

N° de thèse :

## THÈSE

Présentée  
à l'UFR Sciences de Santé  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement  
le 30 septembre 2020

par

BREDA Joséphine

Née le 30 septembre 1995 à Dijon

# **INTÉRÊT DE LA SUPPLÉMENTATION EN MAGNÉSIUM DANS LE TRAITEMENT DES CRAMPES, DE L'ASTHÉNIE ET DES TROUBLES ANXIO-DÉPRESSIFS**

**JURY :** Madame Odile CHAMBIN, PU en Pharmacotechnie (Présidente)  
Monsieur Damien DENIMAL, MCU-PH en Biochimie (Directeur)  
Monsieur Mathieu BOULIN, PU-PH en Pharmacie Clinique (Membre invité)  
Madame Blandine CRETINON, Pharmacien en Officine (Membre invité)

## **AVERTISSEMENT**

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

N° de thèse :

## THÈSE

Présentée  
à l'UFR Sciences de Santé  
de Dijon

pour l'obtention du Diplôme d'État  
de Docteur en Pharmacie

soutenue publiquement  
le 30 septembre 2020

par

BREDA Joséphine

Née le 30 septembre 1995 à Dijon

# **INTÉRÊT DE LA SUPPLÉMENTATION EN MAGNÉSIUM DANS LE TRAITEMENT DES CRAMPES, DE L'ASTHÉNIE ET DES TROUBLES ANXIO-DÉPRESSIFS**

**JURY :** Madame Odile CHAMBIN, PU en Pharmacotechnie (Présidente)  
Monsieur Damien DENIMAL, MCU-PH en Biochimie (Directeur)  
Monsieur Mathieu BOULIN, PU-PH en Pharmacie Clinique (Membre invité)  
Madame Blandine CRETINON, Pharmacien en Officine (Membre invité)

**Vice – Doyen : Mme Christine MARIE**

**Professeurs**

ARTUR Yves  
CHAMBIN Odile  
GROS Claude  
HEYDEL Jean-Marie  
LESNIEWSKA Eric  
MARIE Christine  
OFFER Anne-Claire  
TESSIER Anne  
VERGELY-VANDRIESSE Catherine

Biochimie générale et clinique  
Pharmacotechnie  
Chimie organique  
Biochimie, biologie moléculaire  
Biophysique  
Physiologie  
Pharmacognosie  
Physiologie  
Physiopathologie, génétique

**PU-PH**

BOULIN Mathieu  
KOHLI Evelyne  
GIRODON François

Pharmacie clinique  
Immunologie, Virologie  
Hématologie

**Professeurs Emérites**

ROCHETTE Luc  
BELON Jean-Paul  
LACAILLE-DUBOIS Marie-Aleth

Physiologie  
Pharmacologie  
Pharmacognosie

**Maîtres de Conférences**

ANDRES Cyrille  
ASSIFAOU Ali  
BASSET Christelle  
BERARD Véronique  
BOUYER Florence  
BOUYER Frédéric  
CACHIA Claire  
COLLIN Bertrand  
DESBOIS Nicolas  
FAURE Philippe  
GUELDRY Serge  
GUERRIAUD Matthieu  
LEMAITRE Jean-Paul  
NEIERS Fabrice  
ROCHELET Murielle  
SEGUY Nathalie  
VIENNEY Fabienne  
WENDREMAIRE Maëva

Pharmacotechnie  
Pharmacotechnie  
Immunologie, hématologie  
Pharmacotechnie  
Pharmacologie  
Chimie physique, Chimie générale  
Biomathématiques  
Pharmaco-imagerie, radiopharmacie  
Chimie organique  
Biochimie générale et clinique  
Biologie cellulaire  
Droit pharmaceutique  
Bactériologie  
Biochimie, biologie moléculaire, enzymologie  
Chimie analytique  
Mycologie médicale, botanique  
Biophysique  
Toxicologie

**MCU-PH**

FAGNONI Philippe  
LIRUSSI Frédéric  
SAUTOUR Marc  
SCHMITT Antonin

Pharmacie clinique  
Toxicologie, toxicovigilance  
Biodiversité végétale et fongique  
Pharmacologie, Pharmacie clinique

**PRCE**

ROUXEL Virginie

Anglais

**PAST**

BERNARD Dominique-Alain  
CADOT Rachel  
CRANSAC Amélie

**ATER**

BARBIER Elodie  
BRUGUIERE Antoine

Chimie analytique  
Pharmacognosie

## NOTE

**L'UFR des Sciences de Santé - Circonscription Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.**

## **SERMENT**

**En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**

# REMERCIEMENTS

À M. Damien DENIMAL,

Mon directeur de thèse,

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de me suivre dans le choix de ce sujet, de l'honneur que vous me faites de diriger ce travail, de tout le temps et l'écoute que vous m'avez accordés, pour tous vos conseils, votre patience et votre accessibilité, vos bonnes idées, votre sympathie et surtout votre gentillesse.

À Mme Odile CHAMBIN,

Ma présidente de thèse,

Je vous remercie d'avoir honoré la présidence du jury de cette thèse. Pour vos enseignements, votre soutien et votre accompagnement en tant que professeur pendant ces années d'études, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

À M. Mathieu BOULIN,

Je vous remercie de me faire le privilège de siéger parmi les membres du jury. Pour tous vos enseignements et conseils lors de mes études de pharmacie, vous êtes une réelle inspiration.

À Mme Blandine CRETINON,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Pour m'avoir accueillie en tant que stagiaire de deuxième année en 2015 et m'avoir fait confiance jusqu'à la fin de mon cursus, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.

À l'équipe de la Pharmacie Crétinon à Longvic,

Yoann, Mélanie, Amélie, Fiona, Mathieu,

Mme Crétinon, Lise, Stéphanie, Alexandrine,

Céline, Cynthia, Guillaume et Pascale,

Pour tous vos conseils, votre bienveillance, merci de m'avoir intégrée à l'équipe, de m'avoir formée dès la deuxième année, de m'avoir transmis votre passion du métier de Pharmacien d'officine et de m'avoir supportée en tant que stagiaire, étudiante et maintenant pharmacienne.

Aux équipes de la Pharmacie de Larrey et de la Pharmacie Michaud à Dijon,

Merci de m'avoir accueillie avec le sourire, merci pour vos conseils et l'expérience supplémentaire que vous m'avez apportés durant mon parcours. J'aurai plaisir à vous croiser à nouveau.

À toutes les personnes qui m'ont aidée pour rédiger cette thèse,

À l'équipe de la scolarité Pharmacie, merci pour votre disponibilité, votre précieuse aide et votre soutien dans toutes les démarches à réaliser dans les mois précédant cette soutenance.

À mes parents,

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, votre soutien pendant ces années d'études, je pense particulièrement aux périodes de partiels, merci d'avoir toujours cru en moi et de me soutenir dans mes choix.

Un merci tout particulier à ma maman, pour tes relectures indispensables lors de la rédaction de cette thèse, tes conseils et ton soutien à toute épreuve.

À ma sœur, Clémence,

Je crois que tu sais déjà tout ce que je pense. Merci pour tout ce que tu fais, ta gentillesse, ta patience indéfectible, merci d'être là. Je t'aime.

