

Le Déficit en Magnesium en Pratique Quotidienne

B. Lasserre*, C. Holzer** et M. Spoerri***

Zusammenfassung

Bei einer Studie an 434 aufeinanderfolgenden Patienten (271 W, 163 M, 18-87 Jahre) mit multivariater Analyse verschiedener klinischer, biologischer und elektrophysiologischer Parameter erweist sich der Mg-Gehalt der Erythrozyten zum Teil als Unterscheidungsmerkmal für die Ermittlung einer Untergruppe von Patienten mit ausgeprägteren Funktionsstörungen, klinischen Symptomen einer „Hyperreagibilität“ und elektrophysiologischen Symptomen einer Hyperexzitabilität. Die Wirkung der zusätzlichen oralen Gabe von Mg während 3 Monaten (4 Wochen lang 360 mg/Tag, danach 240 mg/Tag) auf den klinischen „Hyperexzitabilitäts“-Score und den Mg-Gehalt der Erythrozyten scheint die Hypothese von Durlach und Fehlinger zu bestätigen, wonach es sich um mit einem grenzwertigen Mg-Mangel zusammenhängende Syndrome handelt.

Summary

In a population survey of 434 consecutive patients (271 F, 163 M, 18-87 years), a multivariate analysis of various clinical, biological and electrophysiological parameters allows to consider erythrocytic Mg as a partially discriminating marker for identifying a subset of patients with more functional disorders and hyperexcitability syndrome. Efficacy of oral Mg-supply (360 mg/d for 4 weeks, 240 mg/d for another 8 weeks) both on a clinical score of "hyperreactivity" and on erythrocytic Mg levels, is suggestive evidence for considering Mg marginal deficiency as a probable etiology in this syndrome, as proposed by Durlach as well as by Fehlinger.

Résumé

L'étude d'une population tout-venant consécutive de 434 sujets (271 femmes, 163 hommes, âgés de 18 à 87 ans) avec analyse multivariée de divers paramètres cliniques, biologiques et électrophysiologiques permet de considérer le taux de Mg érythrocytaire comme partiellement discriminant d'une sous-population caractérisée par davantage de troubles fonctionnels, de signes cliniques d'«hyperreactivité» et électrophysiologiques d'hyperexcitabilité. L'efficacité d'une supplémentation orale de Mg pendant 3 mois (360 mg/j pendant 4 semaines puis 240 mg/j ensuite) à la fois sur le score clinique d'«hyperexcitabilité» et sur le taux de Mg érythrocytaire, tend à confirmer l'hypothèse émise par Durlach et par Fehlinger qu'il s'agit de syndromes liés à un déficit marginal en Mg.

Le déficit sévère en magnésium, dans sa forme primaire initialement décrite par Paunier et al. [1] dans le cadre de la malabsorption spécifique du magnésium chez le nourrisson, ou lors de déplétions secondaires par pertes rénales ou digestives, s'accompagne d'un tableau clinique et biologique bien caractérisé, dans lequel la magnésémie plasmatique en particulier est significativement abaissée.

L'existence de déficits marginaux en magnésium, non accompagnés de modifications significatives de la ma-

gnésémie plasmatique, reste controversée et plus difficile à identifier: elle s'appuie sur l'évidence nutritionnelle d'apports insuffisants dans notre alimentation quotidienne [2], sur les signes d'une hyperexcitabilité neuro-musculaire réversible par supplémentation orale en magnésium [3, 4] et sur l'absence d'autre étiologie établie.

La difficulté centrale dans la définition d'un tel syndrome réside dans l'accessibilité et la fiabilité de marqueurs biologiques directs d'un déficit purement intracellulaire en magnésium: ceux-ci devraient idéalement discriminer clairement une population de sujets déficitaires en magnésium par rapport à la population dite normale et démontrer une normalisation de leur valeur sous supplémentation orale

en magnésium à doses physiologiques.

Le praticien dispose, pour l'essentiel, des mesures de concentrations plasmatique, érythrocytaire et urinaire en magnésium: les autres marqueurs potentiels requièrent soit des techniques invasives ou des équipements sophistiqués, soit sont insuffisamment documentés pour être utilisables.

