

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

Année Universitaire 2025-2026

**THESE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 19 Mars 2026

Par Mr DELDIQUE Gontran

---

**Magnésium à l'officine, intérêts et conseils associés**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme Lalloyer Fanny, Maître de Conférences des Universités,  
Service de Biochimie, Faculté de pharmacie de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Mr Grzych Guillaume, Maître de  
Conférences-Praticien Hospitalier, Service de Biochimie, Faculté de  
Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** Mme Bouvattier Pauline, Docteur en Pharmacie,  
pharmacien adjoint à la pharmacie Flamande à Lille

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

Année Universitaire 2025-2026

**THESE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 19 Mars 2026**

**Par Mr DELDIQUE Gontran**

---

**Magnésium à l'officine, intérêts et conseils associés**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme Lalloyer Fanny, Maître de Conférences des Universités,  
Service de Biochimie, Faculté de pharmacie de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Mr Grzych Guillaume, Maître de  
Conférences-Praticien Hospitalier, Service de Biochimie, Faculté de  
Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** Mme Bouvattier Pauline, Docteur en Pharmacie,  
pharmacien adjoint à la pharmacie Flamande à Lille



## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises  
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 1/11

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S



Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

### Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)


Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/11



M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/11

Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86



#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/11

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/11



M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/11

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/11

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/11



M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie  Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024 Page 11/11

### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

# Remerciements

## **A mon directeur de thèse, le docteur Grzych :**

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail. Je vous remercie pour vos conseils qui m'ont permis de structurer ma pensée. Je vous remercie pour votre aide concernant la partie sur le dosage du magnésium, qui m'a permis de donner un angle nouveau à ce travail.

## **A Madame le Professeur Lalloyer, Présidente de ce jury :**

Je vous remercie sincèrement pour l'intérêt que vous portez à mon travail en acceptant de le juger.

## **A Pauline Bouvattier :**

Merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse, et pour l'enthousiasme et le sérieux que tu as apportés dans la lecture de ma thèse. Merci surtout pour le soutien constant et la gentillesse que tu m'apportes à la pharmacie.

## **A Rachel, mon amour :**

Merci d'avoir toujours été là pour me soutenir dans les meilleurs et les pires moments. Si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à toi. Merci de m'avoir suggéré ce sujet, merci pour l'aide immense que tu m'as apportée et pour avoir été ma source d'inspiration et de motivation pendant ces 5 années à tes côtés. Merci d'avoir tout fait pour me permettre de préparer sereinement cette thèse. Je t'aime.

## **A ma maman :**

Merci pour ton soutien inconditionnel pendant toutes ces années. Merci pour l'éducation que tu m'as donnée et pour les sacrifices que tu as faits pour moi. Je ne l'oublierai jamais.

## **A mon papa :**

Tu m'as tant aidé durant ces études, et tu as toujours su trouver les mots pour m'encourager et me soutenir moralement quand je perdais confiance. Merci pour le soutien et l'amour que tu m'as apportés et que tu continues de m'apporter.

## **A Valérie :**

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble. Tes points de vue rafraîchissants m'ont permis plusieurs fois de voir les choses autrement et de relativiser.

**A ma mamie :**

Merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci pour ta patience et tes encouragements, toi qui attendais cette thèse depuis longtemps. Je suis heureux de la présenter devant toi.

**A mes frères, Jérôme, Geoffrey, Gauthier et Emmanuel.**

Vous avoir est une chance incroyable, merci pour tous les moments de détente et de vie que j'ai eus à vos côtés. Merci en particulier à toi, Geoffrey, d'avoir fait un long déplacement pour pouvoir assister à ma soutenance, cela me touche énormément.

**A Clarisse :**

Merci pour les révisions et le travail en visio qui m'ont souvent permis de trouver l'énergie pour avancer sur ma thèse, et pour les discussions toujours enrichissantes que nous avons eues. Merci en particulier pour l'aide que tu m'as apportée dans la création de ma fiche conseil.

**A Eric et Liliane :**

Merci de m'avoir accueilli si chaleureusement dans votre famille. Merci pour votre bienveillance et pour ces bons moments passés ensemble qui m'ont permis de décompresser.

**A toute l'équipe de la pharmacie Flamande :**

Merci de m'avoir guidé dans mes débuts. Chacun d'entre vous m'a permis de développer une facette différente de mon métier, merci pour l'entraide et la solidarité dont vous faites preuve. Merci en particulier à Thierry pour m'avoir accompagné depuis 3 ans et avoir pris le temps de me former.

## SOMMAIRE

<b>I. Introduction.....</b>	<b>21</b>
<b>II. Les compléments alimentaires.....</b>	<b>22</b>
1. Définition et historique.....	22
2. Législation.....	23
3. La place des compléments alimentaires à l'officine.....	26
4. Intérêts potentiels des compléments alimentaires.....	27
1. Réduire le risque de carences dans une population spécifique.....	27
2. Optimisation thérapeutique et limitation de la iatrogénie.....	27
5. Risques et limitations des compléments alimentaires.....	28
1. Interactions médicamenteuses et sentiment d'innocuité.....	28
2. Risque de retard de prise en charge et de substitution à un traitement nécessaire.....	29
6. Le magnésium et son utilisation actuelle à l'officine.....	30
1. Indications et bienfaits avancés.....	30
2. Formes commercialisées.....	31
<b>III. Rôles physiologiques du magnésium et conséquences cliniques.....</b>	<b>35</b>
1. Rôles biologiques du magnésium.....	35
1. Rôle dans le système cardiovasculaire.....	35
2. Rôles dans l'homéostasie osseuse.....	37
3. Contrôle de l'insulinorésistance.....	38
4. Régulation des récepteurs NMDA.....	40
2. Mécanismes physiologiques d'absorption, de distribution et d'élimination du magnésium dans l'organisme.....	42
1. Mécanismes d'absorption du magnésium dans l'organisme.....	43
2. Distribution du magnésium dans l'organisme.....	44
3. Élimination du magnésium de l'organisme.....	45
3. Situations à risques de carences en magnésium.....	46
1. Populations à risque de carences en magnésium.....	46
1. Le diabétique de type 2.....	46
2. La femme enceinte.....	48
3. L'alcoolisme chronique.....	48
4. La personne âgée.....	49
5. Le sportif.....	50
2. Médicaments associés à un risque de carences en magnésium.....	50
1. Médicaments augmentant les pertes intestinales de magnésium.....	51
2. Médicaments inhibant la réabsorption rénale du magnésium.....	52
3. Signes cliniques d'hypomagnésémie et d'hypermagnésémie.....	53
4. Méthodes de dosage du magnésium dans le corps humain.....	55
1. Le magnésium sérique total.....	56
2. Le magnésium sérique ionisé.....	57
3. Le magnésium érythrocytaire.....	60

4. L'excrétion du magnésium dans les urines des 24h.....	62
5. Prise en charge du déficit en magnésium selon la situation clinique : doser ou supplémenter ?.....	64
5. Revue des études sur l'efficacité de la supplémentation en magnésium.....	66
1. Le stress, la dépression et l'anxiété.....	67
2. Troubles du sommeil.....	70
3. Troubles neurologiques.....	72
1. Le TDAH.....	72
2. La migraine.....	73
3. L'épilepsie.....	74
4. Troubles cardiovasculaires.....	74
5. Troubles digestifs.....	75
6. Impact sur les performances sportives.....	76
7. Crampes.....	76
8. Ostéoporose.....	77
9. Diabète de type 2 et syndrome métabolique.....	78
6. Supplémentations disponibles sur le marché.....	81
1. Comparaison de la biodisponibilité des différents sels de magnésium.....	82
1. Sels organiques et inorganiques de magnésium.....	82
2. Formes liposomales et assimilées.....	87
2. Associations potentiellement intéressantes.....	88
1. La vitamine B6.....	88
2. La taurine.....	90
3. Le cas des cocktails de vitamines.....	91
3. Influence de la dose administrée sur la biodisponibilité.....	91
4. Influence de la forme galénique de la supplémentation.....	92
5. Influence de la composition des repas sur l'absorption.....	93
6. Conseils associés à la dispensation du magnésium et sources naturelles de magnésium.....	94
1. Identifier la cause et les symptômes, et la pertinence selon les apports du patient.....	94
2. Identifier les interactions et potentielles contre-indications.....	94
3. Choix de la forme de magnésium la plus adaptée selon les demandes du patient.....	96
4. Posologie et modalités de prise, durée de la cure.....	97
5. Rappeler les sources naturelles de magnésium.....	97
<b>IV. Conclusion.....</b>	<b>99</b>
<b>V. Bibliographie.....</b>	<b>100</b>
<b>VI. Annexe : fiche conseil de dispensation du magnésium à l'officine.....</b>	<b>100</b>

## **INDEX DES FIGURES :**

- Figure 1 : Effets protecteurs du magnésium sur les cellules musculaires lisses vasculaires, sur l'endothélium et sur le cœur
- Figure 2 : Mécanismes supposés d'une ostéoporose induite par une carence en magnésium
- Figure 3 : Mécanismes de régulation par le magnésium de la sécrétion d'insuline dans les cellules  $\beta$ -pancréatiques
- Figure 4 : Le rôle du magnésium dans la prévention de la neuroinflammation
- Schéma de la relation entre pH intestinal et solubilité du magnésium
- Figure 5 : Schéma des mécanismes d'absorption du magnésium dans le tube digestif
- Figure 6 : Schéma de l'évolution de l'absorption du magnésium par voie transcellulaire et paracellulaire selon la dose absorbée
- Figure 7 : Schéma de la distribution des stocks de magnésium dans l'organisme
- Figure 8 : Schéma de la relation entre pH intestinal et solubilité du magnésium
- Figure 9 : Les symptômes cliniques des hypomagnésémies et hypermagnésémies, et leur prévalence selon la magnésémie
- Figure 10 : Schéma du rôle du magnésium dans le cercle vicieux du stress, par ses interactions avec les monoamines, le GABA et les glucocorticoïdes
- Figure 11 : Concentration en magnésium dans le cerveau (en mg/gramme de protéine tissulaire) après administration de différentes doses de magnésium malate, acétyltaurinate, glycinate et citrate).
- Figure 12 : Concentration sérique en magnésium (en mg/dL) après administration de différentes doses de magnésium malate, acétyltaurinate, glycinate et citrate).

## **INDEX DES TABLEAUX :**

- Tableau 1 : Comparatif réglementaire du statut de médicament, de complément alimentaire et de dispositif médical.
- Tableau 2 : Principaux sels de magnésium commercialisés en France
- Tableau 3 : Médicaments augmentant le risque de carences en magnésium.
- Tableau 4 : Intérêts et limites du dosage du magnésium sérique total
- Tableau 5 : Intérêts et limites du dosage du magnésium ionisé
- Tableau 6 : Intérêts et limites du dosage du magnésium érythrocytaire
- Tableau 7 : Intérêts et limites du test de charge en magnésium.
- Tableau 8 : Principaux facteurs de risque de carence en magnésium représentant des critères de dosage, selon Colaneri-Day et Rosanoff
- Tableau 9 : Interactions potentielles entre le magnésium et l'amélioration des troubles du sommeil
- Tableau 10 : Impacts potentiels d'une supplémentation en magnésium sur le diabète de type 2
- Tableau 11 : Synthèse de la pertinence d'une supplémentation orale en magnésium selon la population
- Tableau 12 : Comparaison des avantages et inconvénients des formes organiques et amino-chélatées en comparaison aux formes inorganiques de magnésium
- Tableau 13 : Avantages et limites des supplémentations à base de magnésium liposomal
- Tableau 14 : schéma des interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant le magnésium
- Tableau 15 : Principales sources de magnésium disponibles dans l'alimentation selon le Ciqual

## **INDEX DES ABREVIATIONS :**

- **ANC** : Apports Nutritionnels Conseillés
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé
- **ATP** : Adénosine Triphosphate
- **Ca** : Calcium
- **DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- **DGCCRF** : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes
- **EFSA** : Autorité européenne de sécurité des aliments (European Food Safety Authority)
- **GABA** : Gamma-aminobutyric acid
- **IL-6** : Interleukine-6
- **IPP** : Inhibiteurs de la pompe à protons
- **KATP** : Canal K<sup>+</sup> dépendant de l'ATP
- **Mg** : Magnésium
- **Na** : Sodium
- **NA/K ATPase** : Pompe sodium-potassium ATPase
- **NMDA** : N-méthyl-D-aspartate
- **OR** : Odds Ratio
- **RR** : Risque relatif
- **TCD** : Tube contourné distal
- **TCP** : Tube contourné proximal
- **TDHA** : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
- **TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor alpha
- **TRP** : Transient Receptor Potential Channels
- **VNR** : Valeurs Nutritionnelles de Référence

# I. Introduction

Les compléments alimentaires jouent un rôle de plus en plus prépondérant dans les pharmacies : selon le Synadiet, ce marché représentait 2,7 milliards d'euros en 2023, un chiffre en croissance d'environ 8% par an depuis 10 ans. Les références de plus en plus nombreuses et l'engouement croissant pour l'automédication naturelle obligent les pharmaciens à une mise à jour régulière de leurs connaissances. Cependant, le statut particulier de ces produits, à la frontière entre l'aliment et le médicament, rend la recherche d'informations fiables et indépendantes particulièrement difficile et met souvent à l'épreuve l'esprit critique. Pourtant, cet exercice est nécessaire pour conseiller au mieux des patients parfois perdus face à la diversité de l'offre.

Le magnésium ne fait pas exception : produit phare parmi les compléments disponibles en pharmacie, il est vendu sous diverses formes et pour de nombreuses indications. Or, une bonne partie des patients et des pharmaciens n'ont qu'une connaissance partielle de ses bénéfices, de ses mécanismes d'action et des formules existantes. Surtout, il est souvent difficile par manque de temps et de connaissances de déterminer les situations dans lesquelles une supplémentation peut être pertinente. Il est donc nécessaire pour le pharmacien de maîtriser les principaux facteurs de risque de carence et leurs conséquences cliniques afin d'évaluer les risques et d'offrir un conseil pertinent et efficace. (1)

L'objet de cette thèse est de proposer une synthèse critique à destination des professionnels de santé, visant à clarifier les rôles biologiques majeurs du magnésium dans le corps humain, à identifier les facteurs de risque de carence ainsi que les signes cliniques inhérents et à hiérarchiser les différentes formes de magnésium disponibles en pharmacie, tout en rappelant les conseils permettant une supplémentation optimale. L'objectif de ce travail est également, à travers l'exemple du magnésium, d'encourager l'exercice de l'esprit critique face aux différentes offres disponibles sur le marché, d'identifier les compléments alimentaires potentiellement bénéfiques à un patient donné et d'en sécuriser la dispensation.

## **II. Les compléments alimentaires**

Le magnésium est désormais vendu en pharmacie sous la forme de compléments alimentaires. Avant de se pencher sur la place du magnésium à l'officine, il est intéressant de rappeler en quoi consiste ce statut. Nous aborderons dans cette partie la législation des compléments alimentaires, leur place dans l'économie de l'officine ainsi que les principaux points d'attention à avoir en tête avant de les conseiller.

### **1. Définition et historique**

D'après la directive 2002/46CE du Parlement Européen, les compléments alimentaires sont des *“denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal, et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés.”*

(2) Ces compléments alimentaires ne doivent pas être confondus avec les médicaments, dont les effets ne sont pas nutritionnels mais pharmacologiques. Ils ont pour objectif de répondre aux besoins nutritionnels d'une population donnée, dans une situation donnée (diminution des apports nutritionnels ou augmentation temporaire des besoins) et non de traiter une pathologie.

Bien que certains aliments (comme l'huile de foie de morue) soient utilisés depuis plusieurs siècles pour leurs propriétés bénéfiques, l'utilisation des compléments alimentaires en France est relativement récente. L'évolution des connaissances et la découverte au début du vingtième siècle du rôle des vitamines et de certains minéraux a conduit à l'enrichissement de certains nutriments afin de lutter contre les carences nutritionnelles : au Canada, l'adjonction obligatoire de vitamine D dans le lait dès 1975 a ainsi permis de pratiquement éradiquer le rachitisme chez les enfants dans cette population peu exposée au soleil. (3)

Suite à l'essor dans les années 1980 de produits destinés spécifiquement à combler les besoins en vitamines et en minéraux, la création de textes réglementaires européens était nécessaire. La directive 2002/46/CE, appliquée le 20

Mars 2006 en France, a permis d'harmoniser et de préciser les règles de composition, de présentation et d'allégations des compléments alimentaires. (2)

Depuis les années 2000, plusieurs facteurs tels que le vieillissement de la population, la volonté croissante de prendre soin de son corps de la part des consommateurs et des méthodes de marketing agressives (avec notamment le recrutement d'influenceurs sur les réseaux sociaux, y compris parfois des professionnels de Santé) ont contribué au développement croissant de ce marché. Celui-ci connaît donc une forte croissance en France depuis plus de 10 ans, passant selon le Synadiet d'un chiffre d'affaires de 1,5 milliards d'euros en 2015 à 2,7 milliards d'euros en 2023, soit une croissance moyenne annuelle de 8%. Malgré la concurrence croissante des commerces en ligne et de la grande distribution, les pharmacies représentaient toujours en 2023 53% de ce chiffre d'affaires et restent donc le circuit santé de référence. (4)

## **2. Législation**

D'un point de vue réglementaire, le statut de complément alimentaire est à dissocier des statuts de médicament et de dispositif médical.

Contrairement aux médicaments, les compléments alimentaires ne peuvent affirmer soigner des pathologies et des personnes malades. Ils sont destinés aux personnes en bonne santé souhaitant optimiser leurs apports alimentaires, et possèdent donc des propriétés nutritionnelles et non thérapeutiques. En comparaison aux médicaments, la mise sur le marché des compléments alimentaires est beaucoup plus souple, ne nécessitant aucune preuve d'efficacité ou d'absence de toxicité : seule la composition présente sur l'étiquette est évaluée par la DGCCRF.

Les compléments alimentaires ne peuvent pas prétendre prévenir ou traiter des maladies, mais ils peuvent mentionner sur leur emballage des allégations de santé. Une allégation de santé est une mention selon laquelle la consommation d'un aliment ou nutriment peut avoir des effets bénéfiques pour la santé. Les allégations sont évaluées et autorisées par l'EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments). (5) De plus, contrairement aux médicaments soumis à une surveillance

stricte (pharmacovigilance), les compléments alimentaires relèvent de la nutrivigilance gérée par l'ANSES.

Les Dispositifs Médicaux, quant à eux, englobent une large gamme de produits (instruments, logiciels, matières...) utilisés à des fins médicales, mais dont l'action est uniquement obtenue par des moyens mécaniques et non pharmacologiques. Leur mise sur le marché ne nécessite pas de preuve d'efficacité, mais des tests de sécurité du produit doivent être mis en place, les distinguant ainsi des compléments alimentaires. En France, ils présentent sur leur emballage un marquage CE attestant de leur sécurité d'emploi.

En France, la vente de compléments alimentaires n'est pas réservée aux pharmacies : ils sont également disponibles en grande surface et sur internet. Ils ne peuvent contenir qu'une liste restreinte de produits : sont autorisés les nutriments tels que des vitamines et minéraux, les plantes considérées comme alimentaires et certains additifs et arômes autorisés dans l'alimentation. En revanche, les substances présentant des propriétés exclusivement pharmacologiques sont interdites. Malgré leur présentation similaire aux médicaments, les compléments alimentaires n'exercent donc pas d'activité thérapeutique et ne doivent pas être pris en substitution d'un traitement médical.

Outre les restrictions liées à la composition, les compléments alimentaires doivent afficher sur leur emballage un certain nombre de mentions : (6)

- le nom des catégories de nutriments ou substances caractérisant le produit ou une indication relative à la nature de ces nutriments ou substances
- la portion journalière de produit dont la consommation est recommandée
- un avertissement contre le dépassement de la dose journalière indiquée
- une déclaration visant à éviter que les compléments alimentaires ne soient utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié
- un avertissement indiquant que les produits doivent être tenus hors de la portée des enfants.

Dans la pratique, les mentions obligatoires apportées sur les emballages sont peu remarquées par les patients, et le pharmacien a donc un rôle important à jouer dans la prévention des mésusages et des interactions liées aux compléments alimentaires.

	<b>Médicament</b>	<b>Complément alimentaire</b>	<b>Dispositif médical</b>
<b>Objectif</b>	Traiter ou prévenir une pathologie : revendique une <u>indication thérapeutique</u>	Compléter le régime alimentaire normal : interdiction de mentionner une pathologie, utilise des <u>allégations de santé</u> évaluées par l'EFSA	Peut revendiquer un usage et mentionner une pathologie, mais doit lier son effet à une action physique
<b>Mode d'action</b>	<u>Pharmacologique</u>	<u>Nutritionnel</u> (maintien de l'homéostasie)	Mécanique
<b>Preuve d'efficacité</b>	Nécessaire, doit prouver un rapport bénéfique/risque positif	Aucune obligation de preuve d'efficacité	Doit prouver sa performance et sa sécurité
<b>Mise sur le marché</b>	AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), délivrée par l'ANSM ou l'EMA après essais cliniques	Simple déclaration auprès de la DGCCRF	Marquage CE par un organisme certifié
<b>Composition</b>	Principe actif standardisé, aux normes de la pharmacopée	Vitamines, minéraux ou extraits de plantes (nutriments aux normes alimentaires)	Composants participant à l'action mécanique
<b>Distribution</b>	Monopole pharmaceutique	En vente libre (pharmacies, parapharmacies, grandes surfaces)	Variable, certains sont en vente libre

Tableau 1 : Comparatif réglementaire du statut de médicament, de complément alimentaire et de dispositif médical. (7)

### **3. La place des compléments alimentaires à l'officine.**

Le marché des compléments alimentaires est en pleine croissance : ils représentent un marché de 21 milliards de dollars en 2023 à l'échelle européenne. En France, leur consommation a augmenté de 17% en 2022 et de 12% en 2023 en pharmacie d'officine. Parmi les facteurs y contribuant, on retrouve le vieillissement de la population, la volonté croissante de prendre soin de son corps ou encore les publicités de plus en plus présentes sur les réseaux sociaux.

Selon l'ANSES, la prise de compléments peut être justifiée "en cas de besoins alimentaires non couverts par l'alimentation courante". (8) Bien sûr, la couverture des besoins en certains nutriments reste insuffisante dans la population française : le fer, la vitamine B9, la vitamine B12 ou encore la vitamine D font ainsi partie des micronutriments à fort risque de carences en France. En 2015, 70% des français adultes présentaient une insuffisance d'apports en vitamine D, aboutissant à une carence dans 6.5% des cas. (9)

Cependant, si certaines personnes évaluent leur équilibre alimentaire ou font appel à des diététiciens, la majorité des prises de compléments n'est pas précédée d'une véritable analyse des besoins nutritionnels. Dans la majorité des cas, l'achat de compléments répond plus à une volonté de bénéfices rapidement visibles que d'un rééquilibrage alimentaire. Les nombreuses promesses publicitaires des compléments alimentaires (amélioration du bien-être, de la santé ou des performances) ne sont d'ailleurs pas étrangères à cette situation. Malgré l'encadrement par l'Efsa des allégations autorisées sur les étiquettes des compléments, des pratiques commerciales trompeuses subsistent par le biais de publicités ou de certains influenceurs sur les réseaux sociaux.

Dans ce contexte, le professionnel de santé a un rôle important pour informer les consommateurs sur la pertinence d'une supplémentation. Par exemple, une fatigue peut être liée à une alimentation déséquilibrée, mais également à une mauvaise hygiène du sommeil (prise d'excitants, siestes trop longues...) ou encore à une véritable pathologie sous-jacente... Le pharmacien doit ainsi être capable d'évaluer rapidement le véritable intérêt d'une supplémentation dans un cas précis, et de transmettre les conseils associés.

## **4. Intérêts potentiels des compléments alimentaires**

### **1. Réduire le risque de carences dans une population spécifique**

Un complément alimentaire doit répondre à un besoin précis dans une population donnée. Ainsi, bien qu'une alimentation équilibrée suffise à la majorité de la population pour éviter le risque de carences, leur usage peut être justifié dans certains groupes dont les apports sont plus faibles ou les besoins plus élevés en comparaison du reste de la population. La vitamine B12, chez les végétaliens et les patients ayant effectué une chirurgie bariatrique, ainsi que la vitamine D chez les personnes âgées sont des exemples de micronutriments dont la supplémentation est fréquemment justifiée en raison des apports insuffisants dans la majorité de ces populations. En outre, la vitamine B9 chez la femme enceinte ou souhaitant l'être est systématiquement recommandée à la dose de 0.4 mg, du fait du risque de spina bifida chez les enfants de mères présentant un déficit.

Pour rappel, les Valeurs Nutritionnelles de Référence (VNR) affichées comme référence sur les compléments alimentaires ne sont que des repères indiquant la quantité nécessaire théorique d'apports en nutriments chez un adulte en bonne santé. Or, il existe pour de nombreux nutriments une grande disparité des besoins entre les différentes populations. A ce titre, les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) sont plus précis car ils indiquent les apports recommandés dans une population spécifique (par exemple les femmes enceintes).