À ma tatie, mon tonton et ma cousine, Anaïs,

Merci pour votre soutien et vos messages.

À ma mamie,

Merci pour tout. Pour tes bons petits plats le midi quand je suis à la pharmacie, ton écoute, ta patience, cette complicité qui nous lie, ton oreille attentive, ton soutien depuis toujours. J'espère que nos moments passés ensemble seront encore très nombreux.

Une pensée toute particulière à mon papy,

Je ne doute pas que tu aurais été fier de ta petite-fille. J'aurais tellement aimé pouvoir partager ce moment en ta présence. Tu as toujours cru en mes choix, tu veilles sur moi.

À ceux qui ont marqué mon parcours d'étudiante en pharmacie,

Aux professeurs et enseignants de l'Université,

Merci de m'avoir formée, j'espère être une bonne professionnelle de santé grâce à vous.

À mes amis de la fac,

À Elisa et Grégoire, à notre petit groupe d'Experts English Comptables, également Experts de la Pharmacopée Antillaise. Quelle chance d'avoir des amis comme vous ! Un énorme merci pour tout ! Elisa, merci pour ton soutien inégalable et l'amitié qui nous lie depuis nos galères de deuxième année, merci pour ton sourire et ta bonne humeur constante. À Creutzfeldt-Jakob, grâce à qui Elisa et moi avons fait la connaissance de Grégoire. À tous nos fous rires, nos délires et nos imitations même au premier rang. Je suis fière de vous et je suis convaincue que vous ferez d'excellents pharmaciens. J'espère que nous passerons encore beaucoup de moments inoubliables ensemble.

À Coralie, pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble, un grand merci ! J'espère que nous ne nous perdrons pas de vue.

À La Ride : Aloïs, Audrey, Aurélien, Beslan, Boris, Clara, Guillaume, Ines, Julien, Loubna, Méline, Noémie et Yann. Merci d'avoir été là cette année. Pas merci au Covid d'avoir fait annuler notre événement une semaine avant le jour J. Je suis sûre que nous organiserons les meilleures RPH en 2021 et que nous vivrons une aventure inoubliable tous ensemble. Tout pour La Ride !

À mes amis rencontrés dans mon parcours associatif ou en événement festif, Julien B., Briquet, Chloë B., Juliette M., Jennifer et Morgane C., Matthieu B. Martin H., Morgane E., Valentin B., Liza T., Lisa V., Sarah R., Julien M.,... Je ne peux pas tous vous citer, mais je suis heureuse que nos chemins se soient croisés. Il y a tellement de bons moments et d'anecdotes à raconter, on pourrait en écrire un livre. Vous faites partie de mes meilleurs copains et je serai ravie de vous revoir.

À toutes mes belles rencontres : Constance P., Paul, Nicolas et Simon, M. Pascal Boisselier et Mme Rima Maristani.

Au Dijon Ski Club, au MF1 Snowboard avec Chris de Suisse, Fred, Guy et Super Luca. J'aurai plaisir à vous revoir et à préparer avec vous mon MF2 avec le memento !

À mes amis de l'ASGDB qui m'avez vue grandir et m'entraîner à des horaires improbables, merci pour votre soutien, vos encouragements, votre présence dans les moments de révisions et de partiels. Trouver le bon compromis entre entraînements, compétitions, plaisir et études a été possible grâce à votre compréhension.

À mes amis du CDPR, merci de m'avoir permis de profiter toujours dans la bonne humeur. Ce n'était pas évident de concilier la compétition avec les études, mais je ne regrette pas de l'avoir fait.

Tant de belles rencontres pendant ces années d'études ... et ce n'est pas fini.

# Table des matières

I.	Introduction et objectifs .....	13
II.	Origine et chimie du magnésium .....	14
1.	Sources et géologie .....	14
2.	Chimie .....	14
III.	Rôle du magnésium pour l'organisme .....	15
1.	Composition corporelle et homéostasie .....	15
i.	Composition .....	15
ii.	Homéostasie cellulaire .....	16
3.	Fonctions biologiques du magnésium .....	17
i.	Biochimie et physiologie .....	17
ii.	Rôle co-enzymatique .....	18
iii.	Canaux ioniques .....	18
IV.	Métabolisme et régulation .....	19
1.	Absorption intestinale .....	19
2.	Transport dans le sang .....	19
3.	Distribution aux tissus .....	19
4.	Stockage .....	20
5.	Élimination .....	20
i.	Urine .....	20
ii.	Fèces .....	20
iii.	Transpiration et peau .....	21
iv.	Lait maternel .....	21
V.	Nos besoins en magnésium .....	21
1.	Références nutritionnelles .....	21
2.	Le magnésium dans l'alimentation .....	23
VI.	Évaluation biologique du statut en magnésium .....	24
VII.	Carences et excès en magnésium .....	25
1.	Carences en magnésium .....	25
i.	Epidémiologie .....	25
ii.	Etiologie .....	25
iii.	Signes cliniques .....	25
2.	Excès de magnésium .....	27
VIII.	Traitements à base de magnésium .....	27
1.	Traitements allopathiques .....	27

2. Traitements homéopathiques .....	28
3. Compléments alimentaires .....	28
i. Allégations santé .....	28
ii. Quelques recommandations de professionnels.....	29
4. Précautions .....	29
5. Effets indésirables .....	30
6. Interactions.....	30
IX. Etat des lieux en 2020 de l'intérêt d'une supplémentation en magnésium dans le traitement des crampes, de l'asthénie et des troubles anxio-dépressifs .....	30
1. Cas des crampes .....	30
i. Etudes chez les femmes enceintes .....	31
ii. Etudes en dehors du contexte de la grossesse .....	34
iii. Le cas du magnésium transdermique .....	36
2. Cas de l'asthénie .....	37
3. Cas des troubles anxieux et dépressifs .....	39
i. Trouble dépressif caractérisé.....	40
ii. Troubles anxieux généralisés (TAG).....	42
iii. Syndrome prémenstruel (SPM) .....	44
iv. Post-partum .....	45
v. Population générale .....	46
X. Critères de choix des compléments alimentaires à base de magnésium.....	46
1. Teneur en magnésium élément.....	46
2. La nature du sel .....	47
i. Les sels inorganiques ou métalliques .....	49
ii. Les sels organiques.....	49
iii. Les formes chélatées ou aminocomplexées.....	49
iv. Les autres formes de magnésium utilisées .....	50
3. Association avec d'autres nutriments .....	50
i. La taurine.....	50
ii. La vitamine B6 .....	50
XI. Comparaison des différents compléments alimentaires .....	50
XII. Durée et posologie d'une cure de magnésium .....	54
XIII. Conclusions .....	54
XIV. Bibliographie.....	57

