

L'ion oublié

Tremblement chez un patient polymédiqué

Dr méd. Marko Lazic, Dr méd. Dr sc. nat. Anna Henzi, PD Dr méd. Thomas Brack
Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Glarus, Glarus

Présentation du cas

Un homme de 72 ans, fébrile, déshydraté et dans un état général nettement diminué, a été adressé en urgence pour un bilan hospitalier. Depuis trois jours, il présentait de la fièvre, une dyspnée et une toux avec expectoration. De plus, le patient souffrait de nausées, de diarrhée et d'inappétence. À l'examen clinique, un tremblement fin des extrémités supérieures, inconnu jusqu'alors, a été constaté. En raison d'une faiblesse physique prononcée, le patient,

qui pouvait jusqu'alors marcher avec un déambulateur, ne pouvait plus être mobilisé. Il n'y avait pas d'autres anomalies neurologiques au moment du premier contact. Les antécédents personnels du patient comprenaient une maladie coronarienne et une fibrillation auriculaire, une insuffisance rénale chronique, un diabète sucré de type 2, une goutte et des hémorragies gastro-intestinales récidivantes. Il présentait également une obésité (indice de masse corporelle de 30,5 kg/m²) et un tabagisme persistant

avec un cumul de 100 paquets-année. Le patient prenait du pantoprazole, du bisoprolol, du candésartan, du torasémide, de l'atorvastatine et de l'allopurinol, ainsi que de l'empagliflozine et de l'insuline lispro pour le traitement du diabète; il inhalait du salmétérol et du bromure de tiotropium.

Les analyses de laboratoire effectuées à l'admission ont révélé des valeurs inflammatoires élevées, avec une protéine C réactive (CRP) de 35 mg/dl et des leucocytes de 17,0 G/l avec

Tableau 1: Valeurs de laboratoire aux 2^e et 3^e jours d'hospitalisation

Valeur sérique (unité)	Jour 2 (avant le début de la substitution)	Jour 3 (1 jour après le début de la substitution)	Plage de référence
Magnésium (mmol/l)	0,15	0,38	0,74–0,99
Calcium, corrigé (mmol/l)	1,67	1,86	2,21–2,52
Potassium (mmol/l)	2,4	3,4	3,5–5,1
Créatinine (µmol/l)	183	259	62–115
Clairance de la créatinine (DFGe selon la formule CKD-EPI, ml/min/1,73 m²)	31	20	>90
Parathormone (pmol/l)	7,3	n.g.	15–65
25-hydroxy-vitamine D (nmol/l)	32	n.g.	>50
Valeur dans échantillon d'urine ponctuel (unité)			
Créatinine (mmol/l)	n.m.	7,345	3,45–22,9
Magnésium (mmol/l)	n.m.	0,3	2,05–8,22
Potassium (mmol/l)	n.m.	24	30–100
Potassium/créatinine (mmol/mmol)	n.m.	3,3 ^a	
Fraction d'excrétion ^b			
Fraction d'excrétion du magnésium (%)	n.m.	4	
Fraction d'excrétion du potassium (%)	n.m.	25	

a Un quotient potassium/créatinine dans l'urine (échantillon ponctuel) >1,5 indique une perte rénale de potassium.
b Formule pour calculer la fraction d'excrétion du potassium: [potassium dans l'urine: potassium dans le sérum] / [créatinine dans l'urine : créatinine dans le sérum] × 100 (%). Pour la fraction d'excrétion du magnésium, la concentration sérique de magnésium est multipliée par 0,7, car 30% du magnésium est lié aux protéines et n'est donc pas filtrable.
DFGe: débit de filtration glomérulaire estimé; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; n.m.: non mesuré.

déviée à gauche; une hypokaliémie de 2,7 mmol/l a également été constatée. L'électrocardiogramme (ECG) a révélé, outre la fibrillation auriculaire tachycarde connue, un allongement de l'intervalle QT (QTc = 547 ms). À la radiographie du thorax, nous avons relevé des infiltrats apicaux bilatéraux. Sur la base de l'hypothèse de travail d'une pneumonie communautaire, nous avons initié une antibiothérapie.

Question 1

Quel est le diagnostic le moins susceptible d'expliquer le tremblement fin?