## **2. Optimisation thérapeutique et limitation de la iatrogénie**

Dans certains cas, il est pertinent de proposer des compléments alimentaires en alternative ou en complément des médicaments. C'est par exemple le cas dans certains troubles anxieux ou troubles du sommeil légers à modérés. Les compléments alimentaires peuvent alors permettre de limiter le recours à des médicaments à risque d'effets indésirables ou de conduites addictives, tels que les benzodiazépines. Ils peuvent également être indiqués dans le cadre d'un sevrage progressif de ces molécules. Par exemple, la valériane a déjà été démontrée comme plus efficace que le placebo dans les troubles du sommeil chez des patients en sevrage de benzodiazépines. (10)

Dans ce cas, il convient en revanche de vérifier l'absence de contre-indications entre le complément alimentaire et les médicaments du patient (effets additifs, interactions par inhibition enzymatique...). En plus des conseils liés au complément alimentaire, il est nécessaire d'apporter des recommandations d'hygiène de vie et de gestion du stress ou du sommeil, et d'éventuellement aiguiller le patient vers des alternatives non médicamenteuses (thérapies cognitives et comportementales...).

Comme nous le verrons, le magnésium peut également faire partie de ces substances que l'on peut conseiller en première intention dans le cas de troubles anxieux légers à modérés, en compléments des recommandations hygiéno-diététiques.

## **5. Risques et limitations des compléments alimentaires**

Près de 30% des adultes et 20% des enfants consomment des compléments alimentaires mais, malgré leur aspect inoffensif, leur usage n'est pas toujours sans risques. Ils contiennent en effet pour la plupart des substances actives, capables potentiellement d'interagir avec certains traitements ou certaines maladies. Leurs limitations doivent être connues des utilisateurs, ce qui est rendu difficile par leur accès en vente libre sans contrôle pharmaceutique.

### **1. Interactions médicamenteuses et sentiment d'innocuité**

Bien qu'ils ne puissent pas revendiquer d'action pharmacologique, il est connu que certains compléments alimentaires sont susceptibles de provoquer des interactions avec des médicaments ou d'autres compléments alimentaires. La levure de riz rouge, par exemple, est parfois utilisée afin de réduire le cholestérol sanguin. Souvent utilisée comme alternative "naturelle" aux statines, elle contient elle-même une molécule de cette famille, la lovastatine. Le problème ne concerne donc pas ici l'efficacité du produit, mais l'illusion d'innocuité en comparaison à un médicament. En dehors du fait qu'elle soit utilisée sans contrôle médical et que les concentrations en principe actif varient selon la levure de riz rouge utilisée, il existe un risque important de surdosage en statines en cas d'association à un authentique médicament. Les effets indésirables potentiels en cas de surdosage sont très sérieux, allant de la rhabdomyolyse à l'hépatite sévère. (11)

Il est donc important pour les patients non seulement de demander l'avis d'un professionnel de santé avant d'utiliser un complément alimentaire, mais également de les informer de leur utilisation afin de limiter le risque d'interactions. Par ailleurs, du fait de l'absence d'études d'interactions entre compléments, il est déconseillé de consommer plusieurs compléments alimentaires durant la même période.

## **2. Risque de retard de prise en charge et de substitution à un traitement nécessaire.**

L'exemple le plus frappant du risque de pertes de chance induites par les compléments alimentaires concerne le domaine de l'oncologie. Les risques d'interactions avec les traitements anticancéreux sont très nombreux, et concernent aussi bien une diminution de l'efficacité de l'anticancéreux qu'une augmentation de ses effets indésirables. Selon l'étude Nutrinet-Santé, 55% des patients atteints de cancer ont pris des compléments alimentaires depuis leur diagnostic, dont 18% avaient une pratique "à risque". 35% de ces patients consommaient ces compléments sans la connaissance d'un professionnel de santé. (12) Ainsi, un nombre important de patients consomme des produits dont certains pourraient interagir avec leur traitement anticancéreux en diminuant leur efficacité ou en augmentant le risque d'effets indésirables. Avant toute supplémentation, il est fortement recommandé aux patients sous traitement anticancéreux de demander l'avis d'un professionnel de santé, et préférentiellement du médecin spécialiste.

Certains patients sont tentés de substituer leurs traitements par des alternatives à base de compléments alimentaires. Sans surprise, cette pratique s'avère particulièrement néfaste chez les patients atteints de cancer : l'utilisation d'une médecine alternative à la place de traitements traditionnels chez des patients atteints de cancers du sein, de la prostate, du poumon ou colorectal s'accompagne systématiquement d'une diminution de la survie globale, avec des taux de décès à 6 ans de 2 à 6 fois plus élevés. (13) Il convient de rappeler que, quelle que soit l'indication, un complément ne peut remplacer un traitement pharmacologique. Le pharmacien a un rôle primordial à jouer dans la détection des patients découragés et à risque d'abandonner leurs traitements.

En ce qui concerne le magnésium, son profil de sécurité semble à première vue plus rassurant en comparaison aux plantes actives. Cependant, le risque d'interaction médicamenteuse menant à un échec thérapeutique est réel et justifie la vigilance du pharmacien.

Il convient également de rappeler que le magnésium, en tant que complément alimentaire, ne peut en aucun cas se substituer à un traitement médicamenteux et ne peut être utilisé qu'en complément des règles

hygiéno-diététiques de base. Malgré ses indications et bienfaits avancés, il reste nécessaire de rappeler ce point aux patients afin d'éviter tout risque de retard de prise en charge du patient.

## **6. Le magnésium et son utilisation actuelle à l'officine**

Parmi les compléments alimentaires vendus en pharmacie, le magnésium représente une place prépondérante. En 2019, 190 produits appartenant à 26 laboratoires étaient présents sur le marché officinal. (14) L'importance qui lui est accordée en pharmacie pour diverses indications ainsi que la diversité des formes proposées nécessitent que le pharmacien maîtrise les bases du conseil associé à ce minéral, dans le but d'évaluer la pertinence d'une supplémentation et de limiter le risque d'interactions et de mauvais usage.

### **1. Indications et bienfaits avancés**

Au même titre que les autres compléments alimentaires, les produits à base de magnésium ne peuvent se targuer de posséder des propriétés pharmacologiques ou thérapeutiques. Pour rappel, seuls les médicaments sont autorisés à afficher des indications thérapeutiques. En revanche, il est possible pour les fabricants de compléments alimentaires de mettre en avant des "allégations de santé" sur leurs produits. Le registre des allégations de santé autorisées ( European Health Register) est disponible sur le site officiel de l'Union Européenne.

Les bénéfices avancés concernant la supplémentation en magnésium sont très nombreux. De par son action antagoniste à celle du calcium, le magnésium participerait à réduire la fatigue nerveuse (irritabilité, baisse de moral...). Il posséderait également des propriétés myorelaxantes, contribuerait à une fonction musculaire normale et à la synthèse des protéines.

Voici une liste des allégations de santé que les fabricants sont autorisés à faire paraître sur leurs produits à base de magnésium : (15)

- Contribue au métabolisme énergétique normal,
- Contribue au fonctionnement normal du système nerveux et des muscles,
- Contribue à l'équilibre électrolytique du corps,
- Contribue à la synthèse des protéines et à la division normale des cellules,
- Contribue au fonctionnement psychique normal,
- Contribue au maintien de la santé des os et des dents,
- Contribue à la réduction de la fatigue

Ces allégations ont été approuvées par l'EFSA sur la base d'études cliniques ayant permis d'établir que le magnésium était impliqué dans ces différentes fonctions. Cependant, cela ne signifie pas qu'une supplémentation en magnésium puisse être pertinente dans tous ces cas de figure. De plus, nous verrons que, selon la forme de magnésium et les éventuels composants associés à sa supplémentation, deux produits intégrant du magnésium pourront avoir une efficacité différente sur les différentes allégations proposées.

## **2. Formes commercialisées**

Qu'il soit présent seul en compléments alimentaires ou associé à d'autres minéraux et vitamines, le magnésium est disponible sous différentes formes plus ou moins onéreuses et haut de gamme. Les formes de magnésium commercialisées se distinguent principalement par le sel de magnésium présent dans la formulation. Le magnésium est un cation (un ion positif) qui doit être lié à un anion (un ion négatif) pour former un sel. De nouveaux sels de magnésium ont été développés ces dernières années afin d'augmenter son efficacité et de réduire les effets indésirables de la supplémentation.

Historiquement, les premières formes de magnésium développées étaient composées de sels inorganiques. Le premier sel de magnésium utilisé était le sulfate de magnésium, utilisé comme laxatif et purgatif. Cet effet laxatif du magnésium s'explique par l'appel d'eau qu'il provoque dans le côlon par un mécanisme osmotique.

La forme de magnésium la plus retrouvée à l'officine est le magnésium marin. Celui-ci est présent dans de très nombreux compléments alimentaires : son succès s'explique par ses faibles coûts de production, et par le fait qu'il est fréquemment considéré par les patients comme la forme la plus "naturelle" de magnésium. En réalité, le magnésium marin n'est pas un sel de magnésium à proprement parler mais une association de différents sels inorganiques (majoritairement sous forme d'oxyde et d'hydroxyde), obtenue par évaporation de l'eau de mer. (16)

Dans les formes les plus récemment commercialisées, le magnésium est présent sous forme de sels organiques, ou encore sous formes "amino-chélatées" dans lesquelles il est associé à un acide aminé afin d'améliorer son absorption. Ces formes sont cependant plus chères que le magnésium marin, ce qui explique que celui-ci soit toujours le magnésium le plus connu de nos jours.

Le tableau 2 ci-joint répertorie les principaux sels de magnésiums disponibles sur le marché français. Nous tenterons plus loin de découvrir si les différences de formulation peuvent justifier les disparités de prix retrouvées entre les gammes de magnésium.

	<b>Sels de magnésium</b>	<b>Exemples de spécialités</b>
<b>Formes inorganiques</b>	Oxyde	<i>Mag2, Arkopharma Arkomag, Alvityl Magnesium, Nat &amp; Form Original</i>
	Hydroxyde	<i>Thalamag</i>
	Chlorure	<i>Magnésium ampoules, de Granions</i>
	Carbonate	<i>Physiomance Magnésium B6+, de Therascience</i>
	Sulfate	Sel d'Epsom
<b>Formes organiques</b>	Citrate	<i>Magnévie B6, de Sanofi</i>
	Glycérophosphate	<i>Physiomance Magnésium glycérophosphate, de Therascience</i>
	Pidolate	<i>Mag 2 ampoules</i>
	Lactate	<i>MagneB6, de Sanofi</i>
	Malate	<i>Formag Fort, de Pileje</i>
<b>Formes amino-chélatées</b>	Bisglycinate	<i>Magnésium amino-chélaté NHCO et Magnactifs Aragan</i>

Tableau 2 : Principaux sels de magnésium commercialisés en France

Devant la diversité de ces formes commercialisées et les nombreuses indications mises en avant par les laboratoires, le consommateur peut légitimement se sentir perdu. Le pharmacien doit alors conseiller efficacement le patient quant à l'utilité d'une supplémentation selon sa situation physiopathologique.

Cependant, les connaissances personnelles du pharmacien et la complexité de la physiologie du magnésium représentent un frein à la possibilité de donner un conseil optimal. L'état des connaissances scientifiques sur le magnésium évolue constamment, mais seule une faible quantité de ces connaissances leur parvient effectivement. Le manque de vulgarisation scientifique disponible et la quantité d'informations à transmettre durant les études fait que le magnésium demeure un ion peu étudié, impactant le conseil que le pharmacien pourrait apporter au comptoir. Celui-ci devra alors se fier aux discours des différents laboratoires, parfois biaisés et dénués de références scientifiques.

Face à la complexité des mécanismes physiopathologiques liés aux magnésium, au manque de consensus quant aux méthodes cliniques et biologiques de détection des carences et aux nombreuses propositions disponibles sur le marché, nous tenterons ainsi de répondre à la question suivante : comment optimiser les connaissances et les conseils des pharmaciens sur la supplémentation en magnésium ?

Afin de répondre à cette question, nous aborderons en détail les mécanismes physiologiques du magnésium et les risques potentiels associés à une carence. Nous évoquerons également les facteurs de risque d'un déficit en magnésium et les méthodes utilisables pour détecter ces déficits. Après une présentation de la littérature disponible sur la pertinence d'une supplémentation en magnésium dans différentes indications, nous analyserons les différentes possibilités d'apports en magnésium, leurs avantages respectifs et les différents conseils pouvant être dispensés par le pharmacien afin de répondre aux besoins de ses patients.

### **III. Rôles physiologiques du magnésium et conséquences cliniques**

Avant d'aborder les bénéfices potentiels d'une supplémentation en magnésium dans les nombreuses indications mises en avant par les laboratoires, il est nécessaire de rentrer plus en détail dans ses mécanismes physiopathologiques.

Pour cela, nous aborderons le rôle du magnésium dans les différents processus physiologiques du corps humain, sa distribution dans l'organisme ainsi que ses paramètres pharmacocinétiques. Nous étudierons ensuite les principaux facteurs de risque d'une carence en magnésium, avant de présenter les signes cliniques associés aux hypomagnésémies et aux hypermagnésémies. Enfin, nous détaillerons les différentes méthodes de dosage disponibles pour objectiver le risque de carence et nous évaluerons la pertinence de l'utilisation de ces dosages avant de décider d'une supplémentation en magnésium.

# 1. Rôles biologiques du magnésium

Le magnésium est connu pour être impliqué dans de nombreux processus métaboliques. En plus d'être un cofacteur dans plus de 300 réactions enzymatiques, il joue un rôle de stabilisateur de la membrane cellulaire, d'antagoniste des canaux calciques et favorise l'activité de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. Une bonne compréhension de certains mécanismes d'action du magnésium est nécessaire pour comprendre les conséquences cliniques d'une carence.

## 1. Rôle dans le système cardiovasculaire

Le magnésium présente plusieurs rôles physiologiques dans le système cardiovasculaire, du fait de son implication multifactorielle dans la régulation des concentrations intracellulaires de potassium et de calcium.

Il est tout d'abord un cofacteur enzymatique nécessaire à la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, en formant un complexe avec l'ATP et en permettant son hydrolyse. De plus, en se fixant à la sous-unité alpha de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, à proximité des sites de liaison aux ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  et  $\text{H}^+$ , le magnésium module l'affinité de ces ions pour les sites de liaison. (17) Un déficit en magnésium intracellulaire aurait donc notamment pour conséquence une diminution de l'activité de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, augmentant les concentrations de sodium intracellulaire (et diminuant celles de potassium) et altérant ainsi le potentiel de membrane cellulaire. Une étude par Madden *et al.* réalisée sur des rats a en effet mis en évidence qu'un déficit en magnésium induit une diminution du potentiel de membrane au niveau des cellules aortiques, qui pourrait être responsable d'arythmie. (18)

Par ailleurs, le magnésium pourrait modifier les résistances vasculaires en jouant un rôle d'antagoniste des canaux calciques et du site de fixation du calcium sur la troponine C dans les cellules musculaires lisses cardiaques. (19)

Le magnésium serait également responsable d'une augmentation de la production de prostaglandine I2, aux propriétés vasodilatatrices. Ces propriétés auraient ainsi pour effet une diminution de la pression artérielle (20) Enfin, une revue par Schutten *et al.* suggère que des mécanismes additionnels de réduction de la pression artérielle, tels que la diminution de la rigidité vasculaire ou la diminution de la production d'aldostérone, pourraient également être attribuables au magnésium. (21). La figure 1 ci-dessous résume les principaux effets protecteurs du magnésium sur le système cardio-vasculaire.

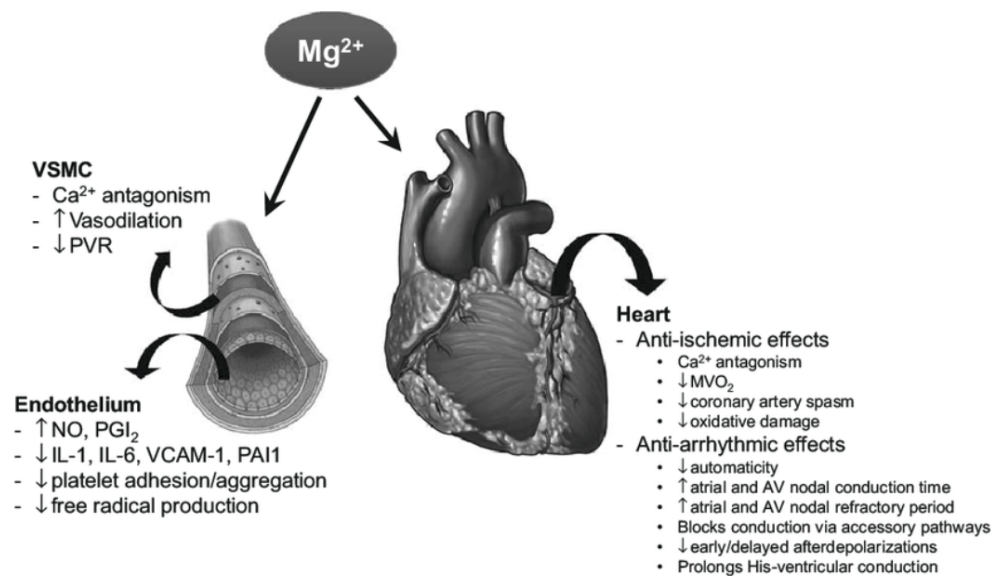


Figure 1 : Effets protecteurs du magnésium sur les cellules musculaires lisses vasculaires, sur l'endothélium et sur le cœur. (22)

## **2. Rôles dans l'homéostasie osseuse**

Si le rôle du calcium dans la physiologie des os est bien connu, celui du magnésium dans le remodelage et le renouvellement osseux l'est beaucoup moins. Pourtant, plus de 60% du magnésium de l'organisme est contenu dans les os.

Ceux-ci sont en permanence remodelés par deux types de cellules principales: les ostéoclastes, responsables de la résorption du tissu osseux, et les ostéoblastes, qui participent à la reformation du tissu osseux. Ce remodelage osseux a plusieurs rôles physiologiques dont l'adaptation à la croissance, la conservation des bonnes propriétés mécaniques de l'os ou encore la réparation des fractures. Lors du vieillissement, un déséquilibre entre l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes est responsable d'une perte de la densité minérale osseuse. On parle alors d'ostéoporose. (23)

Une étude réalisée par Creedon *et al.* a permis de déterminer les effets d'un apport alimentaire en magnésium restreint chez le rat. Chez les rats dont l'apport en magnésium était restreint, les marqueurs de résorption osseuse (pyridinoline et désoxypyridinoline urinaires) étaient augmentés, tandis que les marqueurs de formation osseuse (phosphatase alcaline et ostéocalcine sériques) étaient diminués. Ces écarts étaient déjà présents chez les rats dont l'apport était modérément restreints, mais ils étaient plus importants encore chez les rats dont les apports étaient sévèrement diminués. Une diminution de l'apport en magnésium serait donc responsable d'une baisse de la densité minérale osseuse et d'une augmentation du risque de fractures. (24)

Un tiers du magnésium osseux se trouve sur l'os cortical (la couche externe des os longs), où il représente un réservoir utilisé pour maintenir les concentrations physiologiques de magnésium extracellulaire, et où il joue donc un rôle de tampon. Selon une revue par Castiglioni *et al.*, une hypomagnésémie chronique aurait ainsi pour effet de diminuer progressivement les réserves osseuses en magnésium. Ce déficit en magnésium serait alors responsable d'une diminution du nombre d'ostéoblastes et des marqueurs de la synthèse osseuse (phosphatases alcalines et ostéocalcine), en parallèle d'une hausse du nombre d'ostéoclastes. De plus, cette baisse du magnésium osseux aurait pour conséquences une augmentation de la taille des cristaux d'hydroxyapatite (entraînant une baisse de la densité osseuse),

mais également une diminution de la PTH, avec pour conséquence une baisse de la vitamine D sérique. Enfin, l'augmentation du stress oxydatif induit par l'hypomagnésémie jouerait un rôle dans les processus de résorption osseuse. La figure 2 ci-dessous détaille les mécanismes potentiellement responsables d'ostéoporose chez les patients présentant un déficit en magnésium. Il est également à noter que le magnésium est nécessaire à la transformation de la vitamine D en forme active : il représente un cofacteur indispensable de l'hydroxylation par la 25 $\alpha$ -hydroxylase du cholécalficérol (vitamine D3) en calcifédiol, puis par la 1 $\alpha$ -hydroxylase du calcifédiol en calcitriol (la forme la plus biologiquement active). (25)

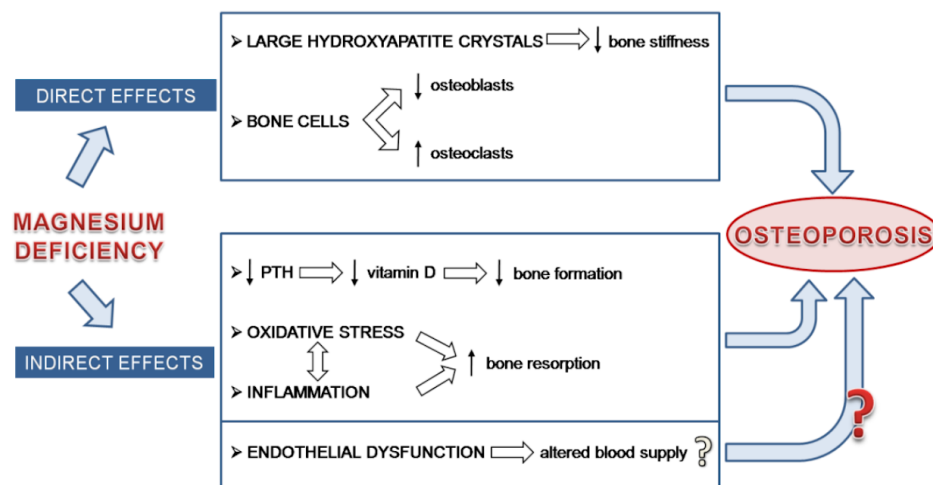


Figure 2 : Mécanismes supposés d'une ostéoporose induite par une carence en magnésium.(25)

### **3. Contrôle de l'insulinorésistance**

Nous avons vu précédemment que les patients diabétiques présentaient une augmentation du risque d'hypomagnésémies, du fait d'apports plus faibles que la moyenne ainsi que d'une augmentation de l'élimination urinaire du magnésium provoquée par les hyperglycémies.

A l'inverse, le magnésium a un rôle clé dans la régulation de la glycémie, et il participe à une bonne régulation de la sécrétion d'insuline. Chez un sujet sain, l'entrée du glucose dans les cellules pancréatiques est indirectement responsable d'une dépolarisation membranaire par l'intermédiaire de la fermeture du canal  $K^+$  dépendant de l'ATP (KATP). Cette dépolarisation aboutit à une entrée de calcium dans la cellule pancréatique via l'ouverture des canaux calciques de type L, et enfin à l'exocytose de l'insuline présente dans ces cellules. Le magnésium, en formant un complexe MgATP, inhibe la fermeture de ces canaux  $K^+$  en se fixant sur les récepteurs SUR1, et freine ainsi la sécrétion d'insuline. Dans le cas d'une hypomagnésémie, les concentrations intracellulaires en MgATP diminuent et la sécrétion d'insuline est donc augmentée. Cela aboutit ainsi à une hyperinsulinémie chronique et à une augmentation de la résistance à l'insuline. (26)

Le magnésium a également un rôle de cofacteur de la glucokinase, responsable de la transformation de glucose en G6P dans les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Le G6P ainsi produit peut alors être dégradé durant la glycolyse, voie métabolique de production d'énergie. Dans le cas d'un déficit en magnésium, la baisse d'activité de la glucokinase aboutit ainsi à une diminution de sa liaison au glucose et donc à une baisse de son activité catalytique (figure 3). (27)

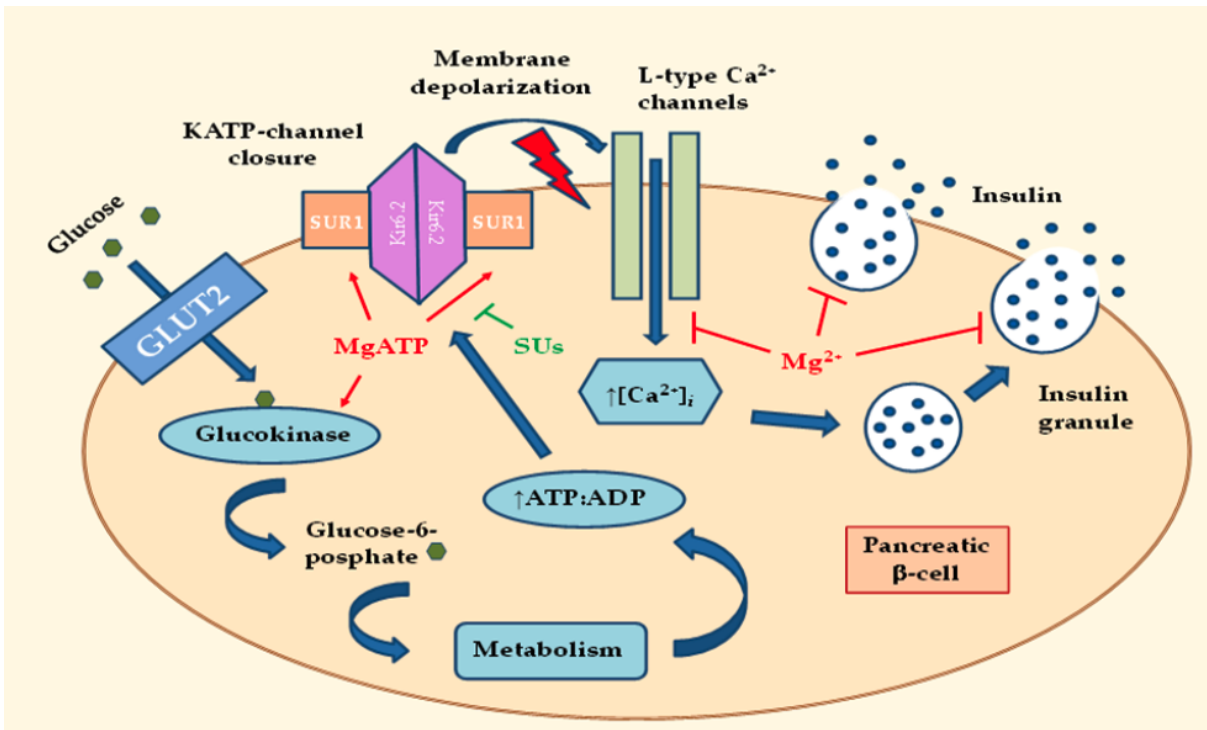


Figure 3 : Mécanismes de régulation par le magnésium de la sécrétion d'insuline dans les cellules  $\beta$ -pancréatiques (26)

## 4. Régulation des récepteurs NMDA

Les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), généralement activés par le glutamate, sont des récepteurs couplés à un canal ionique responsables de l'excitation neuronale, par entrée de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule.

