

Z. Ernährungswiss. 14, 75-83 (1975)

Travail du Centre d'Etudes sur le Métabolisme Magnésique
(Directeur J. Durlach), Paris

Les aspects cliniques neuromusculaires et phlébothrombosiques du déficit magnésique primitif

J. D u r l a c h

Avec 2 figures

(Arrivé le 2 février 1975)

La multiplicité des rôles physiologiques du magnésium, joint à sa répartition ubiquitaire dans tout l'organisme, suffisent à expliquer l'extrême polymorphisme des tableaux cliniques engendrés par un déficit magnésique.

On en a observé des formes cardio-vasculaires, ostéo-articulaires, digestives, génitales, urinaires, dermatologiques, otorhinolaryngologiques, stomatologiques, ophtalmologiques, immunitaires... (1, 2, 3).

Nous ne voudrions aujourd'hui insister que sur deux aspects cliniques du déficit magnésique, qui nous paraissent essentiels: l'aspect neuromusculaire, car il constitue la forme la plus aisément reconnue et l'aspect phlébothrombotique, car son individualisation mérite qu'il soit systématiquement recherché devant une telle éventualité.

I. Les formes neuromusculaires du déficit magnésique (4, 5)

a) Nous prendrons pour type de description, la forme neuromusculaire de déficit magnésique primitif de l'adulte.

Elle réalise un tableau d'hyperexcitabilité neuromusculaire jusqu'ici qualifié sous le vocale imprécis de « terrain spasmophile ».

Sa symptomatologie associe des manifestations centrales et périphériques, végétatives et trophiques dénuées de toute spécificité.

- Manifestations centrales: hyperémotivité anxiuse; paresthésies pharyngées (sensation de « boule », de striction, de sécheresse...) et laryngées (voix fatigable); dyspnée « sine materia », oppression thoracique; tremblement; céphalées, en particulier nucalgies; vertiges; insomnies; lipothymies; fatigue visuelle...

- Manifestations périphériques: paresthésies; picotements; fourmillements; fasciculations musculaires crampes; rachialgies; crises tétaniques...

- Troubles fonctionnels localisés: cardiaques (palpitations, précordialgies); vasculaires (syndrome de Raynaud); hépato-biliaires (atonie vésiculaire, dyskinésie spasmodique); gastro-intestinaux (crampes épigastriques, aérogastrie, colopathie spasmodique); rhumatismales (myalgies, surtout vertébrales).

Devant cette symptomatologie banale, il faut penser à rechercher les critères cliniques, neuro-physiologiques, ou biologiques singularisant l'affection: un signe de Chvostek vrai, des trains de potentiel répétitifs sur

l'électromyogramme, un électroencéphalogramme « irritatif » diffus; enfin même, des signes d'atteinte fonctionnelle sous-corticale par l'épreuve opto-cinétique ou l'électronystagmogramme. La calcémie est normale. Les dosages du Mg plasmatique et surtout érythrocytaire par une méthode fidèle (la spectrophotométrie par absorption atomique est la plus utilisée actuellement) permettront d'affirmer le diagnostic, du moins sur le plan statistique. Les magnésémies plasmatique et érythrocytaire moyennes d'une population spasmophile sont en effet abaissées de façon hautement significative (au seuil de $1/1000$). Cependant le chevauchement des deux histogrammes de groupes « spasmophiles » et témoins permet de comprendre que, si la population spasmophile présente des magnésémies de répartition gaussienne à moyennes significativement abaissées, les éléments qui la constituent peuvent être individuellement hypo-normo- ou hyper-magnésémiques selon qu'ils se situent à la gauche, au milieu ou à l'extrême droite de l'histogramme. Si les dosages permettent d'individualiser ainsi les cas hypomagnésémiques, il faut par contre se garder d'écartier l'hypothèse d'un déficit magnésique devant la normalité des taux de Mg circulant. C'est dire toute l'importance du test dynamique par charge magnésique orale: aux doses physiologiques le Mg étant « per os » totalement dépourvu de toutes propriétés pharmacodynamiques, la correction d'une symptomatologie par magnésothérapie orale constitue la preuve la meilleure d'un déficit magnésique à son origine.

La méthode des bilans apporte des précisions physiopathologiques: montrant la fréquence de l'insuffisance d'apport, avec hyperexcrétion urinaire plus souvent relative (normomagnésurie au lieu de la réduction homéostasique de l'excrétion urinaire) qu'absolue (par « diabète magnésique ») et la possibilité d'une malabsorption sélective.