- a) Encéphalopathie hépatique
- b) Crise thyrotoxisque
- c) Maladie de Parkinson
- d) Effet indésirable du salmétérol
- e) Trouble électrolytique

L'encéphalopathie hépatique se manifeste classiquement par un astérisis («flapping tremor»). Les β_2 -sympathomimétiques peuvent avoir comme effets indésirables aussi bien des tremblements qu'une hypokaliémie. Une crise thyrotoxisque se manifeste par une tachycardie, des symptômes gastro-intestinaux et une déshydratation, des symptômes neurologiques tels que tremblements et faiblesse musculaire, et, rarement, une hyperthermie. Aucune maladie thyroïdienne n'était connue chez notre patient et la thyroïdostimuline (TSH) était dans la norme avec 0,48 mU/l (plage de référence 0,358–3,740 mU/l). Le tremblement est un symptôme cardinal de la maladie de Parkinson, mais le patient ne présentait pas d'autres symptômes parkinsoniens tels que la rigidité ou la bradykinésie. Les troubles électrolytiques peuvent se manifester par différents symptômes neurologiques.

Le traitement antibiotique a entraîné une amélioration rapide de la fièvre et des paramètres inflammatoires, mais pas du tremblement. En raison de l'apparition d'une hypophonie et d'une dysphagie, nous avons effectué de nouvelles analyses de laboratoire le deuxième jour d'hospitalisation, qui ont révélé une hypokaliémie croissante ainsi qu'une carence sévère en magnésium et en calcium. L'excrétion urinaire anormalement élevée de magnésium et de potassium indiquait une perte rénale de ces électrolytes (tab. 1).

À la lumière des résultats pris dans leur ensemble, nous avons interprété les symptômes neurologiques du patient dans le cadre d'une carence sévère en calcium et en magnésium.

Question 2

Quelles anomalies cliniques ne sont pas liées à une hypomagnésémie?

- a) Tremblement, tétanie
- b) Faiblesse, apathie

- c) Arythmies auriculaires ou ventriculaires
- d) Nystagmus vertical
- e) Fièvre

La fièvre n'est pas un symptôme d'hypomagnésémie. L'hypomagnésémie peut entraîner des modifications de l'ECG et des troubles du rythme cardiaque, ainsi que – même en l'absence d'hypercalcémie concomitante – des symptômes neuromusculaires tels que la tétanie, le tremblement ou l'apathie, voire le coma. Dans de rares cas, l'hypomagnésémie peut être la cause métabolique d'un nystagmus vertical [1].

Question 3

Quel résultat d'examen n'est pas la conséquence d'une hypomagnésémie?

- a) Excrétion accrue de potassium dans l'urine
- b) Hypokaliémie
- c) Hypoparathyroïdie
- d) Hypocalcémie
- e) Élévation de la 1,25-dihydroxy-vitamine D

Le magnésium est nécessaire comme cofacteur pour les réactions enzymatiques intervenant dans le métabolisme de la vitamine D. En raison d'une hydroxylation réduite de la 25-hydroxy-vitamine D, une carence en 1,25-dihydroxy-vitamine D se produit en cas d'hypomagnésémie [2]. En cas de faible concentration de magnésium, la sécrétion de la parathormone (PTH) est perturbée et son action sur les os est réduite, ce qui contribue, conjointement avec la carence en vitamine D, à l'apparition d'une hypocalcémie [3].

Une hypokaliémie est observée chez jusqu'à 50% des personnes souffrant d'hypomagnésémie. Cela s'explique d'une part par le fait que les maladies à l'origine de l'hypomagnésémie contribuent également à l'apparition d'une hypokaliémie. En outre, l'hypomagnésémie entraîne une excrétion rénale accrue de potassium, de sorte que le déficit en potassium ne peut être compensé qu'après correction de l'hypomagnésémie (hypokaliémie réfractaire) [4].

Question 4

Parmi les diagnostics suivants, lequel est le moins susceptible d'être à l'origine d'une hypomagnésémie?