# Liste des tableaux

Tableau 1 : principales propriétés chimiques du magnésium. ....	15
Tableau 2 : distribution et concentrations en magnésium chez un adulte sain. ....	16
Tableau 3 : fonctions physiologiques du magnésium. ....	17
Tableau 4 : apports Journaliers Recommandés en Magnésium. ....	22
Tableau 5 : teneurs en magnésium des aliments et boissons. ....	23
Tableau 6 : manifestations d'une déficience en magnésium. ....	26
Tableau 7 : résumé des études interventionnelles concernant les crampes chez les femmes enceintes .....	32
Tableau 8 : résumé des études interventionnelles concernant les crampes hors contexte de grossesse .....	35
Tableau 9 : résumé des études interventionnelles concernant l'asthénie ou le syndrome de fatigue chronique.....	38
Tableau 10 : résumé des études interventionnelles concernant le trouble dépressif caractérisé.....	41
Tableau 11 : résumé des études interventionnelles concernant les troubles anxieux généralisés.....	43
Tableau 12 : résumé des études interventionnelles dans un contexte de syndrome prémenstruel.....	45
Tableau 13 : teneur en magnésium en fonction des sels. ....	47
Tableau 14 : critères de choix des formes de sels. ....	48
Tableau 15 : choix des sels de magnésium en fonction des indications. ....	48
Tableau 16 : comparatif des différents produits à base de magnésium vendus en Pharmacie.....	51

# Liste des abréviations

ADP : Adénosine Diphosphate

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

AJR : Apports Journaliers Recommandés

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Amp : Ampoule

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ATP : Adénosine Triphosphate

C : Carbone

Ca : Calcium

Caps : Capsule

CE : Conformité Européenne

Cl : Chlore

Cp : Comprimé

€ : Euro

ECG : Electrocardiogramme

EFSA : *European Food Safety Authority* (Agence Européenne de sécurité des aliments)

EPDS : *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (Echelle de dépression post-natale d'Edimbourg)

Gél : Gélule

GTP : Guanosine Triphosphate

H : Hydrogène

HDRS : *Hamilton Depression Rating Scale* (Echelle de dépression de Hamilton)

IV : Intraveineux ou Intraveineuse

J : Jour

K : Potassium

M : Millions

Mg : Magnésium

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NOAEL : *No Observable Adverse Effect Level* (Dose sans effet toxique observable)

O : Oxygène

PHQ-9 : *Patient Health Questionnaire* (Questionnaire sur la santé du patient)

PSS : *Preferential Salt Separation* (Séparation préférentielle des sels)

S : Soufre

Sem : Semaine

SFC : Syndrome de Fatigue Chronique

Si : Silicium

SPM : Syndrome Prémenstruel

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

UE : Union Européenne

UL : *Upper Limit* (Limite Supérieure)

uma : Unité de Masse Atomique

Vit : Vitamine

# **Intérêt de la supplémentation en magnésium dans le traitement des crampes, de l'asthénie et des troubles anxio-dépressifs**

## **I. Introduction et objectifs**

Onzième élément le plus abondant du corps humain, le magnésium est un minéral essentiel pour un grand nombre de réactions biochimiques. En effet, il est estimé que plus de 300 réactions enzymatiques utilisent du magnésium. Le magnésium est impliqué, entre autres, dans le métabolisme des protéines, des acides nucléiques, des glucides, des lipides et dans toutes les réactions mettant en jeu l'ATP. La participation du magnésium à ces réactions nécessite soit sa chélation à des formes complexes, comme le complexe MgATP représentant un substrat actif pour l'activité des enzymes, soit la liaison directe à une protéine aboutissant à un changement de conformation allostérique.

De nombreuses études ont établi au cours de ces dernières années un lien entre un déficit en magnésium et un grand nombre de problèmes de santé : maladies cardiovasculaires, inflammatoires, neurologiques, hépatiques, etc. (1–4). Cela suscite un intérêt grandissant pour ce minéral chez les professionnels de santé et le grand public. Pour preuve, la demande de compléments alimentaires et de produits à base de magnésium à l'officine est en augmentation, ainsi que le panel de choix pour le pharmacien.

Pour ces travaux de thèse, nous avons fait le choix de nous concentrer sur trois situations médicales pour lesquelles les demandes de supplémentation en magnésium sont fréquentes en officine, et pour lesquelles le niveau de preuve de l'efficacité nous semblait *a priori* en inadéquation avec le niveau des demandes. Ces trois situations médicales sont les crampes, l'asthénie et les troubles anxio-dépressifs. Selon le Syndicat National des Compléments Alimentaires, le marché en pharmacie des compléments alimentaires des segments « vitalité » et « humeur/stress » représentait en 2019 en France un chiffre d'affaires de 148 et 172 M€, respectivement, en augmentation de 2,6 et 5,0% par rapport à l'année précédente (5).

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer à l'aide d'une étude bibliographique systématique l'intérêt de la supplémentation en magnésium dans chacune de ces trois situations médicales et le niveau de preuves associé. L'objectif secondaire est de discuter des critères de choix des compléments alimentaires à base de magnésium.

## II. Origine et chimie du magnésium

### 1. Sources et géologie

Le magnésium est le huitième élément le plus abondant de la croûte terrestre qui en contient environ 2%. Il existe plus de 80 roches minérales différentes contenant plus de 20% de magnésium dans leur structure cristalline, telles que la dolomite  $[\text{MgCa}(\text{CO}_3)_2]$ , la magnésite  $[\text{MgCO}_3]$ , l'epsomite  $[\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}]$ , l'olivine  $[\text{Mg}_2\text{SiO}_4]$  et la brucite  $[\text{Mg}(\text{OH})_2]$ . Le magnésium est extrait du minerai soit par réduction thermique, soit par un processus électrolytique. Dans la production thermique, la dolomite est calcinée en oxyde de magnésium (MgO) et en chaux (CaO). Ces composés sont ensuite réduits par du silicium (Si), produisant du gaz de magnésium et des résidus de silicate bicalcique. Le processus électrolytique consiste en deux étapes : la préparation d'une matière première contenant du chlorure de magnésium et la dissociation de ce composé en magnésium métallique et chlore gazeux dans des cellules électrolytiques.

La ressource la plus importante de magnésium (sous forme  $\text{Mg}^{2+}$ ) est l'hydrosphère, car il est présent dans les océans, les rivières, les lacs et dans les dépôts souterrains de saumure. Le magnésium est généralement extrait de la mer en utilisant le procédé Dow. Cette technique consiste à produire de l'hydroxyde par précipitation, qui est ensuite converti en chlorure de magnésium par addition d'acide chlorhydrique. Il existe d'autres moyens de séparation du chlorure de magnésium comme la Séparation Préférentielle du Sel (*Preferential Salt Separation* ou PSS), technique qui trie les différents sels de l'eau de mer lors de son évaporation.

### 2. Chimie

Le magnésium possède le numéro atomique 12 et une masse atomique de 24,305 uma. Il présente une couleur brillante blanc-argentée et possède une structure cristalline hexagonale condensée. C'est un élément métallique léger et solide, appartenant au groupe II A ou groupe des métaux alcalino-terreux, dans la classification périodique des éléments. Il est caractérisé par le seul degré d'oxydation +II. Le métal se ternit légèrement quand il est exposé à une atmosphère humide. Il est inflammable, brûlant à l'air avec une lumière blanche intense caractéristique, relarguant de grandes quantités de chaleur et formant l'oxyde de magnésium (MgO).