Dans des conditions physiologiques, les ions magnésium sont responsables de l'obstruction de ce canal et inhibent donc l'entrée du calcium dans la cellule. Ils ne libèrent le canal qu'en cas de dépolarisation membranaire. L'activation de ces récepteurs NMDA nécessite donc deux conditions en milieu physiologique : la fixation d'un neurotransmetteur (comme le glutamate), et la dépolarisation membranaire. (28) Dans le cas d'un déficit en magnésium, l'excitabilité neuronale est augmentée, aboutissant un phénomène d'excitotoxicité (mort neuronale par excès de calcium intracellulaire). (29) Le rôle neuroprotecteur du magnésium proviendrait également de son rôle régulateur d'une population de macrophages présents dans le système nerveux central, la microglie. Dans le cas d'un déficit en magnésium, ces cellules provoquent une activation anormale de la voie NF- $\kappa$ B (figure 4) et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6. (30)

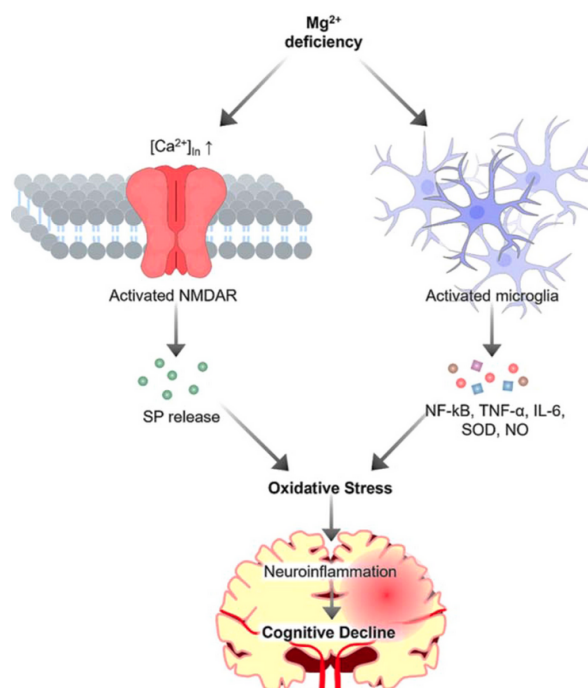


Figure 4: Le rôle du magnésium dans la prévention de la neuroinflammation

(31)

Une hyperexcitabilité des récepteurs NMDA peut se traduire par plusieurs troubles. Le rôle d'un déficit en magnésium a ainsi été étudié dans le cadre de pathologies telles que l'épilepsie et la migraine.

Le rôle d'un déficit en magnésium dans l'apparition de certaines crises d'épilepsie a été mis en évidence depuis de nombreuses années. Les travaux de Hallak *et al.* ont montré qu'une augmentation des concentrations en magnésium dans le cerveau de rats augmentait le seuil de survenue des crises épileptiques et diminuait le risque de crises d'épilepsie temporales (épilepsies hippocampiques), lesquelles sont stimulées par le NMDA. (32)

Une hyperactivation des récepteurs NMDA due à un déficit en magnésium a également été observée dans le cas de certaines migraines. Une étude par Talebi *et al.* portant sur 140 sujets a ainsi montré que la concentration sérique en magnésium des patients souffrant de migraine était significativement inférieure par rapport au groupe contrôle ( $p < 0.001$ ). Les auteurs ont par ailleurs noté une relation claire et linéaire entre la concentration sérique de magnésium et la fréquence des maux de tête. (33)

## **2. Mécanismes physiologiques d'absorption, de distribution et d'élimination du magnésium dans l'organisme**

Dans des conditions physiologiques, l'homéostasie du magnésium est régulée par des mécanismes d'absorption et d'élimination précis. Pour un professionnel de santé, il est important d'appréhender les processus physiologiques et la pharmacocinétique du magnésium afin de comprendre les situations cliniques susceptibles de provoquer un déséquilibre de ces mécanismes. La bonne compréhension de ces mécanismes et de la distribution du magnésium dans l'organisme est une aide pour diagnostiquer les situations à risque et prendre en charge la demande des patients à l'officine.

### **1. Mécanismes d'absorption du magnésium dans l'organisme**

Il existe deux mécanismes physiologiques permettant l'absorption du magnésium à travers la muqueuse intestinale.

Une partie du magnésium est absorbé par un mécanisme paracellulaire. Celui-ci est non saturable et a lieu à travers les entérocytes de l'intestin grêle (dans le jéjunum distal et l'iléum). Le passage du magnésium à travers ces entérocytes se fait par diffusion et est régulé par les jonctions serrées, auxquelles participent notamment les claudines. (34) La perméabilité des cellules de l'intestin grêle pour le magnésium s'explique en partie par la concentration relativement faible de claudines dans celui-ci, à l'inverse notamment du duodénum dans lequel un nombre important de claudines est nécessaire pour résister au pH gastrique. (35)

L'autre mécanisme impliqué dans l'absorption intestinale du magnésium est transcellulaire. Il est saturable (figure 6) et met principalement en jeu les transporteurs TRPM6 et TRPM7. Ceux-ci font partie des canaux cationiques TRP (Transient Receptor Potential Channels), et sont responsables du passage transmembranaire des cations divalents (principalement le magnésium et le calcium) de la lumière intestinale à la circulation sanguine. (36) Contrairement au passage

paracellulaire, le passage transcellulaire a lieu principalement dans le côlon (figure 5).

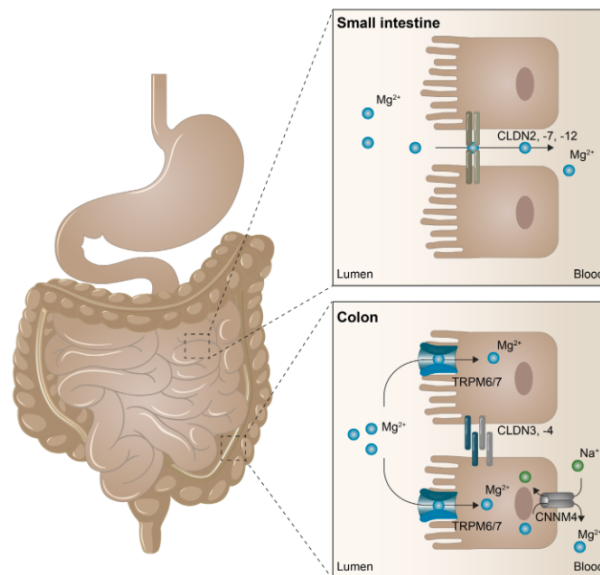


Figure 5 : Schéma des mécanismes d'absorption du magnésium dans le tube digestif (37)

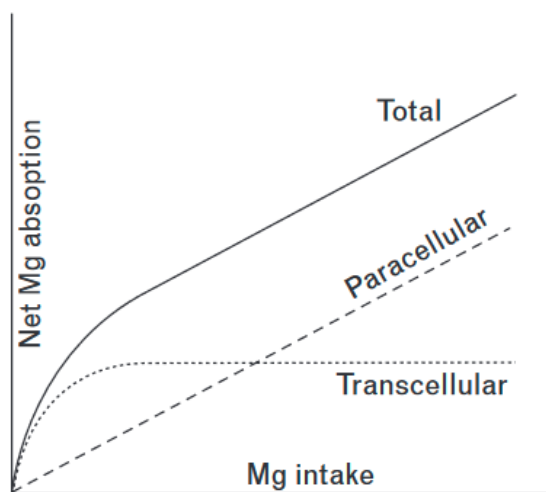


Figure 6 : Schéma de l'évolution de l'absorption du magnésium par voie transcellulaire et paracellulaire selon la dose absorbée (38)

## 2. Distribution du magnésium dans l'organisme

Le corps humain contient en moyenne 24 grammes de magnésium. Il s'agit du 2ème cation intracellulaire le plus abondant, et du 4ème cation extracellulaire le plus abondant.

La grande majorité du magnésium total est stockée dans les os (de 53% à 67%), dans les muscles (27%) et dans les tissus mous, comme le cerveau (19%). Il représente alors pour partie une réserve disponible lors d'une élévation des besoins en magnésium, mais joue également un rôle direct dans ces tissus. (39)

Seule une très faible proportion du magnésium se trouve dans le milieu extracellulaire : 0.3% du magnésium est retrouvée dans le sérum, et 0.5% dans les érythrocytes. Cette faible quantité de magnésium sérique est elle-même retrouvée sous trois fractions dans le plasma : (40)

- 55 à 70% du magnésium plasmatique est retrouvé sous forme ionisée. Il s'agit de la fraction "libre" de magnésium, présentant la plus forte activité biologique.
- 20 à 30% est retrouvé sous forme liée aux protéines sériques (notamment l'albumine).
- 5 à 15% est présent sous forme complexée aux anions présents dans le plasma, tels que le citrate, le bicarbonate, le sulfate ou encore le phosphate.

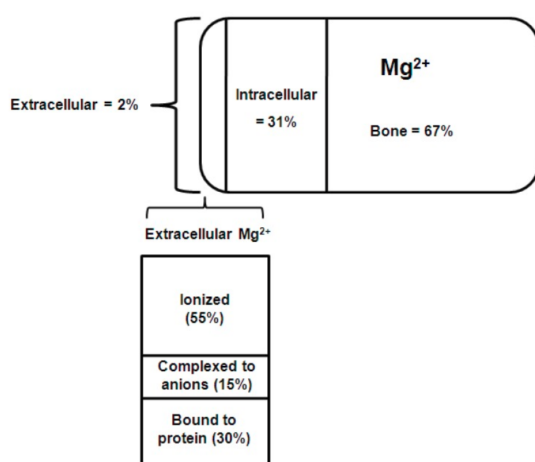


Figure 7 : Schéma de la distribution des stocks de magnésium dans l'organisme.

(41)

### **3. Elimination du magnésium de l'organisme**

La réabsorption rénale du magnésium, quant à elle, est nécessaire pour maintenir en permanence des concentrations sériques en magnésium comprises entre 0.70 et 1.10 mmol/L. Elle se produit à différents niveaux dans le néphron : (42) (43)

- de 65 à 70% dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé à travers les claudines 16 et 19, qui participent également à la réabsorption du calcium.
- de 10 à 25% dans le tubule contourné proximal, par des mécanismes paracellulaires faisant intervenir les claudines 2 et 12.
- de 3 à 7% dans le tubule contourné distal, via les canaux cationiques TRPM6 et TRPM7, également présents dans la lumière intestinale. De nombreuses hormones et molécules (telles que l'angiotensine II, l'aldostérone et les oestrogènes) participent à leur régulation, et des médicaments (tacrolimus, diurétiques thiazidiques...) ainsi que certaines pathologies comme le diabète de type 2 semblent avoir une action sur leur expression, avec pour conséquence de déréguler la réabsorption. (38)
- Environ 4% du magnésium filtré est excrété dans les urines. Ces taux peuvent varier, car la proportion de magnésium réabsorbé est dépendante de la magnésémie.

Des mutations de certains gènes, comme les gènes CLDN16 et CLDN19 responsables de la réabsorption paracellulaire du magnésium dans la branche ascendante de l'anse de Henlé, sont responsables de certaines carences en magnésium. (44)

### **3. Situations à risques de carences en magnésium**

#### **1. Populations à risque de carences en magnésium**

Certaines catégories de patients présentent un risque élevé de carences en magnésium du fait de mécanismes physiologiques et de besoins accrus (comme c'est le cas chez les femmes enceintes et certains sportifs) mais également à cause de pathologies spécifiques (comme chez le diabétique de type 2 ou la personne souffrant d'alcoolisme chronique). Il est important pour le pharmacien de connaître les patients à risque de carences afin de leur proposer un conseil approprié et éventuellement une supplémentation en cas de symptômes évocateurs.

##### **1. Le diabétique de type 2**

Les liens entre le magnésium et le diabète de type 2 sont nombreux : chez les diabétiques, un déficit en magnésium est souvent responsable d'une dérégulation des mécanismes de signalisation et de sécrétion de l'insuline, aboutissant à une élévation de la glycémie. A l'inverse, une hypomagnésémie a souvent été observée chez ces patients, aboutissant potentiellement à un cercle vicieux entre hypomagnésémie et diabète de type 2. (45)

Dans une étude réalisée par Barbagallo *et al.* portant sur 205 sujets, le magnésium sanguin ionisé était significativement plus faible chez les patients diabétiques de type 2 (0,49 mmol/L contre 0,55 mmol/L,  $p < 0.001$ ). 44,8% des 105 patients diabétiques présentaient un taux de magnésium ionisé inférieur à 0,47 mmol/L, contre aucun des patients contrôle. Le dosage du magnésium ionisé sanguin est considéré comme plus pertinent que la magnésémie, car il s'agit de la forme active (non liée) du magnésium. (46) Chez les patients diabétiques, le dosage du magnésium ionisé semble d'autant plus préférable en comparaison au dosage du magnésium total : en effet, environ 25% du magnésium sérique est lié à l'albumine. (47) L'hypoalbuminémie fréquemment retrouvée chez ces patients peut donc impacter à la baisse le taux de magnésium sérique total sans que le taux de

magnésium libre en soit impacté. Doser le magnésium ionisé permet donc d'obtenir un meilleur reflet du magnésium biodisponible, en limitant le risque de "fausse" hypomagnésémie. (48)

Ce déficit en magnésium s'explique en partie par des apports plus faibles chez les diabétiques de type 2. Une méta-analyse par Dong *et al.* a montré que les populations ayant de bons apports en magnésium avaient un plus faible risque de diabète de type 2 que les patients ayant un faible apport (RR = 0.78, IC 0.73 - 0.84). Chaque augmentation de 100 mg/jour des apports en magnésium était liée à une diminution de 14% du risque de diabète de type 2 (RR = 0.86, IC 0.82 - 0.89). (49) Il est possible également que le diabète augmente l'excrétion rénale de magnésium : une expérience portant sur 10 patients diabétiques de type 1 a mis en évidence que la clairance rénale de magnésium était augmentée d'un facteur 2,4 lors d'un état d'hyperglycémie provoquée par une infusion de glucose, ce qui porte à croire que des états d'hyperglycémie prolongés pourraient augmenter le risque d'hypomagnésémie. (50)

## **2. La femme enceinte**

Du fait notamment de certains symptômes fréquents chez la femme enceinte (fatigue, crampes...), la supplémentation en magnésium leur est souvent conseillée par les pharmaciens. Si ces signes ne sont pas spécifiques du magnésium, il semblerait cependant que les femmes enceintes soient une population à risque d'hypomagnésémie.

Une étude par Baloch *et al.* portant sur 150 femmes enceintes a en effet mis en évidence que la prévalence des hypomagnésémies était importante chez les femmes enceintes au second trimestre (58.3%) ainsi qu'au troisième trimestre (44.4%) de grossesse. La concentration sérique de magnésium était également plus faible chez les femmes multipares. D'après les auteurs de l'étude, la formation de nouveaux tissus maternels et fœtaux durant la grossesse nécessiterait des apports en magnésium plus importants que chez les femmes nullipares d'âge comparable. (51)

Orlova *et al.* ont obtenu des résultats similaires : la prévalence d'hypomagnésémie (magnésium sérique < 0.66 mmol/L) parmi les 983 femmes enceintes présentes dans leur étude était de 34.0%. Les auteurs émettent l'hypothèse que l'importante prévalence d'hypomagnésémies chez les femmes soit dû au fait que les oestrogènes stimulent l'utilisation de magnésium dans les tissus. (52) Enfin, une étude par Kurzel *et al.* a mis en évidence que la magnésémie des femmes présentant des contractions prématurées était significativement plus faible comparé au groupe contrôle de femmes non enceintes ( $p < 0.0005$ ). En outre, chez les patientes à terme la magnésémie diminuait significativement en fin de grossesse par rapport aux semaines 21 à 33 ( $p < 0.025$ ). (53) Ces résultats peuvent cependant être nuancés par le phénomène d'hémodilution physiologique retrouvé chez la femme enceinte, qui abaisse la concentration sérique sans forcément refléter une carence.

### **3. L'alcoolisme chronique**

L'alcoolisme chronique est connu pour induire des déficits en vitamine B1 (ou thiamine) et en vitamine B6 (pyridoxine), mais un déficit en magnésium est également souvent cité chez ces patients. Dans une étude portant sur 150 personnes (100 patients et 50 contrôles), Ordak *et al.* ont mis en évidence une diminution de la concentration en magnésium ionisé plasmatique (0.51 vs 0.66 mmol/L,  $p < 0.001$ ) et dans les hémolysats de globules rouges (0.36 vs 0.71 mmol/L,  $p < 0.001$ ). La concentration en magnésium total dans le plasma était également diminuée de manière faible mais significative (0.81 vs 0.84 mmol/L,  $p < 0.01$ ). Le magnésium ionisé est considéré comme un marqueur d'hypomagnésémie plus fiable que le magnésium total plasmatique, car il s'agit de la fraction biologiquement active du magnésium, permettant d'identifier plus facilement les patients à risque de carences. Parmi les patients alcooliques chroniques de cette étude, ceux présentant de faibles scores de magnésium ionisé présentaient en effet un plus haut taux d'impulsivité et plus de symptômes de dépression et de troubles du sommeil. (54)

#### **4. La personne âgée**

Les carences en vitamines et en minéraux sont fréquentes chez les personnes âgées : parmi celles-ci, on retrouve fréquemment les carences en calcium, en vitamine D ou encore en vitamine B12.

Selon une revue par Barbagallo *et al.*, le déficit en magnésium chez les sujets âgés serait majoritairement dû à une insuffisance d'apports dans l'alimentation. Dans les pays occidentaux, l'utilisation d'aliments transformés pauvres en magnésium et la faible consommation de céréales complètes et de légumes, couplés à la baisse des apports énergétiques chez le sujet âgé, seraient responsables de cette baisse des apports en magnésium. L'utilisation accrue par cette population de médicaments susceptibles de provoquer une carence (tels que les IPP) serait également une cause potentielle de carence. (55)

Une étude par Hunt *et al.* a mis en évidence que les personnes âgées avaient des besoins en magnésium similaires à la population générale, et que la réabsorption rénale de magnésium n'était pas altérée par l'âge : en effet, le rapport entre les apports et l'excrétion de magnésium était similaire entre les tranches d'âge. (56) En parallèle, une étude de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) portant sur 4257 américains a démontré que les personnes âgées consommaient en moyenne moins de magnésium que la population générale, parmi les hommes comme chez les femmes et dans toutes les ethnies étudiées. (57)

Les risques de carences en magnésium chez la personne âgée sont d'autant plus importants à prendre en compte que les symptômes d'hypomagnésémie pourraient être cachés par les troubles liés au vieillissement et se cumuler avec ceux-ci.

#### **5. Le sportif**

Le magnésium est retrouvé dans de nombreux compléments alimentaires destinés aux sportifs. D'après les fabricants, il serait susceptible de prévenir le risque de crampes voire d'augmenter leurs performances sportives.

Dans une méta-analyse parue en 2023 et incluant 14 études, Zhang *et al.* ont mis en évidence que les sportifs présentaient une magnésémie significativement inférieure en rapport aux groupes contrôles (-0.04 mmol/L,  $p = 0.02$ ), alors même

que leurs apports alimentaires en magnésium étaient très significativement supérieurs (+51.72 mg/jour,  $p = 0.006$ ). L'excrétion urinaire sur 24 heures était plus élevée chez les sportifs (+0.76 mmol/jour,  $p = 0.02$ ), ce qui contribue probablement à cette diminution des concentrations sériques de magnésium. Une élimination accrue du magnésium par la transpiration lors de l'effort serait également en cause. Selon les auteurs, les athlètes suivant des régimes hypocaloriques seraient particulièrement à risque de carences du fait de leur consommation plus faible de magnésium. (58)

Auparavant, Buchman *et al.* avaient mis en évidence une diminution significative des concentrations sériques en magnésium après un marathon (environ 0.68 mmol/L après l'effort contre 0.80 mmol/L au repos,  $p = 0.00001$ ) (59), mais cette méta-analyse par Zhang *et al.* permet désormais de démontrer que les hypomagnésémies chez le sportif ne sont pas transitoires et que cette population est à risque supérieur de carences comparée à la population générale.

## **2. Médicaments associés à un risque de carences en magnésium**

### **1. Médicaments augmentant les pertes intestinales de magnésium**

Parmi les médicaments fréquemment responsables d'une malabsorption du magnésium, on retrouve principalement ceux responsables d'une modification du pH du tractus gastrique, et ceux provoquant des diarrhées.

Dans la première catégorie, on retrouve les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, ésoméprazole...). Ces médicaments, principalement utilisés pour diminuer l'acidité gastrique, ont été fortement banalisés : en 2020, 16 millions de français étaient traités par IPP, dont plus de la moitié de manière injustifiée. Bien que leur usage soit globalement sûr à court terme, leurs effets indésirables à long terme sont nombreux : infections, insuffisance rénale ou encore malabsorption de certains nutriments (vitamine B12, vitamine D...). (60)

Une méta-analyse par Srinutta *et al.*, incluant plus de 130 000 patients, a mis en évidence une élévation du risque d'hypomagnésémie chez les patients traités par IPP (19.4% vs 13.5%). Cette élévation du risque était particulièrement importante chez les patients traités par IPP à haute dose, comparé aux patients traités à faible dose (OR = 2.13, p = 0.005). (61) D'après une étude par Gommers *et al.*, ce risque d'hypomagnésémie serait dû à une diminution de la solubilité du magnésium dans la lumière intestinale (figure 8). Le magnésium étant majoritairement absorbé sous forme ionisée, une hausse du pH provoquerait une augmentation de la liaison des sels de magnésium aux ions phosphate. Par ailleurs, les IPP provoqueraient une diminution de l'absorption transcellulaire (un pH augmenté dans le côlon diminuerait l'activité des canaux TRPM6) mais également paracellulaire (en induisant une diminution du nombre de claudines 7 et 12, responsables d'une augmentation de la perméabilité paracellulaire). (37)

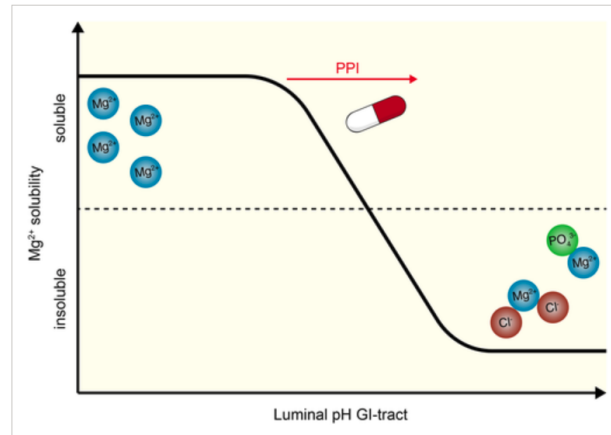


Figure 8 : Schéma de la relation entre pH intestinal et solubilité du magnésium (37)

De manière générale, les médicaments induisant des diarrhées peuvent également provoquer des hypomagnésémies. On retrouve parmi eux des médicaments laxatifs (particulièrement les laxatifs stimulants tels que le bisacodyl), mais également certains antibiotiques (amoxicilline/acide clavulanique) ou encore la metformine. Dans une étude portant sur les hypomagnésémies chez 395 patients traités pour un diabète de type 2, la metformine était d'ailleurs le médicament le plus fortement associé à un surrisque d'hypomagnésémie ( $r=-0.268$ ,  $p<0.001$ ). Les IPP ( $r=-0.084$ ,  $p=0.094$ ) et les diurétiques thiazidiques ( $r=-0.084$ ,  $p=0.104$ ) faisaient également partie des médicaments corrélés à un risque d'hypomagnésémie, bien que les résultats ne soient pas significatifs. (62)

## **2. Médicaments inhibant la réabsorption rénale du magnésium**

L'autre cause principale des hypomagnésémies induites par les médicaments est l'augmentation de l'excrétion rénale du magnésium. Celle-ci est habituellement très précisément contrôlée par les canaux TRPM6 et TRPM7.