- a) Diarrhée chronique
- b) Abus d'alcool
- c) Syndrome de Gitelman
- d) Alimentation végétarienne
- e) Diabète sucré non contrôlé

Une carence en magnésium due à des apports alimentaires réduits est extrêmement rare, à moins que d'autres facteurs de risque tels que la pancréatite ou l'abus d'alcool ne s'y ajoutent. L'hypomagnésémie est typiquement causée par

des pertes gastro-intestinales (vomissements, diarrhée chronique, malabsorption) ou rénales (par ex. syndrome de Gitelman, qui est la forme familiale la plus fréquente d'hypomagnésémie, médicaments néphrotoxiques et diurétiques, diabète sucré non contrôlé). Les médicaments jouent souvent un rôle majeur dans la pathogenèse de l'hypomagnésémie.

Question 5

Quels sont les médicaments les moins susceptibles de contribuer à l'apparition d'une hypomagnésémie?

- a) Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)
- b) Diurétiques thiazidiques
- c) Diurétiques de l'anse
- d) Antibiotiques aminoglycosides
- e) Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les SGLT2 entraînent une augmentation de la concentration sérique de magnésium et peuvent ainsi contrecarrer une hypomagnésémie associée au diabète sucré [5].

Les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques inhibent la réabsorption rénale du magnésium. Les médicaments néphrotoxiques tels que les aminoglycosides ou le cisplatine peuvent entraîner des pertes rénales de magnésium. La prise chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), en particulier en combinaison avec des diurétiques, a été associée à une hypomagnésémie. D'un point de vue pathogénique, l'hypomagnésémie associée aux IPP peut être due à une absorption intestinale réduite [6].

Chez notre patient, l'hypomagnésémie était le plus vraisemblablement due au traitement diurétique (torasémide 20 mg 2-2-0) et à la prise d'un IPP (pantoprazole 40 mg 1-0-0, depuis 2 ans). Nous avons arrêté l'administration de l'IPP et réduit le traitement diurétique; nous avons également procédé à une supplémentation de sulfate de magnésium et de chlorure de potassium par voie intraveineuse, ainsi qu'à une supplémentation de calcium et vitamine D par voie orale. Par la suite, l'état général du patient s'est rapidement amélioré et le tremblement a presque complètement régressé, ce qui nous a permis de poursuivre la substitution par voie orale et de laisser le patient rentrer chez lui avec peu de symptômes.

Discussion

Le magnésium est un oligo-élément vital qui joue un rôle essentiel dans un grand nombre de fonctions physiologiques et biochimiques. La majeure partie du magnésium dans l'organisme se trouve en intracellulaire. Les analyses de laboratoire mesurent le magnésium total dans le sérum (magnésium lié aux protéines et chélaté,

Quel est votre diagnostic?

ainsi que magnésium ionisé libre), qui peut différer de la concentration dans les tissus [7]. En dehors des unités de soins intensifs, le magnésium est rarement déterminé de manière routinière, contrairement à d'autres électrolytes. L'hypomagnésémie peut être associée à de nombreux symptômes et anomalies. Il convient de penser à une hypomagnésémie en particulier en cas de troubles neuromusculaires inexplicables, d'hypocalcémie ou d'hypokaliémie d'étiologie indéterminée et de troubles du rythme cardiaque.

Chez notre patient, l'hypomagnésémie a entraîné une hypocalcémie sévère. D'un point de vue mécanique, il s'agit principalement d'une réduction de la libération de calcium par les os dépendante de la PTH; une diminution de la sécrétion de PTH et une carence en calcitriol contribuent également à l'apparition de l'hypocalcémie [3]. Signe d'une excitabilité neuromusculaire accrue, les personnes souffrant d'hypocalcémie se présentent avec des paresthésies, des spasmes musculaires et des crises épileptiques. La tétanie est classiquement observée au niveau des mains et du visage (signes de Trouseau et de Chvostek). Une complication rare mais potentiellement fatale est le laryngospasme, qui peut se manifester, comme chez notre patient, par des modifications de la voix ou par un stridor et une dyspnée aiguë [8].

