

Physiopathologie de la Dysmagnésémie

DR.ABBOU.Y

Faculté de médecine

Sidi bel Abbès

Histoire

-- #92 --

In 1618, a farmer in Epsom, England tried to give his cows water from a local well.

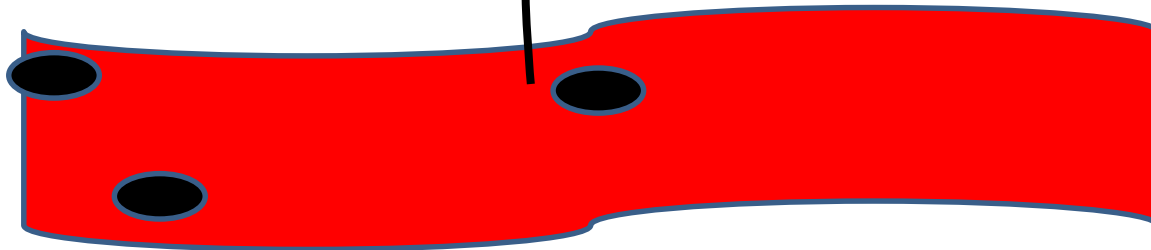
The cows refused to drink the water (probably because of the bitter taste), but the farmer noticed that the water healed scratches and rashes. The miraculous substance extracted from this water became famous as Epsom salt. Much later, it was identified as magnesium sulfate heptahydrate.

MEL Chemistry



HYPOMAGNESEMIE

↓ Bas *MAGNESIUM* dans le
 Mg^{2+} *SANG*



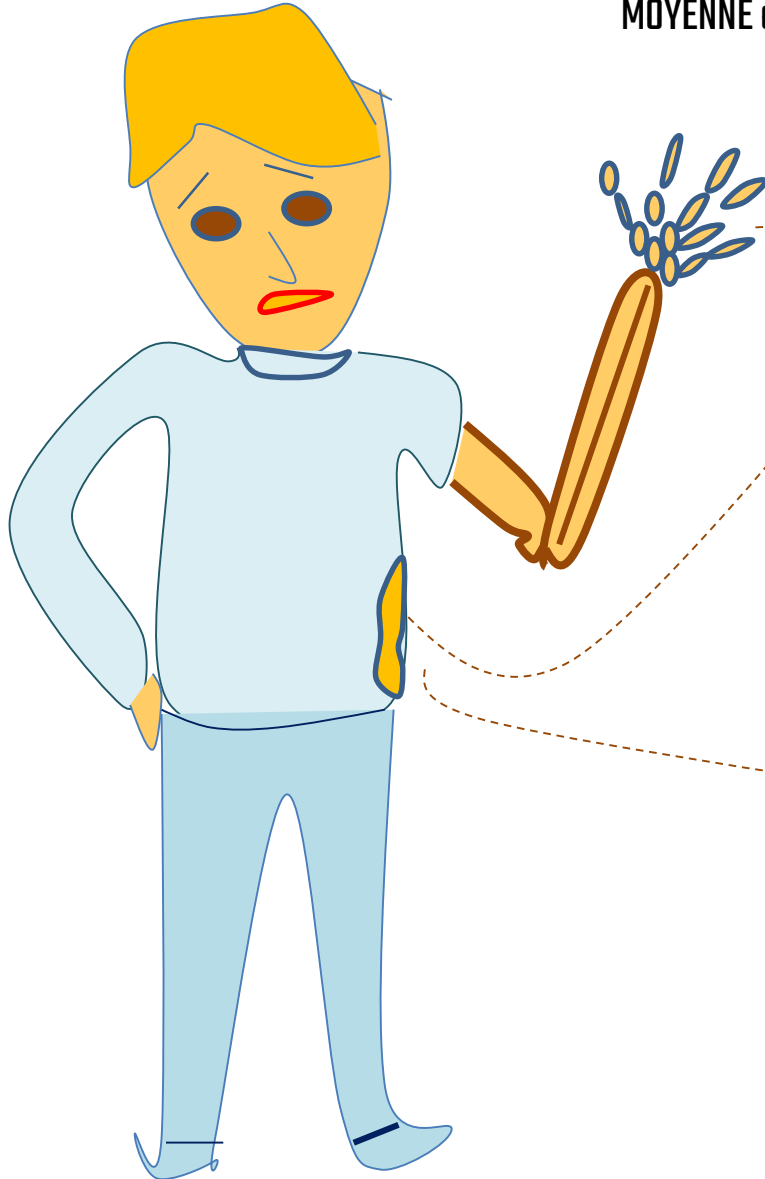
< 0.7 meq/l

Introduction

- C'est un cofacteur / coactivateur pour plus de 600 enzymes intracellulaires et un composant essentiel à réplication d'ADN, la transcription de l'ARN et la formation protéique .
- des modification géniques concernant le MG+2 augmente le risques de survenue plusieurs maladies (Diabète ,néphrolithiase ,réduction de la densité minérale osseuse, cancer) .
- Des perturbations sérique de magnésium ont été associés à des complications graves : insuffisance rénale ,choc septique ,arythmies cardiaques , insuffisance respiratoire , mortalité hospitalière et la mortalité à long terme .

ADULTE

MOYENNE de 25 grammes de Mg^{2+}

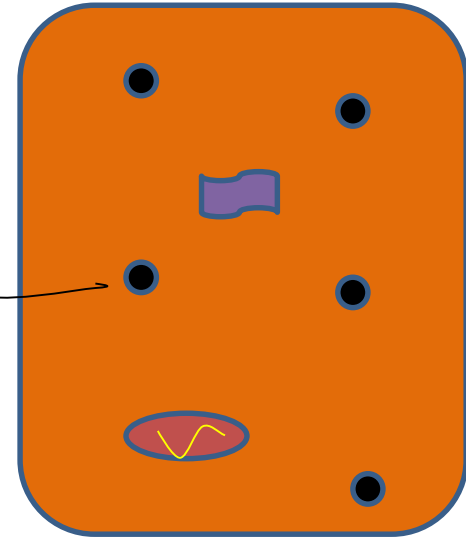


$1/2$ dans l'OS

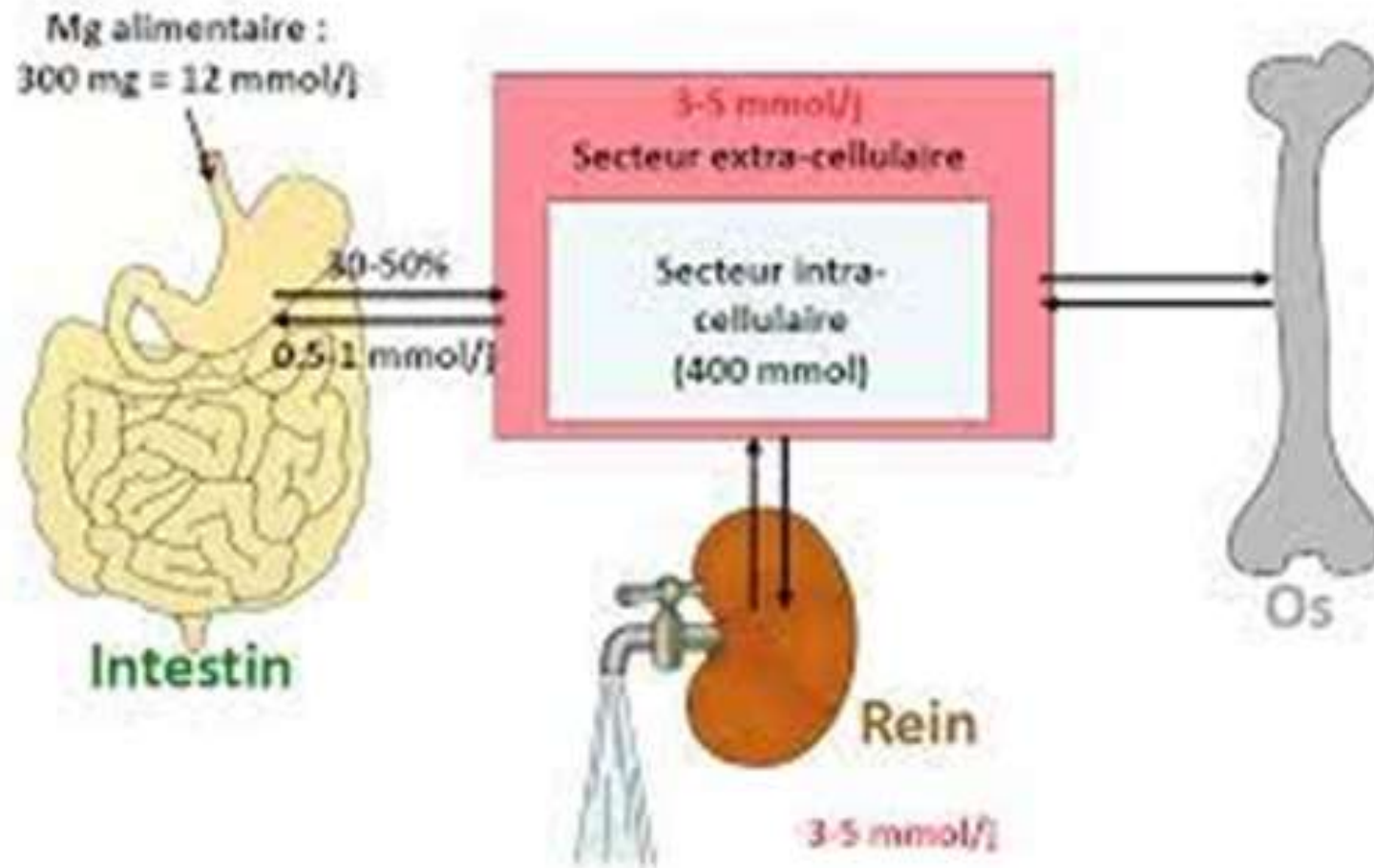
$1/2$ dans la CELLULE

deuxième ion positif le plus courant.