L'exploration isotopique met dans $\frac{1}{3}$ des cas en évidence l'existence d'un mécanisme déplétif par hypersécrétion intestinale (*J. Durlach, 1969-1971-1973*).

b) *Le polymorphisme des formes neuromusculaires du déficit magnésique est considérable, on envisagera donc plusieurs formes cliniques symptomatiques:*

– Avec prédominance ou exclusivité de la céphalée, des tremblements, des paresthésies, de l'insomnie, des mouvements convulsifs (le déficit magnésique abaisse le seuil épileptogène);

– Les formes psychiatriques sont d'un particulier intérêt, le fond mental est dominé par l'hyperémotivité anxieuse. Il peut s'y ajouter une tendance dépressive, hystérique, hypochondriaque. La part du déficit magnésique demeure toujours beaucoup plus nette chez les malades ambulatoires et en « service ouvert » qu'en service asilaire.

L'étude psychométrique des déficits magnésiques primitifs permet de mettre en évidence la fréquence d'un « profil névrotique »: il existe une corrélation positive forte entre l'augmentation des échelles correspondantes du MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) et celle de l'index d'excitabilité (fait de la somme des données mesurant l'hyperexcitabilité neuromusculaire cliniquement et électrophysiologiquement) et à l'inverse

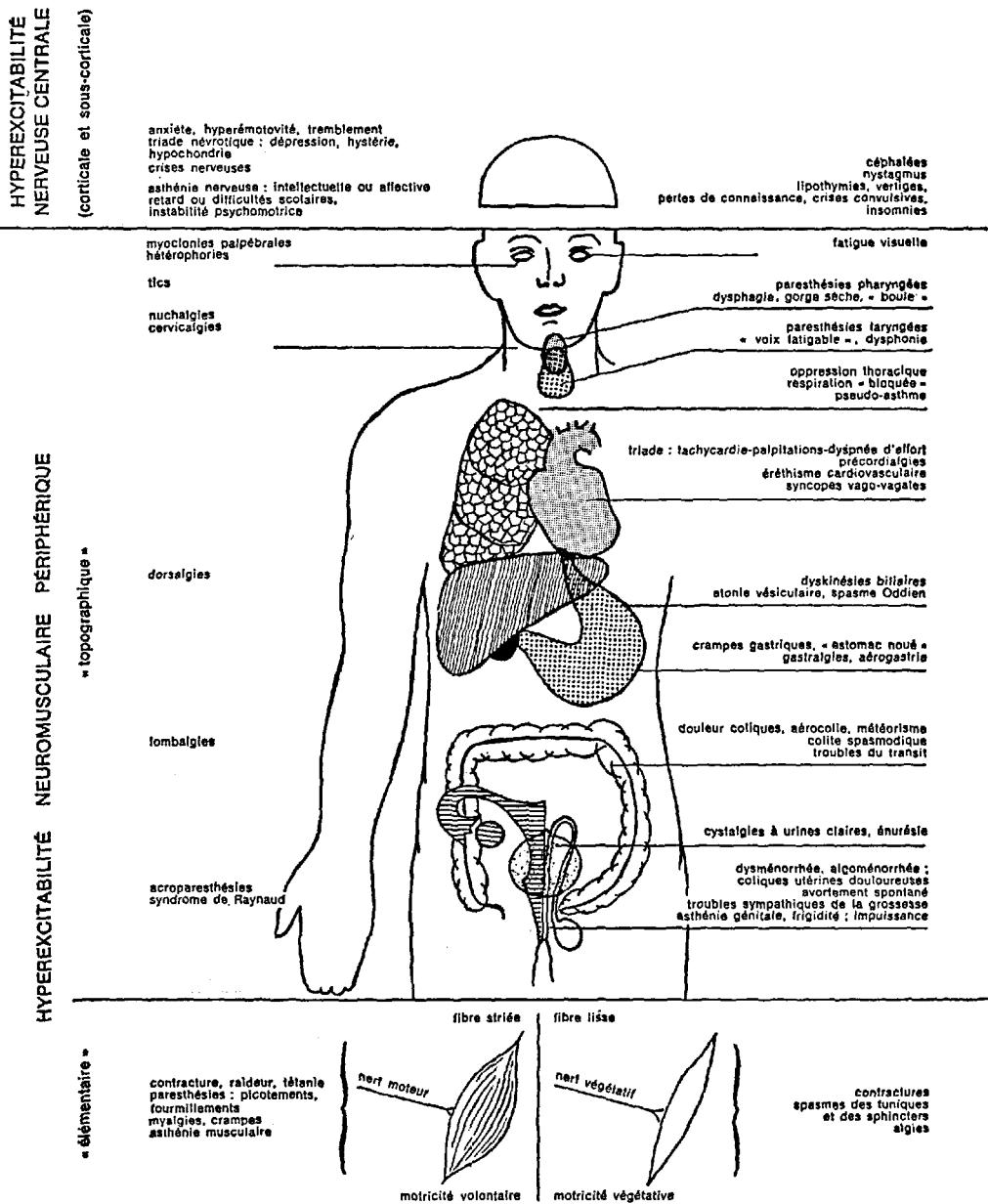


Fig. 1.

une corrélation négative entre les élévations de ces échelles et la baisse de la magnésémie plasmatique.

– On citera aussi des formes ophtalmologiques: la fatigue visuelle et les myoclonies palpébrales amènent fréquemment à consulter.