Comme vu précédemment, les diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide, indapamide) sont responsables d'une hypomagnésémie par inhibition indirecte des canaux TRPM6 et TRPM7. Une étude par Kieboom *et al.* sur 9820 participants confirme que l'usage de diurétiques thiazidiques augmente le risque d'hypomagnésémies (OR = 3.14). Selon les auteurs de l'étude, l'inhibition des canaux TRPM6 et TRPM7 dans l'intestin et dans le rein serait responsable de celles-ci. Ces hypomagnésémies étaient plus fréquentes chez les patients utilisant les diurétiques thiazidiques depuis plus de 390 jours. En revanche, dans le cas d'une association thiazidique/épargneur potassique (comme le spironolactone), ce surrisque n'était pas retrouvé. Cette association aurait donc moins d'impact sur la magnésémie. (63) Parmi les autres médicaments responsables d'une augmentation de l'élimination rénale du magnésium, on retrouve les diurétiques de l'anse (en inhibant la réabsorption paracellulaire du magnésium dans l'anse de Henlé), des antinéoplasiques tels que les sels de platine et des médicaments immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus). (64)

Médicaments augmentant les pertes intestinales de magnésium	Médicaments augmentant les pertes rénales de magnésium
<ul style="list-style-type: none"><li>● Inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, pantoprazole...)</li><li>● Metformine</li><li>● Antibiotiques augmentant le risque de diarrhées (amoxicilline/acide clavulanique)</li><li>● Laxatifs au long cours (bisacodyl)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Diurétiques de l'anse (furosémide) et thiazidiques (indapamide, hydrochlorothiazide)</li><li>● Carboplatine, cisplatine</li><li>● Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus)</li></ul>

Tableau 3 : Médicaments augmentant le risque de carences en magnésium.

### **3. Signes cliniques d'hypomagnésémie et d'hypermagnésémie**

Selon l'EFSA, les taux normaux de magnésium sérique se situent entre 0,75 et 0,96 mmol/L. (65) Une hypomagnésémie correspond donc à un taux de magnésium sérique inférieur à 0,75 mmol/L, et on parle d'hypomagnésémie sévère à des taux inférieurs à 0,5 mmol/L.

Certains scientifiques plaident cependant en faveur d'une révision du seuil d'hypomagnésémie. En effet, plusieurs études ont montré que, même à des concentrations en magnésium supérieures à 0,75 mmol/L, un déficit pouvait exister et être responsable d'une augmentation du risque de maladies chroniques, et notamment de troubles cardiovasculaires. Les auteurs prônent donc un nouveau seuil d'hypomagnésémie de 0,85 mmol/L, prenant en compte ce risque de déficit chronique latent en magnésium (CLMD) même en l'absence de signes cliniques visibles. (66) (67)

Les signes cliniques les plus fréquemment reconnus d'une hypomagnésémie sont peu spécifiques et incluent une augmentation de la fatigue et de la somnolence chez le patient, ainsi qu'une hyperexcitabilité neuromusculaire (se traduisant fréquemment par une fasciculation de la paupière) due à la baisse du seuil de stimulation nerveuse. Ces signes peuvent être observés sous le seuil de 0,7 mmol/L et sont inversement proportionnels aux taux sériques de magnésium. (68)

Le nystagmus (oscillation involontaire du globe oculaire), fréquemment considéré comme un signe clinique d'hypomagnésémie, serait surtout observé à des dosages inférieurs à 0,5 mmol/L. A cette concentration, on retrouve également une augmentation du risque d'arythmie par allongement de l'intervalle QT, et de crises d'épilepsie (majoré en cas d'hypocalcémie associée). (68)

Enfin, en cas d'hypomagnésémie sévères des signes de tétanie peuvent également se manifester : les plus connus sont le signe de Trousseau (crampes de la main associées à un raidissement des doigts après la pose d'un garrot) et le signe de Chvostek (contraction des muscles de la joue après percussion du nerf facial). Ces signes ne sont pas spécifiques d'hypomagnésémie (ils peuvent notamment

apparaître en cas d'hypocalcémie) mais peuvent alerter le médecin des premiers signes de tétanie en cas d'hypomagnésémie sévère. (69)

L'hypermagnésémie est quant à elle majoritairement retrouvée chez certains patients souffrant d'insuffisance rénale chronique : environ 10 à 15% des patients en situation d'insuffisance rénale chronique sévère (DFG < 30 ml/min) seraient concernés, du fait d'une diminution de l'excrétion du magnésium. (70) D'autres facteurs, tels que l'hypothyroïdie (par diminution du débit sanguin rénal), pourraient également jouer un rôle dans cette hypermagnésémie chez les insuffisants rénaux. (71)

Ces cas, bien que rares et ne touchant pas tous les insuffisants rénaux chroniques, peuvent être délétères. Les premiers symptômes d'hypermagnésémie sont peu spécifiques (nausées, céphalées, diminution des réflexes ostéo-tendineux). A des concentrations très élevées (supérieures à 3 mmol/L), l'hypermagnésémie peut être mortelle : une aréflexie totale, une bradycardie sévère et une dépression respiratoire mortelle sont à craindre. Ces situations d'hypermagnésémie nécessitent donc la surveillance des concentrations sériques en magnésium au même titre que l'hypomagnésémie (figure 9). (68)

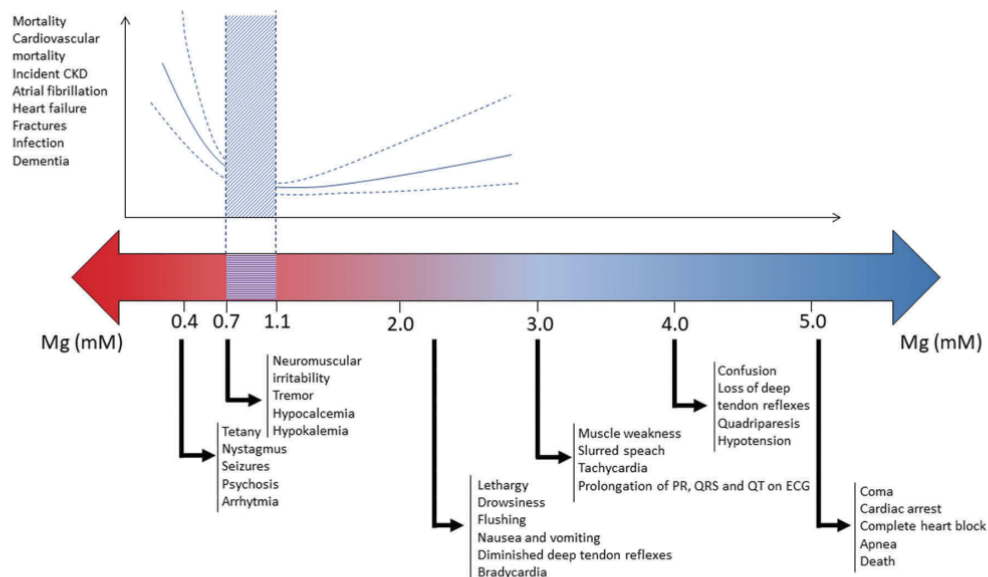


Figure 9 : Les symptômes cliniques des hypomagnésémies et hypermagnésémies, et leur prévalence selon la magnésémie (68)

## 4. Méthodes de dosage du magnésium dans le corps humain.

Comme vu précédemment, seul 2% du stock de magnésium total se retrouve dans le milieu extracellulaire. De ce fait, aucun test disponible ne permet de mesurer directement et avec précision le magnésium total de l'organisme. Cependant, différentes méthodes existent actuellement, avec des sensibilités et des pertinences cliniques diverses.

### **1. Le magnésium sérique total**

Le magnésium sérique total regroupe la fraction ionisée (ou "libre") et les fractions liées aux protéines et aux anions. Le dosage du magnésium total est toujours le plus utilisé actuellement pour diagnostiquer une carence en magnésium, du fait notamment de son faible coût, de sa facilité de mise en œuvre et de l'existence de normes de magnésémie bien établies : selon l'EFSA, les concentrations en magnésium sérique se situent généralement dans la plage 0.75-0.96 mmol/L (65), et une hypomagnésémie est donc souvent définie comme un magnésium sérique inférieur à 0.75 mmol/L.

Cependant, cette norme provient des résultats d'une étude parue en 1974 et est basée sur la distribution du magnésium sérique dans une population normale. Elle ne repose donc pas sur des études cliniques et n'a pas été réévaluée depuis cette date. (66) Selon une étude récente par Rosanoff *et al.*, des patients ayant une magnésémie légèrement supérieure à 0.75 mmol/L pourraient être en situation de déficit chronique latent en magnésium, causant un surrisque de maladies cardiovasculaires et métaboliques. Les auteurs de l'étude proposent un nouveau seuil d'hypomagnésémie à 0.85 mmol/L afin de prendre en compte ce risque d'hypomagnésémie latente. (67)

Bien qu'il représente un bon moyen d'évaluer rapidement le statut magnésémique d'un patient, le dosage du magnésium total ne peut permettre à lui

seul de garantir un statut normal du magnésium dans l'organisme. En effet, en cas de carence prolongée le corps puise peu à peu dans ses réserves en magnésium (présent dans les os et les tissus mous) pour maintenir une magnésémie normale. Ismail *et al.* soulignent ainsi l'importance de la prise en compte du mode de vie du patient (alimentation, prise de certains médicaments...) avant de conclure à un bon stock de magnésium dans l'organisme en présence de normomagnésémie. Ils estiment que le seul test gold standard permettant d'évaluer le statut en magnésium de l'organisme est le test de charge (consistant en la mesure du magnésium excrété dans les urines en 24 après une dose de charge), bien plus contraignant. (72)

Normes	0.75-0.96 mmol/L (65)
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Faible coût, simplicité et rapidité de mise en oeuvre (73)</li> <li>● Normes reconnues internationalement et dosage très utilisé actuellement</li> </ul>
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Manque de précision pour évaluer le statut magnésémique du patient. Une normomagnésémie ne permet pas d'écarter un déficit en magnésium et peut cacher un faible stock intracellulaire (72)</li> <li>● Ne reflète pas le magnésium biodisponible ni l'influence de la fixation aux protéines sériques (albumine) (73)</li> <li>● Normes anciennes et récemment remises en question (66)</li> </ul>
Place dans la stratégie	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Utilisé régulièrement en première intention pour évaluer le statut magnésémique d'un patient à risque de carence ou présentant des signes cliniques d'hypomagnésémie, en raison de sa simplicité d'utilisation</li> </ul>

Tableau 4 : Intérêts et limites du dosage du magnésium sérique total

## **2. Le magnésium sérique ionisé**

Le dosage du magnésium ionisé est considéré comme une méthode fiable dans le diagnostic d'un déficit en magnésium. Ce magnésium ionisé représente la fraction biologiquement active (ou libre) du magnésium, c'est à dire qu'il n'est pas lié aux protéines sériques ou à un ligand. Il serait ainsi considéré comme un marqueur plus spécifique d'un déficit en magnésium en comparaison au magnésium plasmatique ou sérique. Ce magnésium ionisé peut être mesuré dans le plasma ou dans le sérum du patient, et présente l'avantage de nécessiter une plus faible quantité de sang à prélever pour effectuer les mesures. Son dosage est cependant rare du fait de la nécessité d'utiliser des instruments plus spécifiques et coûteux en comparaison au dosage du magnésium total. (73)

Contrairement au magnésium total, le magnésium sérique ionisé n'a pas de normes reconnues internationalement. Cependant, plusieurs études ont permis d'en estimer des normes : une méta-analyse par Baidoo *et al.* estiment l'intervalle de référence chez des adultes en bonne santé à 0.40-0.68 mmol/L (0.97-1.65 mg/dL) (74), tandis que Begos *et al.* (du laboratoire Nova-Biomedical) proposent un intervalle de référence chez les adultes de 1.09-1.45 mg/dL (soit 0.45-0.60 mmol/L). (75)

Bien que les dosages de magnésium total et ionisé soient généralement bien corrélés chez les adultes en bonne santé, peu de comparaisons ont été effectuées chez des patients à risques de carences ou souffrant de pathologies chroniques. Certaines études semblent suggérer que la corrélation entre magnésium ionisé et magnésium total est plus faible chez les patients en état critique : plus de 70% des patients présentant un magnésium total diminué auraient en réalité des taux de magnésium ionisé normaux. Le dosage du magnésium sérique total pourrait alors résulter en une correction inutile voire dangereuse d'une hypomagnésémie, tandis que le dosage du magnésium ionisé permettrait d'éviter ce biais. (76) Une étude de cohorte menée sur 140 patients par Escuela *et al.* semble également indiquer que le dosage du magnésium ionisé permet un meilleur pronostic de mortalité en comparaison au magnésium total : dans cette étude, une élévation du magnésium ionisé était significativement associée à la mortalité chez des patients admis en soins intensifs ( $p=0.04$ ). (77) Au vu de ces résultats, le magnésium ionisé semble être le

meilleur marqueur permettant de repérer les dysmagnésémies chez les patients en soins intensifs.

Chez les patients en bonne santé, les deux méthodes semblent en revanche présenter une fiabilité similaire. Une étude par Rooney *et al.* semble montrer une bonne sensibilité du magnésium ionisé à la supplémentation en magnésium : après 10 semaines, le taux de magnésium ionisé des patients supplémentés avait augmenté en comparaison au placebo dans des proportions similaires au magnésium total. En revanche, la congélation et même la mise au réfrigérateur durant 1h des échantillons semblait provoquer une surestimation des valeurs de magnésium ionisé de 0,14 à 0,20 mmol/L en comparaison à la mesure sur sang frais. Cela pourrait indiquer un plus grand risque d'instabilité et une contrainte supplémentaire en comparaison au dosage du magnésium total. Au global, les auteurs de l'étude estiment qu'il est encore difficile, au vu du manque d'études disponibles, d'évaluer la pertinence clinique du dosage du magnésium ionisé en comparaison au magnésium total. (78)

Le magnésium ionisé semble également être un meilleur marqueur que le magnésium sérique total pour évaluer la biodisponibilité d'une supplémentation. Dans une étude par Zhan *et al.*, l'administration chez des volontaires d'une dose de 300 mg de chlorure de magnésium était suivie d'une élévation significative du magnésium ionisé ( $p < 0.05$ ) mais pas du magnésium sérique total, suggérant que le magnésium ionisé puisse être d'une plus grande sensibilité pour déterminer la biodisponibilité d'une supplémentation. (79)

Dans la revue Spectra, Guillaume Grzych met en avant le fait que l'association significative ( $p = 0.01$ ) entre hypomagnésémie ionisée et hypokaliémie retrouvée dans une étude par Bouillon *et al.* portant sur 198 patients (80) souligne les bénéfices qu'apporterait le dosage du magnésium ionisé aux sein des urgences et en soins intensifs. La supplémentation en magnésium chez les patients présentant des troubles du rythme et dont le magnésium ionisé serait abaissé permettrait ainsi une prise en charge plus ciblée et une meilleure prévention de la fibrillation atriale dans le cadre d'une prise en charge en urgence. (81)

Normes	0.45-0.60 mmol/L (75)
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Représente la fraction biologiquement active du magnésium sérique, valeurs indépendantes de l'albuminémie (73)</li> <li>● Nécessite une plus faible quantité de sang prélevé (73)</li> <li>● Plus fiable que le magnésium sérique total chez les patients en soins intensifs et meilleur pronostic de mortalité chez les patients en état critique (76)</li> <li>● Bonne sensibilité aux apports en magnésium, permettant d'évaluer la biodisponibilité d'une supplémentation (79)</li> <li>● Bonne corrélation avec l'hypokaliémie, permettant une meilleure prise en charge en cas de risque d'arythmie (81)</li> </ul>
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Difficultés techniques et coût du dosage plus élevé que celui du magnésium sérique total (73)</li> <li>● Mesures faussées par la réfrigération ou la congélation du prélèvement, nécessitant un dosage rapide après prélèvement (78)</li> </ul>
Place dans la stratégie	<ul style="list-style-type: none"> <li>● En alternative fiable au dosage du magnésium sérique total pour évaluer le statut magnésémique d'un patient, particulièrement chez les patients en état critique</li> <li>● Pour évaluer les effets et la biodisponibilité d'une supplémentation</li> </ul>

Tableau 5 : Intérêts et limites du dosage du magnésium ionisé

### **3. Le magnésium érythrocytaire**

Le dosage du magnésium érythrocytaire était par le passé considéré comme l'une des méthodes de dosage du magnésium les plus fiables, en raison du fait qu'il représente une plus grande part du magnésium de l'organisme en comparaison au magnésium sérique (0,5% contre 0,3%) (40) et qu'il refléterait mieux le statut des stocks de magnésium au niveau intracellulaire en comparaison au magnésium sérique. La norme du magnésium érythrocytaire est de 1,65 à 2,50 mmol/L. (82)

Cependant, dans une étude par Ryan *et al.* et portant sur des rats suivant un régime déficitaire en magnésium, la baisse de la concentration en magnésium érythrocytaire n'était pas corrélée à la perte de magnésium au niveau cardiaque et squelettique, au contraire de la concentration en magnésium lymphocytaire. Cela pourrait indiquer une plus faible capacité de ce dosage à évaluer les concentrations en magnésium intracellulaire dans l'organisme. (83)

Concernant la sensibilité du dosage du magnésium érythrocytaire aux variations d'apports en magnésium, une méta-analyse par Witkowski *et al.* montre en effet qu'une supplémentation en magnésium impacte la concentration en magnésium érythrocytaire ( $p < 0.0001$ ), mais sans que les auteurs différencient les supplémentations à court terme et celles réalisées durant plusieurs semaines. (84) L'impact de cette supplémentation sur les concentrations en magnésium érythrocytaire semble en effet assez faible, rendant cette technique de dosage peu sensible : dans une étude par Basso *et al.*, une supplémentation de 250 mg par jour de magnésium pendant 3 semaines a été suivie d'une très faible élévation (1,6%) du magnésium érythrocytaire, tandis que la concentration en magnésium plasmatique était augmentée significativement de 5,3%. (85) La concentration en magnésium érythrocytaire serait ainsi moins sensible aux variations récentes d'apports en magnésium, reflétant plutôt son statut à long terme en lien avec la durée de vie des érythrocytes d'environ 120 jours. (86) Cette particularité le rendrait moins utile pour évaluer l'efficacité à court terme d'une supplémentation en comparaison à d'autres méthodes.

Normes	1,65 à 2,5 mmol/L (82)
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Représente un assez bon marqueur du statut à long terme du magnésium de l'organisme, car moins sensible aux variations récentes des apports (86)</li> </ul>
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ne représente pas avec précision le stock de magnésium intracellulaire (83)</li> <li>● Peu sensible aux variations récentes d'apports en magnésium (85)</li> </ul>
Place dans la stratégie	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Utilisation en alternative au magnésium sérique pour évaluer le statut magnésémique du patient</li> <li>● Peut être utilisé pour évaluer l'efficacité d'une supplémentation au long cours (plusieurs semaines)</li> </ul>

Tableau 6 : Intérêts et limites du dosage du magnésium érythrocytaire.

#### **4. L'excrétion du magnésium dans les urines des 24h**

La technique de mesure de l'excrétion du magnésium dans les urines des 24h est l'une des plus anciennes et, malgré ses difficultés techniques, l'une des plus fréquemment utilisées dans la recherche d'une carence en magnésium ou de l'efficacité d'une supplémentation. En effet, une méta-analyse réalisée par Witkowski *et al.* (84) a démontré que l'excrétion du magnésium dans les urines des 24h était supérieure ( $p < 0.00001$ ) après une supplémentation orale. Une étude par Zhang *et al.* a également montré qu'une supplémentation par 470 mg de magnésium durant 3 mois augmentait de 32% l'excrétion dans les urines des 24h en comparaison à un groupe placebo. (87) L'importance de collecter les urines sur 24h vient du fait que l'excrétion urinaire du magnésium suit un rythme circadien : dans une étude par Kanabrocki *et al.* portant sur 11 personnes, l'excrétion urinaire de magnésium des sujets était de 9,2 mg/3h à 19h, contre 2,9 mg/3h à 4h du matin,  $p = 0.007$ . (88)

Cependant, en raison de grandes variabilités interindividuelles (consommation de magnésium sur 24h, variabilité d'excrétion et de réabsorption rénales des sujets), la méthode des urines des 24h semble moins efficace que le magnésium sérique pour déterminer avec précision l'existence d'une carence en magnésium. (89)

En revanche, le test de charge en magnésium, plus compliqué à réaliser, semble permettre de déterminer plus précisément l'existence d'une carence. Également appelé test de tolérance au magnésium, il consiste à collecter les urines des 24h après avoir injecté par voie intraveineuse 0.1 mmol de magnésium/kg dans 50 ml d'une solution de sérum glucosé à 5%. Le pourcentage de magnésium excrété par voie urinaire est ensuite calculé. On considère généralement qu'une excrétion inférieure à 80% de la dose injectée dévoile un déficit en magnésium. Ainsi, une rétention en magnésium supérieure à 20% indique un déficit intracellulaire en magnésium, potentiellement masqué par une normomagnésémie. (90)

Cette méthode assez invasive ne peut pas être utilisée en pratique courante, mais peut être proposée à des patients dont le magnésium sérique est normal malgré des signes cliniques de déficit en magnésium, en mettant en évidence des déficits intracellulaires en magnésium (notamment le stock de magnésium osseux). Cette méthode nécessite cependant que le sujet ne soit pas en situation d'insuffisance rénale, car celle-ci induirait un risque de faux positif par diminution de l'excrétion urinaire du magnésium. De plus, les résultats pourraient être faussés par l'utilisation de certains diurétiques provoquant une élévation de l'élimination rénale de magnésium. (90)

Une étude par Gullestad *et al.* semble montrer que ce test de charge est particulièrement fiable pour déterminer l'existence d'une carence : parmi ses participants, la rétention en magnésium était beaucoup plus élevée chez les patients souffrant d'une pathologie susceptible d'être associée à une carence (diabète de type 2, arythmie, alcoolisme...) en comparaison aux autres patients. De plus, la corrélation entre rétention en magnésium dans les urines des 24h et la mesure du magnésium sérique était faible, ce qui suggère une meilleure sensibilité du test de charge pour repérer une carence en magnésium. (91) Dans une étude par Ryzen *et al.*, les concentrations sériques en magnésium ainsi que la rétention urinaire après injection parentérale ont été analysées chez des patients alcooliques et des patients témoins. Tous les patients alcooliques présentaient une rétention urinaire supérieure,

alors même qu'une partie d'entre eux étaient normomagnésémiques. Les auteurs concluent donc également à une meilleure sensibilité du test de tolérance au magnésium en comparaison au dosage du magnésium sérique pour évaluer les carences en magnésium. (92)

Normes	Excrétion > 80% (ou rétention < 20%) (90)
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Fiabilité dans la détermination d'un déficit en magnésium (91)</li> <li>● Bonne corrélation avec le statut intracellulaire du magnésium et avec le stock total de l'organisme, y compris en cas de normomagnésémie et d'absence de signes cliniques (92)</li> </ul>
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Difficultés techniques et contraintes pour le patient (90)</li> <li>● Chronophage (&gt; 24h) et peu compatible avec une prise en charge en urgence du patient (90)</li> <li>● Inutilisable en cas d'insuffisance rénale (risque de faux positif), peut être influencé par l'utilisation de diurétiques (90)</li> </ul>
Place dans la stratégie	<ul style="list-style-type: none"> <li>● En alternative plus fiable au magnésium sérique pour évaluer le statut magnésémique, en particulier chez les patients à risque</li> <li>● Pour confirmer un soupçon de carence en magnésium en cas de normomagnésémie</li> </ul>

Tableau 7 : Intérêts et limites du test de charge en magnésium.

## **5. Prise en charge du déficit en magnésium selon la situation clinique : doser ou supplémenter ?**

En pharmacie d'officine, il est souvent difficile d'accéder aux bilans des patients et l'on peut tout au plus leur recommander d'effectuer un dosage pour lever en partie les doutes sur une carence. Concernant le diagnostic de cette carence en magnésium, deux approches se distinguent : l'approche clinico-centrée et le diagnostic biologique.