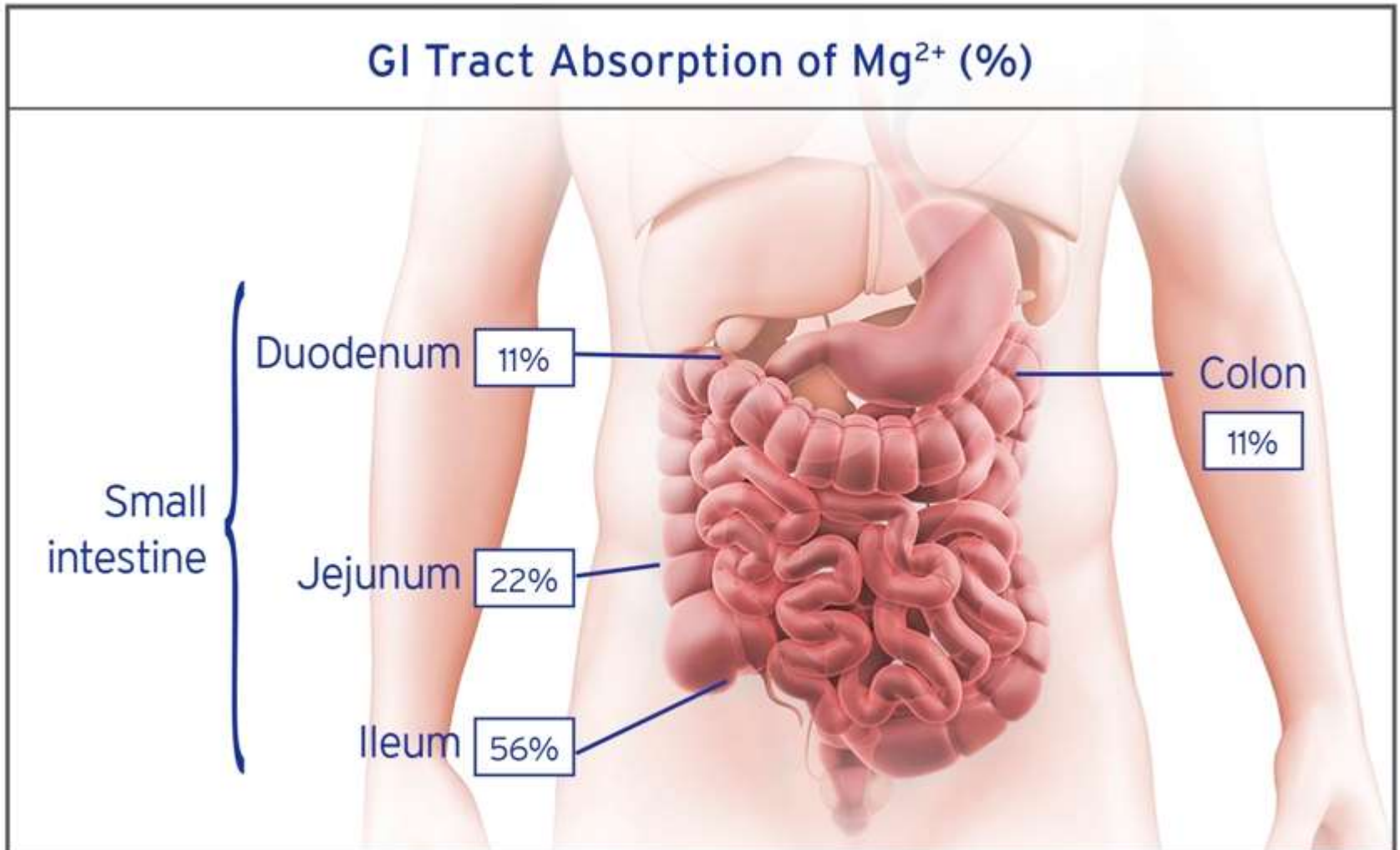
1% EXTRACELLULAIRE
20% Lié à l'albumine
80 % Filtré par le rein