Plusieurs auteurs [5, 6, 7, 8] ont proposé la valeur du magnésium érythrocytaire comme un paramètre désormais fiable avec l'utilisation de la spectrophotométrie d'absorption atomique et l'uniformisation de la technique de séparation globulaire [9]. L'intérêt des épreuves de charge parentérale [10] et orale [11] est également discuté. Dans le présent travail, nous avons

*) Groupe Médical du Petit-Lancy, 29, Avenue du Petit-Lancy, CH-1213 Petit-Lancy/Suisse

**) BIOMED AG, Stauffacher Straße 45, CH-8026 Zürich/Schweiz

***) Laboratoire. MONNIER-SPOERRI S.A., 12, chemin Beau-Soleil, CH-1208 Genève/Suisse

cherché à établir la répartition des valeurs obtenues pour ces divers marqueurs potentiels, dans une population non-sélectionnée de clientèle ambulatoire d'un groupe médical installé en périphérie urbaine, et à analyser l'ensemble des corrélations entre marqueurs biologiques présumés, séméiologie clinique et électrophysiologique, et profils d'évolution spontanée ou sous supplémentation orale en magnésium. A ce jour, notre collectif comprend 434 sujets dont 271 femmes, âgés de 18 à 87 ans (Tab. 1).

Magnésémie plasmatique et magnésémie érythrocytaire

La magnésémie plasmatique présente dans cette population un histogramme de répartition gaussienne unimodale (Fig 1.): la moyenne se situe à 0,88 mmol/l (S.D. 0,05 mmol/l), et 7 valeurs sont trouvées significativement abaissées ($\leq 0,76$ mmol/l), à chaque fois dans des situations cliniques connues pour favoriser une déplétion en magnésium: alcoolisme chronique et sévère dans 2 cas, diabète sucré déséquilibré dans 2 cas et traitements salidiurétiques par des dérivés thiazidiques dans 2 cas, furosémide dans 1 cas. Les seules corrélations retrouvées sur le plan biologique sont celles avec les protéines plasmatiques totales ($r = 0,57 - p < 0,05$) et l'albuminémie ($r = 0,49 - p < 0,05$) et elles sont d'ailleurs faibles. Elles peuvent cependant contribuer à expliquer les variations intra-individuelles sur des déterminations successives obtenues à diverses périodes de l'année. Comme cela a été décrit, la magnésémie plasmatique n'identifie en aucun cas un syndrome clinique spécifique.

La magnésémie érythrocytaire présente un histogramme de répartition notablement différent dans cette même population, compatible avec l'existence de deux sous-populations au-moins: l'extrapolation des courbes ascendante et descendante de cette répartition permet en effet de reconstruire deux répartitions gaussiennes partiellement superposées

Tab. 1: Etude de population d'un groupe médical (*Petit-Lancy*/Geneve, 1.4.87-30.9.88)

Mode d'inclusion	Serie consecutive non sélectionnée
Critère d'inclusion	Indication à un prélèvement de sang
Collectif actuel	434 sujets (271 F. - Age 18-87 ans, M = 48 SD = 12)
Follow-up moyen	8,8 mois
Paramètres évalués	score clinique d'hyperréactivité Biologie: Hémogramme, Ionogramme, Glycémie, Cholestérolémie, Creatininémie, ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines + autres tests selon indication clinique. Mg plasmatique, Mg érythrocytaire, Mg urinaire/24 h.* ECG, échocardiogramme Tm et 2D*, EMG* semainier alimentaire*

* Evaluation limitée à un nombre restreint de sujets

dont la sommation correspond à l'histogramme de répartition de l'ensemble de cette population (Fig 2.) Ces deux sous-populations ont été étudiées de part et d'autre de la zone de chevauchement maximum, située entre des valeurs de magnésium érythrocytaire de 2,10 mmol/l à 2,20 mmol/l. La population ainsi définie par une valeur de magnésium érythrocytaire élevée présente une valeur moyenne de 2,32 mmol/l (S.D. 0,09 mmol/l) et la population définie par une valeur de magnésium érythrocytaire basse présente une valeur moyenne de 2,01 mmol/l (S.D. 0,12 mmol/l).

Il n'a pas été démontré dans cette étude que les valeurs obtenues soient liées à des demi-vies différentes de la population érythrocytaire, dans la mesure où le pourcentage de réticulocytes s'est avéré similaire dans les deux populations et où les indices morphologiques érythrocytaires étaient de même comparables.