La proportion de patients n'atteignant pas les apports recommandés en magnésium dans la population française est telle (93) que proposer d'emblée une supplémentation en magnésium à certains patients souffrant de troubles mineurs ou de pathologies chroniques peut sembler intéressant. C'est le point de vue de plusieurs auteurs ayant récemment proposé des logigrammes de prise en charge des patients selon la probabilité de carence en magnésium. Selon Merks *et al.*, une supplémentation ou une augmentation des apports dans l'alimentation devrait être systématiquement proposée aux personnes présentant un risque de carence (patients alcooliques, patients traités par des médicaments induisant un risque de carences...). Selon eux, il est également recommandé à la majorité des patients diabétiques, hypertendus, ou souffrant de dépression ou de migraine de se supplémenter en magnésium, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère ou de diarrhées. (94)

En 2024, L'EFSM (Evidence for Self Medication) a également publié un logigramme de prise en charge des carences en magnésium d'après les travaux de Jedrzejek *et al.* (95) : tous les patients à risque de carences du fait de certaines pathologies (trouble dépressif, diabète...) ou de la prise de certains médicaments (tels que détaillés plus tôt) devraient envisager une augmentation des apports quotidiens en magnésium, voire une supplémentation. Les auteurs ne prennent pas en compte l'évaluation de la magnésémie dans leurs recommandations, estimant que les troubles mentionnés justifient à eux seuls la supplémentation en magnésium. Le diagnostic en pharmacie d'officine serait donc majoritairement clinico-centré, basé sur les facteurs de risque des patients et sur une évaluation de leurs apports alimentaires. (96)

Cette approche est celle que nous connaissons le mieux en pharmacie d'officine, mais elle nécessite de connaître parfaitement les facteurs de risque de carence et les situations pouvant nécessiter une supplémentation en magnésium. Elle est adaptée aux situations dans lesquelles un patient sans facteurs de risque se présente à la pharmacie pour une demande de prise en charge de troubles mineurs tels que de l'anxiété modérée ou de la fatigue passagère. Ce logigramme ne s'applique pas aux patients présentant des signes cliniques sévères (arythmie, convulsions) ou des facteurs de risque tels qu'une insuffisance rénale chronique. En cas de doute, il est nécessaire d'orienter le patient vers son médecin traitant afin d'éviter tout retard de prise en charge et éventuellement de réaliser un bilan biologique incluant le dosage du magnésium.

A l'opposé, des auteurs tels que Colaneri-Day et Rosanoff estiment que toute personne présentant des signes ou facteurs de risque de carence en magnésium (comme présentés dans le tableau 8 ci-dessous) devrait faire l'objet d'un dosage du magnésium sérique total.

**Table A1. Suggested Illustrative Criteria for Assessment (At-a-Glance Tool).**

Category	Risk Factors	Criteria/Degree of Risk
Disease	Diabetes, hypertension, cardiac disease, stroke, vascular disease	Major
	Osteoporosis, COPD, depression, anxiety	Minor
	Consumption of soda, processed food (e.g., refined flour, deionized water, high fructose corn syrup)	Major
Medication	Coffee, alcohol, protein	Minor
	Diuretics, antacids, proton pump inhibitors	Major
	Oral contraceptives, antibiotics	Major
Clinical	Increase blood-level antibiotics	At risk
	Leg cramps	Major
	Sleep disorders, fibromyalgia, fatigue	Minor
Metabolic status	Metabolic syndrome	Major
	Body mass index > 30 kg/m <sup>2</sup> (increases Mg requirement)	Major

Tableau 8 : Principaux facteurs de risque de carence en magnésium représentant des critères de dosage, selon Colaneri-Day et Rosanoff (97)

Ces auteurs estiment qu'un seuil minimum de 0,9 mmol/L est idéal pour écarter le risque de déficit chronique latent en magnésium (CLMD). Une supplémentation en magnésium devrait donc être considérée sous le seuil de 0,9 mmol/L, et même nécessaire sous le seuil de 0,8 mmol/L, jusqu'à disparition des symptômes et atteinte du seuil de 0,9 mmol/L. L'utilisation du magnésium sérique total est recommandée par les auteurs en raison de son faible coût et de son usage largement répandu. (97) Cependant, l'utilisation du dosage du magnésium total dans le diagnostic des carences en magnésium est de plus en plus controversée et de nombreux auteurs privilégient désormais le dosage du magnésium ionisé. Dans une revue publiée dans la revue Spectra, Guillaume Grzych rappelle que ce dosage permet notamment une évaluation plus précise du statut magnésien et une fiabilité plus importante notamment dans les contextes cliniques complexes. Si l'on écarte le coût plus élevé de cette méthode et son déploiement pour le moment plus limité, le dosage du magnésium ionisé permet ainsi d'optimiser la prise en charge thérapeutique et d'évaluer plus précisément la supplémentation dont les patients auraient besoin. (81)

## **5. Revue des études sur l'efficacité de la supplémentation en magnésium**

Au-delà des mécanismes physiologiques impliquant le magnésium et des symptômes associés à un déficit, il convient de déterminer les situations dans lesquelles une supplémentation en magnésium peut être pertinente. Dans la majorité des demandes au comptoir, le pharmacien n'a pas une connaissance précise du statut magnésémique du patient et il doit se contenter d'une évaluation rapide du risque de déficit pour apporter un premier conseil. Une revue d'études peut ainsi permettre d'obtenir des informations sur l'efficacité d'une supplémentation en magnésium pour soulager des symptômes tels que le stress ou les troubles légers du sommeil, mais également en prévention de certaines pathologies telles que l'ostéoporose ou le diabète de type 2 chez des patients dont le statut magnésémique n'est pas clairement établi.

### **1. Le stress, la dépression et l'anxiété**

L'indication "Stress et fatigue" représente une importante partie des demandes de magnésium en pharmacie. Les recherches évaluant les effets du magnésium à ce sujet sont prometteuses, bien que certaines souffrent de failles méthodologiques.

Une étude réalisée par Jacka *et al.* en 2009 sur 5708 patients norvégiens a en effet montré une association inverse entre l'apport en magnésium des sujets et les scores de dépression. La diminution était de 17% (IC -0.23, -0.11) après ajustement à l'énergie totale consommée. Après prise en compte d'autres biais et facteurs de confusion (âge, sexe, habitudes de vie, niveau socio-économique...), la différence restait significative (-0.11; IC -0.16, -0.05). Les auteurs soulignent que cette association inverse entre la consommation de magnésium et la dépression était plus importante que l'association à un faible niveau d'éducation ou à l'activité physique. (98)

Dans une autre étude réalisée en 2018 par Pouteau *et al.*, 264 participants au faible taux sérique de magnésium (0,45-0,85 mmol/l) devaient évaluer leur stress selon le



Concernant le risque de dépression, la quantité d'apports en magnésium semble également avoir une influence. Une méta-analyse de 17 études réalisée en 2016 par Li *et al.* a mis en évidence un risque relatif de dépression plus faible (RR=0.81, IC = 0.70 ,0,92) chez les personnes ayant l'apport en magnésium le plus élevé. (101)

Une étude par Tarleton *et al.* menée sur 126 patients souffrant de symptômes de dépression légers à modérés (score PHQ-9 entre 5 et 19) a cherché à déterminer l'efficacité d'une supplémentation de 6 semaines en chlorure de magnésium (dont 250 mg de magnésium élément) face au groupe contrôle. A la fin de l'étude, les scores de dépression étaient significativement plus faibles chez les patients ayant suivi la supplémentation en magnésium (IC = -7.9, -4,2,  $p < 0.001$ ). Cependant, il est à noter que l'absence de double aveugle rend les résultats de cette étude particulièrement sensibles au risque d'effet placebo. (102)

Enfin, une étude par Barragan-Rodriguez *et al.* a cherché à comparer l'efficacité d'une supplémentation de 12 semaines de chlorure de magnésium (50 ml de  $MgCl_2$ , équivalent à 450 mg de magnésium élément) à un traitement par imipramine chez 21 patients âgés et diabétiques de type 2, en état d'hypomagnésémie. Les auteurs ont utilisé l'échelle de dépression gériatrique (GDS, Geriatric Depression Scale) de Yesavage et Brink afin d'évaluer les scores de dépression des sujets. Les scores de Yesavage et Brink étaient respectivement de 17,9 et 16,1 dans les groupes magnésium et imipramine. Après 12 semaines, les scores étaient de 11,4 et 10,9 respectivement ( $p = 0.27$ ). Le taux de magnésium sérique était plus important à la fin de l'étude dans le groupe magnésium (2,1 vs 1,5 mg/dl,  $p < 0.0005$ ). Malgré le faible nombre de sujets, les auteurs concluent donc qu'une supplémentation en magnésium aurait une efficacité comparable à l'imipramine dans le traitement de la dépression chez des sujets diabétiques de type 2 en état d'hypomagnésémie. (103)

Plus récemment, une étude par Rodriguez-Moran *et al.* réalisée sur 60 patients a mis en évidence une efficacité supérieure de la supplémentation en chlorure de magnésium associé à la vitamine D en comparaison à la vitamine D seule pour traiter les symptômes légers à modérés de la dépression associée au Covid long. Après 4 mois de supplémentation, 22 patients du groupe magnésium +

vitamine D ne présentaient plus de symptômes de dépression contre 10 dans le groupe contrôle ( $p=0.006$ ). (104)

L'une des explications possibles de la relation entre magnésium et dépression pourrait être son rôle de cofacteur de la tryptophane hydroxylase, responsable de la synthèse de sérotonine (ou 5-HT) et de mélatonine à partir du tryptophane. (105)

Par ailleurs, des recherches plus récentes mettent en avant son rôle d'antagoniste physiologique des récepteurs NMDA pour expliquer le lien entre dépression et déficit en magnésium : en prévenant l'entrée excessive de calcium intraneuronal et l'excitotoxicité glutamatergique, celui-ci aurait, à une échelle physiologique, les mêmes mécanismes préventifs de la dépression que la kétamine. (106) Des recherches plus approfondies doivent cependant encore être menées pour confirmer cet effet.

## **2. Troubles du sommeil**

Le magnésium est souvent vendu en pharmacie dans les compléments alimentaires visant à favoriser le sommeil et à prévenir les insomnies. Les études à ce sujet sont peu nombreuses mais semblent cependant montrer une efficacité du magnésium dans la prévention des insomnies.

L'étude de cohorte CARDIA, incluant près de 4000 patients, a permis de mettre en évidence une association entre les apports en magnésium et la qualité ainsi que la durée de sommeil. Les patients ayant l'apport en magnésium le plus élevé avaient un sommeil de meilleure qualité que les autres patients. L'écart ( $OR=1.23$ ,  $p=0.051$ ) se maintenait après ajustement aux facteurs de confusion (consommation de caféine, apports en vitamine D...). (107)

Dans une méta-analyse réalisée par Mah *et al.* (2021) incluant 3 études portant sur la supplémentation en magnésium chez les sujets âgés souffrant d'insomnies, une efficacité du magnésium dans la rapidité d'endormissement a été mise en évidence. Le délai d'apparition du sommeil après supplémentation était diminué de 17,36 minutes (IC -27,27, -7,44;  $p = 0.0006$ ). Parmi les raisons possibles

de l'efficacité de la supplémentation en magnésium chez les adultes présentant des troubles du sommeil, les auteurs avancent principalement les rôles d'antagoniste du NMDA et de potentiation des récepteurs GABA joués par le magnésium, mais également sa possible implication dans la régulation de la sécrétion de mélatonine, de cortisol ou encore de rénine. (108) (109)

Une étude par Möykkynen *et al.* a en effet démontré un rôle potentialisateur du magnésium sur les récepteurs GABA<sub>A</sub> chez le rat. Le magnésium ne se fixe pas directement sur les récepteurs, mais il augmenterait les effets du GABA avec pour conséquence une élévation de l'entrée des ions chlorure en intracellulaire. (110) Pour rappel, le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central et participe à la régulation de l'activité neuronale.

Très peu d'études ont évalué l'impact de magnésium sur la sécrétion de mélatonine. Nous pouvons cependant citer l'étude de Billyard *et al.* portant sur l'influence d'un régime déficitaire en magnésium sur la concentration en mélatonine plasmatique chez les rats. La concentration de mélatonine plasmatique chez les rats suivant un régime déficitaire en magnésium était effectivement plus faible par rapport aux autres rats (50 pg/ml vs 75 pg/ml, p=0.01). (111) Comme vu précédemment, le magnésium est un cofacteur de la tryptophane hydroxylase, enzyme responsable de la synthèse de mélatonine. (105) D'autres études humaines sont cependant nécessaires avant de conclure à une interaction entre le magnésium et la mélatonine.

<b>Action du magnésium</b>	<b>Liens potentiels avec les troubles du sommeil</b>
Antagonisme des récepteurs NMDA (29)	Prévention de l'excitotoxicité neuronale
Modulation allostérique des récepteurs GABA-A (110)	Facilitation de la relaxation du système nerveux central
Cofacteur de la tryptophane hydroxylase (111)	Augmentation de la synthèse de mélatonine
Régulation de la sécrétion de rénine et de cortisol (109)	Régulation de la pression artérielle

Tableau 9 : Interactions potentielles entre le magnésium et l'amélioration des troubles du sommeil

Il convient avant tout au pharmacien de rappeler aux patients se plaignant de tels troubles les règles hygiéno-diététiques favorisant l'endormissement (observer des horaires de lever et de coucher réguliers, limiter les écrans avant le coucher, éviter les boissons psychostimulantes après 16h...). Cependant, dans le cas de patients recherchant un produit permettant de favoriser le sommeil, l'utilisation de magnésium permettrait d'éviter l'utilisation de psychotropes liés à des risques de dépendance ou encore de chutes, notamment chez le sujet âgé. En cas de persistance des symptômes, le patient doit être encouragé à consulter son médecin afin d'écartier une cause sous-jacente (comme une dépression) et évaluer de réaliser un bilan biologique incluant un dosage du magnésium sérique, voire du magnésium ionisé.

### **3. Troubles neurologiques**

#### **1. Le TDAH**

Le TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité) est un trouble associant généralement un déficit de l'attention, une hyperactivité motrice et une impulsivité, dans des degrés divers. Il touche 3.5 à 5.6% des enfants scolarisés, et peut persister chez l'adulte. (112) Le magnésium ne peut pas être considéré comme un traitement du TDAH, mais plusieurs études ont montré un lien entre sa consommation et la présence de certains symptômes.

Dans une étude de cohorte menée en 2015 sur 684 adolescents de 14 à 17 ans, Black *et al.* ont mis en évidence que les adolescents ayant de meilleurs apports en magnésium présentaient moins de signes externalisés de TDAH (troubles de l'attention, non-respect des règles, comportements agressifs...), après ajustement aux autres facteurs de risque. Dans cette étude, les adolescents devaient remplir le questionnaire YSR (ou Youth Self Report) permettant d'évaluer les problèmes comportementaux des sujets. Il s'est avéré que les scores de signes externalisés

étaient plus faibles (IC -2.40, -0.50;  $p = 0.003$ ) chez les adolescents présentant une bonne supplémentation en magnésium. (113)

Une méta-analyse de 2019 par Effatpanah *et al.* semble également montrer une concentration sérique de magnésium plus faible chez les patients souffrant de TDAH. Les sujets souffrant de TDAH présentaient un taux sérique de magnésium 0,105 mmol/l plus faible que chez les sujets contrôles ( IC = -0,188, -0,022;  $p = 0.013$ ). (114)

## **2. La migraine**

De par son interaction avec des récepteurs fréquemment associés à la migraine (comme le NMDA) et au vu des études reliant le déficit en magnésium à la fréquence de certaines migraines, la supplémentation en magnésium pourrait avoir une efficacité chez certains patients. De fait, de nombreuses études ont évalué l'efficacité d'une supplémentation en magnésium dans la prévention et le traitement des migraines et les résultats sont intéressants.

Une étude portant sur 81 patients a été réalisée par Peikert *et al.* dans le but d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation en magnésium dans la prophylaxie des crises de migraine. Les patients ont reçu durant 12 semaines 600 mg de citrate de magnésium ou un placebo. Il s'est avéré que les patients supplémentés en magnésium présentaient à la fin du traitement une plus forte diminution de la fréquence des crises (-1.51 vs -0.58,  $p = 0.0303$ ) et du nombre de jours de migraine (-2.49 vs -1.16,  $p = 0.041$ ) en comparaison au placebo. Cependant, du fait du dosage relativement fort de la supplémentation en magnésium, 8 patients (18.6%) du groupe magnésium contre 2 du groupe placebo ont souffert de diarrhées durant l'étude, ce qui a mené à 3 interruptions de traitement. (115)

Plus récemment, Khani *et al.* ont cherché à comparer l'efficacité d'une supplémentation en magnésium à un traitement par valproate de sodium. La co-administration de magnésium et de valproate de sodium a également été évaluée. Au total, 222 patients ont été inclus et séparés en 3 groupes A (valproate), B (valproate + magnésium) et C (magnésium) avant de recevoir 3 mois de traitement. Bien qu'une réduction significative des symptômes de migraine soit survenue à 3 mois dans tous les groupes ( $p < 0.001$ ), les groupes A et B

présentaient une plus forte diminution que le groupe C ( $p < 0.001$ ). L'association valproate + magnésium a cependant semblé plus efficace que le valproate seul : à 3 mois, le score MIDAS (Migraine Disability Assessment, évaluant l'impact de la migraine sur l'invalidité du patient) était significativement plus faible dans le groupe B en comparaison au groupe A ( $p=0.023$ ), le nombre d'antalgiques était également plus faible ( $p < 0.001$ ) ainsi que la sévérité des migraines ( $p < 0.001$ ). Les auteurs concluent qu'une supplémentation en magnésium pourrait permettre d'augmenter l'efficacité d'un traitement concomitant, voire de diminuer les doses et ainsi les effets indésirables de celui-ci. (116)

### **3. L'épilepsie**

Comme vu précédemment, certaines crises d'épilepsie pourraient être provoquées par une hyperactivation des récepteurs NMDA due à un déficit en magnésium.

Dans une étude de cohorte par Teymoor *et al.*, 2442 hommes de 42 à 60 ans sans antécédent d'épilepsie ont été suivis durant 22 ans. A la fin de l'étude, 74 d'entre eux (3 %) avaient subi au moins une crise d'épilepsie. Les patients qui avaient suivi les apports de magnésium recommandés ( $> 350$  mg/jour) avaient un risque d'épilepsie plus faible ( $RR = 0.52$ ;  $p = 0.045$ ) que les autres patients. L'association était cependant légèrement atténuée après ajustement au taux de CRP (protéine C-réactive) des patients. (117)

En 2012, Abdelmalik *et al.* ont cherché à évaluer l'utilité d'une supplémentation en oxyde de magnésium chez 22 patients souffrant d'épilepsie réfractaire aux traitements. Le nombre mensuel de crises était de  $15,3 \pm 13,2$  à l'initiation de la supplémentation, contre  $10,2 \pm 12,6$  après 3 à 6 mois ( $p = 0.021$ ) et  $7,8 \pm 10,0$  après 6 à 12 mois de supplémentation ( $p = 0.004$ ). (118)

Évidemment, il serait impensable de vouloir substituer un traitement antiépileptique par une supplémentation en magnésium. Cependant, ces études semblent confirmer que le magnésium pourrait avoir un lien avec certaines crises d'épilepsie.

## **4. Troubles cardiovasculaires**

Le magnésium peut être impliqué à plusieurs niveaux dans les pathologies cardiovasculaires : il joue un rôle dans l'activation de l'ATPase, représentant une source d'énergie pour la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

Plusieurs études ont montré qu'une supplémentation en magnésium pourrait avoir une incidence positive chez les patients hypertendus. Une méta-analyse par Rosanoff *et al.* a ainsi permis de conclure à une baisse de pression artérielle après une supplémentation en magnésium chez ces patients. Au total, 7 études ont été incluses pour un total de 135 patients dont la pression systolique était supérieure à 155 mmHg et traités par antihypertenseur depuis plus de 6 mois. Après les supplémentations, la pression systolique était diminuée en moyenne de 18,7 mmHg, et la pression diastolique de 10,9 mmHg ( $p < 0.0001$ ). Les patients de ces études avaient reçu différents sels de magnésium (pidolate, chlorure...), mais les résultats obtenus entre chaque étude étaient similaires.

Concernant les arythmies, de nombreuses études ont prouvé qu'elles étaient plus fréquentes chez les patients présentant de plus faibles apports en magnésium. Une méta-analyse de 22 études par Saliminia *et al.* a mis en évidence cet effet anti-arythmique du magnésium chez les patients ayant souffert d'un syndrome coronarien aigu. En comparaison au placebo, le sulfate de magnésium par voie intraveineuse réduisait le risque d'arythmies ventriculaires (OR = 0.32,  $p < 0.001$ ) et de tachycardie ventriculaire (OR = 0.65,  $p = 0.035$ ). La survenue de fibrillations atriales était également plus faible dans les groupes magnésium (OR = 0.46,  $p < 0.001$ ). Le magnésium fait ainsi partie des recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) pour la prévention et le traitement de certaines arythmies. (119)

## **5. Troubles digestifs**

De nos jours, l'utilisation du magnésium comme traitement de la constipation n'est pas courante, mais certaines personnes l'utilisent toujours du fait de son faible coût comparé à d'autres traitements utilisés.

Comme vu précédemment, le magnésium a un effet laxatif par son action osmotique, en retenant l'eau dans le côlon. Cela est fréquemment considéré comme un effet indésirable des suppléments en magnésium, mais peut être recherché par certains patients. Il est à noter que, dans ce cas précis, la recherche d'une forme de magnésium plus disponible n'a pas de sens, car celui-ci devra justement rester dans le tube digestif pour agir.

Dans une étude par Morishita *et al.*, 90 patients souffrant de constipation chronique ont été traités par 1,5 g d'oxyde de magnésium, par du séné (une plante ayant un effet de laxatif stimulant) ou un placebo. A la fin de l'étude de 28 jours, 11,7% du groupe placebo, 68,3% du groupe magnésium ( $p < 0.0001$ ) et 69,2% du groupe séné avaient observé une amélioration de leurs symptômes. La qualité de vie des patients était significativement améliorée dans le groupe oxyde de magnésium comparé au groupe placebo ( $p < 0.001$ ). Bien que le dosage administré soit supérieur au dosage recommandé pour une supplémentation en magnésium, aucun effet indésirable grave n'était survenu chez les patients. (120) En revanche, cette utilisation à haute dose d'oxyde de magnésium est formellement contre-indiquée chez l'insuffisant rénal en raison du risque d'hypermagnésémie toxique.

## **6. Impact sur les performances sportives**

Plusieurs études ont montré une élimination accrue de magnésium après une activité physique, du fait notamment d'une excrétion rénale accrue ou d'une élimination du magnésium par la sueur.

Cependant, la majorité des études sur le sujet ne semblent pas mettre en évidence une élévation des performances chez les sujets sportifs supplémentés. Une méta-analyse par Newhouse *et al.* portant sur 12 études n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité du magnésium sur différents critères de performance sportive (force physique, performances aérobiques et anaérobiques). (121) Plus récemment, Wang *et al.* sont parvenus à une conclusion similaire : la supplémentation en magnésium ne permettait pas d'augmenter de manière significative les performances physiques chez les athlètes et les personnes en bonne santé, bien qu'une amélioration des performances ait été observée chez les personnes âgées et les alcooliques chroniques, des populations reconnues comme à risque de carences en magnésium. (122) Le déficit en magnésium observé chez les sportifs ne semble donc pas se traduire par une baisse des capacités physiques, et une supplémentation en magnésium ne devrait donc pas être considérée comme à même d'améliorer leurs performances. La situation pourrait cependant être différente chez les sujets présentant d'autres facteurs de risque de déficit.

## **7. Crampes**

Les compléments alimentaires à base de magnésium sont souvent considérés en pharmacie comme le choix de référence pour les patients se plaignant de crampes. Celles-ci sont effectivement un symptôme fréquent chez les patients en état d'hypomagnésémies sévères ou chroniques. (123)

Le magnésium pourrait directement influencer sur les contractions musculaires par son rôle bien connu d'antagoniste des protéines liées au calcium. De plus, il agit comme antagoniste du récepteur NMDA, ainsi l'hyperexcitabilité neuronale induite par un déficit pourrait également être la cause de contractions musculaires involontaires.

Cependant, peu de preuves existent dans la littérature concernant l'efficacité de la supplémentation en magnésium pour soulager les crampes dans la population générale. Une méta-analyse réalisée en 2020 et portant sur 11 études n'a pas pu mettre en évidence une efficacité du magnésium contre les crampes, qu'il s'agisse de crampes de repos liées à la grossesse ou de crampes chez la personne âgée. (124)

En réalité, ces résultats contrastés doivent nous alerter sur les questions qu'un pharmacien devrait se poser avant de conseiller un complément alimentaire. Le fait que les crampes soient un symptôme typique d'un déficit en magnésium ne signifie pas qu'une supplémentation soit à même de soulager celles-ci dans la population générale. Cependant, compte tenu de son très bon profil de sécurité en comparaison notamment à la quinine, le magnésium peut être proposé en première intention en complément aux règles hygiéno-diététiques aux patients souhaitant une prise en charge à l'officine.