La prédominance des signes fonctionnels cardio-vasculaires, digestifs, hépato-biliaires, myalgiques... peut orienter vers les consultations spécialisées correspondantes, si bien qu'il n'est guère de discipline où l'on ne puisse se trouver en présence d'une forme particulière de déficit magnésique neuro-musculaire.

Le terrain singularise encore d'autres aspects:

Forme de la femme réglée avec un rôle possible de la carence magnésique dans les dysménorrhées; forme de la femme enceinte chez qui on évoque la responsabilité de ce déficit dans les «troubles sympathiques» et les contractions utérines douloureuses; forme du climatère participant aux troubles nerveux ménopausiques;

Forme du vieillard, le déficit intervenant dans l'asthénie et le tremblement;

Forme néonatale, précoce: tétanie par carence magnésique avec hypocalcémie, calcorésistante et magnésocurable, tantôt transitoire, tantôt chronique; mais aussi tardive;

Forme de l'enfant: enfants turbulents, anxieux, avec instabilité psychomotrice, retards de croissance et retards scolaires avec QI normaux. L'importance des besoins en Mg durant la croissance explique la fréquence de cette forme de déficit.

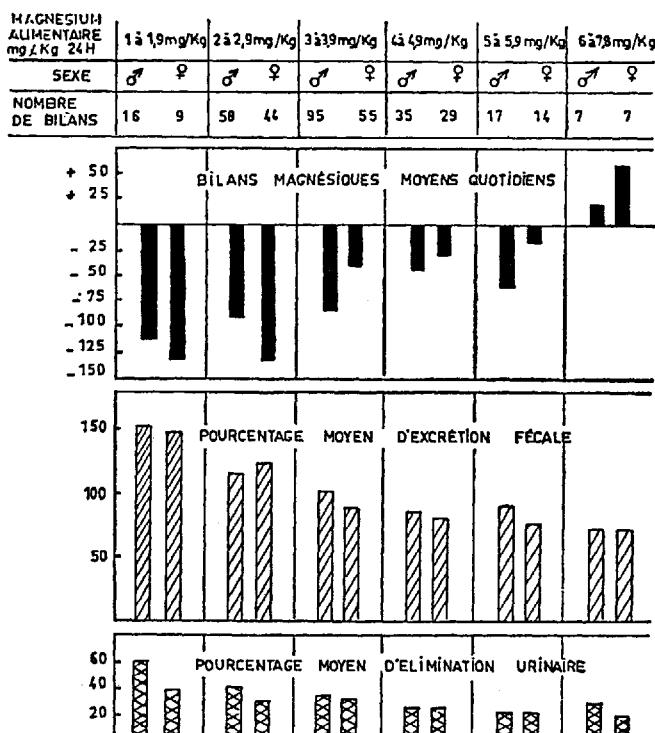


Fig. 2.

Telles sont les différentes modalités neuro-musculaires « spasmophiles » qu'engendre un déficit négligé.

– L'étiologie de ces déficits ne peut pas être ramenée à une simple carence. Certes, la pauvreté de l'apport magnésique de notre ration constitue un élément indéniable. L'étude de 356 bilans stables du Mg, nous a montré, en milieu hospitalier du moins, qu'un apport de 6 mg d'ion mg/kg/jour était nécessaire à l'obtention d'un bilan positif, alors que nos rations n'apportent que 4,1 mg/kg/jour.