Grâce à sa forte réactivité, l'ion  $\text{Mg}^{2+}$  est principalement présent soit sous forme de cation libre en solution aqueuse, soit sous forme de sel ou de minéral dans une large variété de composés, notamment des carbonates, des chlorures et des hydroxydes.

Le magnésium est un cation divalent de bas statut ionique. Il est plus petit que le calcium et attire l'eau plus facilement, en se liant avec six ou sept molécules d'eau (par exemple :  $\text{MgSO}_4(7\text{H}_2\text{O})$ ,  $\text{MgCl}_2(6\text{H}_2\text{O})$ ). La liaison magnésium-eau va constituer une conformation

octaédrique, montrant alors un taux d'échange d'eau plus lent qu'avec les autres ions métalliques comme le calcium. De plus, toujours en comparaison avec le calcium, le magnésium se lie aussi bien à des groupes azotés neutres (groupes amines ou imidazoles) qu'à de l'oxygène. Par conséquent, la liaison à des protéines ou d'autres molécules a tendance à être plus faible que celle du calcium.

Le magnésium existe sous forme de trois isotopes naturels stables différents, qu'on trouve en abondance dans la nature. Il n'y a pas de réactions biologiques qui favorisent ou influent plus sur un isotope qu'un autre.

Un résumé des principales propriétés chimiques du magnésium est présenté dans le tableau ci-dessous (6).

Tableau 1 : principales propriétés chimiques du magnésium.

Numéro atomique	12
Masse atomique	24,305 uma
Masse volumique	1,74 g/cm <sup>3</sup> à 20°C
Densité relative	1,74
Point de fusion	648,9°C
Point d'ébullition	1089,9°C

### III. Rôle du magnésium pour l'organisme

#### 1. Composition corporelle et homéostasie

##### i. Composition

Le magnésium est un élément essentiel autant pour la vie végétale que la vie animale. Il est présent dans toutes les cellules vivantes et représente le deuxième cation intracellulaire en quantité après le potassium. Il est également le onzième élément le plus abondant en masse et le quatrième parmi les cations du corps humain. L'organisme contient environ une mole de magnésium, c'est-à-dire 20 à 30 grammes.

La distribution du magnésium dans les différents compartiments corporels d'un adulte sain est résumée dans le tableau 2 (7). Le squelette en contient la majeure partie (53%) et représente un stock permettant de maintenir le taux de magnésium extra-osseux. Seulement 1% du magnésium se trouve dans le liquide extracellulaire, le reste est intracellulaire.

Tableau 2 : distribution et concentrations en magnésium chez un adulte sain.

Localisation	Pourcentage du magnésium corporel total	Concentration
Os	53	
Muscle	27	9 mmol/kg
Tissu mou	19	9 mmol/kg
Tissu adipeux	0,012	0,8 mmol/kg
Erythrocytes	0,5	1,65 - 2,73 mmol/L
Sérum	0,3	
% libre	65	0,88 ± 0,06 mmol/L
% complexe	8	0,56 ± 0,05 mmol/L
% lié	27	
Cellules mononucléées		2,91 ± 0,6 fmol/cellule
Plaquettes		2,26 ± 0,29 mmol/L
Liquide céphalo-rachidien Libre 55% Complexe 45%		1,25 mmol/L
Sécrétions Salive, liquide gastrique, bile Sueur		0,3 - 0,7 mmol/L 0,3 mmol/L (38°C)

## ii. Homéostasie cellulaire

Le magnésium est compartimenté au sein des cellules, et la majeure partie est liée aux protéines et aux molécules chargées négativement. Des quantités importantes de magnésium sont présentes dans le noyau, les mitochondries, le réticulum endoplasmique et sarcoplasmique ainsi que le cytoplasme. La concentration totale en magnésium dans les cellules se situe entre 5 et 10 mmol/L. Le magnésium cytoplasmique est lié à 95% à des ligands tels que l'ATP, l'ADP, le citrate, des protéines ou des acides nucléiques. Le reste constitue du  $Mg^{2+}$  libre, représentant 1 à 5% du magnésium cellulaire total. La concentration en  $Mg^{2+}$  cytoplasmique est maintenue constante même si la concentration en  $Mg^{2+}$  du liquide extracellulaire varie, y compris à des taux non physiologiques. La stabilité du  $Mg^{2+}$  dans le milieu intracellulaire est due à la perméabilité au magnésium de la membrane plasmique et au rôle des protéines de transport spécifique du magnésium. Le maintien d'une concentration intracellulaire en  $Mg^{2+}$  normale requiert le transport actif du magnésium en dehors des cellules. En effet, le flux de magnésium dans ou en dehors des cellules dépend de systèmes de transport. Il est couplé au transport du sodium, en extrayant celui-ci par la  $Na^+/K^+$  ATPase.

### 3. Fonctions biologiques du magnésium

#### i. Biochimie et physiologie

Le magnésium est un minéral essentiel pour de nombreuses réactions biochimiques cellulaires. Il est indispensable pour la synthèse des glucides, des lipides, des acides nucléiques et des protéines, ainsi que pour des réactions intermédiaires du métabolisme, mais également pour des actions spécifiques de différents organes, comme les systèmes cardiovasculaire et neuromusculaire. Les fonctions physiologiques essentielles du magnésium sont résumées dans le tableau 3 (8).

Le rôle biologique du magnésium repose sur deux principaux mécanismes moléculaires. Le premier correspond à sa liaison avec des ligands anioniques intracellulaires, comme l'ATP ; le second mécanisme correspond à sa capacité à rentrer en compétition avec le calcium pour des sites de liaisons sur les protéines et les membranes. Par ce mécanisme, le magnésium confère aux enzymes une structure spécifique et module leur activité catalytique, le magnésium jouant ainsi un rôle de coenzyme.

Tableau 3 : fonctions physiologiques du magnésium.

Fonction	Type d'action
Substrat enzymatique (ATP-Mg ; GTP-Mg) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinase (hexokinase, créatine kinase, protéine kinase)</li> <li>• ATPase/GTPase (<math>\text{Na}^+/\text{K}^+</math>-ATPase ; <math>\text{Ca}^{2+}</math>-ATPase)</li> <li>• Cyclase (adénylate cyclase, guanylate cyclase)</li> </ul>	Fonction enzymatique
Activation enzymatique : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phosphofructokinase</li> <li>• Créatine kinase</li> <li>• 5-phosphoribosyl-pyrophosphate synthase</li> <li>• Adénylate cyclase</li> <li>• Glucokinase</li> <li>• Pyruvate déshydrogénase</li> <li>• <math>\text{Na}^+/\text{K}^+</math>-ATPase</li> </ul>	Fonction coenzymatique
Flux électrolytique transmembranaire	Fonction membranaire
Contraction et relaxation musculaire	Antagoniste calcique
Libération de neurotransmetteurs	
Conduction de potentiels d'action dans le tissu nodal	
Protéines	Fonction structurale
Polyribosomes	
Acides nucléiques	
Mitochondries	

## ii. Rôle co-enzymatique

Le magnésium est un cofacteur de plus de 300 réactions enzymatiques qui interviennent dans le métabolisme des glucides, des lipides, des protéines ainsi que dans la balance électrolytique (9). Le magnésium est essentiel pour de nombreuses voies métaboliques et enzymatiques, dont la glycolyse, le cycle de Krebs, les protéines kinases, l'ARN et l'ADN polymérase, le métabolisme des lipides, l'activation des acides aminés, etc. Par exemple, le magnésium est un coenzyme de la glucokinase, qui permet d'activer le glucose en glucose-6-phosphate dans la glycolyse ; il est aussi coenzyme de la pyruvate déshydrogénase qui contribue à la transformation du pyruvate en acétyl-CoA, par un processus appelé décarboxylation du pyruvate. Par ailleurs, il joue aussi un rôle essentiel pour les systèmes de seconds messagers produits par l'adénosine monophosphate et la phospholipase C.