## 8. Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie du squelette caractérisée par une diminution de la densité osseuse, conduisant notamment à une élévation du risque de fractures. Elle survient plus fréquemment chez les femmes post-ménopausées : en France, elle touche 39% des femmes de 65 ans et jusqu'à 70% des femmes de plus de 80 ans. Les hommes ne sont pas non plus épargnés : un quart des fractures dues à une fragilité osseuse les concernent. Outre le sexe et le vieillissement, un traitement au long cours par corticoïdes et une diminution des apports ou de la synthèse de vitamine D peuvent également être en cause. (125)

Comme vu précédemment, le magnésium joue (directement ou indirectement) un rôle physiologique dans le métabolisme osseux. Dans une étude menée en 2018 par Mederle *et al.* et portant sur 213 patientes, les femmes post-ménopausées présentaient une concentration sérique en magnésium significativement plus faible en comparaison au groupe contrôle ( $1,76 \pm 0.6$  mg/dl contre  $2,14 \pm 0.14$  mg/dl, soit  $0,72$  mmol/L vs  $0,88$  mmol/L). (126)

Stendig-Lindberg *et al.* ont réalisé une étude cas-témoins avec pour but d'évaluer l'efficacité d'une supplémentation en magnésium sur la densité minérale trabéculaire de femmes ménopausées. Parmi les 54 femmes ostéoporosées présentes dans l'étude, 31 d'entre elles ont reçu une supplémentation de 250 à 750 mg d'hydroxyde de magnésium par jour (selon la tolérance) durant 6 mois puis 250 mg par jour pendant 18 mois, tandis que 23 femmes servaient de contrôles. Après 1 an de traitement, la densité minérale osseuse avait augmenté significativement ( $p < 0.02$ ) et restait inchangée après 2 ans ( $p > 0.05$ ) chez les femmes supplémentées. Après 2 ans, une diminution de la densité osseuse était observée chez seulement 4 des 31 patientes supplémentées, et chacune d'entre elles souffrait de maladies endocriniennes susceptibles d'aggraver leur carence en magnésium. En parallèle, la densité minérale osseuse des patientes contrôles avait diminué significativement à 1 an et à 2 ans ( $p < 0.001$ ). Les auteurs concluent que le magnésium pourrait représenter une thérapeutique intéressante dans la prévention de l'ostéoporose et du risque de fractures, du fait notamment de son absence d'effets indésirables majeurs. (127)

## **9. Diabète de type 2 et syndrome métabolique.**

Comme vu précédemment, les mécanismes d'excrétion du magnésium sont perturbés chez les patients diabétiques, aboutissant très fréquemment à une hypomagnésémie. En parallèle, un déficit en magnésium est associé à une dérégulation de la signalisation et de la sécrétion d'insuline, et il apparaît alors un cercle vicieux entre hypomagnésémie et diabète. (45) Il est ainsi intéressant d'évaluer l'intérêt d'une supplémentation en magnésium à long terme chez des patients diabétiques.

Une étude par Guerrero-Romero *et al.* a mis en évidence qu'une supplémentation à long terme de magnésium était associée à une diminution de la glycémie à jeun et en post-prandial. Dans cette étude, 116 personnes prédiabétiques ont reçu durant 4 mois un placebo ou une solution de chlorure de magnésium (équivalent à 382 mg de magnésium). En comparaison au placebo, une diminution significative de la glycémie à jeun (environ -0,25 g/L vs -0,12 g/L,  $p = 0.004$ ) et en post-prandial (-0,15 g/L vs +0,02 g/L,  $p = 0.03$ ) était observée à la fin de l'expérience. En outre, le profil lipidique du groupe ayant pris la supplémentation en magnésium était amélioré : celui-ci présentait une diminution significative du taux de triglycérides ( $p = 0.009$ ) et une augmentation du taux de cholestérol HDL, en comparaison au groupe placebo ( $p = 0.04$ ). (128)

Des résultats similaires ont été obtenus dans une méta-analyse par Asbaghi *et al.* en 2022. Ils ont mis en évidence qu'une supplémentation en magnésium à raison de 500 mg par jour durant 24 semaines était associée à une diminution de l'hémoglobine glyquée de 0.73% (IC = -1.25, -0.22,  $p = 0.004$ ). Le dosage de l'hémoglobine glyquée a une plus grande pertinence que le dosage de la glycémie à jeun ou en post-prandial, car elle reflète fidèlement le statut glycémique des patients durant les 3 derniers mois. Les auteurs concluent donc avec un haut niveau de preuve à l'existence d'une amélioration du diabète des patients supplémentés en magnésium, bien que l'effet soit relativement modeste. (129)

Comme vu précédemment, les rôles du magnésium sur le diabète de type 2 sont multiples. En tant que cofacteur de la tyrosine kinase, le magnésium améliore la

sensibilité à l'insuline en permettant l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline. (45) Par ailleurs, en formant un complexe MgATP le magnésium régule la fermeture des canaux K<sup>+</sup> dépendant de l'ATP (KATP), et par là même évite la dégranulation inappropriée de l'insuline. (26) Enfin, en se liant à l'ATP, le magnésium permet à celui-ci de devenir le substrat de la glucokinase responsable de la phosphorylation du glucose en G6P, point de départ de nombreuses voies métaboliques. (27) Le tableau 10 ci-dessous récapitule les différents mécanismes pour lesquels une supplémentation en magnésium pourrait être bénéfique en cas de carence.

<b><u>Mécanismes impliqués</u></b>	<b><u>Impacts potentiels de la supplémentation en magnésium</u></b>
Activité des récepteurs à l'insuline	Augmentation de la sensibilité des récepteurs à l'insuline en permettant leur autophosphorylation
Activité des cellules $\beta$ des îlots de Langerhans	Modulation de la dégranulation de l'insuline par régulation des canaux KATP
Métabolisme du glucose	Rôle de co-substrat de la glucokinase permettant la phosphorylation du glucose en G6P

Tableau 10 : Impacts potentiels d'une supplémentation en magnésium sur le diabète de type 2

<b>Population ou contexte</b>	<b>Niveaux de preuve et résultats des études étudiées</b>	<b>Recommandation à l'officine</b>
<b>Stress et anxiété</b>	<b>Elevé</b> : nombreuses études sur l'anxiété légère à modérée, notamment en association avec la vitamine B6	A recommander en 1ère intention pour l'anxiété légère et le stress passager
<b>Dépression</b>	<b>Modéré</b> : études prometteuses mais présentant des failles méthodologiques	Peut être proposé en adjuvant (pas de contre-indication) mais pas en monothérapie
<b>Troubles du sommeil</b>	<b>Modéré</b> : plusieurs études mettent en évidence une meilleure qualité de sommeil et une diminution du délai d'endormissement	A recommander en 1ère intention pour limiter l'usage des hypnotiques
<b>TDAH</b>	<b>Faible</b> : lien entre hypomagnésémie et TDAH, mais données insuffisantes	Ne peut pas remplacer une prise en charge thérapeutique
<b>Migraine</b>	<b>Elevé</b> : nombreuses études sur son efficacité en prévention	A conseiller systématiquement en adjuvant ou en prévention
<b>Troubles cardiovasculaires</b>	<b>Modéré</b> : diminution modérée de la pression artérielle après supplémentation, rôle anti-arythmique physiologique reconnu	Peut être conseillé en complément des mesures hygiéno-diététiques et des éventuels traitements
<b>Impacts sur les performances sportives</b>	<b>Non démontré</b> : aucune amélioration prouvée des performances sportives hors carences prouvées	Rappeler l'importance des apports en magnésium chez le sportif (risque de pertes accrues)
<b>Crampes</b>	<b>Faible</b> : pas de preuve de son efficacité en prévention des crampes	Possible en première intention avant des thérapeutiques risquées
<b>Ostéoporose</b>	<b>Modéré</b> : études intéressantes concernant la supplémentation au long cours	Peut être proposé chez la femme ménopausée, mais ne remplace pas les apports en calcium et vitamine D.
<b>Diabète</b>	<b>Modéré à élevé</b> : lien physiopathologique fort et méta-analyses probantes	A conseiller en adjuvant des mesures diététiques et des antidiabétiques chez les diabétiques

Tableau 11 : Synthèse de la pertinence d'une supplémentation orale en magnésium selon la population.

## **6. Supplémentations disponibles sur le marché**

Après analyse de la pertinence d'une supplémentation selon les besoins du patient, il convient d'évaluer les différentes supplémentations disponibles sur le marché des compléments alimentaires. Nous aborderons dans cette partie les formes de magnésium à privilégier selon leur biodisponibilité, leurs particularités ainsi que les éventuelles associations pertinentes, afin d'aider les pharmaciens à fournir le conseil le plus pertinent.

### **1. Comparaison de la biodisponibilité des différents sels de magnésium**

#### **1. Sels organiques et inorganiques de magnésium**

Comme vu précédemment, le développement de nouvelles formes de sels de magnésium a permis de diversifier les offres de supplémentation à l'officine. Ces sels de magnésium peuvent être classés en trois catégories : les sels inorganiques, les sels organiques (dits de 2ème génération) auxquels s'ajoutent les sels chélatés (ou de 3ème génération). Les formes inorganiques (notamment retrouvées dans le magnésium marin) sont souvent considérées comme présentant une biodisponibilité plus faible, et seraient donc plus à risque d'induire des troubles digestifs. En revanche, la teneur en magnésium est généralement plus importante dans les sels inorganiques que dans les sels organiques : à titre d'exemple, la teneur en magnésium élément de l'oxyde de magnésium est de 60 %, contre 12,37 % dans le cas du glycérophosphate de magnésium. (130)

Une étude par Firoz et Graber a comparé la biodisponibilité de supplémentations en magnésium sous formes inorganiques (oxyde et chlorure) ou organique (lactate et citrate) chez 16 volontaires. La biodisponibilité, mesurée par l'élimination urinaire des 24h, était la plus faible dans le cas de l'oxyde de

magnésium: selon les auteurs, elle était de 4% dans le cas de l'oxyde de magnésium contre 9 à 11% pour les autres formes. Les auteurs concluent cependant que la supériorité des formes organiques pourrait être relative, et que certaines formes inorganiques (comme le chlorure de magnésium) pourraient avoir une efficacité similaire. (131) Dans une étude similaire, Werner *et al.* ont démontré qu'une supplémentation d'une dose unique de 400 mg de magnésium citrate était responsable d'une élévation significativement plus importante du magnésium plasmatique et de l'excrétion urinaire en magnésium en comparaison à 400 mg d'oxyde de magnésium. (132)

En 2018, Moisa *et al.* ont comparé l'absorption et la distribution tissulaire de six formes de magnésium (orotate, sulfate, chlorure, carbonate, citrate et oxyde) chez la souris. Le magnésium orotate était responsable de la plus haute accumulation tissulaire (foie, reins, rate, cœur et poumons confondus), suivi du magnésium sulfate. En revanche, l'oxyde de magnésium était responsable de la plus faible accumulation tissulaire. L'oxyde et le citrate de magnésium étaient responsables d'un effet laxatif modéré. Le sulfate de magnésium était quant à lui associé à un effet laxatif très intense, ce qui limite son utilisation dans le cas d'une supplémentation en magnésium. (133)

Une étude menée en 2019 par Ates *et al.* sur des souris a permis de mettre en évidence des différences d'absorption et de répartition tissulaire entre plusieurs sels organiques (citrate, malate) ou amino-chélatés (bisglycinate, acétyltaurinate) de magnésium, pour des doses administrées de 45, 135 ou 405 mg/ 70 kg. Après administration, les concentrations en magnésium dans le sérum, dans les muscles et dans le cerveau ont été analysées. (134)

A l'exception du magnésium malate, les différentes formes étaient responsables d'une augmentation de la concentration en magnésium dans le cerveau ( $p < 0.05$  pour le magnésium citrate,  $p < 0.0001$  pour les formes amino-chélatées acétyltaurinate et bisglycinate). La supplémentation en magnésium acétyltaurinate présentait un effet dose-dépendant particulièrement marqué (figure 11).

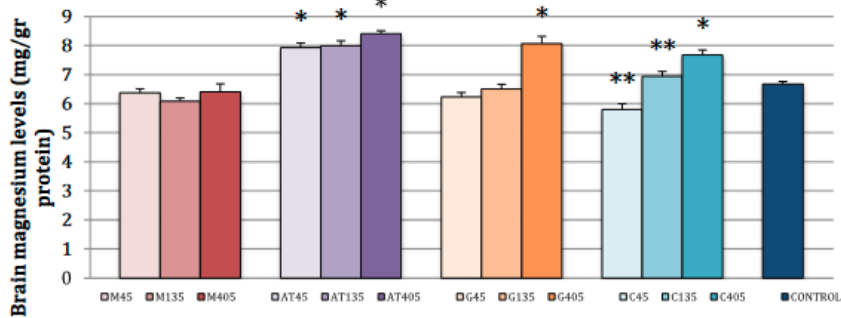


Figure 11 : Concentration en magnésium dans le cerveau (en mg/gramme de protéine tissulaire) après administration de différentes doses de magnésium malate (rouge), acétyltaurinate (violet), bisglycinate (orange) et citrate(bleu). \*  $p < 0.05$  comparé au groupe contrôle, \*\*  $p < 0.05$  comparé au groupe C405 (134)

Concernant les concentrations musculaires, seule la supplémentation en magnésium citrate à la dose la plus forte avait provoqué une augmentation significative ( $p < 0.05$ ). Là encore, un effet dose-dépendant était observé.

Toutes les formes de magnésium, y compris le magnésium malate, étaient responsables d'une élévation significative des concentrations sériques dès la dose la plus faible. Là encore, seul le magnésium citrate semblait présenter un effet dose-dépendant, les autres formes de magnésium ne montrant pas de différences significatives entre les différents dosages (figure 12).

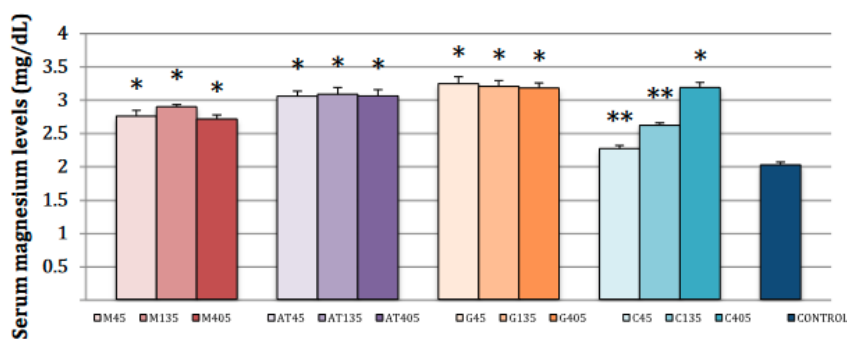


Figure 12 : Concentration sérique en magnésium (en mg/dL) après administration de différentes doses de magnésium malate (rouge), acétyltaurinate (violet), bisglycinate (orange) et citrate (bleu). \*  $p < 0.05$  comparé au groupe contrôle, \*\*  $p < 0.05$  comparé au groupe C405 (134)

Cette étude des concentrations dans les différents tissus rappelle que le magnésium sérique n'est pas l'unique critère d'efficacité d'une supplémentation : les différences de concentrations tissulaires (notamment dans le cerveau) entre les formes organiques et amino-chélatées ne peuvent pas être uniquement expliquées par une différence d'absorption.

Selon les auteurs, les formes amino-chélatées présentent l'avantage d'être beaucoup plus stables, protégeant le magnésium des réactions chimiques susceptibles de former des précipités. Cela lui permettrait ainsi de "survivre" beaucoup plus longtemps dans le sang en comparaison à d'autres formes organiques, et d'atteindre plus efficacement les tissus cibles. L'augmentation importante des concentrations en magnésium dans le cerveau pour la forme acétyltaurate à faible dose serait due aux caractéristiques d'absorption de la taurine. Celle-ci fait appel à un système de transport (transporteur TauT) transcellulaire présent sur les cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique. Ce mécanisme transcellulaire expliquerait la forte absorption du magnésium acétyltaurate à faible dose, mais également un effet plafond de l'absorption du fait du caractère saturable de ces récepteurs.

Le magnésium bisglycinate ferait quant à lui appel à un mécanisme paracellulaire pour traverser la barrière hémato-encéphalique, la glycine étant une petite molécule capable de traverser les jonctions serrées en fonction du gradient de concentration. Ce gradient de concentration serait donc nécessaire pour obtenir un passage important du magnésium bisglycinate dans le cerveau, et la dose administrée devrait alors être plus importante en comparaison au magnésium acétyltaurate pour obtenir une concentration similaire. (134)

Dans une étude menée en 2019 sur des souris, Uysal *et al.* ont obtenu des résultats similaires. Les chercheurs ont comparé l'absorption de magnésium oxyde, sulfate, acétyltaurate, citrate et malate chez des rats. Le magnésium acétyltaurate était responsable d'une augmentation plus importante des concentrations en magnésium dans le cerveau par rapport aux autres formes ( $p < 0.05$ ). L'anxiété, évaluée au test du labyrinthe en croix surélevé, était significativement plus faible en comparaison aux autres formes. (135)

	Formes organiques et amino-chélatées	Formes inorganiques
Exemples	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bisglycinate de magnésium</li> <li>• Glycérophosphate de magnésium</li> <li>• Citrate de magnésium</li> <li>• Malate de magnésium</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxyde de magnésium</li> <li>• Chlorure de magnésium</li> <li>• Sulfate de magnésium</li> </ul>
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonne absorption intestinale et biodisponibilité (131) (132)</li> <li>• Bonne stabilité dans le sérum (134)</li> <li>• Capacité à atteindre les tissus cibles par l'utilisation de transporteurs spécifiques (bisglycinate, acétyltaurate) (134)</li> <li>• Bonne tolérance digestive (133)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faibles coûts de production (136)</li> <li>• Teneur élevée en magnésium (130)</li> </ul>
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coûts de production élevés (136)</li> <li>• Teneur variable en magnésium, généralement plus faible que dans les sels inorganiques (130)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absorption faible (à l'exception du chlorure de magnésium) (131)</li> <li>• Faible accumulation tissulaire (133)</li> <li>• Troubles digestifs (effet laxatif) (133)</li> </ul>

Tableau 12 : Comparaison des avantages et inconvénients des formes organiques et amino-chélatées en comparaison aux formes inorganiques de magnésium

## **2. Formes liposomales et assimilées**

Parmi les dernières innovations de suppléments en magnésium, on retrouve le magnésium liposomal. Il s'agit le plus souvent d'un sel de magnésium inorganique comme l'oxyde de magnésium, que l'on a encapsulé dans un liposome (une bicouche de phospholipides) afin d'en améliorer l'absorption intestinale. Ce procédé existe déjà depuis plus de 20 ans dans l'industrie pharmaceutique, et a permis d'améliorer l'absorption et de diminuer les effets indésirables de certains médicaments (amphotéricine B, doxorubicine...). Concernant le magnésium, peu d'études ont été menées pour comparer l'efficacité de cette forme par rapport à une supplémentation plus classique.

La majorité des études publiées concernent la technologie Sucrosomial®. Dans cette formulation, le magnésium est encapsulé dans un sucroester amphiphile (phospholipides associés à une molécule de saccharose), permettant en théorie une grande stabilité et une bonne absorption intestinale. En 2018, Brilli *et al.* ont comparé l'absorption et la distribution tissulaire du magnésium liposomal et du magnésium oxyde, citrate ou bisglycinate. Après une administration unique de 350 mg de magnésium, la forme liposomale était responsable de la plus forte élévation de la concentration sérique, significativement plus importante par rapport à l'oxyde de magnésium (10.53% vs 2.38%,  $p < 0.05$ ). Cette forme semble donc résulter en une meilleure absorption, mais le magnésium présent à l'intérieur (oxyde de magnésium) pourrait ne pas être aussi bien absorbé dans les organes clés (comme le cerveau) en comparaison aux formes amino-chélatées. (137)

En 2024, un autre procédé de fabrication d'oxyde de magnésium micro-encapsulé (technologie Magshape™) a été évalué. En comparaison à d'autres formes plus classiques de magnésium (oxyde, citrate et bisglycinate), il semblait permettre une augmentation plus importante et plus soutenue de la concentration en magnésium sérique après l'administration d'une dose unique. La tolérance digestive semblait également importante en comparaison au magnésium oxyde et au magnésium citrate. Là encore, la distribution dans les organes cibles pourrait cependant être moins intéressante en comparaison à d'autres formes de magnésium. (138)

Avantages des formes liposomales de magnésium	Limites des formes liposomales de magnésium
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Absorption intestinale élevée (137) grâce à la lipophilie des phospholipides</li> <li>● Bonne stabilité dans le tube digestif et dans le sang (137)</li> <li>● Bonne tolérance digestive</li> <li>● Teneur généralement élevée en magnésium élément (utilisation d'oxyde de magnésium)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Coûts de production plus élevés que les formes traditionnelles</li> <li>● Peu d'études disponibles sur l'assimilation cellulaire dans les tissus cibles et sur l'efficacité clinique de la supplémentation (137)</li> </ul>

Tableau 13 : Avantages et limites des supplémentations à base de magnésium liposomal

## **2. Associations potentiellement intéressantes**

Le magnésium est rarement présenté seul dans les compléments alimentaires. Afin d'améliorer l'efficacité des supplémentations ou d'augmenter la désirabilité de leurs produits, les fabricants les associent régulièrement à d'autres vitamines, minéraux et acides aminés. Parmi ceux-ci, la vitamine B6 et la taurine nécessitent une attention particulière en raison de leur prépondérance dans les compléments alimentaires à base de magnésium.

### **1. La vitamine B6**

La vitamine B6 est très souvent retrouvée dans les supplémentations à base de magnésium. Ses apports nutritionnels conseillés sont de 1,8 mg par jour chez l'homme et 1,5 mg par jour chez la femme. On la retrouve dans la viande, le poisson, les œufs, les pommes de terre et les fruits à l'exception des agrumes. Certaines populations sont à risque de carence en vitamine B6, comme les personnes

souffrant d'alcoolisme chronique, les personnes dénutries ou traitées par antituberculeux.

La vitamine B6, en plus d'être un cofacteur de la synthèse du GABA à partir du glutamate, participe également à la synthèse de neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine. Elle est également cofacteur de la dégradation de l'homocystéine (agoniste des récepteurs NMDA excitateurs), et un déficit en vitamine B6 est associé à une augmentation des taux sanguins d'homocystéine. (139)

L'association du magnésium et de la vitamine B6 pourrait ainsi permettre une synergie d'action, notamment dans la lutte contre l'anxiété. Une étude par David T. Field *et al.* a ainsi pu mettre en évidence une supériorité de la supplémentation en vitamine B6 dans l'anxiété (supplémentation de 100 mg par jour durant 1 mois) en comparaison au placebo. L'anxiété était mesurée par le score SCAARED (Screen for adult anxiety related disorders). Parmi les 88 participants traités par vitamine B6, l'anxiété avait significativement diminué après 1 mois de supplémentation ( $p < 0.001$ ), tandis qu'aucune réduction significative n'était observée dans le groupe placebo. (140) Il est à noter qu'une supplémentation à un tel dosage de vitamine B6 dépasse largement les doses réglementaires ainsi que les Doses Journalières Recommandées par l'EFSA (1.7 mg/jour chez l'homme adulte) et expose à un risque de neuropathies sensitives périphériques.

L'un des mécanismes les plus souvent avancés pour justifier l'ajout de la vitamine B6 aux compléments alimentaires à base de magnésium est qu'elle permettrait d'en augmenter l'absorption ou l'assimilation. Pour rappel, Pouteau *et al.* avaient observé une efficacité plus importante de l'association du magnésium à la vitamine B6 en comparaison au magnésium seul sur les symptômes de stress sévère chez l'adulte. Ils avaient émis l'hypothèse que cette efficacité plus élevée était due au fait que la vitamine B6 favorise l'assimilation intracellulaire du magnésium, et permettrait ainsi d'en limiter l'excrétion urinaire. (99)

Cette hypothèse semble cependant être contredite par les travaux publiés par Noah *et al.* en 2020. Dans leur étude portant sur 264 sujets, aucune différence de concentration érythrocytaire en magnésium n'a pu être mise en évidence après 8 semaines de supplémentation en magnésium seul ou associé à la vitamine B6. Le magnésium érythrocytaire était préféré dans cette étude car il représenterait mieux les réserves intracellulaires de magnésium en comparaison au magnésium sérique, bien qu'il soit moins sensible à l'effet d'une supplémentation. (141)

Dans une revue de littérature récente, Patrick Chambers a confirmé le manque d'études démontrant l'impact de la vitamine B6 sur l'absorption ou l'assimilation du magnésium. Cependant, il émet l'hypothèse que la majorité de ces études aient été faussées par l'emploi de la forme inactive de la vitamine B6 (pyridoxine) dans les suppléments. Selon lui, l'utilisation de sa forme active P5P (pyridoxal 5 phosphate) pourrait jouer un rôle dans l'assimilation du magnésium, sans que cela ait pu être clairement démontré jusqu'à présent. (142)

Ainsi, malgré le fait qu'un rôle de la vitamine B6 sur l'absorption du magnésium soit communément avancé par les laboratoires de compléments alimentaires, cet effet n'a pas été appuyé par suffisamment de travaux scientifiques pour pouvoir être admis. Un rôle synergique, notamment sur les symptômes de stress, ne peut cependant pas être écarté.