La prévalence de valeurs basses de magnésium érythrocytaire dans les affections allergiques était plus élevée que dans le collectif général. Il n'y a pas eu d'autre association significative entre une pathologie clinique définie par d'autres critères et les valeurs de magnésium érythrocytaire, sinon pour l'existence d'un syndrome d'hyperexcitabilité neuromusculaire et d'hyperreactivité clinique évalué phénoménologiquement par un score séméiologique (Tab. 2) et par la présence d'une onde U manifeste sur l'ECG de surface. Il existait dans cette sous-population un discret allongement

Tab. 2: Score d'hyperréactivité clinique

1.	Signe de Chvostek
2.	Reflexes ostéo-tendineux
3.	Température cutanée (extrémités digitales)
4.	Oedème de la muqueuse nasale
5.	Points douloureux de Smythe
6.	Bourrelet spastique du colon
7.	Click-souffle systolique endapexien

Score: 0 = signe absent [1, 4, 5, 6, 7] ou d'intensité normale [2, 3]
Score: 1 = signe présent [1, 4, 5, 6, 7] ou d'intensité modérément augmentée [2, 3]
Score: 2 = signe présent et d'intensité très fortement augmentée

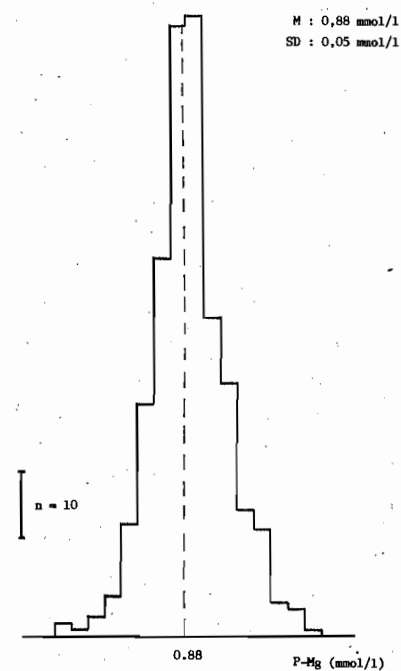


Fig. 1: P-Mg: Histogramme de Repartition

moyen de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Bazett, mais la dispersion des valeurs obtenues pour ce paramètre dans les deux groupes ne permettait pas d'aboutir à une probabilité statistiquement significative.

Il n'a pas été retrouvé de corrélation avec les autres paramètres du ionogramme, de l'hémogramme, de la

fonction hépatique ou rénale ou encore de la valeur de T3 libre. Par contre, les quelques évaluations nutritionnelles réalisées par semainier alimentaire et les dosages d'excrétion urinaire du magnésium sur 24 heures tendent à confirmer que les valeurs basses de magnésium érythrocytaire sont retrouvées chez des sujets dont l'apport alimentaire

quotidien est inférieur aux recommandations nutritionnelles, d'un coefficient moyen de 0,76, et que l'excrétion urinaire sur 24 heures chez ces sujets est abaissée au-dessous de 3 mmol. Le nombre limité de ces investigations ne permet pas de conclure formellement sur l'existence de corrélations significatives.

Profils d'évolution

Le suivi d'une partie de ce collectif a permis de tester la reproductibilité des caractéristiques cliniques et biologiques, ainsi que d'apprécier leur évolution en cas d'interventions thérapeutiques et notamment de la prescription de suppléments oraux en magnésium sur une période de 3 mois, à raison de 360 mg/j pendant 1 mois, puis de 240 mg/j au-delà (Tab. 3).

La magnésémie plasmatique ne montre pas de modifications significatives au cours du temps, sous réserve que sa reproductibilité individuelle est médiocre, possiblement en relation avec la variabilité des valeurs de protéines totales. L'administration de suppléments oraux en magnésium n'entraîne à égard aucun effet probant.