Distribution dans le corps humain

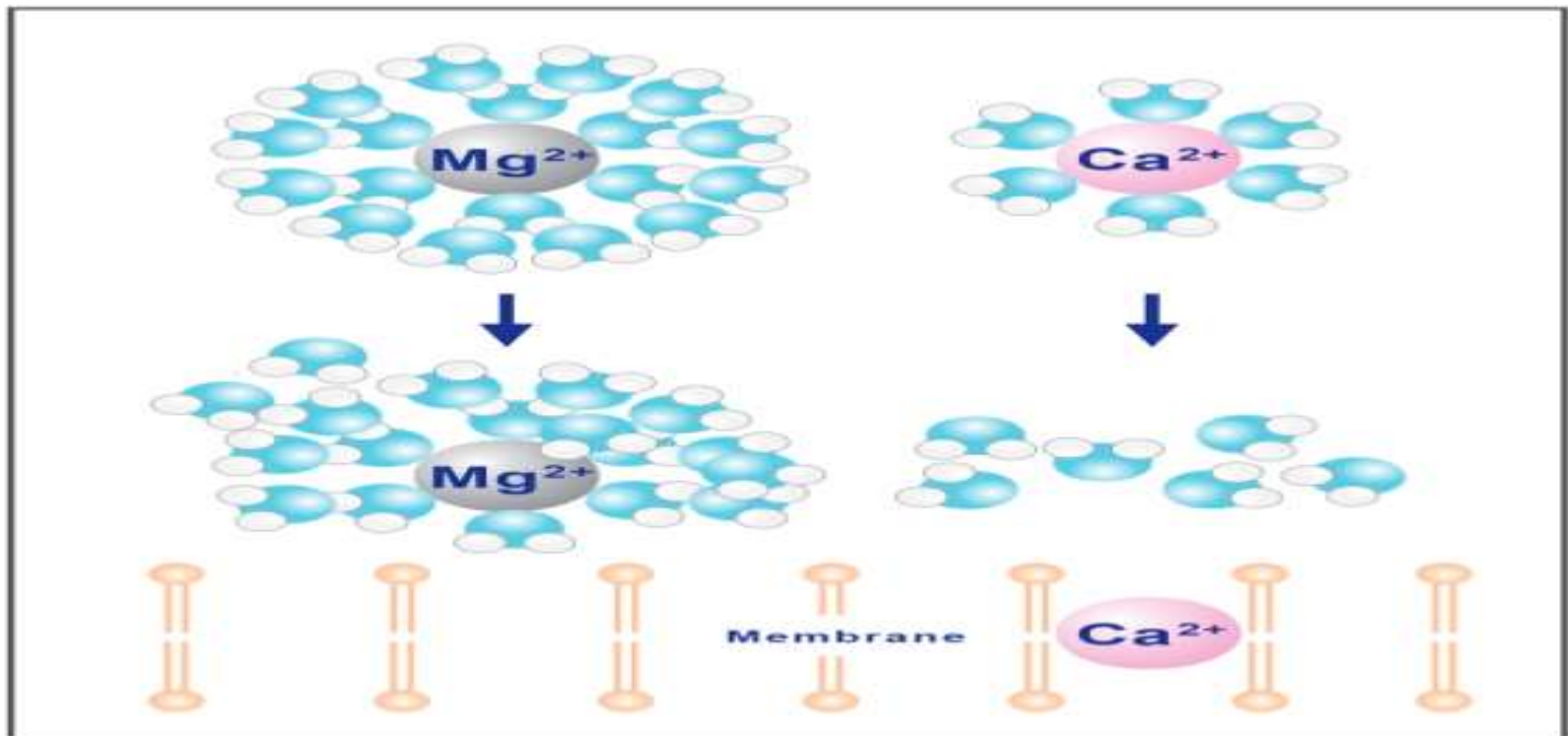


Absorption digestive du MG

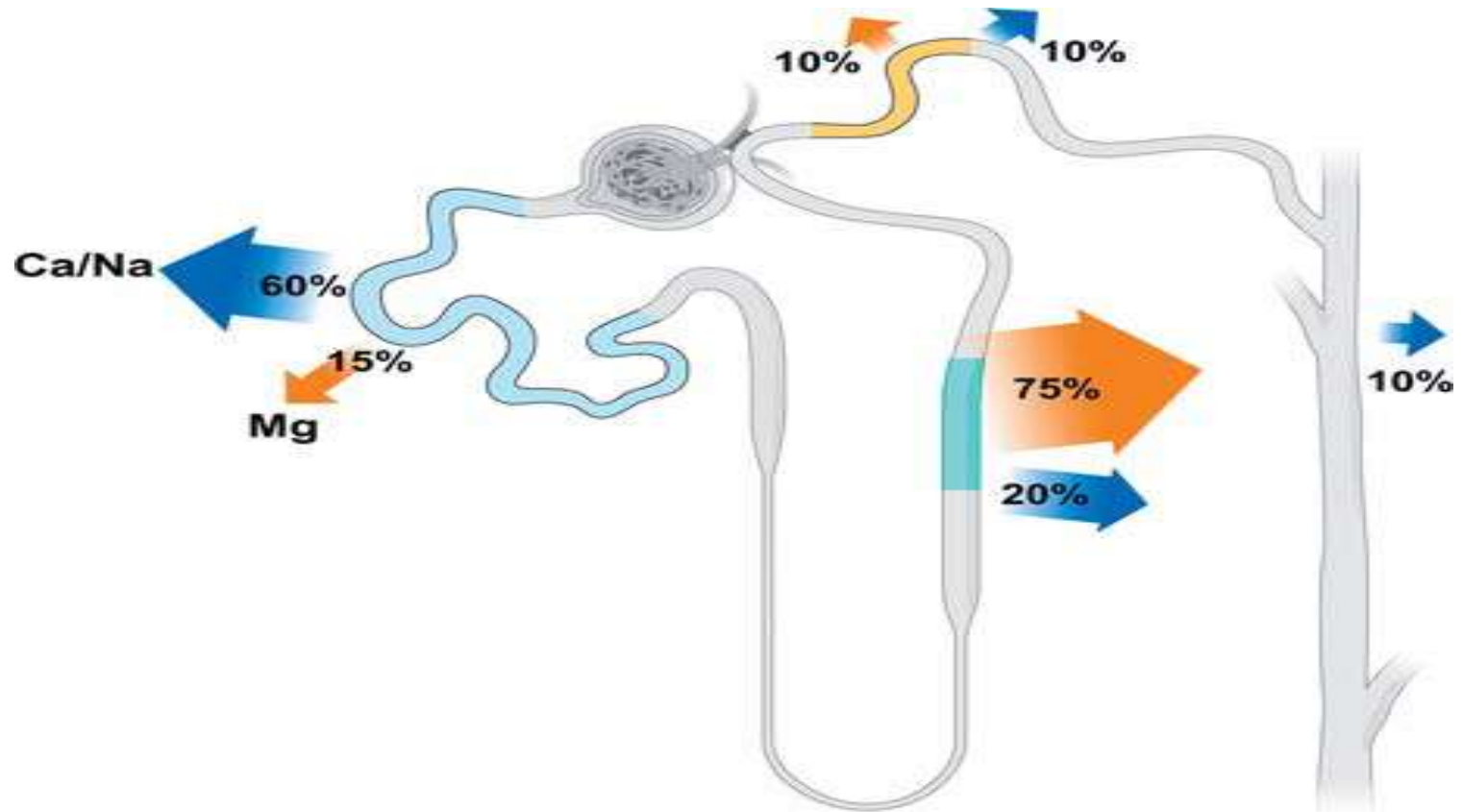


Hydratation et absorption du MG

- ↑ de rayon hydraté du MG, contrairement au calcium, empêche le magnésium de passer à travers canaux ioniques étroits
- L'élimination de la coque d'hydratation autour du magnésium est une condition préalable pour l'absorption transcellulaire (TMPR6 et TMPR7) et paracellulaire (claudines)



Absorption rénale

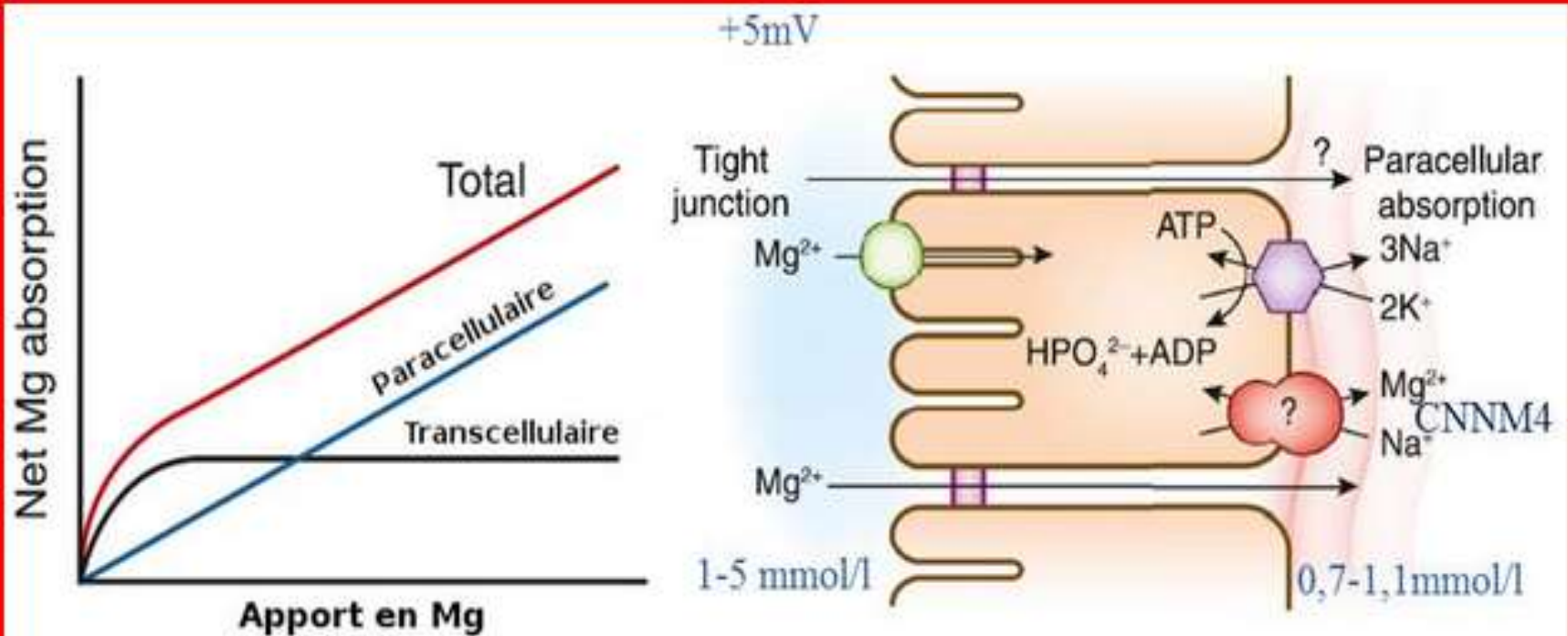


Absorption rénale

- Environ 80% du magnésium est ultrafiltré au niveau glomérulaire avec une excrétion urinaire modifiée par la réabsorption partielle du magnésium au niveau des différents segments tubulaires du néphron.
- Le magnésium est réabsorbé :
 1. voie paracellulaire au niveau du tube contourné proximal (10%) et (60 %)Au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé. dépend des deux protéines : les Claudines-16 et -19.
 2. Les 10% résiduels sont réabsorbés par le tube contourné distal, par un transport actif transcellulaire, par l'intermédiaire du transporteur TRPM6

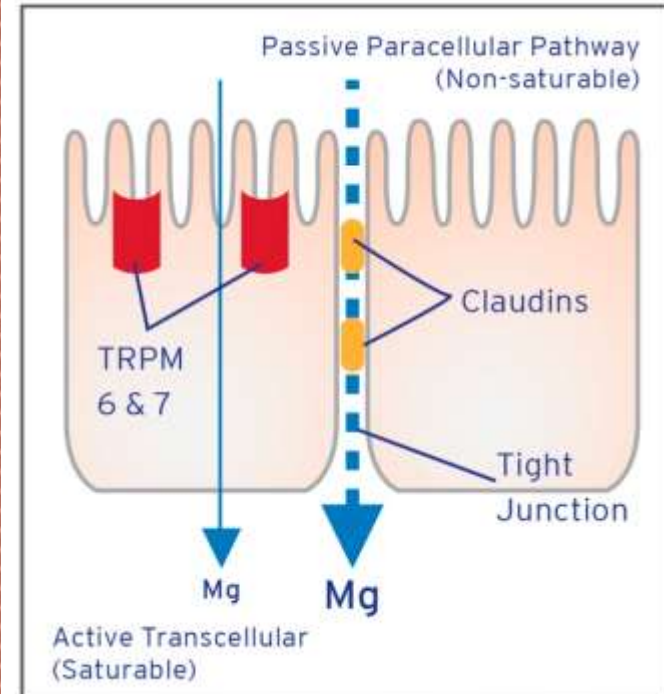
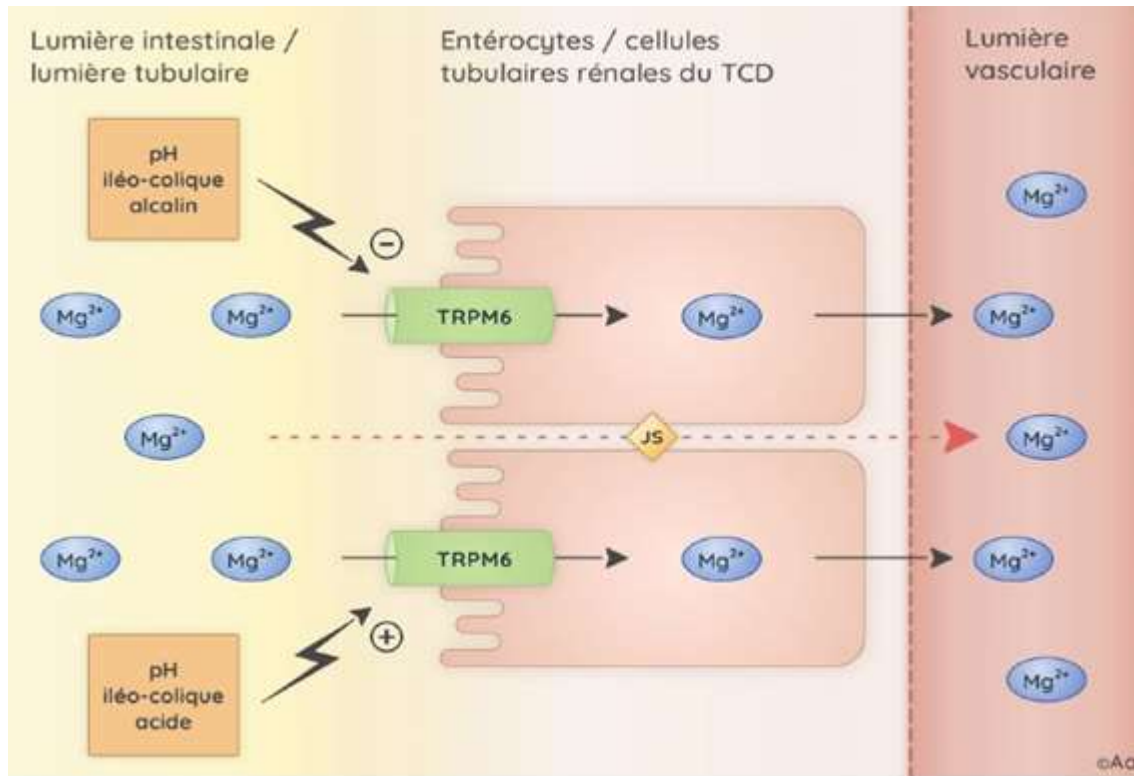
Absorption digestive du Mg^{2+}