## **2. La taurine**

Le magnésium est fréquemment associé dans les compléments alimentaires à la taurine (*Formag, Mag2 Extra Fort...*). Celle-ci est le second acide aminé le plus abondant dans le cerveau derrière le glutamate.

La taurine est structurellement apparentée au GABA (le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central), et est capable de se fixer sur certains récepteurs GABAa. (143) Selon Wu *et al.*, la taurine possède également un rôle neuroprotecteur en bloquant la dépolarisation membranaire induite par le glutamate et en diminuant l'influx intracellulaire de magnésium. Elle pourrait ainsi avoir un mécanisme complémentaire au magnésium, qui participe à la régulation du récepteur NMDA en se fixant sur celui-ci. (144)

La taurine est également retrouvée dans les îlots de Langerhans où elle joue un rôle dans la réduction de l'insulinorésistance, l'une des causes du diabète de type 2. De plus, elle est l'un des principaux composants des sels biliaires et une diminution de la taurine sanguine est donc associée à une augmentation du risque d'athérosclérose. Là encore, la taurine semble avoir un effet complémentaire au magnésium. (145)

En revanche, les compléments alimentaires à base de magnésium contiennent généralement entre 100 et 200 mg de taurine par jour de

supplémentation, ce qui est très inférieur aux dosages utilisés dans les complémentations en taurine (300 à 1000 mg). De plus, la taurine est naturellement synthétisée par le foie et peut être apportée via une alimentation riche en produits laitiers, en poissons et en viande, et il est donc difficile d'établir le véritable intérêt de son apport dans les compléments alimentaires de magnésium.

### **3. Le cas des cocktails de vitamines**

Le magnésium est souvent associé à des "cocktails" de vitamines et de minéraux. Dans ces compléments alimentaires multivitaminés, on retrouve des vitamines B, C et D, mais également du zinc, du fer, de l'iode ou du sodium. Ces associations sont souvent achetées en hiver dans le but d'augmenter la vitalité ou l'immunité.

Outre les différents mécanismes de compétition d'absorption intestinale entre les cations divalents (notamment entre le magnésium et le fer), Il convient de rappeler que la grande majorité de ces composants peuvent déjà être obtenus par une alimentation équilibrée, et une supplémentation n'est pas toujours sans risque. Le sodium (chez les hypertendus), l'iode (chez les patients souffrant de dysthyroïdie) ou encore le fer peuvent être contre-indiqués ou interagir avec les traitements de certaines populations. Il convient donc d'être attentif à ces éventuelles interactions et de garder un esprit critique pour évaluer le véritable intérêt de ces associations selon les besoins des patients. Dans tous les cas, l'association de deux compléments alimentaires est déconseillée et ceux-ci ne doivent jamais se substituer à un traitement médical ou remplacer une alimentation équilibrée.

### **3. Influence de la dose administrée sur la biodisponibilité**

Comme vu précédemment, l'absorption du magnésium se fait par 2 mécanismes principaux: une voie paracellulaire non saturable (34) et une voie transcellulaire saturable via les canaux TRPM6 et TRPM7. (146) De nombreuses études ont évalué la biodisponibilité du magnésium et il semble que la dose administrée soit l'un des facteurs ayant l'impact le plus important sur l'absorption.

Une étude par Sabatier *et al.* a permis de comparer l'absorption du magnésium lors de la consommation de 2 bolus de 750 ml d'eau minérale ou de 7 verres de 212 ml. Il s'est avéré que l'absorption (50.7% vs 32.4%,  $p = 0.0007$ ) et la rétention (47.5% vs 29.0%,  $p = 0.0008$ ) du magnésium dans l'organisme étaient plus importants lors de la prise de petites doses réparties dans la journée. (147)

Malgré son aspect peu pratique, il semblerait ainsi que l'ingestion de plusieurs faibles doses de magnésium dans la journée soit à privilégier pour une absorption optimale, en plus de limiter le risque d'effets indésirables digestifs.

### **4. Influence de la forme galénique de la supplémentation**

Le magnésium est présent dans les compléments alimentaires sous diverses présentations : outre les classiques comprimés et gélules, on retrouve désormais des produits à base de magnésium sous forme de gummies, de comprimés orodispersibles ou encore d'ampoules. Dans une étude par Siener *et al.*, 13 patients ont ingéré durant 4 semaines deux formulations (gélule et effervescent) de 450 mg d'oxyde de magnésium. La biodisponibilité des deux formes de magnésium a été étudiée en mesurant l'excrétion du magnésium dans les urines de 24h, laquelle a été évaluée toutes les semaines pendant la durée de l'étude. L'excrétion urinaire du magnésium avait augmenté de 40% dans le groupe effervescent, contre 20% dans le groupe gélule. La biodisponibilité calculée par les auteurs au regard de ces données est de 9.5% pour la forme effervescente contre 4.7% pour la forme gélule. Les auteurs en concluent que la forme effervescente de l'oxyde de magnésium permettrait d'obtenir une biodisponibilité similaire à celle de certaines formes organiques de magnésium (lactate, aspartate ou citrate), bien que cela reste inférieur

à la biodisponibilité du magnésium contenu naturellement dans l'alimentation (20-30%). (148)

## **5. Influence de la composition des repas sur l'absorption**

Les industriels conseillent généralement de se supplémenter en magnésium lors d'un repas. En effet, cette pratique permet généralement d'atténuer les troubles digestifs parfois imputables au magnésium, et tout particulièrement aux sels inorganiques moins bien absorbés. En revanche, l'influence de la prise au repas sur la biodisponibilité est peu connue des pharmaciens.

En 2002, Sabatier *et al.* ont mis en évidence que l'absorption du magnésium contenu dans une eau minérale était plus importante lorsque celle-ci était consommée durant un repas. Parmi les 10 femmes de l'étude, l'absorption était de 52,3% au moment du repas contre 45.7% à jeun ( $p = 0.0001$ ), soit une augmentation relative de 14.4%. La rétention du magnésium dans l'organisme était également plus importante lors d'une prise durant le repas (41.5% vs 37.4%). (149)

En réalité, l'influence des repas sur l'absorption du magnésium est complexe et dépend de la composition de celui-ci. Selon une revue par Schuchardt *et al.*, les protéines auraient un effet bénéfique sur l'absorption en empêchant la formation de complexes calcium/magnésium/phosphates dans l'iléon. De même, les glucides amélioreraient l'absorption du magnésium en provoquant une diminution du pH et donc une augmentation de la solubilité du magnésium dans le côlon. Au contraire, les fibres et les acides gras auraient pour effet de diminuer l'absorption du magnésium. Concernant les autres ions présents dans l'alimentation, des risques de compétition ou de complexation existent mais sans qu'un effet réel sur l'absorption du magnésium semble avoir lieu aux doses physiologiques. En revanche, l'absorption concomitante d'une très haute dose de zinc (142 mg, une dose très largement supérieure aux apports alimentaires) a été associée à une diminution de l'absorption intestinale du magnésium. (150) (151)

De manière générale, la prise au moment des repas semble une bonne idée. La prise concomitamment à une alimentation équilibrée ne semble pas avoir d'impact négatif significatif sur l'absorption du magnésium, et semble au contraire améliorer la tolérance et par conséquent l'observance de la supplémentation.

## **6. Conseils associés à la dispensation du magnésium et sources naturelles de magnésium**

Pour un pharmacien, reconnaître les principaux facteurs de risque de carence et les indications potentielles d'une supplémentation en magnésium est un bon point de départ. Cependant, il est nécessaire de savoir mettre en pratique ses connaissances au quotidien afin de satisfaire la demande des patients de manière efficace. Pour cela, certains automatismes doivent se créer et le cheminement du conseil au patient doit intervenir de manière naturelle. Voici les points importants à évoquer avec le patient afin de permettre un conseil ciblé et sécurisé.

### **1. Identifier la cause et les symptômes, et la pertinence selon les apports du patient**

Dans la majorité des cas, le magnésium est demandé par le patient ou recommandé par le pharmacien pour des troubles à première vue bénins : troubles légers du sommeil, stress, crampes... Cela ne dispense pas d'écarter de potentiels signes de gravité ou d'urgence. En cas de doute, il est toujours conseillé d'orienter le patient vers son médecin afin d'éviter tout retard de prise en charge.

De plus, la pertinence d'une supplémentation en magnésium doit être évaluée pour chaque patient : ses apports en magnésium semblent-ils insuffisants ? Prend-il des médicaments ou souffre-t-il de pathologies susceptibles de diminuer ses apports ou d'augmenter ses besoins en magnésium ? Présente-t-il les symptômes généraux d'une carence en magnésium ? Si ce n'est pas le cas, il pourrait être préférable de l'orienter vers d'autres alternatives ou vers de simples conseils hygiéno-diététiques.

## **2. Identifier les interactions et potentielles contre-indications**

Avant de conseiller un complément alimentaire, il est nécessaire d'écartier ses contre-indications et d'évaluer ses interactions avec les traitements du patient.

Dans le cas du magnésium, la contre-indication majeure est l'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) : l'élimination du magnésium étant majoritairement rénale, le défaut de filtration expose le patient à une hypermagnésémie toxique. Bien que certaines études récentes nuancent cette perspective (152), l'insuffisance rénale sévère doit représenter une contre indication absolue au comptoir.

Concernant les interactions médicamenteuses, le principal risque du magnésium est la formation de complexes insolubles par chélation dans le tractus gastro-intestinal. Parmi les médicaments susceptibles d'être chélatés par le magnésium et nécessitant un délai de 2h entre les prises, on retrouve certains antibiotiques tels que les fluoroquinolones et tétracyclines (dont l'absorption est diminuée en présence de cations métalliques (108)) et les bisphosphonates (154).

Certains antirétroviraux sont également concernés par cette interaction : c'est le cas du dolutégravir dont la liaison avec le magnésium (155) impose un écart de prise d'au moins 2h avant ou 6h après la supplémentation. (156).

Il convient également d'être très prudent chez les patients recevant des médicaments à marge thérapeutique étroite (MTE). En particulier, une étude publiée en 2025 par Attinger *et al.* (157) a mis en évidence une diminution de 12% de l'aire sous la courbe de la lévothyroxine T4 lorsqu'elle était co-administrée avec de l'aspartate de magnésium ( $p = 0.002$ ). Pour cette raison, un délai minimal de 2h est nécessaire entre la prise de lévothyroxine et de magnésium. Certaines recommandations internationales recommandent même un délai de 4h pour garantir une absorption optimale.

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Mécanismes et conséquences cliniques</b>	<b>Conduite à tenir</b>
<b>Antibiotiques</b> <i>fluoroquinolones,</i> <i>tétracyclines</i>	Chélation du magnésium dans le tractus digestif → malabsorption de l'antibiotique	Espacer les prises d'au moins 2h
<b>Bisphosphonates</b> <i>risédronate,</i> <i>alendronate</i>	Complexation avec le magnésium → diminution de l'efficacité du bisphosphonate	
<b>Hormones thyroïdiennes</b> <i>lévothyroxine</i>	Chélation ou adsorption → Variation de la TSH	Espacer les prises de 4h
<b>Inhibiteurs d'intégrase du VIH</b> <i>dolutégravir</i>	Chélation du magnésium → risque d'échappement thérapeutique	Prendre le magnésium 2h après ou 6h avant le médicament
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons</b> <i>oméprazole</i>	Baisse de l'absorption transcellulaire et paracellulaire → Malabsorption du magnésium	Surveillance des signes cliniques d'hypomagnésémie, voire supplémentation
<b>Diurétiques de l'anse et thiazidiques</b>	Élévation de l'excrétion rénale du magnésium	

Tableau 14 : schéma des interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant le magnésium.

### **3. Choix de la forme de magnésium la plus adaptée selon les demandes du patient**

Le choix de la forme à conseiller au patient dépend de plusieurs facteurs :

- Le budget : si la question du prix est déterminante, le magnésium marin peut être proposé. Assez mal absorbé et susceptible de provoquer des troubles digestifs, il est cependant peu coûteux et peut représenter une alternative aux formes plus onéreuses. On privilégiera alors les doses fractionnées dans la journée et la prise au moment des repas, afin d'augmenter l'efficacité de la supplémentation et de limiter les troubles digestifs. Le citrate de magnésium peut également représenter un bon compromis : en tant que sel organique, il présente une meilleure absorption que l'oxyde de magnésium tout en représentant un coût généralement moins élevé que les formes amino-chélatées. Enfin, les suppléments associant des formes bien absorbées et du magnésium marin peuvent être à considérer, mais la teneur exacte de chaque forme est rarement précisée...
- Les effets secondaires et l'absorption : dans le cas d'une volonté d'absorption optimale et d'effets indésirables réduits, les formes chélatées de magnésium (bisglycinate, glycérophosphate...) sont les plus indiquées. Il est également possible de conseiller les formes liposomales (ou micro-encapsulées), bien que les études prouvant leur plus-value soient encore peu nombreuses.
- Selon l'effet recherché de la supplémentation : comme vu précédemment, certains sels peuvent être associés à une plus grande concentration de magnésium dans un tissu spécifique. C'est le cas du bisglycinate et de l'acétyltaurate de magnésium, dont l'association à la glycine et à la taurine respectivement leur permettent d'atteindre des concentrations plus importantes dans le cerveau. (134) Ces formes peuvent donc être particulièrement recommandées dans le cas où le patient recherche une solution à des troubles légers du sommeil ou à de l'anxiété.

#### **4. Posologie et modalités de prise, durée de la cure**

Comme vu précédemment, il est recommandé pour une meilleure absorption et tolérance digestive de fragmenter les prises au cours de la journée. Les suppléments sous forme de dose journalière de 300 mg étant à plus haut risque de provoquer des effets indésirables, il est généralement conseillé de privilégier des formes permettant de fractionner les apports. Selon la composition des repas, ceux-ci peuvent augmenter ou diminuer la biodisponibilité du magnésium, mais ils permettent dans tous les cas une meilleure tolérance digestive. La prise au moment du repas est donc dans tous les cas recommandée.

La durée de traitement peut varier selon l'objectif recherché, mais il est communément admis que le magnésium est assez rapidement éliminé de l'organisme. Il est donc conseillé de renouveler les cures régulièrement mais surtout d'enrichir son alimentation en produits riches en magnésium afin d'atteindre les apports journaliers recommandés et d'obtenir une solution durable sans nécessiter la prise de compléments alimentaires.

#### **5. Rappeler les sources naturelles de magnésium**

Il est important que le pharmacien connaisse les principales sources de magnésium afin de pouvoir aider le patient à adapter son alimentation. Il n'est pas nécessaire de connaître la teneur exacte de chaque aliment, mais il est essentiel de maîtriser les grandes classes capables de répondre aux besoins du patient. Les légumes verts (épinards...), les fruits à coque (noix de cajou, amandes) et les céréales complètes (riz complet, avoine...) sont des exemples d'aliments à recommander. Certaines eaux minérales comme Hépar ou Contrex sont également riches en magnésium et sont à privilégier pour un apport optimal. Enfin, certains aliments spécifiques comme les bananes, le chocolat noir ou les avocats sont également de bonnes sources de magnésium. Le tableau 12 ci-dessous inclut les principaux aliments riches en magnésium facilement accessibles dans l'alimentation courante. Un patient souhaitant rechercher la teneur précise d'un aliment en magnésium peut s'orienter vers le site Ciqual, tenu par l'ANSES, qui répertorie la

composition nutritionnelle des aliments. Pour rappel, selon l'ANSES les Apports Satisfaisants sont de 380 mg de magnésium par jour chez l'homme adulte et de 300 mg par jour chez la femme adulte. (158)

<b>Aliment</b>	<b>Teneur en magnésium (en mg/100g)</b>
Poudre de cacao non sucrée	500
Graine de lin	372
Noix du Brésil	367
Noix de cajou	280
Amande	279
Quinoa	197
Haricot blanc sec	187
Beurre de cacahuète	174
Flocons d'avoine	144
Pois chiches	120
Riz complet	118
Épinard cuit	82

Tableau 15 : Principales sources de magnésium disponibles dans l'alimentation selon le Ciqual (158)

## IV. Conclusion

Le magnésium occupe une position paradoxale à l'officine : alors qu'il représente une part importante du marché des compléments alimentaires présents en pharmacie, ses mécanismes d'action et bénéfiques demeurent peu connus des patients voire des pharmaciens, qui doivent parfois se reposer sur des données empiriques au comptoir plutôt que sur des données scientifiques probantes pour guider le patient.

Le rôle majeur du magnésium dans de nombreuses fonctions métaboliques du corps humain ainsi que les conséquences cliniques d'un déficit voire d'une carence sont aujourd'hui bien établis. Les études sont désormais nombreuses et les bénéfices d'une supplémentation semblent admis dans des situations telles que la prévention de l'anxiété légère à modérée. Paradoxalement, des patients à risque avéré de carences (diabétiques, patients sous IPP...) sont fréquemment oubliés au comptoir alors même que le magnésium est trop souvent proposé en première intention pour des indications non prouvées telles que la prévention des crampes du sportif.

Par ailleurs, des zones d'ombre persistent : la majorité des méthodes de dosage du magnésium manquent de fiabilité pour représenter le statut réel de l'organisme, tandis que les études comparant la biodisponibilité de différents sels de magnésium présentent des résultats contradictoires.

Dans ce contexte, la tâche du pharmacien est d'évaluer, à partir des informations dont il dispose, la pertinence réelle d'une supplémentation en magnésium. Celui-ci reste l'un des compléments alimentaires phares de la pharmacie, fort d'un excellent profil de sécurité et d'un bénéfice/risque favorable. Cependant, son efficacité dépend fortement des besoins du patient et de l'évaluation de son risque de carence : il appartient au pharmacien de déterminer les éventuels bénéfices d'une supplémentation, ou la nécessité d'orienter le patient vers son médecin traitant pour la réalisation d'un diagnostic clinique voire biologique.

Le rôle du pharmacien est ainsi double : rappeler les règles hygiéno-diététiques liées à ses troubles en proposant si nécessaire une supplémentation, tout en garantissant la sécurité d'emploi du produit par la prévention du risque de contre-indications et d'interactions médicamenteuses.

## V. Bibliographie

1. DiMaria-Ghalili RA, Mirtallo JM, Tobin BW, Hark L, Van Horn L, Palmer CA. Challenges and opportunities for nutrition education and training in the health care professions: intraprofessional and interprofessional call to action. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5):1184S-1193S.
2. Parlement européen et Conseil de l'Union européenne. Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires [En ligne]. *Journal Officiel*;2002. [cité le 18 janv 2025]. Disponible: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000337464>
3. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6):1710S-1716S.
4. Synadiet. Observatoire 2024 et chiffres du marché 2023 des compléments alimentaires [En ligne]. 2024 [cité le 12 févr 2025]. Disponible: <https://www.synadiet.org/observatoire-2024-et-chiffres-du-marche-2023-des-complements-alimentaires/>
5. EFSA (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments). Allégation de santé [En ligne] [cité le 19 déc 2025]. Disponible: <https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/health-claim>
6. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Compléments alimentaires [En ligne]; [cité le 21 sept 2024]. Disponible: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
7. Ordre National des pharmaciens. Régime juridique [En ligne]. [cité le 29 janv 2026]. Disponible: <https://apiop.ordre.pharmacien.fr/content/download/155390/765191/version/2/file/R%25C3%25A9gime%2Bjuridique.pdf>
8. Anses. Les compléments alimentaires sont-ils utiles pour notre santé ? [En ligne] 2022 [cité le 8 nov 2024]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-sont-ils-utiles-pour-notre-sant%C3%A9>
9. Anses . Publication des nouvelles références nutritionnelles en vitamines et minéraux pour la population française [En ligne]. 2021 [cité le 16 nov 2024]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/publication-des-nouvelles-r%C3%A9f%C3%A9rences-nutritionnelles-en-vitamines-et-min%C3%A9raux-pour-la>
10. Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2002;26(3):539-45.
11. Crenn P. Bénéfices et risques des compléments alimentaires. *Nutr Clin Metab.* 2020;34(3):201-6.

12. Pouchieu C, Fassier P, Druesne-Pecollo N, Zelek L, Bachmann P, Touillaud M, et al. Dietary supplement use among cancer survivors of the NutriNet-Santé cohort study. *Br J Nutr.* 2015;113(8):1319-29.
13. Johnson SB, Park HS, Gross CP, Yu JB. Use of alternative medicine for cancer and its impact on survival. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1):121-4.
14. Le Petit Journal de ma pharmacie. Étude du marché du magnésium. 2019 [cité le 9 juin 2025]. Disponible: <https://lepetitjournaldemapharmacie.fr/index.php/2019/05/07/cette-semaine-etude-du-marche-du-magnesium/>
15. VIDAL. Magnésium - Complément alimentaire; [En ligne] [cité le 21 juill 2024]. Disponible: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/magnesium.html>
16. Bazile F. Le magnésium. *Matér Tech.* 1979;67(7-8):234-40.
17. Apell HJ, Hitzler T, Schreiber G. Modulation of the Na,K-ATPase by Magnesium Ions. *Biochemistry.* 2017;56(7):1005-16.
18. Madden JA, Willems WJ, Smith GA, Mueller RA. Sodium kinetics and membrane potential in aorta of magnesium-deficient rats. *Magnesium.* 1984;3(2):73-80.
19. Rayani K, Seffernick J, Li AY, Davis JP, Spuches AM, Van Petegem F, et al. Binding of calcium and magnesium to human cardiac troponin C. *J Biol Chem.* 2021;296:100350.
20. Satake K, Lee JD, Shimizu H, Uzui H, Mitsuke Y, Yue H, et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. *Magnes Res.* 2004;17(1):20-7.
21. Schutten JC, Joosten MM, de Borst MH, Bakker SJL. Magnesium and blood pressure: a physiology-based approach. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018;25(3):244-50.
22. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica D, Frishman W. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev.* 2014;22:182-192.
23. De Vernejoul MC, Marie P. Cellules osseuses et remodelage osseux. John Libbey Eurotext, Montrouge; 1993.
24. Creedon A, Flynn A, Cashman K. The effect of moderately and severely restricted dietary magnesium intakes on bone composition and bone metabolism in the rat. *Br J Nutr.* 1999;82(1):63-71.
25. Castiglioni S, Cazzaniga A, Albisetti W, Maier J. Magnesium and osteoporosis: current state of knowledge and future research directions. *Nutrients.* 2013;5(8):3022-33.
26. Kostov K. Effects of magnesium deficiency on mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes: focusing on the processes of insulin secretion and signaling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6):1351.
27. Akimbekov NS, Coban SO, Atfi A, Razzaque MS. The role of magnesium in pancreatic beta-cell function and homeostasis. *Front Nutr.* 2024;11:1458700.

28. Ruppertsberg JP, Kitzing E, Schoepfer R. The mechanism of magnesium block of NMDA receptors. *Semin Neurosci.* 1994;6(2):87-96.
29. Stanojević M, Djuricic N, Parezanovic M, Biorac M, Pathak D, Spasic S, et al. The impact of chronic magnesium deficiency on excitable tissues—translational aspects. *Biol Trace Elem Res.* 2025;203(2):707-28.
30. Gao F, Ding B, Zhou L, Gao X, Guo H, Xu H. Magnesium sulfate provides neuroprotection in lipopolysaccharide-activated primary microglia by inhibiting NF-κB pathway. *J Surg Res.* 2013;184(2):944-50.
31. Patel V, Akimbekov NS, Grant WB, Dean C, Fang X, Razzaque MS. Neuroprotective effects of magnesium: implications for neuroinflammation and cognitive decline. *Front Endocrinol.* 2024;15:1406455.
32. Hallak M. Effect of parenteral magnesium sulfate administration on excitatory amino acid receptors in the rat brain. *Magnes Res.* 1998;11(2):117-31.
33. Talebi M, Savadi-Oskouei D, Farhoudi M, Mohammadzade S, Ghaemmaghamihezaveh S, Hasani A, et al. Relation between serum magnesium level and migraine attacks. *Neurosciences.* 2011;16(4):320-3.
34. Houillier P, Lievre L, Hureauux M, Prot-Bertoye C. Mechanisms of paracellular transport of magnesium in intestinal and renal epithelia. *Ann N Y Acad Sci.* 2023;1521(1):14-31.
35. Amasheh S, Fromm M, Günzel D. Claudins of intestine and nephron - a correlation of molecular tight junction structure and barrier function. *Acta Physiol (Oxf).* 2011;201(1):133-40.
36. Touyz RM, De Baaij JHF, Hoenderop JGJ. Magnesium disorders. *N Engl J Med.* 2024;390(21):1998-2009.
37. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, De Baaij JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Acta Physiol (Oxf).* 2022;235(4):e13846.
38. Quamme GA. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24(2):230-5.
39. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin Biochem Rev.* 2003;24(2):47-66.
40. Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012;5(Suppl 1):i3-14.
41. Seo JW, Park TJ. Magnesium metabolism. *Electrolyte Blood Press.* 2008;6(2):86.
42. De Baaij JHF. Magnesium reabsorption in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2023;324(3):F227-44.
43. Ellison DH, Maeoka Y, McCormick JA. Molecular mechanisms of renal magnesium reabsorption. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(9):2125.
44. Ling WM, Houillier P, Dimke H, Griveau C, Brideau G, Lydie C, et al.