Cette insuffisance de l'ingesta magnésique, ne peut cependant expliquer toute l'étiologie de la forme neuromusculaire du déficit magnésique primitif et tout particulièrement: la fréquence dans la population, la variabilité du délai de survenue de l'amélioration thérapeutique, ainsi que la proportion non négligeable d'échecs du traitement par augmentation de l'apport, et enfin le caractère constitutionnel de l'affection. Il faut qu'en outre, intervienne une libilité constitutionnelle de l'homéostasie, soit magnésique, soit nerveuse.

– La physiopathologie de l'hyperexcitabilité neuromusculaire du déficit magnésique pose aussi de difficiles problèmes. L'hyperexcitabilité neuromusculaire s'exerce sur le système nerveux dans son ensemble. Il importe en pratique, moins de hiérarchiser la prédominance de l'atteinte de ses divers secteurs et la part propre du muscle, que de préciser la part respective des troubles magnésiques extracellulaires et intracellulaires, leur base biochimique, enfin la possibilité de passage de troubles longtemps fonctionnels et réversibles à l'organicité. Ces considérations n'ont pas qu'une valeur théorique: elles font mieux comprendre les difficultés pratiques de la thérapeutique.

II. La forme phlébothrombosante du déficit magnésique primitif (6, 7, 5)

Nous avons publié en 1967, le premier cas clinique de maladie phlébothrombosante par déficit magnésique. Cette malade, alors âgée de 36 ans, ayant eu de multiples thromboses veineuses (portale, mésentérique, jugulaire, iliaque...) rebelles aux traitements anticoagulants, présentait un bilan magnésique négatif, des stigmates de déficit magnésique, vérifiés notamment dans le tissu thrombocytaire parallèlement à des troubles thrombogènes des fonctions plaquettaires. La correction du déficit magnésique a entraîné une normalisation des troubles de la crase sanguine avec une guérison clinique vérifiée actuellement avec un recul de plus de 9 ans. A l'inverse, deux interruptions intempestives de la magnésothérapie orale, administrée aux doses physiologiques palliatives du déficit magnésique, ont été toutes deux suivies de rechutes: l'une d'elles entraînant une résection du grêle pour thrombose mésentérique.

Cette observation a montré la prudence avec laquelle il faut se garder d'extrapoler à partir de propriétés pharmacodynamiques du Mg, établies par voie parentérale ou « *in vitro* », à leur signification physiologique. Un antagonisme compétitif entre Mg et Ca rend en effet compte de la plupart des propriétés magnésiques anticoagulantes décrites: action antagoniste sur la génération de thrombine, activation des facteurs V, VII et IX, augmentation de l'activité antifibrinolytique... Par contre, « *in vivo* »,

chez l'homme le déficit magnésique ne s'accompagne pas d'une hypercalcémie compensatrice: bien au contraire, il entraîne des troubles de répartition calcique tissulaires, le plus souvent dans un sens déplétif. Ainsi toute interprétation extrapolant d'un effet compétitif entre Ca et Mg devient-elle erronée: le déficit magnésique ne permettant pas « *in vivo* », des effets accrus du Ca⁺ constatés « *in vitro* » . . . , mais s'accompagnant tout au contraire d'une variation parallèle de baisse de l'autre ion alcalino-terreux . . . Par exemple, dans les thrombocytes, l'action antithrombosique du Mg s'exerçait avec une correction totale d'un taux de Ca thrombocytaire effondré (*J. Durlach, 1967*). L'action antithrombosique physiologique du Mg semble reposer essentiellement sur ses effets thrombocyto-stabilisateurs propres retrouvés depuis expérimentalement au cours des déficits magnésiques du rat et du veau (*M. M. Stevenson et al., 1973*) (6).

D'autres observations humaines similaires sont venues plus récemment confirmer notre cas princeps (5, 7).

L'existence de telles thromboses par déficit magnésique primitif doit inciter à rechercher la part de ce trouble ionique, non seulement dans de telles éventualités idiopathiques, mais surtout lorsque les circonstances de survenue sont connues comme engendrant un déficit magnésique. Ainsi, le rôle du déficit magnésique doit-il être envisagé dans la physiopathologie des phlébothromboses post-opératoires, post-gravidiques ou au cours de toute modalité d'estrogéno-thérapie (6, 7).