- Absorption :
- para cellulaire passive non saturable , proportionnelle aux apports
- transcellulaire active saturable ,grâce à TRPM6 transient receptor potential melastatin-6 and 7 (pole apical) et CNNM4 (pole basolatéral)).

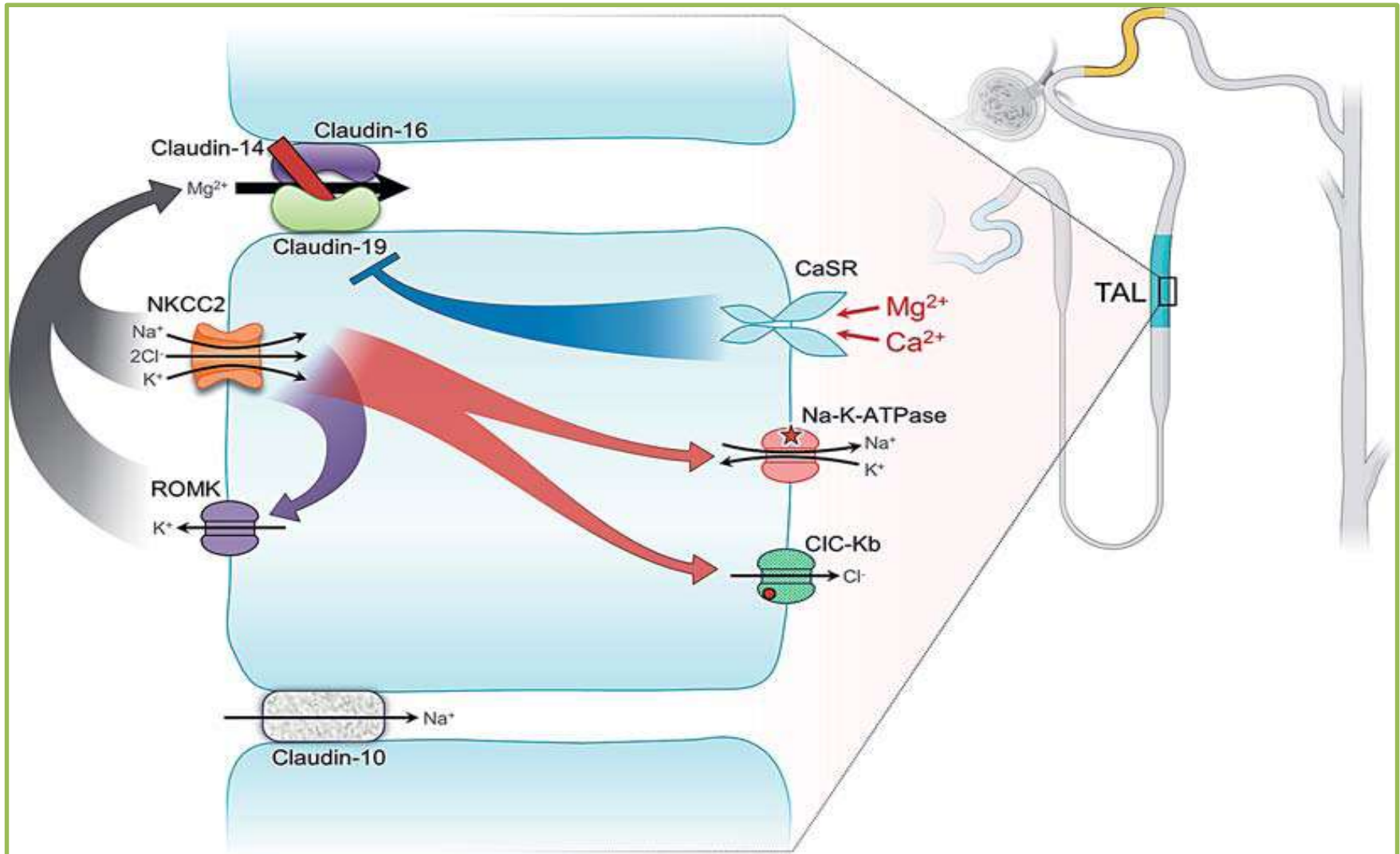


Gradient électrique (lumière du TD est positive) et chimique

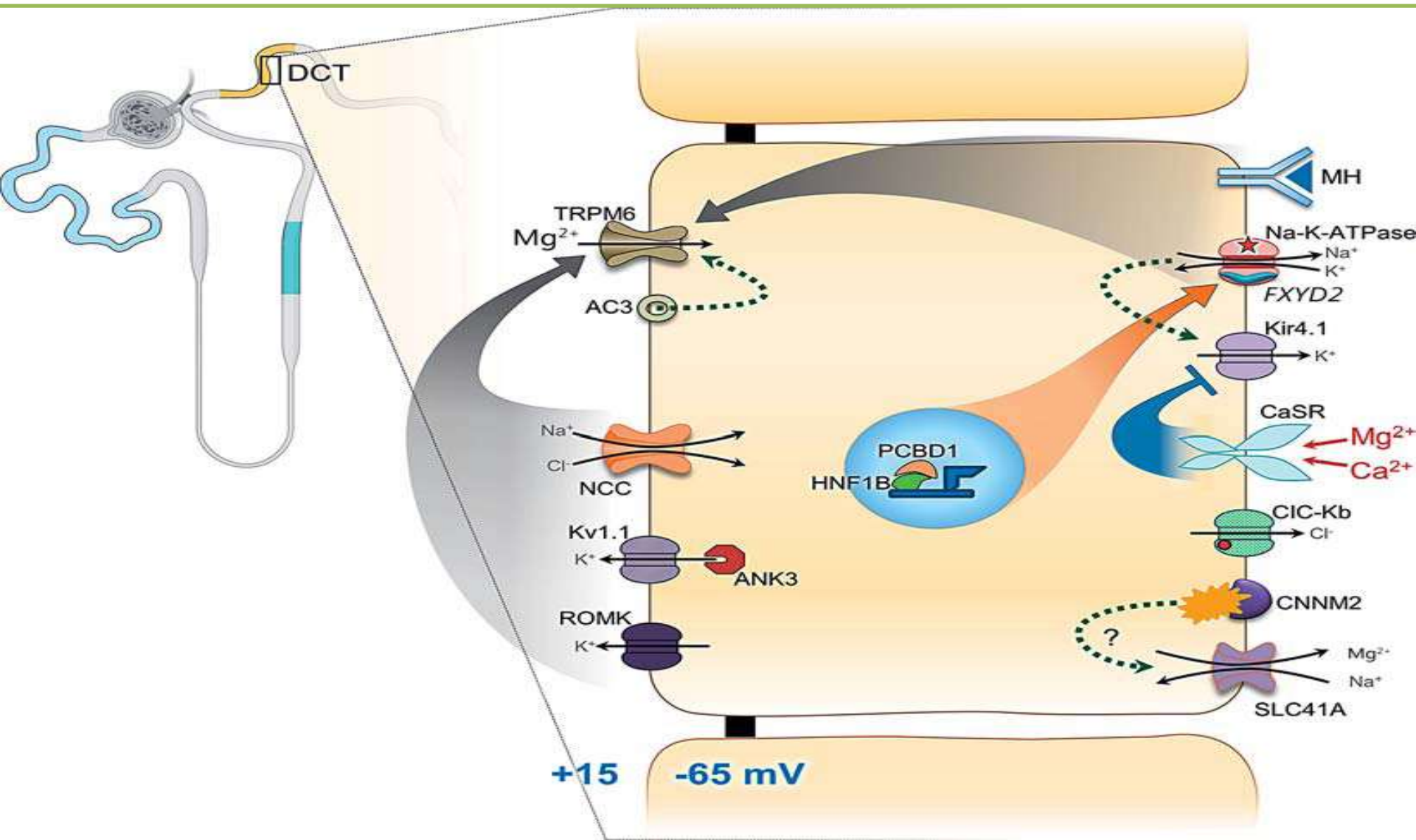
Absorption digestive du Mg^{2+}



Absorption du MG +2 dans La branche ascendante de l'anse de Henlé 70%



Dans le tube contourné distal, le mécanisme est transcellulaire (TRPM6 et CNNM2)



Homéostasie

- Le MG est le cation intracellulaire le plus important après le potassium.
- nombreux rôles : contraction musculaire, conduction nerveuse, régulation de la glycémie et contrôle de la pression artérielle .
- maintenir sa concentration (0,7 à 1,0 mmol / L) .
- Cette régulation est facilitée principalement par l'absorption intestinale et excrétion rénale .

