pas de la TA systolique ¹⁸	Possible effet sur l'HTA systolique et diastolique chez les patients hypertendus avec TAS > 155 mmHg ¹⁹
Pré-éclampsie	Revue Cochrane 2010: diminution du risque relatif d'éclampsie (RR 0,41; IC 95%: 0,29-0,58) ²⁹	Dans les guidelines OMS dès 2003
AVC	FAST-MAG (AVC de tout type), ²³ MASH-2 (HSA) ²⁴ : pas de bénéfice sur le handicap à 90 jours	
Asthme (adulte)	Revue Cochrane 2012: pas de bénéfice significatif avec le magnésium en aérosol ²⁵	Bénéfice retrouvé uniquement chez l'enfant (étude MAGNETIC), bénéfice possible avec MgSO ₄ IV ²⁷

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'hypomagnésémie est fréquente et sa présentation clinique aspécifique
- L'hypomagnésémie doit être recherchée en présence de certains facteurs de risque cliniques (malabsorption, OH chronique...) ou médicamenteux (diurétiques thiazidiques, inhibiteurs de la pompe à protons, inhibiteur de la calcineurine...), ou en présence d'une hypokaliémie/hypocalcémie concomitante
- En présence d'une hypomagnésémie non sévère, un traitement per os (288-360 mg/j, soit 12-15 mmol/j) semble raisonnable en l'absence de trouble électrolytique sévère concomitant
- En dehors de l'hypomagnésémie et de la pré-éclampsie, les bénéfices du traitement par magnésium ne sont pas établis

1 Kiberd BA, Tennakore KT, Daley CJA. Increases in intravenous magnesium use among hospitalized patients: An institution cross-sectional experience. *Can J Kidney Health Dis* 2015;2:24.
 2 Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Acute-onset hypomagnesemia-induced hypocalcemia caused by the refractoriness of bones and renal tubules to parathyroid hormone. *J Bone Miner Metab* 2011;29:752-5.
 3 Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2649-52.
 4 * Jahnen-Dechent J, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J* 2012;5:i3-i14.
 5 Moshfegh A, Goldman J, Ahuja J, et al. What we eat in America. NHANES 2005-2006: Usual nutrient intakes from food and water compared to 1997 dietary reference intakes for vitamin D,

calcium, phosphorus, and magnesium. U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, 2009.
 6 Worthington V. Nutritional quality of organic versus conventional fruits, vegetables, and grains. *J Altern Complement Med* 2001;7:161-73.
 7 Nadler JL, Rude RK. Disorders of magnesium metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:623-41.
 8 Agus ZS. Hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1616-22.
 9 Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: A systematic review. *Magnesium Res* 2011;24:163-80.
 10 Nicar MJ, Pak CY. Oral magnesium load test for the assessment of intestinal magnesium absorption. Application in control subjects, absorptive hypercalciuria, primary hyperparathyroidism, and hypoparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab*

1982;8:44-51.
 11 ** Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD009402.
 12 Newhouse IJ, Finstad EW. The effects of magnesium supplementation on exercise performance. *Clin J Sport Med* 2000;10:195-200.
 13 Zimmermann MB. Human nutrition laboratory, Institute for food science and nutrition. Swiss Federal Institute of Technology. *Schweiz Z Med Traumatol* 2003;51:53-7.
 14 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.
 15 Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988;77:392-7.
 16 * Lima De Falco CNM, Da Costa Darriueux FC, Grupi C, et al. Late outcome of a randomized study on oral magnesium for premature complexes. *Arq Bras Cardiol* 2014;103:468-75.
 17 Dong JY, Xun P, He K, et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: Meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2011;34:2116-22.
 18 Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004640.
 19 Rosanoff A, Plesset MR. Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP > 155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: A targeted meta-analysis. *Magnesium Res* 2013;26:93-9.
 20 Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker.

Am Heart J 1984;108:188-93.
 21 Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984;307:462-5.
 22 Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: A brief review. *Stroke* 2009;40:1169-75.
 23 Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med* 2015;372:528-36.
 24 Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:44-9.
 25 Powell C, Dwan K, Milan SJ, et al. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD003898.
 26 Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: Systematic review and meta-analysis. *Emergency Med J* 2007;24:823-30.
 27 Powell C, Kolumunage-Dona R, Lowe J, et al. Magnesium trial in children (MAGNETIC): A randomised, placebo controlled trial and economic evaluation of nebulised magnesium sulphate in acutesevere asthma in children. *Health Technol Assess* 2013;17:1-216.
 28 Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015;36:2793-867.
 29 Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smith DJ, et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD000025.
 * à lire
 ** à lire absolument