Mais il est illusoire de vouloir étayer un tel diagnostic sur l'efficacité d'une thérapeutique magnésique parentérale: les effets d'une injection de magnésium peuvent être purement pharmacodynamiques et s'exercer en l'absence de tout déficit ionique.

Il n'en est pas de même de ceux obtenus par l'apport oral de doses physiologiques de Mg dénuées de tout effet pharmacodynamique. Leur efficacité dans la correction d'une symptomatologie réalise la preuve la meilleure d'un déficit ionique à son origine.

III. Les problèmes thérapeutiques de la magnésothérapie orale (8)

Les difficultés seront très variables, et l'on peut schématiquement opposer les cas faciles (formes « par déficience ») où le simple accroissement de l'apport magnésique suffira à pallier le déficit, aux cas rebelles (formes « par déplétion ») où il existe une perturbation des mécanismes permettant l'absorption, l'entrée et le maintien dans la cellule, la conservation rénale du magnésium, et où il faudra tenter de compléter l'apport de magnésium par l'utilisation de magnésofixateurs.

La magnésothérapie orale simple des « formes par déficience »

Le traitement usuel consiste chez l'adulte en un apport oral quotidien moyen de 5 mg d'ion Mg⁺⁺ par kg de poids corporel, posologie qu'il faudra dépasser chez l'enfant comme au cours de la grossesse ou de la lactation. On ne peut jouer sur l'enrichissement diététique du régime, car il n'existe que peu d'aliments usuels à teneur élevée en un magnésium dont, en plus, le taux est souvent surestimé dans les tables diététiques et l'absorbabilité variable et peu prévisible. Si l'apport hydrique ne fournit habituellement qu'une faible part de la ration magnésique quotidienne, on peut en

accroître l'importance par l'utilisation d'eaux minérales riches en magnésium.

On utilise surtout des sels de Mg bien absorbés: chlorure, nitrate, acétate, hyposulfite, bicarbonate, méthionate, levulinate, ascorbate, aspartate, propionate, lactate ... soit, par exemple, 1 g de lactate à chacun des trois repas (soit 3 g par jour, correspond à un peu moins du $\frac{1}{10}$ d'ion Mg^{++}). L'utilisation des doses de charge initiale (supérieures à 4,5 g) n'améliore pas les résultats. A l'opposé, les doses faibles: 1,5 g, dites « d'entretien », sont insuffisantes.

Le traitement doit être poursuivi à la dose usuelle moyenne d'un seul tenant, jusqu'à la guérison clinique et biologique.

La magnésiothérapie orale des formes « par déplétion »

Lorsque la simple majoration de l'apport magnésique ne suffit pas, il faut tenter d'utiliser d'abord les magnésiofixateurs actifs « per os ».

La vitamine B₆:

La pyridoxine passe pour accroître l'absorption du magnésium et son entrée cellulaire en formant avec les aminoacides un complexe qui pénétrerait dans la cellule servant ainsi de vecteur à l'ion.

Par des doses de lactate de magnésium quadruples de celles de chlorhydrate de pyridoxine, on parvient à réduire le nombre des déficits magnésiques rebelles. Cette association, parfois efficace, toujours maniable, ne suffit cependant pas à réduire toutes les dépletions.

Les vitaminiques D:

Vitamines D₂, vitamine D₃, AT 10 accroissent l'absorption du magnésium et favorisent le passage du magnésium extra-cellulaire dans la cellule. Mais ils augmentent la magnésurie et, selon l'ampleur de cet effet déplétiif par rapport aux autres actions, il y aura échec ou succès. Cependant, on s'expose, en cas de correction du déficit magnésique, à se trouver simultanément devant la restauration du pouvoir hypercalcémiant des stérols D. L'association Vitaminique D-Magnésium devra toujours être très prudente et l'on se donnera pour triple règle de:

- ne jamais prescrire de calcithérapie concomitante;
- ne jamais dépasser la dose initiale de 2 mg de vitamine D₂ cristallisée (posologie qu'il faudra réduire considérablement en ce qui concerne le di-hydrotachystérol cristallisé);
- et contrôler systématiquement la calcémie après un délai de 1 mois.

Telles sont les diverses modalités de la magnésiothérapie orale qui permettent de traiter une majorité de déficits magnésiques. Il s'en faut cependant que toutes les formes déplétives puissent être ainsi contrôlées: il reste en ce domaine des progrès thérapeutique à effectuer. Ils ne peuvent découler que d'une meilleure connaissance des mécanismes permettant la pénétration et le maintien du taux de magnésium intra-cellulaire.