Rôles du magnésium (Mg)

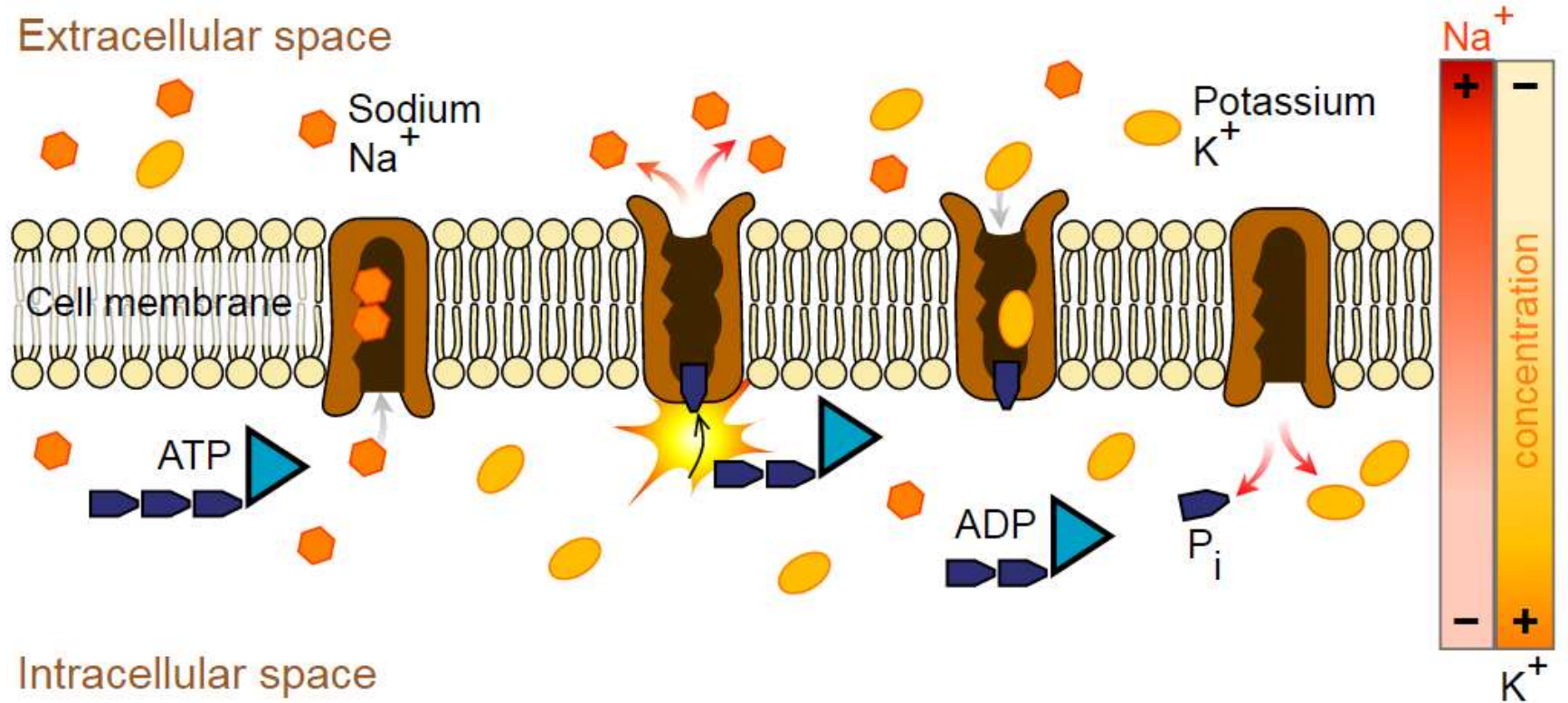
- I. **action enzymatiques** : (par la formation de Mg-ATP)
le MG est un cofacteur / coactivateur de centaines d'enzymes intervenant dans la synthèse protéique.
- I. **Modulateur des transports ioniques transépithéliaux** :
 1. le Mg est nécessaire au fonctionnement de la pompe **Na⁺/K⁺-ATP** à l'origine de la polarisation membranaire.
 2. Il inhibe les canaux cationiques (antagoniste du calcium) .
 3. le Mg est impliqué dans la vasodilatation des muscles lisses (oxyde nitrique et la prostacycline)
 4. Lors d'une Torsade de pointe le Mg supprime les post-dépolarisation précoce ESV en inhibant le blocage du courant potassique de repolarisation IKr et la réactivation tardive des canaux calcique type L (Qt long et phénomène R/T)

Rôles du magnésium (Mg)

- Il en résulte :
 1. une inhibition de la transmission neuromusculaire par diminution de la libération d'acétylcholine ;
 2. un effet stabilisateur de membrane expliquant ses propriétés anti arythmiques .
 3. une diminution de l'excitabilité neuronale (mise à profit dans le traitement de l'éclampsie) .
 4. un ralentissement de la conduction cardiaque en ↓ la dépolarisation membranaire .
 5. une inhibition de l'agrégation plaquettaire .

MG+2

COFACTEUR d'ATP



TROUBLE NEUROMUSCULAIRE



Signe de Trousseau

Symptôme neuromusculaire
Tétanie et spasme musculaire
Signe de Chvostek et Trousseau



urotransmetteur

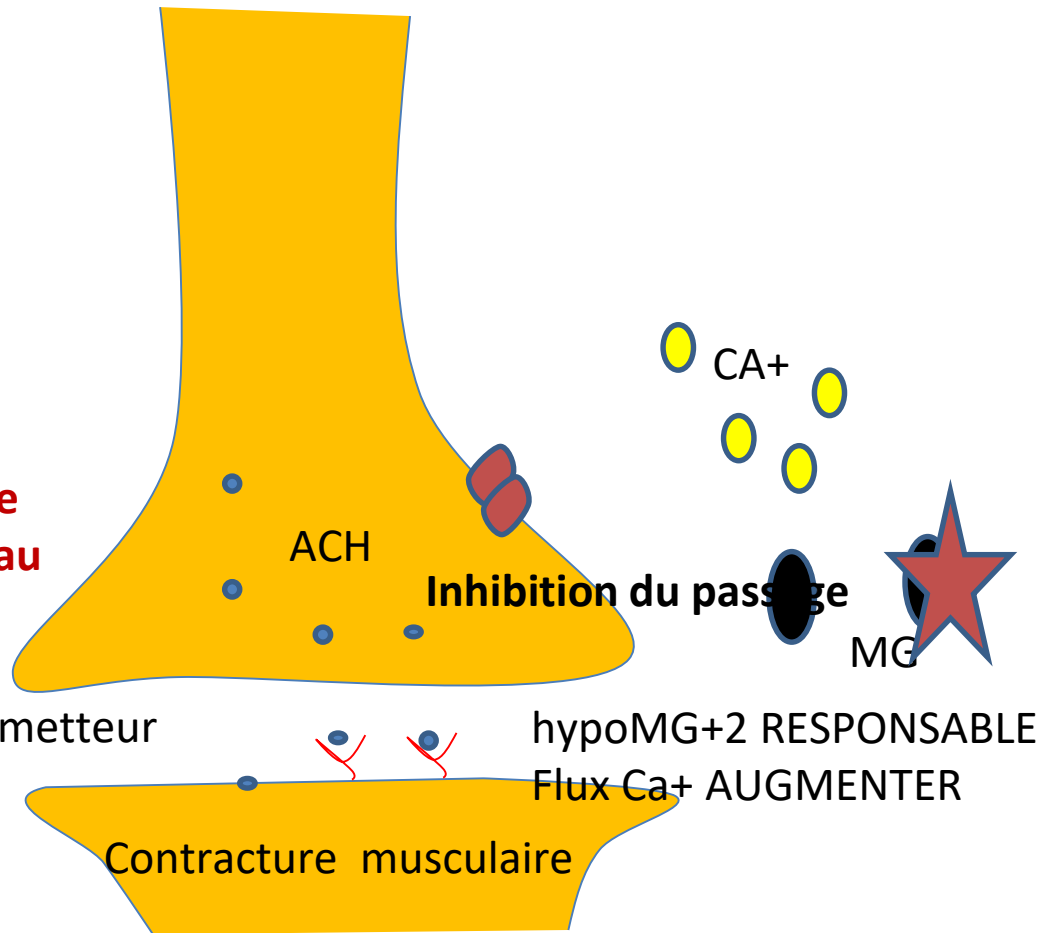
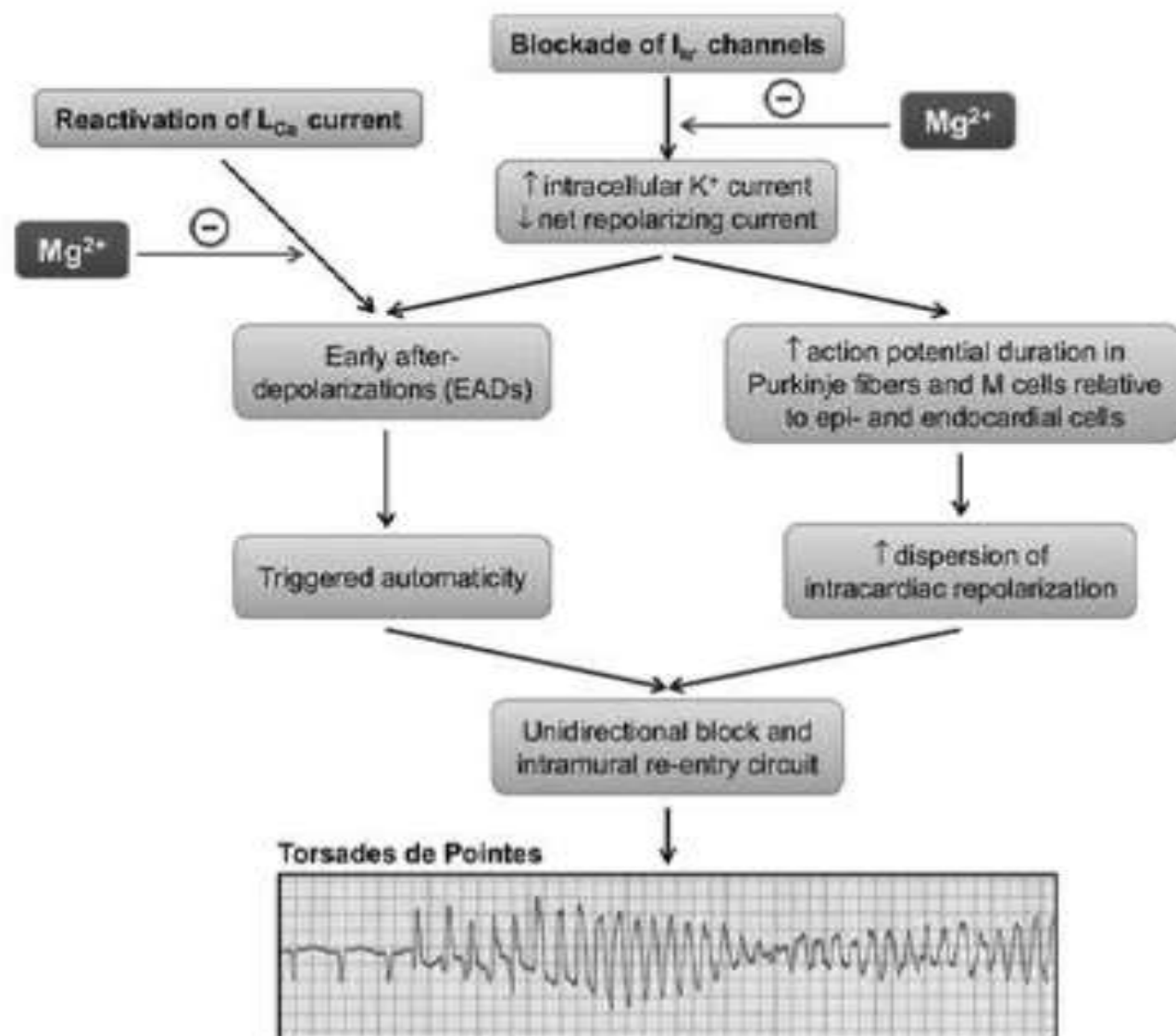