La magnésémie érythrocytaire reste stable ou tend à diminuer légèrement au cours du temps. Lorsque c'est le cas, on constate simultanément une légère augmentation du score clinique d'hyperreactivité. En

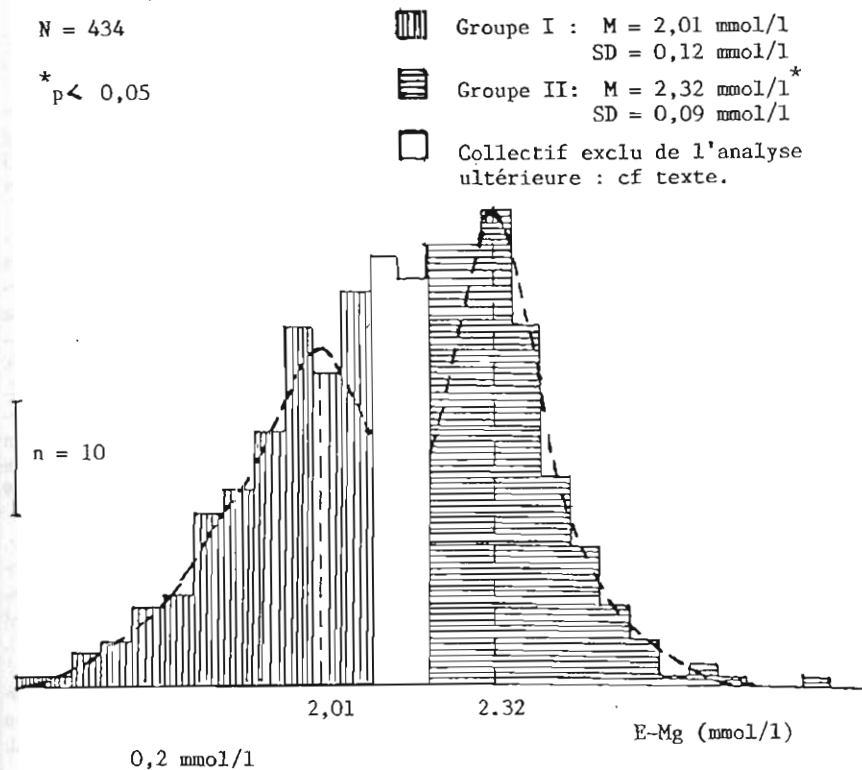


Fig. 2: E-Mg: Histogramme de Repartition

Tab. 3: Tableau synoptique des résultats

	Ingesta Mg (mg/j)	Score clinique (Réact. 0-14)	P-Mg (mmol/l)	E-Mg (mmol/l)	U-Mg (mmol/j)	QTc (msec)	Onde U (+/-)
Groupe I							
Valeurs initiales	244 + 29	5,81 + 1,37	0,89 + 0,05	2,01 + 0,12	2,42 + 0,38	419 + 18	107/11
Profil spontané	n.é.	6,74 + 1,48	0,88 + 0,06	1,89 + 0,11	n.é.	n.é.	n.é.
Profil après Mg	n.é.	3,38 + 1,79	0,90 + 0,07	2,06 + 0,14	n.é.	n.é.	n.é.
Groupe II							
Valeurs initiales	n.é.	1,34 + 0,38	0,88 + 0,05	2,32 + 0,09	4,85 + 0,56	413 + 17	6/68
Profil spontané	n.é.	1,68 + 0,56	0,87 + 0,06	2,31 + 0,14	n.é.	n.é.	n.é.
Analyse statistique							
1. Gr I / Gr II	n.é.	p < 0,05	N.S.	p < 0,05	p < 0,05	N.S.	p < 0,05
2. Gr. I + Mg/-Mg	n.é.	p < 0,01	N.S.	p < 0,05	n.é.	n.é.	n.é.

Les sujets présentant des valeurs de E-Mg comprises entre 2,10 et 2,20 mmol/l ont été exclus de cette analyse. P-Mg: Mg plasmatique. E-Mg: Mg érythrocytaire. U-Mg: Mg urinaire des 24 heures. QTc = intervalle QT corrigé selon la formule de Bazett. N.S.: non significatif. n.é.: non évalué. Les valeurs d'ingesta Mg, de U-Mg, QTc et la présence ou l'absence d'onde U à l'ECG ont été obtenues sur un échantillonnage du collectif global (cf texte). Les résultats sont exprimés selon M+SD

présence d'une supplémentation orale en magnésium, la magnésémie érythrocytaire augmente discrètement, mais de façon statistiquement significative ($p < 0,05$).

Parallèlement, le score d'hyperreactivité diminue significativement également, alors que l'intervalle QT corrigé diminue de même, mais que l'onde U persiste sur l'ECG standard.

Cette évolution s'accompagne d'une amélioration subjective traduite par l'amendement, voire la disparition de nombreux symptômes de type fonctionnel (précardialgies atypiques et palpitations, troubles dyspeptiques, cervicalgies et céphalées, crampes musculaires, extrémités froides, etc.)