La liste des médicaments associés à une hypomagnésémie est longue. Dans quelles situations un dosage du magnésium peut-il être recommandé en cas d'utilisation de ces substances? L'hypomagnésémie est un effet indésirable fréquent et potentiellement grave du cisplatine (via une atteinte rénale tubulaire) ou du cétuximab (via une inhibition de la réabsorption rénale) [9], de sorte qu'une surveillance de routine est judicieuse lors d'un tel traitement. Pour d'autres médicaments fréquemment prescrits, tels que les diurétiques, les IPP ou les antibiotiques, le dosage du magnésium peut être plus restrictif et n'est utile que chez les personnes présentant d'autres facteurs de risque, tels que l'alcoolisme ou la diarrhée, ou en cas de co-médication avec d'autres médicaments associés à une hypomagnésémie [6].

Les traitements à long terme par IPP ont été associés à de nombreux effets indésirables. Les données en ce sens proviennent principalement d'études observationnelles et de rapports de cas, de sorte qu'un lien de cause à effet n'est pas toujours établi [10, 11]. En ce qui concerne l'hypomagnésémie associée aux IPP, il semble qu'il existe souvent d'autres facteurs de risque, tels qu'une co-médication avec des diurétiques ou, dans des cas particuliers, une prédisposition héréditaire (syndrome de Gitelman) [12, 13].

La cause de l'hypomagnésémie peut le plus souvent être déterminée par l'anamnèse. Dans

les cas ambigus, l'excrétion de magnésium dans l'urine de 24 heures ou la fraction d'excrétion du magnésium dans un échantillon d'urine ponctuel peuvent être mesurées afin de distinguer les pertes rénales des pertes gastro-intestinales. En cas d'hypomagnésémie, la fraction d'excrétion urinaire du magnésium devrait être réduite à <2% chez les personnes sans problèmes rénaux, ce qui indique une perte extrarénale, typiquement gastro-intestinale. En revanche, une fraction d'excrétion urinaire du magnésium >3–4% indique une perte rénale [14].

Si possible, les médicaments responsables doivent être arrêtés pour traiter l'hypomagnésémie. La substitution intraveineuse du magnésium est préférable à la substitution orale en cas d'hypomagnésémie symptomatique ou chez les patientes et patients dont l'absorption entérale est limitée. Une prudence particulière est de mise chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique. Dans ce cas, la substitution doit être effectuée à dose réduite et sous contrôle régulier de la concentration sérique.

Réponses

Question 1: a. Question 2: e. Question 3: e. Question 4: d. Question 5: a.

Correspondance

Marko Lazic
Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Glarus
Burgstrasse 99
CH-8750 Glarus
markolazic10[at]yahoo.com

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Marse C, Druesne V, Giordana C. Paroxysmal tremor and vertical nystagmus associated with hypomagnesaemia. *Mov Disord Clin Pract*. 2020;7(Suppl 3):S61–2.
- 2 Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc*. 2018;118(3):181–9.
- 3 Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976;5(3):209–24.
- 4 Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2649–52.
- 5 Ray EC. Evolving understanding of cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors: focus on renal protection, myocardial effects, uric acid, and magnesium balance. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;54:11–7.
- 6 Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesaemia. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(4):e00829.
- 7 Arnaud MJ. Update on the assessment of magnesium status. *Br J Nutr*. 2008;99 Suppl 3:S24–36.
- 8 Papaioannou A, Papantonaki S, Nyktari V, Psomopoulos H, Karatsis P, Fraidakis O, Askitopoulou H. Hy-

pomagnesaemia associated with diabetes mellitus may cause laryngospasm. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(4):512–3.

9 Tejpar S, Piessevaux H, Claes K, Piront P, Hoenderop JG, Verslype C, Van Cutsem E. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2007;8(5):387–94.

10 Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology*. 2017;153(1):35–48.

11 Janett S, Camozzi P, Peeters GG, Lava SA, Simonetti GD, Goeggel Simonetti B, et al. Hypomagnesaemia induced by long-term treatment with proton-pump inhibitors. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:951768.

12 Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG, et al. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int*. 2013;83(4):692–9.

13 Zipursky J, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Proton pump inhibitors and hospitalization with hypomagnesaemia: a population-based case-control study. *PLoS Med*. 2014;11(9):e1001736.

14 Elisaf M, Panteli K, Theodorou J, Siamopoulos KC. Fractional excretion of magnesium in normal subjects and in patients with hypomagnesaemia. *Magn Res*. 1997;10(4):315–20.



Dr méd. (RS) Marko Lazic
Klinik für Innere Medizin,
Kantonsspital Glarus, Glarus