L'expression de la claudine-19 dans la branche large ascendante de l'anse de Henle est requise pour la localisation de la claudine-16 à la jonction serrée. *Nephrol Ther.* 2022;18(5):321.

45. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, de Baaij JHF. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? *Diabetes.* 2016;65(1):3-13.
46. Barbagallo M, Di Bella G, Brucato V, D'Angelo D, Damiani P, Monteverde A, et al. Serum ionized magnesium in diabetic older persons. *Metabolism.* 2014;63(4):502-9.
47. Kroll MH, Elin RJ. Relationships between magnesium and protein concentrations in serum. *Clin Chem.* 1985;31(2):244-6.
48. Hansen BA, Bruserud Ø. Hypomagnesemia in critically ill patients. *J Intensive Care.* 2018;6(1):21.
49. Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care.* 2011;34(9):2116-22.
50. Djurhuus MS, Skøtt P, Vaag A, Hother-Nielsen O, Andersen P, Parving HH, et al. Hyperglycaemia enhances renal magnesium excretion in type 1 diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000;60(5):403-9.
51. Baloch GH, Shaikh K, Jaffery MH, Abbas T, Das CM, Devrajani BR, et al. Serum magnesium level during pregnancy. *World Appl Sci J.* 2012;17(10):1310-6.
52. Orlova S, Dikke G, Pickering G, Yaltseva N, Konchits S, Starostin K, et al. Risk factors and comorbidities associated with magnesium deficiency in pregnant women and women with hormone-related conditions: analysis of a large real-world dataset. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):76.
53. Kurzel RB. Serum magnesium levels in pregnancy and preterm labor. *Am J Perinatol.* 1991;8(2):119-27.
54. Ordak M, Maj-Zurawska M, Matsumoto H, Bujalska-Zadrozny M, Kieres-Salomonski I, Nasierowski T, et al. Ionized magnesium in plasma and erythrocytes for the assessment of low magnesium status in alcohol dependent patients. *Drug Alcohol Depend.* 2017;178:271-6.
55. Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in aging, health and diseases. *Nutrients.* 2021;13(2):463.
56. Hunt CD, Johnson LK. Magnesium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of metabolic magnesium balance data. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(4):843-52.
57. Ford ES, Mokdad AH. Dietary magnesium intake in a national sample of U.S. adults. *J Nutr.* 2003;133(9):2879-82.
58. Zhang H, Wang R, Guo S, Tian Q, Zhang S, Guo L, et al. Lower serum magnesium concentration and higher 24-h urinary magnesium excretion despite higher dietary magnesium intake in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Food Sci Hum Wellness.* 2023;12(5):1471-80.

59. Buchman AL, Keen C, Commisso J, Killip D, Ou CN, Rognerud CL, et al. The effect of a marathon run on plasma and urine mineral and metal concentrations. *J Am Coll Nutr.* 1998;17(2):124-7.
60. Haute Autorité de Santé. Les IPP restent utiles mais doivent être moins et mieux prescrits [En ligne]. HAS; 2023 [cité le 9 nov 2023]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213773/fr/les-ipp-restent-utiles-mais-doivent-etre-moins-et-mieux-prescrits)
61. Srinutta T, Chewcharat A, Takkavatakarn K, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(44):e17788.
62. Kurstjens S, de Baaij JHF, Bouras H, Bindels RJM, Tack CJJ, Hoenderop JGJ. Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):11-9.
63. Kieboom BCT, Zietse R, Ikram MA, Hoorn EJ, Stricker BH. Thiazide but not loop diuretics is associated with hypomagnesaemia in the general population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(11):1166-73.
64. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect.* 2021;9(4):e00829.
65. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for magnesium. *EFSA J.* 2015;13(7):4186.
66. Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A, Wallace TC, Guerrero-Romero F, Hruby A, et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: the time has come. *Adv Nutr.* 2016;7(6):977-93.
67. Rosanoff A, West C, Elin RJ, Micke O, Baniyadi S, Barbagallo M, et al. Recommendation on an updated standardization of serum magnesium reference ranges. *Eur J Nutr.* 2022;61(7):3697-706.
68. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg.* 2019;74(1):41-7.
69. Ray S, Park KW. Movement disorders and other neurologic impairment associated with hypomagnesemia. *Neurol Clin Pract.* 2023;13(6):e200202.
70. Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2015;28(6):564-77.
71. Aal-Hamad AH, Al-Alawi AM, Kashoub MS, Falhammar H. Hypermagnesemia in clinical practice. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(7):1190.
72. Ismail Y, Ismail AA, Ismail AAA. The underestimated problem of using serum magnesium measurements to exclude magnesium deficiency in adults; a health warning is needed for "normal" results. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(3):323-7.
73. Scarpati G, Baldassarre D, Oliva F, Pascale G, Piazza O. Ionized or total magnesium levels, what should we measure in critical ill patients? *Transl Med UniSa.*

2020;23:68-76.

74. Ansu Baidoo VY, Cara KC, Dickinson SL, Brown AW, Wallace TC, Chung M, et al. Systematic review and meta-analysis to estimate a reference range for circulating ionized magnesium concentrations in adult populations. *J Nutr.* 2023;153(12):3458-71.
75. Begos D. A consensus reference range for ionized magnesium. *Clin Chem.* 2023;69(Suppl 1):i103.
76. Yeh DD, Chokengarmwong N, Chang Y, Yu L, Arsenault C, Rudolf J, et al. Total and ionized magnesium testing in the surgical intensive care unit - Opportunities for improved laboratory and pharmacy utilization. *J Crit Care.* 2017;42:147-51.
77. Escuela MP, Guerra M, Añón JM, Martínez-Vizcaíno V, Zapatero MD, García-Jalón A, et al. Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2005;31(1):151-6.
78. Rooney MR, Rudser KD, Alonso A, Harnack L, Saenger AK, Lutsey PL. Circulating ionized magnesium: comparisons with circulating total magnesium and the response to magnesium supplementation in a randomized controlled trial. *Nutrients.* 2020;12(1):263.
79. Zhan J, Wallace TC, Butts SJ, Cao S, Ansu V, Spence LA, et al. Circulating ionized magnesium as a measure of supplement bioavailability: results from a pilot study for randomized clinical trial. *Nutrients.* 2020;12(5):1245.
80. Bouillon-Minois JB, Khaled L, Vitte F, Miraillet L, Eschalier R, Jabaudon M, et al. Ionized Magnesium: Interpretation and Interest in Atrial Fibrillation. *Nutrients.* 2023;15(1):236.
81. Grzych G. Intérêt du dosage du magnésium ionisé en biologie médicale. *Spectra Diag.* 2025;(37):50-8.
82. Fischbach FT, Dunning MB. A manual of laboratory and diagnostic tests. 8th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 1317 p.
83. Ryan MP, Ryan MF, Counihan TB. The effect of diuretics on lymphocyte magnesium and potassium. *Acta Med Scand Suppl.* 1981;647:153-61.
84. Witkowski M, Hubert J, Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnes Res.* 2011;24(4):163-80.
85. Basso LE, Ubbink JB, Delport R. Erythrocyte magnesium concentration as an index of magnesium status: a perspective from a magnesium supplementation study. *Clin Chim Acta.* 2000;291(1):1-8.
86. Deuster PA, Trostmann UH, Bernier LL, Dolev E. Indirect vs direct measurement of magnesium and zinc in erythrocytes. *Clin Chem.* 1987;33(4):529-32.
87. Zhang X, Del Gobbo LC, Hruby A, Rosanoff A, He K, Dai Q, et al. The circulating concentration and 24-h urine excretion of magnesium dose- and time-dependently respond to oral magnesium supplementation in a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr.* 2016;146(3):595-602.
88. Kanabrocki EL, Scheving LE, Olwin JH, Marks GE, McCormick JB, Halberg F,

- et al. Circadian variation in the urinary excretion of electrolytes and trace elements in men. *Am J Anat.* 1983;166(2):121-48.
89. Djurhuus MS, Gram J, Petersen PH, Klitgaard NA, Bollerslev J, Beck-Nielsen H. Biological variation of serum and urinary magnesium in apparently healthy males. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995;55(6):549-58.
90. Agbecha A. Magnesium metabolism and its assessment. *Int J Frontiers Chem Pharm Res.* 2022;1(1):29-43
91. Gullestad L, Dolva LØ, Waage A, Falch D, Fagerthun H, Kjekshus J. Magnesium deficiency diagnosed by an intravenous loading test. *Scand J Clin Lab Invest.* 1992;52(4):245-53.
92. Ryzen E, Elbaum N, Singer FR, Rude RK. Parenteral magnesium tolerance testing in the evaluation of magnesium deficiency. *Magnesium.* 1985;4(2-3):137-47.
93. Inserm. Pour une politique nutritionnelle de santé publique en France [En ligne]. Paris: Inserm. 2000 [cité le 20 juin 2025]. Disponible: <https://www.inserm.fr/rapport/pour-une-politique-nutritionnelle-de-sante-publique-en-france-2000/>
94. Merks P, Religioni U, Jakubowska M, Parakkal SA, Salim SA, Neumann-Podczaska A, et al. Recommendations for dispensing magnesium products in pharmacy practice and primary health care. *Fam Med Prim Care Rev.* 2024;26(4):538-48.
95. Jędrzejek M, Mastalerz-Migas A, Bieńkowski P, Cichy W, Matusiewicz H, Szymański FM, et al. Stosowanie preparatów magnezu w praktyce lekarza rodzinnego [Utilisation des préparations de magnésium en médecine générale]. *Lek POZ.* 2021;7(2).
96. Wielgus K, Dan M, Tavares T. Prise en charge de la carence en magnésium : stratégies de diagnostic et de traitement. *Evid Self-Medicat.* 2024;4(240004):1-4.
97. Colaneri-Day S, Rosanoff A. Clinical guideline for detection and management of magnesium deficiency in ambulatory care. *Nutrients.* 2025;17(5):887.
98. Jacka FN, Overland S, Stewart R, Tell GS, Bjelland I, Mykletun A. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(1):45-52.
99. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, Mazur A, Dye L, Hellhammer J, et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208454.
100. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, Bienkowski P, Yaltsewa N, Amessou M, et al. Magnesium status and stress: the vicious circle concept revisited. *Nutrients.* 2020;12(12):3672.
101. Li B, Lv J, Wang W, Zhang D. Dietary magnesium and calcium intake and risk of depression in the general population: A meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2017;51(3):219-29.

102. Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PloS One*. 2017;12(6):e0180067.
103. Barragán-Rodríguez L, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. *Magnes Res*. 2008;21(4):218-23.
104. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F, Barragán-Zuñiga J, Gamboa-Gómez CI, Weyman-Vela Y, Arce-Quiñones M, et al. Combined oral supplementation with magnesium plus vitamin D alleviates mild to moderate depressive symptoms related to long-COVID: an open-label randomized, controlled clinical trial. *Magnes Res*. 2024;37(3):49-57.
105. Hamon M, Bourgoin S, Héry F, Simonnet G. Activation of tryptophan hydroxylase by adenosine triphosphate, magnesium, and calcium. *Mol Pharmacol*. 1978;14(1):99-110.
106. Murck H. Ketamine, magnesium and major depression – From pharmacology to pathophysiology and back. *J Psychiatr Res*. 2013;47(7):955-65.
107. Zhang Y, Chen C, Lu L, Knutson KL, Carnethon MR, Fly AD, et al. Association of magnesium intake with sleep duration and sleep quality: findings from the CARDIA study. *Sleep*. 2022;45(4):zsab276.
108. Mah J, Pitre T. Oral magnesium supplementation for insomnia in older adults: a Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2021;21(1):125.
109. Held K, Antonijevic IA, Künzel H, Uhr M, Wetter TC, Golly IC, et al. Oral Mg(2+) supplementation reverses age-related neuroendocrine and sleep EEG changes in humans. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(4):135-43.
110. Möykkynen T, Uusi-Oukari M, Heikkilä J, Lovinger DM, Lüddens H, Korpi ER. Magnesium potentiation of the function of native and recombinant GABAA receptors. *NeuroReport*. 2001;12(10):2175.
111. Billyard AJ, Eggett DL, Franz KB. Dietary magnesium deficiency decreases plasma melatonin in rats. *Magnes Res*. 2006;19(3):157-61.
112. Haute Autorité de Santé . Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : repérer la souffrance, accompagner l'enfant et la famille - questions / réponses [En ligne]. Saint-Denis: HAS; 2014. [cité le 22 sept 2023]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2025618/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille-questions-/-reponses](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2025618/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille-questions-/-reponses)
113. Black LJ, Allen KL, Jacoby P, Trapp GS, Gallagher CM, Byrne SM, et al. Low dietary intake of magnesium is associated with increased externalising behaviours in adolescents. *Public Health Nutr*. 2015;18(10):1824-30.
114. Effatpanah M, Rezaei M, Effatpanah H, Effatpanah Z, Varkaneh HK, Mousavi SM, et al. Magnesium status and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2019;274:228-34.

115. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*. 1996;16(4):257-63.
116. Khani S, Hejazi SA, Yaghoubi M, Sharifipour E. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial. *J Headache Pain*. 2021;22(1):21
117. Yary T, Kauhanen J. Dietary intake of magnesium and the risk of epilepsy in middle-aged and older Finnish men: A 22-year follow-up study in a general population. *Nutrition*. 2019;58:36-9.
118. Abdelmalik PA, Politzer N, Carlen PL. Magnesium as an effective adjunct therapy for drug resistant seizures. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(3):323-7.
119. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Europace*. 2015;17(11):1601-87.
120. Morishita D, Tomita T, Mori S, Kimura T, Oshima T, Fukui H, et al. Senna versus magnesium oxide for the treatment of chronic constipation: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(1):152-61.
121. Newhouse IJ, Finstad EW. The effects of magnesium supplementation on exercise performance. *Clin J Sport Med*. 2000;10(3):195-200.
122. Wang R, Chen C, Liu W, Zhou T, Xun P, He K, et al. The effect of magnesium supplementation on muscle fitness: a meta-analysis and systematic review. *Magnes Res*. 2017;30(4):120-32.
123. Hall RCW, Joffe JR. Hypomagnesemia: physical and psychiatric symptoms. *JAMA*. 1973;224(13):1749-51.
124. Garrison SR, Korownyk CS, Kolber MR, Allan GM, Musini VM, Sekhon RK, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9:CD009402.
125. Assurance Maladie. Comprendre l'ostéoporose [En ligne]. [cité le 10 oct 2023]. Disponible: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/osteoporose/comprendre-osteoporose>
126. Mederle OA, Balas M, Ioanoviciu SD, Gurban CV, Tudor A, Borza C. Correlations between bone turnover markers, serum magnesium and bone mass density in postmenopausal osteoporosis. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1383-9.
127. Stendig-Lindberg G, Tepper R, Leichter I. Trabecular bone density in a two year controlled trial of peroral magnesium in osteoporosis. *Magnes Res*. 1993;6(2):155-63.
128. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, Hernández-Ronquillo G, Rodríguez-Morán M. Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab*. 2015;41(3):202-7.

129. Asbaghi O, Moradi S, Kashkooli S, Zobeiri M, Nezamoleslami S, Hojjati Kermani MA, et al. The effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and dose–response meta-analysis of controlled clinical trials. *Br J Nutr.* 2022;128(12):2363-72.
130. Blancquaert L, Vervaet C, Derave W. Predicting and testing bioavailability of magnesium supplements. *Nutrients.* 2019;11(7):1663.
131. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. *Magnes Res.* 2001;14(4):257-62.
132. Werner T, Kolisek M, Vormann J, Pilchova I, Grendar M, Struharnanska E, et al. Assessment of bioavailability of Mg from Mg citrate and Mg oxide by measuring urinary excretion in Mg-saturated subjects. *Magnes Res.* 2019;32(3):63-71.
133. Moisa C, Gra L, Vica I, Ganea M, Andrea E, Cadar O, et al. Murine studies regarding the tissue intake of different magnesium compounds. *Farmacia.* 2018;66(1):176-80.
134. Ates M, Kizildag S, Yuksel O, Hosgorler F, Yuce Z, Guvendi G, et al. Dose-dependent absorption profile of different magnesium compounds. *Biol Trace Elem Res.* 2019;192(2):244-51.
135. Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, Guvendi G, Kandis S, Koc B, et al. Timeline (bioavailability) of magnesium compounds in hours: which magnesium compound works best? *Biol Trace Elem Res.* 2019;187(1):128-36.
136. Driessens FCM, Boltong MG, Planell JA. On formulas for daily oral magnesium supplementation and some of their side effects. *Magnes Bull.* 1993;15(1):10-2.
137. Brill E, Khadge S, Fabiano A, Zambito Y, Williams T, Tarantino G. Magnesium bioavailability after administration of sucrosomial® magnesium: results of an ex-vivo study and a comparative, double-blinded, cross-over study in healthy subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(6):1843-51.
138. Pajuelo D, Meissner JM, Negra T, Connolly A, Mullor JL. Comparative clinical study on magnesium absorption and side effects after oral intake of microencapsulated magnesium (Magshape™ Microcapsules) versus other magnesium sources. *Nutrients.* 2024;16(24):4367.
139. Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004393.
140. Field DT, Cracknell RO, Eastwood JR, Scarfe P, Williams CM, Zheng Y, et al. High-dose vitamin B6 supplementation reduces anxiety and strengthens visual surround suppression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2022;37(6):e2852.
141. Noah L, Pickering G, Mazur A, Dubray C, Hitier S, Dualé C, et al. Impact of magnesium supplementation, in combination with vitamin B6, on stress and magnesium status: secondary data from a randomized controlled trial. *Magnes Res.* 2020;33(3):45-57.
142. Chambers P. Vitamin B6, Magnesium, and Vitamin D: The Triple Play. *Med Clin Res.* 2023;8(10):1-7.

143. Ochoa-de la Paz L, Zenteno E, Gullias-Cañizo R, Quiroz-Mercado H. Taurine and GABA neurotransmitter receptors, a relationship with therapeutic potential? *Expert Rev Neurother*. 2019;19(4):289-91.
144. Wu JY, Prentice H. Role of taurine in the central nervous system. *J Biomed Sci*. 2010;17(1):S1.
145. Bouckenoghe T, Remacle C, Reusens B. Is taurine a functional nutrient? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006;9(6):728-33.
146. Luongo F, Pietropaolo G, Gautier M, Dhennin-Duthille I, Ouadid-Ahidouch H, Wolf FI, et al. TRPM6 is essential for magnesium uptake and epithelial cell function in the colon. *Nutrients*. 2018;10(6):784.
147. Sabatier M, Grandvuillemin A, Kastenmayer P, Aeschliman JM, Bouisset F, Arnaud MJ, et al. Influence of the consumption pattern of magnesium from magnesium-rich mineral water on magnesium bioavailability. *Br J Nutr*. 2011;106(3):331-4.
148. Siener R, Jahnen A, Hesse A. Bioavailability of magnesium from different pharmaceutical formulations. *Urol Res*. 2011;39(2):123-7.
149. Sabatier M, Arnaud MJ, Kastenmayer P, Rytz A, Barclay DV. Meal effect on magnesium bioavailability from mineral water in healthy women. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(1):65-71.
150. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium—an update. *Curr Nutr Food Sci*. 2017;13(4):260-78.
151. Spencer H, Norris C, Williams D. Inhibitory effects of zinc on magnesium balance and magnesium absorption in man. *J Am Coll Nutr*. 1994;13(5):479-84.
152. Vermeulen EA, Vervloet MG. Magnesium administration in chronic kidney disease. *Nutrients*. 2023;15(3):547.
153. Tao RE, Prajapati S, Pixley JN, Grada A, Feldman SR. Oral tetracycline-class drugs in dermatology: impact of food intake on absorption and efficacy. *Antibiotics*. 2023;12(7):1152.
154. Itoh A, Akagi Y, Shimomura H, Aoyama T. Interaction between bisphosphonates and mineral water: study of oral risedronate absorption in rats. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(3):323-8.
155. Cattaneo D, Ridolfo AL, Giacomelli A, Calvagna N, Dolci A, Gori A, et al. The drug-drug interaction between dolutegravir and magnesium: not all salts are the same. *Eur J Clin Pharmacol*. 2025;81(7):1097-8.
156. Mondleki E, Maartens G. Dolutegravir drug-drug interactions. *S Afr Med J*. 2022;112(3):194-5.
157. Attinger MC, von Felten S, Rodrigues CL, Krützfeldt J, Risch L, Bonzon J. Single center, open-label, randomized crossover trial on drug–drug interactions of levothyroxine/magnesium-citrate and levothyroxine/magnesium-aspartate in healthy subjects—the ThyroMag trial. *Clin Transl Sci*. 2025;18(11):e70409.

158. Anses. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux [En ligne]. Anses; 2025. [cité le 9 juin 2025]. Disponible: <https://www.anses.fr/fr/content/les-references-nutritionnelles-en-vitamines-et-mineraux>

## VI. Annexe : fiche conseil de dispensation du magnésium à l'officine

### I. Pertinence de la supplémentation

↳ **SIGNES ÉVOCATEURS D'UNE CARENCE**

- Crampes
- Troubles du sommeil, fatigue

↳ **ÉVALUATION DU RISQUE DE CARENCE**

- Diabète, maladie cardio-vasculaire, alcoolisme
- Femme enceinte, personnes âgées, sportif
- Patient sous IPP, diurétiques, antibiotiques

↳ **CONTRE-INDICATIONS & ALERTE**

- Insuffisance rénale sévère (DFG<30 ml/min)
- Signes de gravité (tétanie, arythmie..)

☐ *Consultation médicale*

### **Fiche réflexe : optimiser la supplémentation en magnésium à l'officine**

#### II. Quel magnésium conseiller ?

- Stress, anxiété, troubles du sommeil, intestins fragiles :
  - ↳ *magnésium bisglycinate*
- Budget limité, constipation :
  - ↳ *magnésium marin* (mais EI digestifs)
- Bon compromis au long cours :
  - ↳ *magnésium citrate*



### III. Optimisation de la prise

#### ↳ **RÈGLES DE PRISE**

- Posologie : **300 mg/jour** en supplémentation
- Fractionner les prises : absorption
- Prise au repas : meilleure tolérance
- Cures régulières (élimination rapide) surtout si facteurs de risque

#### ↳ **GESTION DES INTERACTIONS**

- **Espacer de 2h** : fer, tétracyclines, fluoroquinolones, bisphosphonates
- **Espacer de 4h** : Lévothyroxine



### IV. Au-delà de la supplémentation

#### ↳ **MAINTENIR LES RÉSULTATS POST-CURE**

- **Diversifier les apports en magnésium** : eau Hépar, amandes, noix de cajou, chocolat noir, céréales complètes

#### ↳ **HYGIÈNE DE VIE**

- **Éviction** des excitants (café/thé) après 16h et des écrans le soir

#### ↳ **QUAND CONSEILLER UN BILAN**

- Si pas d'amélioration après la cure
- Si facteurs de risque multiples
- Doser le **magnésium ionisé** :
  - ↳ mesure de la fraction libre et active

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2025/2026

**Nom : Deldique**

**Prénom : Gontran**

**Titre de la thèse : Magnésium à l'officine, intérêts et conseils associés**

**Mots-clés :** magnésium, compléments alimentaires, hypomagnésémie, sels de magnésium, biodisponibilité

**Résumé :** Incontournable de la pharmacie d'officine, le magnésium est l'un des compléments alimentaires les plus consommés en France. Cependant, sa consommation relève fréquemment d'une automédication empirique, sans tenir compte des véritables besoins physiologiques des patients ou des différentes formules présentes sur le marché des compléments alimentaires. Cette thèse propose une synthèse critique des connaissances actuelles sur le magnésium. Après un rappel de son rôle physiologique et des conséquences cliniques d'une carence et un comparatif des différentes méthodes de dosage, nous avons analysé la pertinence d'une supplémentation dans diverses pathologies. Une attention particulière a été portée à la comparaison des différents sels disponibles pour identifier les formes les plus biodisponibles et les mieux tolérées. Enfin, ce travail fournit les clés nécessaires pour sécuriser la dispensation et optimiser le conseil par des recommandations personnalisées.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mme Lalloyer Fanny, Maître de Conférences des Universités, Service de Biochimie, Faculté de pharmacie de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** Mr Grzych Guillaume, Maître de Conférences-Praticien Hospitalier, Service de Biochimie, Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** Mme Bouvattier Pauline, Docteur en Pharmacie, pharmacien adjoint à la pharmacie Flamande à Lille