Toutes les réactions enzymatiques dans lesquelles l'ATP joue un rôle, nécessitent du magnésium. Le magnésium permet donc au niveau de la mitochondrie de stocker l'énergie immédiatement disponible pour la cellule sous forme de composés phosphorylés riches en énergie. Il intervient ainsi dans deux interactions enzymatiques. D'une part, il peut se lier avec un substrat enzymatique en réagissant avec les deux groupes phosphates externes de l'ATP, formant un complexe avec lequel l'enzyme interagit ensuite, comme dans la réaction des kinases avec MgATP. D'autre part, il aide également à affaiblir la liaison terminale P-O de l'ATP, permettant le transfert du phosphate à d'autres molécules.

Par ailleurs, le magnésium sert de catalyseur pour l'exonucléase et les ARN et ADN polymérases.

## iii. Canaux ioniques

Les canaux ioniques constituent une classe de protéines permettant le passage des ions dans ou en dehors des cellules. Ils sont classés selon le type d'ions qu'ils laissent passer, comme le sodium ( $\text{Na}^+$ ), le potassium ( $\text{K}^+$ ) ou le calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Le magnésium joue un rôle important dans la fonction de certains canaux ioniques. Par exemple, un déficit en magnésium conduit à une baisse de potassium intracellulaire à cause d'un flux plus élevé de  $\text{K}^+$  en dehors des cellules via des canaux  $\text{K}^+$   $\text{Mg}^{2+}$ -dépendant, présents dans les muscles squelettiques et le muscle cardiaque. L'effet arythmogène induit par un déficit en magnésium peut alors être relié à son effet sur le maintien du  $\text{K}^+$  intracellulaire.

Le magnésium est parfois appelé inhibiteur physiologique des canaux calciques. La déplétion en magnésium augmente la mobilisation du calcium vers le cytosol. L'ion magnésium s'oppose au flux entrant de  $\text{Ca}^{2+}$  à travers les canaux calciques lents. De plus, il diminue le transport de  $\text{Ca}^{2+}$  en dehors du réticulum sarcoplasmique vers le cytoplasme. Il existe une capacité inversée

de l'inositol-triphosphate à relâcher du  $\text{Ca}^{2+}$  des réserves intracellulaires en réponses aux changements de concentration en  $\text{Mg}^{2+}$ , ce qui permet également une plus grande augmentation en  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire lors d'une baisse de  $\text{Mg}^{2+}$ .

## **IV. Métabolisme et régulation**

L'homéostasie du magnésium, comme pour tous les minéraux, est dépendante des apports alimentaires et hydriques, de l'absorption intestinale, de l'excrétion rénale et des facteurs régulateurs.

### **1. Absorption intestinale**

Le magnésium est absorbé principalement au niveau de l'intestin grêle. Le rendement d'absorption est faible, compris entre 40 et 50%. Deux mécanismes participent à cette absorption : un processus de diffusion passive, où le magnésium présent sous forme ionisée passe au travers des jonctions serrées des entérocytes et un processus de diffusion active transcellulaire mettant en jeu le transporteur TRPM6. En raison du caractère saturable de cette absorption, il est préférable de répartir la prise de magnésium au cours de la journée, afin d'en augmenter la quantité totale assimilée.

La régulation de l'absorption du magnésium dépend majoritairement de la quantité de magnésium présent dans le bol alimentaire. Par ailleurs, la présence de glucides, de fibres (fructo-oligosaccharides ou FOS), de triglycérides à chaîne moyenne et de fer sont des facteurs favorisant l'absorption du magnésium (10).

### **2. Transport dans le sang**

Approximativement 0,3% du magnésium corporel se trouve dans le sérum principalement sous forme de cation libre, sa forme bioactive. Il est aussi présent sous forme liée aux protéines, principalement à l'albumine. Les concentrations en magnésium dans les cellules sanguines sont plus élevées que dans le sérum : huit fois plus dans les réticulocytes et trois fois plus dans les globules rouges.

### **3. Distribution aux tissus**

Le magnésium est distribué quasiment équitablement entre les os, les dents et les tissus mous. Les concentrations cellulaires en magnésium sont en permanence entre 17 et 20 mmol/L malgré les mouvements rapides à travers la membrane cellulaire via de multiples transporteurs et canaux.

Les concentrations intracellulaires diminuent linéairement avec l'âge, sans changement parallèle dans la concentration plasmatique (11).

#### **4. Stockage**

Le magnésium total est principalement stocké dans les os, soit lié fortement à l'apatite, où il est difficilement mobilisable, soit légèrement adsorbé à la surface des cristaux minéraux où il est facilement mobilisable en réponse à des variations dans la prise alimentaire. Environ 25% du magnésium se trouve dans les muscles, où les mitochondries sont considérées comme le site de stockage intracellulaire.

#### **5. Elimination**

##### **i. Urine**

Le rein joue un rôle majeur dans l'homéostasie du magnésium. Environ 80% du magnésium sérique est filtré par les glomérules, mais seulement 3% de cette fraction filtrée est éliminée dans les urines en raison d'une réabsorption efficace ayant lieu principalement dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (65%). Ce transport est étroitement lié à la réabsorption des ions sodium, potassium et chlore. Le reste de la réabsorption a lieu dans le tubule contourné distal, grâce à un mécanisme transcellulaire actif qui régule la quantité excrétée dans l'urine.

Le rein est un organe majeur pour la régulation de l'homéostasie du magnésium. En cas de carences d'apports en magnésium, la réabsorption rénale est stimulée et la magnésurie diminue. Inversement, en cas d'excès d'apports en magnésium, la réabsorption rénale diminue et son élimination urinaire augmente. Les facteurs qui stimulent l'excrétion urinaire du magnésium sont une natriurèse élevée et une acidose métabolique dues aux diurétiques, l'hypercalcémie, l'hypophosphatémie, l'hypokaliémie, l'alcool, les corticoïdes, les catécholamines ; ceux qui la réduisent sont une alcalose métabolique, l'hormone parathyroïdienne et possiblement la calcitonine.

##### **ii. Fèces**

Une grande partie de la teneur en magnésium des matières fécales provient du magnésium non absorbé. Les voies endogènes d'élimination du magnésium absorbé par le tube digestif sont la bile, les sucs pancréatiques et intestinaux et les cellules intestinales ; une partie de ces pertes endogènes peut être réabsorbée. Les pertes urinaires et fécales basales chez l'adulte peuvent s'élever à environ 20 mg/j (12).