Figure 2. Mechanism of Benefit of Magnesium in Treating Torsade de Pointes
Reprinted with permission from references 3 & 100.



Hypomagnésémie

- **1-Définition**
- Une magnésémie entre 0,5 et 0,65 mmol/L définit une hypomagnésémie modérée.
- Une hypomagnésémie $< 0,50$ mmol/L est considérée comme sévère, généralement symptomatique.

Régulation rénale de MG

- La majorité de la charge de magnésium filtrée dans le rein est réabsorbé dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (70%) à travers des canaux de jonction serrés.
- Tube proximal (10-25%) via un mécanisme para cellulaire
- le tube distal et collecteur) 10 % par absorption active via TRMP6 .
- La régulation finale d'excrétion urinaire de magnésium se produit particulièrement au niveau de la TCD

Signe clinique d'hypomagnésémie

- 1. Hypokaliémie
- Une hypokaliémie est présente chez environ la moitié des patients présentant une hypomagnésémie. Cette forte association est en grande partie liée au fait que hypomagnésémie et hypokaliémie possèdent des causes communes telles que la prise de diurétiques et les diarrhées
- 2. Signes Neuromusculaires:
- -Hyperexcitabilité
- -Fasciculations, myoclonies, tétanie
- -Paralysie (hypomagnésémie profonde)
- -Troubles du comportement (irritabilité, anxiété, délire)
- 3. Signes Cardiovasculaires:
- -Troubles du rythme (torsades de pointes, tachycardie ventriculaire)
- -Modifications de l'ECG (allongement de l'espace PR, modification de l'onde T)
- -Spasme coronaire
- -Hypertension artérielle
- 4. Signes Métaboliques
- -Hypokaliémie
- -Hypocalcémie (inhibition sécrétion PTH et résistance périphérique)

Étiologie

Hypomagnésémie

1. Pertes digestives
2. Pertes rénales
3. Autres causes : toxique , médicamenteuse
comme IPP , diabète , Le Syndrome de l'os
affamé

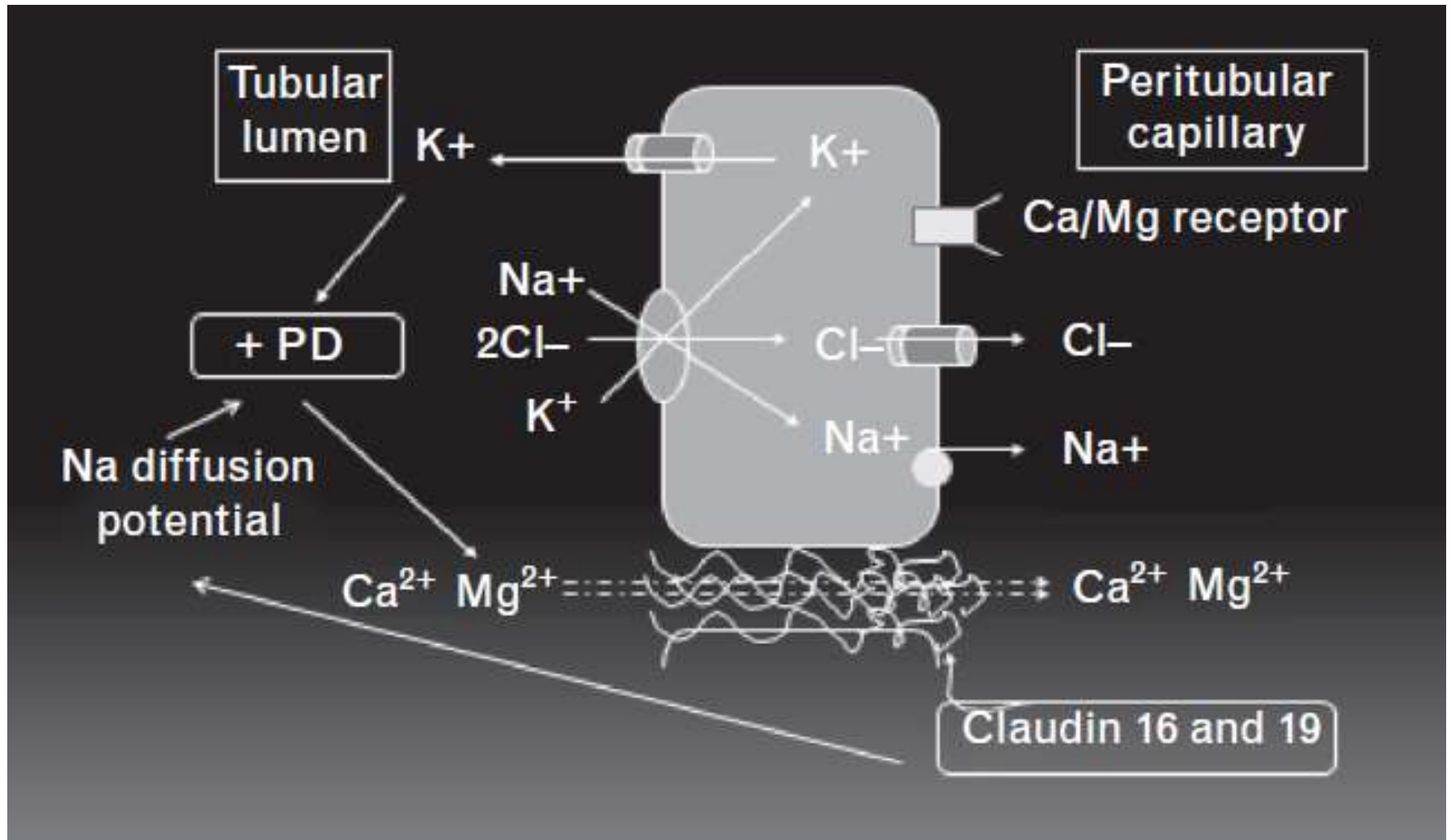
Pertes digestives

1. défaut d'apport
2. pertes digestives : mal absorption , résection intestinal ,diarrhée chronique
3. Hypomagnésémie familiale primaire (hypocalcémie secondaire) : mutations du gène TRPM6 , La voie d'absorption passive est intact .
4. Pancréatite : saponification de magnésium
5. Les inhibiteurs de la pompe à protons IPP (inhibition de TRPM6) .