Conclusion

Le déficit magnésique ne doit plus apparaître comme une curiosité: de diagnostic quotidien dans ses seuls aspects neuro-musculaires, il peut

revêtir de multiples autres expressions: sa part dans la phlébothrombose étant authentifiée, doit le faire systématiquement rechercher dans de telles éventualités, afin que dans les cas où il existe, on puisse instituer une thérapeutique spécifique.

Résumé

– La symptomatologie de l'hyperexcitabilité neuromusculaire du déficit magnésique est aspécifique. Ses critères diagnostiques, ainsi que les problèmes étiologiques et physiopathologiques qu'elle pose sont analysés.

– La description d'un syndrome de phlébothrombose par déficit magnésique primitif doit inciter à rechercher la part de ce trouble ionique dans les diverses circonstances thrombogènes connues pour engendrer la déperdition de cet ion.

– Données pratiques sur les problèmes posés par l'institution d'une magnésio-thérapie orale.

Zusammenfassung

Die Symptomatologie der neuromuskulären Übererregbarkeit des Magnesiummangels ist unspezifisch. Ihre diagnostischen Kriterien sowie die ätiologischen und physiopathologischen Probleme werden hier analysiert.

Die Beschreibung eines Phlebothrombose-Syndroms, hervorgerufen durch Magnesiummangel, soll den Teil dieser ionischen Störung suchen, der zu den verschiedenen thrombogenen Umständen führt, die zu einem Verlust des Ions führen können.

Praktische Angaben über die sich durch die Einsetzung einer oralen Magnesium-Therapie stellenden Probleme.

Summary

The symptomatology of the neuromuscular hyperexcitability due to magnesium deficit is non-specific. An analysis of its diagnostic criteria and of the etiological and physiopathological problems is made.

The description of a phlebothrombosis syndrome due to primary magnesium deficit must lead to an investigation of the part played by this ionic disturbance in various thrombogenic conditions which may induce a leakage of this ion.

Practical data related to the problems raised by the administration of oral magnesium therapy.

Bibliographie

Réduite à quelques références personnelles comprenant une abondante bibliographie.

1. Durlach J. (sous la direction de), 1^{er} Symposium International sur le Déficit Magnésique en Pathologie Humaine. I Volume des Rapports. SGEMV éd. 720 p. (F-88800 Vittel 1971). – 2. Durlach, J. (sous la direction de), 1^{er} Symposium International sur le Déficit Magnésique en Pathologie Humaine. II Volume des Communications et Discussions. SGEMV éd. 626 p. (F-88800 Vittel 1973). – 3. Durlach, J. (sous la direction de), Le Magnésium en Pathologie Médicale. La Vie Médicale 54, 35:4299-4410 (1973). – 4. Durlach, J., Spasmophile et Déficit Magnésique. I volume (bilingue français et anglais). Masson et Cie. ed. 142 p. (Paris, 1969). – 5. Durlach, J., Alteration of the nervous system due to alteration of magnesium metabolism. Handbook of Clinical Neurology. North Holland Publ. Co. 30/2 (1974). – 6. Durlach, J., Le rôle antithrombosique du magnésium. A pro-

pos d'une maladie phlébothrombosante par déficit magnésique. Cœur et Médecine Interne 6, 2:213-232 (1967). - 7. *Durlach, J.*, Pilule et thrombose: ou des plaquettes, des estrogènes et du magnésium. Rev. Franç. Endocrinol. Clin. 11, 1:45-54 (1970). - 8. *Durlach, J., G. Olive*, Pharmacologie et thérapeutique magnésiques. Vie Médicale 54, 35:4403-4410 (1973). - 9. *Gounelle, H., J. Rigal et M. Astier-Dumas*, Enquête sur l'Alimentation de Sujets Adultes Atteints de Spasmodophilie (Aktuelle Berichte aus dem Gebiet der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) - Verhandlungen der 25. Tagung der Deutschen Gesellschaft f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Homburg (Saar), 24.-27. 9. 1969 (Stuttgart 1971).

Travail du Centre d'Etudes sur le Métabolisme Magnésique
(Directeur *J. Durlach*)

Institut Biologique de l'Université
C.H.U. Cochin, 27, Faubourg Saint-Jacques, F-75674 Paris Cedex 14

Tirés à part: *J. Durlach, 2, Rue de Villersexel, F-75007 Paris*