### **iii. Transpiration et peau**

Les concentrations de magnésium retrouvées dans la sueur sont très variables, allant de 3 à 60 mg/L selon l'environnement. Les pertes les plus élevées sont associées à un environnement chaud et humide (13). Après une exposition de 24 heures à 37°C, les pertes par sueur représenteraient 25% de la perte quotidienne totale de magnésium.

### **iv. Lait maternel**

Une méta-analyse de 16 études conclut que la concentration moyenne de magnésium dans le lait maternel varie entre 23 et 35 mg/L, avec une valeur médiane de 31 mg/L (14,15). Sur la base d'un transfert de lait moyen de 0,8 L/jour et d'une concentration de magnésium dans le lait maternel mature de 31 mg/L, une sécrétion de 25 mg/jour de magnésium dans le lait maternel est estimée au cours des six premiers mois de lactation (8).

## **V. Nos besoins en magnésium**

### **1. Références nutritionnelles**

L'étude de l'équilibre alimentaire permet d'évaluer les besoins en magnésium chez les enfants, les adolescents et les adultes sains. Concernant les nourrissons et les jeunes enfants, les chiffres sont basés principalement sur des estimations des apports en magnésium dans le lait et dans d'autres aliments permettant un bon développement (alimentation diversifiée).

Il est difficile d'établir un Apport Journalier Recommandé (AJR) car le magnésium interagit avec d'autres nutriments de manière complexe. Néanmoins, l'Apport Nutritionnel Conseillé (ANC) a été fixé en France à 6 mg par kilogramme de masse corporelle pour les adultes, ce qui équivaut à environ 420 mg/j pour les hommes et 360 mg/j pour les femmes (16).

Une majoration de 20 et 60 mg/j par rapport à l'AJR est recommandée pendant la grossesse et l'allaitement, respectivement. Lors des six premiers mois de vie, 30 à 40 mg/j de magnésium sont recommandés, et 60 à 75 mg/j le sont pour les six mois suivants, même s'il n'existe pas de données claires sur les besoins des nourrissons. Un apport journalier de 6 mg/kg est suffisant pour les enfants et adolescents de 1 à 15 ans.

Le *Food and Nutrition Board* de l'Académie Nationale des Sciences des Etats-Unis a établi les apports nutritionnels de référence par tranche d'âge, qui peuvent être résumés dans le tableau 4 (7).

Tableau 4 : Apports Journaliers Recommandés en Magnésium (en mg).

<b>Age (années)</b>	<b>Homme</b>	<b>Femme</b>
0-0,5	30	30
0,5-1	75	75
1-3	80	80
4-8	130	130
9-13	240	240
14-18	410	360
19-30	400	310
>31	420	320
<b>Grossesse</b>		
<18		400
19-30		350
31-50		360
<b>Allaitement</b>		
<18		360
19-30		310
31-50		320

En 2015, l'EFSA précisait qu'une limite supérieure tolérable de prise (UL) avait été déterminée par la Société Chimique Française en 2001, reposant sur des études dans lesquelles des diarrhées légères sont apparues après ingestion de suppléments en magnésium, mais dans lesquelles les informations concernant la consommation de magnésium dans la nourriture et les boissons n'étaient pas disponibles. Le niveau sans effet indésirable observé (NOAEL) est de 250 mg/j et une limite de toxicité de 250 mg/j additionnelle à l'alimentation a été établie aussi bien pour les adultes, les femmes enceintes, allaitantes et les enfants de plus de 4 ans. Cette UL n'a pas pu être établie pour les enfants entre 1 et 3 ans, en raison d'un manque de données. L'UL a été établie pour le magnésium non naturel, administré en tant que complément alimentaire ou donné pour des raisons médicales, sous forme de sels de magnésium facilement dissociables (chlorure, sulfate, aspartate, lactate), de composés comme l'oxyde de magnésium dans les compléments alimentaires et l'eau ou ajoutés aux aliments et boissons, mais elle n'inclut pas le magnésium présent naturellement dans la nourriture et les boissons (17). En France, la dose journalière maximale autorisée en plus de l'alimentation est de 300 mg de magnésium élément (18).

De nombreux naturopathes pensent que l'apport de magnésium journalier officiellement recommandé est trop faible. Certains praticiens estiment qu'il devrait être doublé à raison d'environ 600 ou 700 mg/j pour les adultes et recommandent l'utilisation de compléments alimentaires contenant du magnésium pour compenser la différence.

## 2. Le magnésium dans l'alimentation

Le magnésium existant dans l'alimentation est à la fois d'origine animale et végétale. Les teneurs en magnésium de quelques aliments courants, relevées dans les tables Ciqual de l'ANSES, sont présentées dans le tableau 5 (19). Les principales sources végétales sont les céréales complètes, le cacao, les amandes, les noix et les bananes. Le fait de retirer le germe et les couches externes des graines de céréales conduit à une perte de 80% de la teneur en magnésium (20). Les principales sources animales de magnésium sont les fruits de mer et les poissons comme le thon, le maquereau ou le saumon sauvage (19). Enfin, les eaux minérales et calcaires constituent une source significative d'apports en magnésium.

Tableau 5 : teneurs en magnésium des aliments et boissons.

Portion d'aliments	Teneur en mg
Deux tranches de pain complet (40 g)	32
Une portion de riz complet cuit (125 g)	54
Une portion de lentilles (200 g)	64
Une assiette d'épinards (200 g)	92
Fruits de mer (100 g)	410
Une banane	45
5 à 6 pruneaux (50 g)	20
Une poignée d'amandes (30 - 40 g)	90
Une barre de chocolat noir (30 g)	34
Contrex (litre)	86
Badoit, Quézac (litre)	85 à 95
Hépar (litre)	110
Rozana (litre)	160
Donat (litre)	1000

Actuellement, le magnésium sous forme d'acétate, carbonate, chlorure, citrate, gluconate, glycérophosphate, les sels de magnésium de l'acide orthophosphorique, de lactate, d'hydroxyde, d'oxyde et le sulfate de magnésium sont naturellement présents dans notre alimentation. Ces formes peuvent également être ajoutées dans les compléments alimentaires, ainsi que le L-ascorbate, bisglycinate, L-lysinate, malate, L-pidolate, pyruvate, succinate, taurate et acétyl-taurate (21).

En France, la teneur en magnésium des préparations pour nourrissons et les préparations de suite est réglementée (22). D'une façon plus générale, des teneurs minimale et maximale en minéraux sont définies en France pour les préparations pour nourrissons à base de protéines de lait de vache ou de lait de chèvre, ou d'hydrolysats de protéines. Ainsi, une préparation pour nourrisson doit contenir entre 5 et 15 mg de magnésium pour 100 kcal (22,23).

D'une façon générale, les nutritionnistes insistent sur l'importance d'une alimentation équilibrée pour obtenir un apport suffisant de nutriments. Les méthodes d'agriculture modernes conduisant à la sur-culture et l'épuisement des sols, les taux de magnésium (et autres minéraux) de la nourriture provenant de ces sols en seraient réduits. Le raffinement du blé et du riz, qui enlève le magnésium contenu dans le son, réduit également la quantité de magnésium normalement présente. Pour ces raisons, il est recommandé de consommer des produits biologiques qui contiennent des niveaux plus élevés de minéraux, qu'ils ne soient pas trop cuits ou bouillis dans trop d'eau. De plus, il serait préférable de consommer l'eau de bouillon des aliments riches en magnésium.