PERTES RÉNALES

- 1/ ANSE DE HENLE :
 - ✓ Diurétiques de l'anse : La réabsorption du magnésium (et du calcium) est réduite par inhibition cotransporteur NKCC2 .
 - ✓ Syndrome de Bartter 3 : mutations du gène *CLCNKB* codant pour le canal chlorure rénal ClC-Kb .
 - ✓ Hypercalcémie : stimulation des CASR et Cela entraîne une inhibition de réabsorption de NaCl et secondairement réduit la réabsorption paracellulaire du magnésium (et du calcium).
 - ✓ Hypocalcémie autosomique dominante avec hypercalciurie : hyperactivité du CaSR par mutation .
 - ✓ Néphrotoxines : agression rénale (gentamycin, amphotericin B ...)
 - ✓ Expansion volémique
 - ✓ Alcool
 - ✓ Hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie et néphrocalcinose : Mutations du gène claudin-16

Anse de hanlé

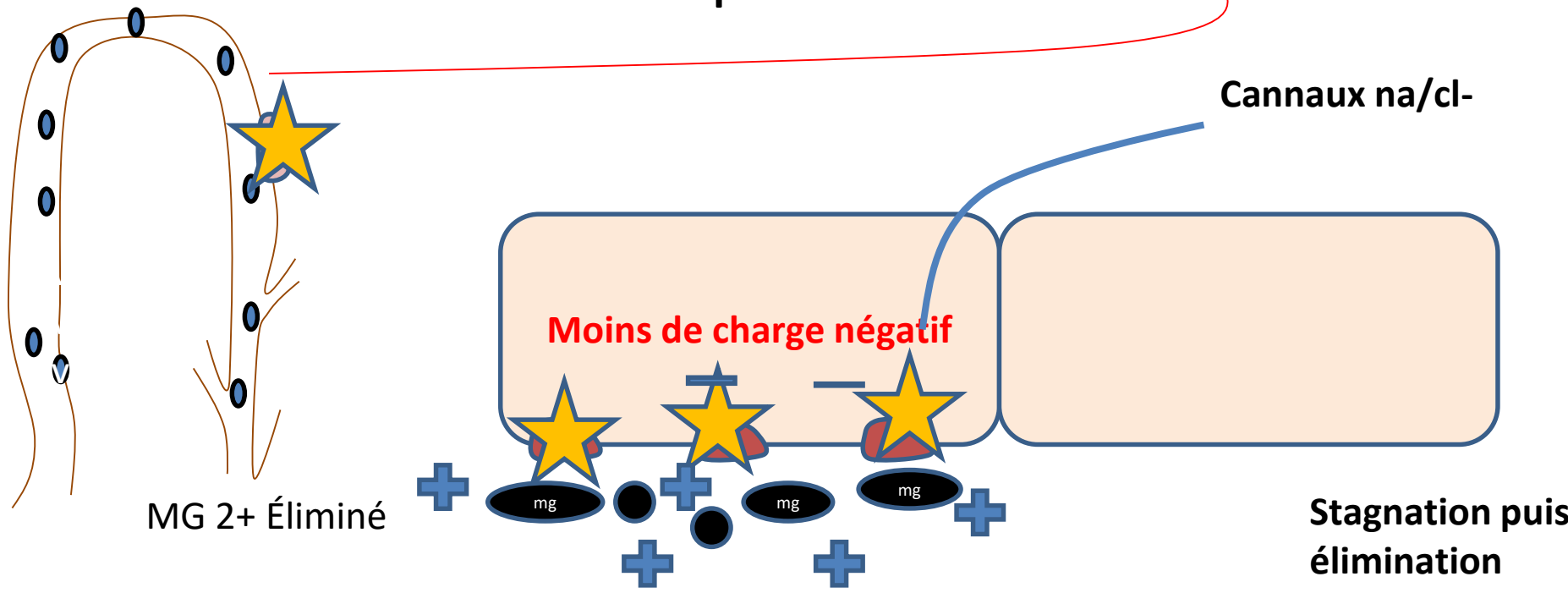


2/Tube contourné distale

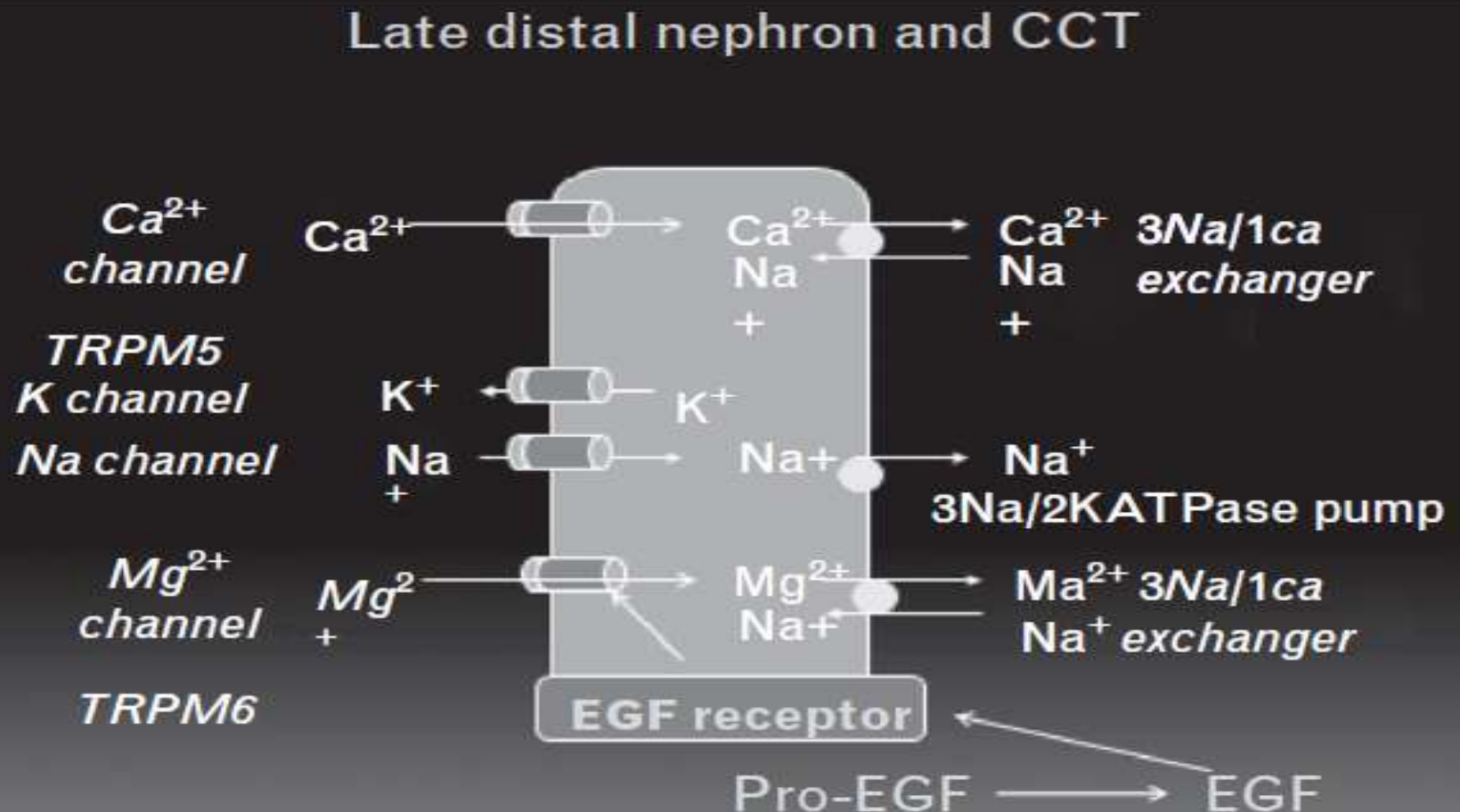
- ❑ Rappel : l'entrée du magnésium est favorisée par l'entrée de NaCl dans la cellule via un cotransporteur de NaCl (NCC). La sortie basolatérale est modulée par un Na/Mg échangeur
- ✓ **Syndrome de Gitelman et thiazidique** : Inhibition par mutation de la NCC ou l'administration de thiazides est associée à une perte de magnésium, hypermagnésurie, et hypomagnésémie.

Mutation génétique

- Néphropathie par perte de sel Héritaire : Syndrome de Gitelman, mutations AR (SLCC12A3) des cotransporteur Na^+/Cl^- sensible aux thiazidiques NCC dans le TCD



Tube distal et collecteur



3/ TUBE COLLECTEUR

- ❑ Rappel : La réabsorption du sodium par T. collecteur sans anion génère un courant électrique défavorable qui inhibe la réabsorption du magnésium (et le calcium). Diurétiques épargneurs de potassium (amiloride, spironolactone) diminuer l'entrée de sodium et améliore réabsorption du magnésium (et du calcium)
- ✓ **Mutation du gène du facteur de croissance épidermique**
L'EGF semble stimuler la réabsorption distale magnésium par liaison à un récepteur basolatéral et activation du canal TRPM6 dans la membrane apicale.
- ✓ mutation du gène (*KCNA1*) qui code pour Le canal potassique voltage-dépendant (Kv1.1) est une rare cause d'hypomagnésémie autosomique dominante isolée