La magnésurie des 24 heures augmente modérément, mais cette augmentation ne correspond en moyenne qu'au 23 % du supplément de magnésium administré sous forme orale.

Discussion

L'analyse de ces résultats fait apparaître que la population présentant des valeurs inférieures de magnésium érythrocytaire est caractérisée par un syndrome clinique et électrophysiologique partiellement réversible sous supplémentation orale en magnésium, ce qui la différencie à tous égards de la sous-population à magnésémie érythrocytaire élevée. Ces observations corroborent celles de Durlach et de Fehlinger, parmi

d'autres, et contribuent à conférer à la détermination du magnésium érythrocytaire une valeur prédictive intéressante du diagnostic de présomption de déficit marginal en magnésium.

La prévalence importante de ce syndrome dans une population tout-venant de clientèle ambulatoire incite à rechercher une validation complémentaire dans le cadre d'évaluations étendues sur des populations réputées en bonne santé et selon une procédure en simple insu des divers paramètres d'évaluation. L'aspect phénoménologique de l'appréciation de l'hyperreactivité justifiera de même d'un test de variabilité inter-observateurs. Enfin, les résultats de l'administration de sels de magnésium en supplémentation orale ne seront établis formellement que par le recours à des essais cliniques contrôlés par placebo.

Avec la réserve critique nécessaire, le praticien peut cependant utilement compléter son information clinique par le dosage du magnésium érythrocytaire et éventuellement de la magnésurie des 24 heures, en particulier dans la perspective d'examiner l'évolution de ces valeurs après charge orale en magnésium de durée prolongée (au-moins 3 mois) s'il y a présomption clinique d'un déficit marginal en magnésium.

Bibliographie

- [1] Paunier, L.: Magnesium malabsorption. *Ergebn. Inn. Med. Kinderheilkd.* **42** (1979) 113-131.

- [2] Seelig, M. S.: Magnesium requirements in human nutrition. *Mag.-Bull.* **3** (1981) 26-47
- [3] Durlach, J.: Neurological disturbances due to Mg imbalance. In: Gabay, S., Harris, J. and HO, B. T. (ed.): *Metal ions in neurology and psychiatry*. Liss A. R. Publ., New York 1985.
- [4] Fehlinger, R., Franke, L., Glatzel, E., Meyer, E., Michalik, M., Rapoport, S., Rustow, M., Schulz, C. I. and Schumann, G.: Klinische Studien zur Magnesium Behandlung des tetanischen Syndroms. *Mag.-Bull.* **3** (1981) 298-306.
- [5] Tufts, E. V. and Greenborg, D. M.: The biochemistry of Mg deficiency. I. Chemical changes resulting from Mg deprivation. *J. Biol. Chem.* **122** (1938) 693-714.
- [6] Durlach, J.: Clinical aspects of magnesium deficit. In: Cantin M. and Seelig M.S. (ed.): *Magnesium in Health and Disease*. Spectrum Press Publ., New York 1980, 859-862.
- [7] Speich, M., Murat, A., Gelot, S., Boudart, D., Durlach, J. et Pechery, C.: Les taux de Mg plasmatique et érythrocytaire au cours du diabète sucré. Etude préliminaire et corrélation avec 11 paramètres. *Magnesium* **2** (1983) 237-243.
- [8] Fehlinger, R., Kemnitz, C., Seidel, K. und Günther, T.: Serum- und Erythrozyten-Elektrolytgehalt von Patienten mit tetanischem Syndrom vor und nach oraler Mg-Behandlung. *Mag.-Bull.* **9** (1987) 115-117.
- [9] Rousselet, F., Cherruau, B. et Granier, M.H.: Méthodes de mesure du Magnésium dans des échantillons biologiques. In: Halpern, M. et Durlach J. (ed.): *1st European Congress on Mg* (Lisbon, 1983). Karger, Basel 1985.
- [10] Caddell, J. L., Saler, F. L. and Thomason, C. A.: Parenteral Mg load tests in post partum American women. *Am. J. Clin. Nutr.* **28** (1975) 1099-1104.
- [11] Durlach, J.: Aspects cliniques et biologiques du déficit magnésique chronique primaire. *Feuillets de Biologie* **23** (1981) 121-136.