## **VI. Evaluation biologique du statut en magnésium**

Evaluer le statut en magnésium d'une personne se révèle relativement complexe en pratique clinique, puisque les tests sanguins faciles d'accès ne mesurent uniquement qu'une fraction infime du magnésium de l'organisme, la plupart du magnésium corporel se trouvant dans les os. En dépit de cette limite, il a été toutefois montré qu'un apport alimentaire pauvre en magnésium est associé à une baisse de la concentration sérique en magnésium (24).

Le magnésium peut être dosé dans le sérum, le plasma, les érythrocytes ou les urines. L'approche la plus commune pour évaluer le statut en magnésium est de mesurer la concentration en magnésium dans le sérum ou le plasma. La limite basse des valeurs de référence habituellement proposée est voisine de 0,85 mmol/L (20 mg/L) (25). Le magnésium sérique est un assez mauvais biomarqueur pour suivre une prise de magnésium puisque les changements du taux sérique surviennent très lentement, prenant des semaines voire des mois, comme cela a été démontré pour une supplémentation de 360 mg/j pendant 12 semaines (26).

Le dosage du magnésium intra-érythrocytaire renseigne davantage sur le statut en magnésium sur le long terme plutôt que sur l'apport alimentaire récent (27). Cependant, il n'existe pas de test simple, rapide et précis pour mesurer le magnésium intracellulaire.

Enfin, la mesure des taux urinaires en magnésium est également un outil diagnostique intéressant, notamment pour identifier une cause rénale de carence (28). Le taux d'excrétion urinaire du magnésium après un test de charge en magnésium est particulièrement utile en seconde intention pour diagnostiquer une carence normomagnésémique dans les cas d'hypokaliémie réfractaire et d'hypocalcémie inexplicée.

## **VII. Carences et excès en magnésium**

### **1. Carences en magnésium**

#### **i. Epidémiologie**

Plusieurs études montrent que les carences en magnésium sont communes dans les pays industrialisés, dues à la grande consommation d'aliments transformés, qui contiennent bien moins de magnésium que les produits bruts (29). Selon l'étude SU.VI.MAX, un français sur trois ne consomme pas assez de magnésium et présenterait un déficit sans le savoir (30). Une autre étude a montré que les déficiences en magnésium sont présentes chez 7 à 11% des patients hospitalisés (31). Il est très probable qu'en pratique courante la déficience en magnésium soit sous-estimée car les dosages sont peu pratiqués et les signes cliniques relativement peu spécifiques.

#### **ii. Etiologie**

Une déficience en magnésium peut être d'origine :

- primitive par anomalie congénitale du métabolisme du magnésium : hypomagnésémie congénitale chronique caractérisée par une capacité altérée d'absorber le magnésium au niveau du tractus digestif ;
- secondaire :
  - apports insuffisants : dénutrition sévère, alcoolisme, nutrition parentérale exclusive ;
  - malabsorption digestive : diarrhées chroniques, fistules digestives, hypoparathyroïdies ;
  - pertes rénales : tubulopathies, polyuries importantes, diurétiques, pyélonéphrites chroniques, hyperaldostéronisme primaire, cisplatine ;
  - augmentation des besoins : grossesse.

#### **iii. Signes cliniques**

Les patients présentant une carence en magnésium ou une hypomagnésémie sont fréquemment asymptomatiques. Lorsqu'ils sont présents, les signes cliniques ont tendance à se manifester quand le taux sérique est franchement bas ( $< 0,5$  mmol/L) et dépendent de la vitesse d'apparition de la déficience. Les principaux signes clinico-biologiques d'une déficience en magnésium sont présentés dans le tableau 6 (7). Les complications biochimiques, neuromusculaires et cardiaques sont les plus fréquemment observées chez les patients carencés en magnésium. Les tremblements et spasmes musculaires, les nausées ou vomissements et les troubles de l'humeur peuvent être les premiers signes d'une déficience en magnésium. Des crises de tétanie, des

convulsions et un coma peuvent être observés en cas de carence sévère. Les signes cliniques de cette carence peuvent coexister ou être masqués par les symptômes du trouble primaire.

Enfin, une déficience en magnésium peut perturber la distribution de plusieurs métaux-traces. Par exemple, un manque de magnésium peut engendrer une diminution du cuivre dans le foie et simultanément induire une augmentation du fer dans la rate, le foie et les reins. Les conséquences potentielles peuvent être importantes et conduire à des dommages oxydatifs dans ces organes.

Tableau 6 : manifestations d'une déficience en magnésium.

<p>Métabolisme osseux et minéral :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Hypocalcémie <ul style="list-style-type: none"> <li>Sécrétion altérée de parathormone</li> <li>Résistance rénale et osseuse à la parathormone</li> <li>Formation altérée et résistance à la 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamine D</li> </ul> </li> <li>b) Ostéoporose</li> </ul>
<p>Neuromusculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Signes de Chvostek et Trousseau positifs</li> <li>b) Crampes, spasme carpopédal</li> <li>c) Crises de tétanie et de spasmophilie</li> <li>d) Vertiges, ataxie, nystagmus, mouvements involontaires</li> <li>e) Faiblesse musculaire, tremblements, fasciculations</li> <li>f) Psychiatrie : dépression, psychose</li> </ul>
<p>Homéostasie potassique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Hypokaliémie <ul style="list-style-type: none"> <li>Perte de potassium au niveau rénal</li> <li>Baisse du potassium intracellulaire</li> </ul> </li> </ul>
<p>Cardiovasculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Arythmie cardiaque : anomalies de l'ECG, tachycardie, fibrillation atriale ou ventriculaire, torsade de pointe, sensibilité à l'intoxication aux digitaliques</li> <li>b) Ischémie/infarctus</li> <li>c) Hypertension</li> <li>d) Athérosclérose</li> </ul>
<p>Autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Migraine</li> <li>b) Asthme</li> </ul>

## **2. Excès de magnésium**

L'hypermagnésémie est relativement rare en raison de l'existence de mécanismes régulateurs de l'excrétion du magnésium dans les urines et dans les selles. Les principales causes d'élévation des concentrations circulantes de magnésium sont les excès d'apports (notamment intraveineux), l'insuffisance rénale, l'hypothyroïdie, la maladie d'Addison ou les causes médicamenteuses comme une consommation excessive d'antiacides contenant du magnésium.

Les premiers symptômes d'un excès de magnésium sont des nausées ou vomissements, une fatigue musculaire, de la somnolence et une chute de la pression artérielle. Ensuite, peuvent apparaître une bradycardie ou d'autres troubles du rythme cardiaque et une dépression du système nerveux central, pouvant aller jusqu'au coma, détresse respiratoire, arrêt cardiaque et décès.

Le traitement des formes graves d'intoxication en magnésium repose sur une injection intraveineuse de gluconate de calcium. Certaines hypermagnésémies, qui reflètent une insuffisance rénale, peuvent être traitées par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

## **VIII. Traitements à base de magnésium**

Le magnésium administré par voie orale possède un grand nombre d'utilisations possibles, notamment en médecine allopathique, mais aussi dans certaines thérapies alternatives.