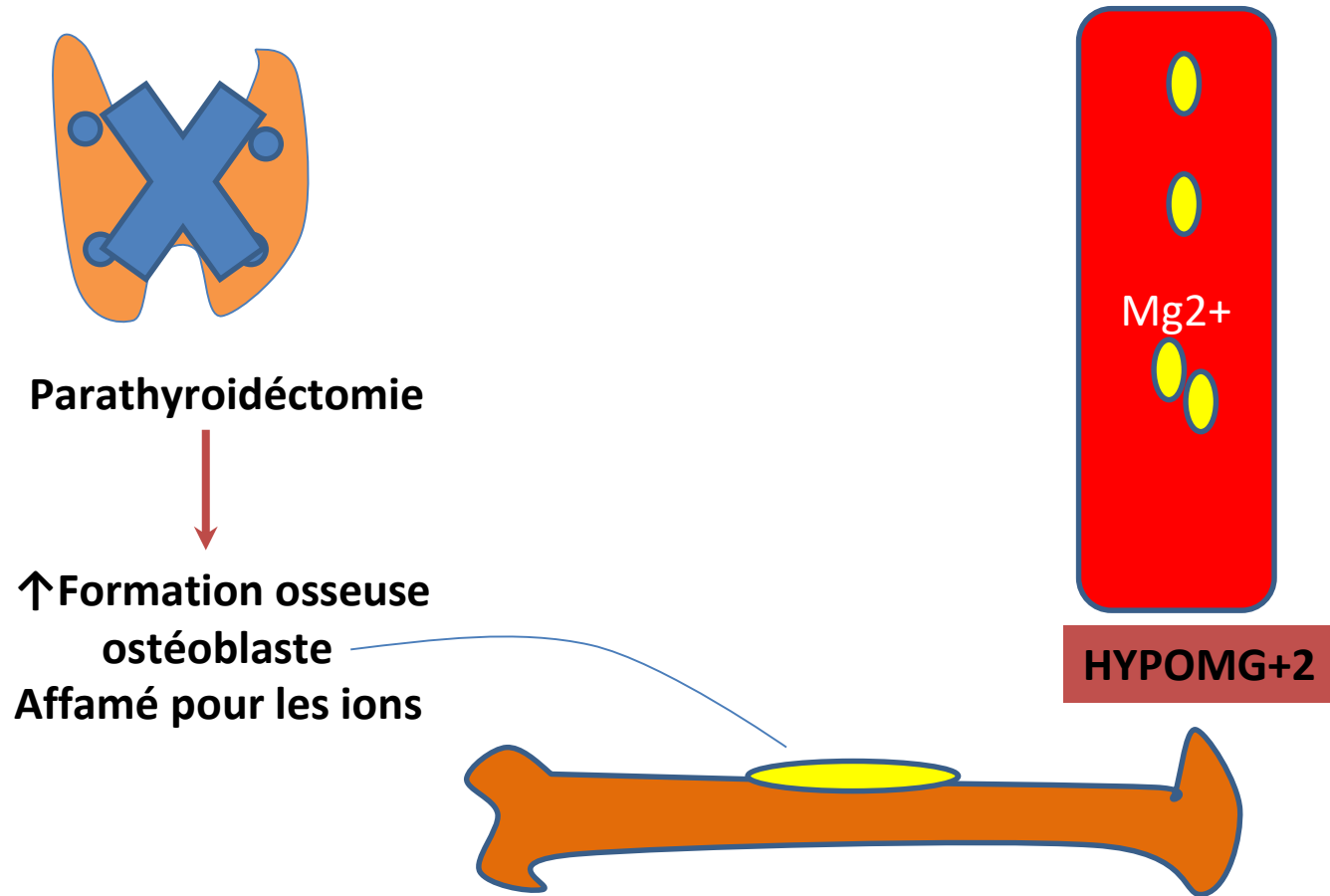
Médicaments

2. Hypo Vit D : ↓ l'absorption intestinal de MG
2. Les IPP altèrent l'augmentation adaptative de l'absorption intestinale du magnésium en inhibant TRPM6/7 .
3. Des médicaments peuvent ↓ l'expression de TRPM6 au niveau du TCD (cisplatine et tacrolimus, cyclosporine inhibiteurs de la calcineurine .)
4. Les chélateurs potassiques (patiromer) ↓ magnésémie .
5. la protéinurie entraîne une perte rénale de magnésium

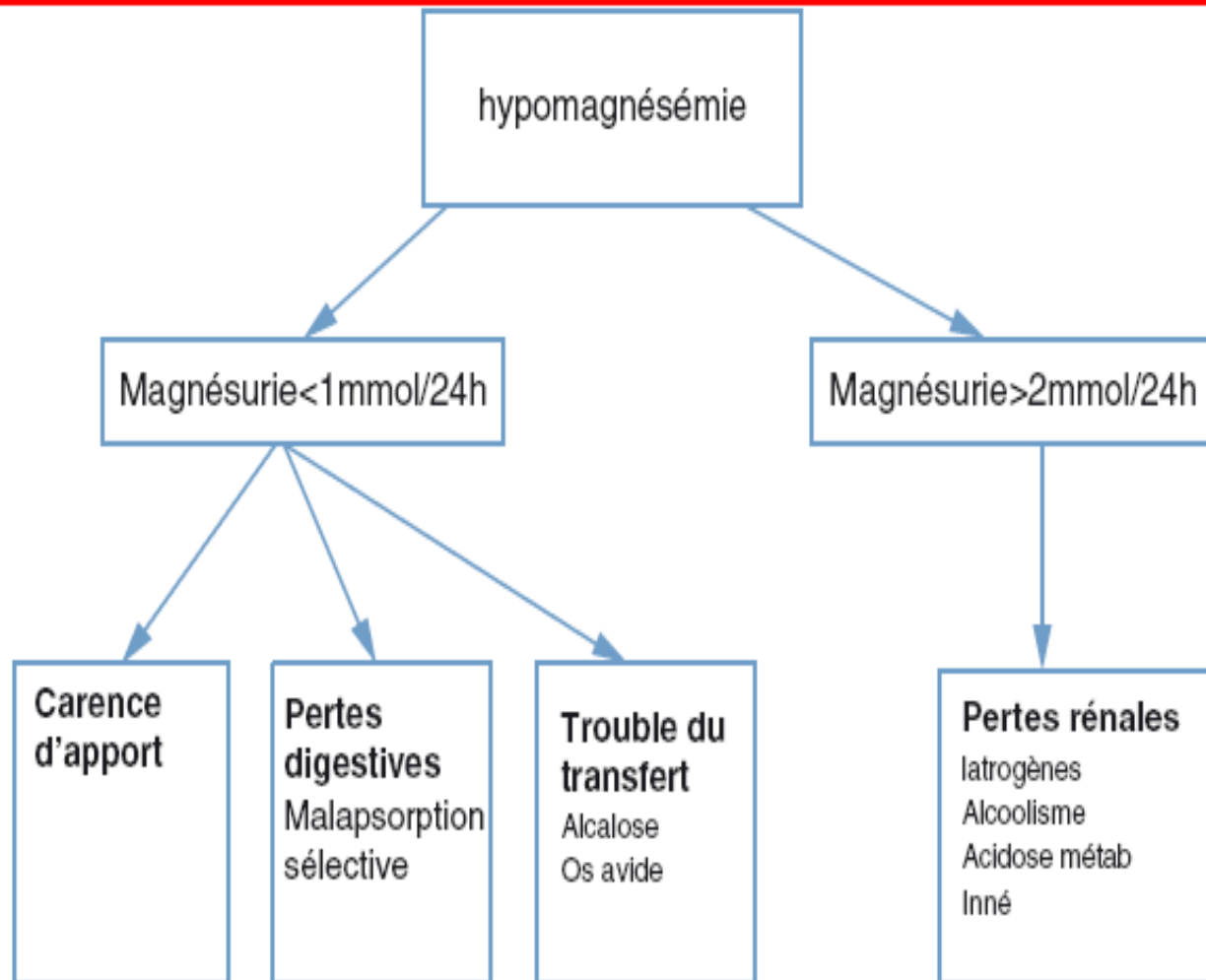
Diabète ,insuline et dérégulation du MG

- Une corrélation inverse entre la carence en magnésium et le contrôle glycémique
- L'insulinopénie ↓ l'expression de TRPM6 dans le TCD
- L'amélioration de la sensibilité à l'insuline par chirurgie bariatrique (↑ la concentration sérique de magnésium).
- La polyurie chez le diabétique peut induire une perte importante en MG

Hungry bone syndrome



Démarche diagnostique de l'hypo MG+2



Étiologie des Hypo MG+2 < 0.7 mmol/l

Gastro-intestinal losses:

- Inflammatory bowel disease
- Bariatric surgery
- Vomiting
- Malignancy gastro-intestinal tract

Decreased gastro-intestinal absorption:

- Inflammatory bowel disease
- Bariatric surgery
- Previous intestinal resection
- Decreased intake (malnutrition, alcoholism, diet)
- Drugs (proton pump inhibitors, resins, patiromer)
- Hypovitaminosis D

Others:

- Refeeding
- Sepsis
- Prolonged vigorous exercise
- Blood transfusion (chelation by citrate)
- Hungry bone syndrome

RENAL

Hereditary

- Hypercalciuric hypomagnesemia (mutations in CLDN16, CLDN19, CASR, CLCNKB).
- Gitelman-like hypomagnesemia (mutations in CLCKNB, SLC12A3, BSND, KCNJ10, FYXD2, HNF1B, PCBD1).
- Mitochondrial hypomagnesemia (SARS2, MT-TI, Kearns-Sayre Syndrome).
- Others (mutations in CNMM2, EGFR, TRPM6, KCNA1, FAM111A)

Drugs: EGFR inhibitors, platinum derivatives, diuretics, pentamidine, aminoglycosides, foscarnet, calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus.

Miscellaneous:

- Proteinuria
- Osmotic diuresis
- Acidosis (increased ionized magnesium fraction)
- Insulin resistance/diabetes mellitus
- Polyuria/acute tubular necrosis/post-obstructive uropathy
- Alcoholism
- Primary and secondary hyperaldostero

Hyper MG >1.05 mmol/l

- Etiologie :
- Diurétiques épargneur de potassium :
amiloride et antialdostérone
- Apport excessive avec de fonction rénale
limité
- Insuffisance rénale

Manifestations de l' hypermagnésémie en fonction de la concentration plasmatique de magnésium.

| 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 |