### **1. Traitements allopathiques**

Des médicaments injectables à base de magnésium existent en dehors même des solutés polyioniques utilisés dans les troubles de la nutrition : le sulfate de magnésium Renaudin 10% et le sulfate de magnésium heptahydraté Proamp 0,15 g/mL. Par voie intraveineuse, le magnésium est utilisé pour traiter les torsades de pointe, l'hypokaliémie associée à une hypomagnésémie et les crises d'éclampsie. Des injections de magnésium peuvent aussi être réalisées pour traiter des crises d'asthme aiguës (32).

Le magnésium est présent dans plusieurs médicaments destinés à la voie orale, en association ou non à la vitamine B6. Ces médicaments ne sont pas soumis à prescription médicale obligatoire. Ils ne sont pas pris en charge par les organismes de Sécurité Sociale et leur service médical rendu n'a pas été évalué. L'AMM de ces médicaments précise que l'apport de magnésium par voie orale peut améliorer les signes suivants : nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, crampes musculaires, fourmillements et troubles mineurs du sommeil. Notre étude bibliographique s'intéressera à ces cinq premières situations, regroupées sous les termes de crampes, asthénie et troubles anxio-dépressifs. Par ailleurs, la supplémentation en magnésium

permettrait de prévenir la formation de cristaux d'oxalate dans les reins, grâce à l'augmentation de la solubilité du calcium dans l'urine (33).

Des préparations à base de magnésium peuvent être trouvées sous forme d'antiacides dans le traitement des ulcères et de l'acidité gastrique. L'hydroxyde de magnésium est un antiacide connu, à prescription médicale facultative, disponible sous forme de liquide, comme Neutricid<sup>®</sup> (oxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, hydroxyde de magnésium et gomme guar), ou sous forme de comprimés comme Xolaam<sup>®</sup> (hydroxydes d'aluminium et de magnésium). Les pastilles Rennie<sup>®</sup> contiennent quant à elle des sels de carbonate de calcium et de magnésium. Elles sont également administrées en tant que laxatifs pour des constipations occasionnelles ou en tant que préparations coliques pour des patients avant une chirurgie ou certains examens de diagnostic tels que des coloscopies. En effet, les nouvelles préparations à base de laxatifs sont constituées par l'association de picosulfate de sodium (laxatif stimulant) et de citrate de magnésium (laxatif osmotique) pour le Picoprep<sup>®</sup> et Citrafleet<sup>®</sup> ou une association de laxatifs osmotiques (sulfate de sodium, sulfate de magnésium et sulfate de potassium pour l'Izinova<sup>®</sup>). L'hydroxyde de magnésium est utilisé pour traiter des patients ayant été empoisonnés par des acides minéraux ou de l'arsenic.

Le sulfate de magnésium est connu sous le nom de sels d'Epsom et est disponible sans prescription médicale. Ces sels se présentent sous forme de petits cristaux blancs ou incolores qui se dissolvent facilement dans l'eau et qui ont un goût amer ou salé. Il peut être pris par voie orale en tant que laxatif, mais il est également utilisé par voie externe pour réduire les gonflements, l'inflammation et les démangeaisons.

## **2. Traitements homéopathiques**

Le phosphate de magnésium est un remède homéopathique de base, appelé *Magnesia phosphorica*. Il est recommandé pour des symptômes normalement soulagés par la chaleur ou de légères pressions, comme le hoquet accompagné de coliques chez les nourrissons, des douleurs menstruelles soulagées quand on se penche en avant, ou encore des douleurs abdominales sans nausées ni vomissements.

## **3. Compléments alimentaires**

### **i. Allégations santé**

Le règlement (CE) n°1924/2006 sur les allégations nutritionnelles et de santé prévoit que seules les allégations ayant fait l'objet d'une autorisation préalable peuvent être utilisées. Les allégations autorisées en vertu de l'article 13 sont listées dans le règlement (UE) 432/2012 et sont les suivantes pour le magnésium :

- « Le magnésium contribue à réduire la fatigue »

- « Le magnésium contribue à l'équilibre électrolytique »
- « Le magnésium contribue à un métabolisme énergétique normal »
- « Le magnésium contribue au fonctionnement normal du système nerveux »
- « Le magnésium contribue à une fonction musculaire normale »
- « Le magnésium contribue à une synthèse protéique normale »
- « Le magnésium contribue à des fonctions psychologiques normales »
- « Le magnésium contribue au maintien d'une ossature normale »
- « Le magnésium contribue au maintien d'une dentition normale »
- « Le magnésium joue un rôle dans le processus de division cellulaire »

## ii. Quelques recommandations de professionnels

Beaucoup de nutritionnistes recommandent des compléments qui contiennent un ratio équilibré en calcium et magnésium. En effet, les personnes qui augmentent leur apport en calcium devraient également augmenter celui en magnésium (et phosphate) puisqu'ils sont en équilibre dans l'organisme.

Certains naturopathes recommandent de prendre le magnésium sous forme d'aspartate ou de citrate, ces composés étant plus facilement absorbés que le carbonate et l'oxyde de magnésium. D'autres préfèrent le magnésium chélaté (combiné à un ion métallique) avec des acides aminés.

Nous étudierons dans la suite de ce manuscrit les différents compléments alimentaires à base de magnésium.

## 4. Précautions

Les préparations contenant du magnésium ne doivent pas être données en tant que laxatifs à des patients présentant des pathologies rénales, des nausées et des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales, des symptômes d'appendicite ou des symptômes d'une occlusion intestinale. De plus, ces préparations ne doivent pas être utilisées de façon régulière pour soulager la constipation, le patient pourrait alors présenter des signes de déshydratation, perdre du calcium ou développer une dépendance à celles-ci. Enfin, les antiacides contenant du magnésium doivent être utilisés avec précaution chez les patients insuffisants rénaux.

Les personnes devant subir une chirurgie doivent mentionner au médecin anesthésiste s'ils prennent des compléments alimentaires à base de magnésium, des antiacides ou des laxatifs, puisque le magnésium potentialise les effets myorelaxants de certains médicaments anesthésiants.

## **5. Effets indésirables**

Les préparations à base de magnésium peuvent causer des hypermagnésémies, spécialement lors d'un usage prolongé, mais également un déséquilibre électrolytique, ou des crampes abdominales pour les formes laxatives.

Le lait de magnésie provoque occasionnellement des nausées et des diarrhées. En revanche, si les sels d'Epsom sont pris par voie externe, il n'existe pas d'effets indésirables connus.

## **6. Interactions**

Le lait de magnésie fait baisser l'absorption du chlordiazépoxyde, de digoxine, d'isoniazide, des quinolones et des tétracyclines. Puisqu'il augmente la mobilité du tractus gastro-intestinal, le magnésium peut aussi faire diminuer l'absorption et donc l'efficacité des traitements et des compléments alimentaires. Certains minéraux font diminuer l'absorption du magnésium : il s'agit du calcium, du manganèse et du phosphate. Il faudra alors éviter le lait avec une prise de magnésium. Le bore, à l'inverse, fait augmenter les taux de magnésium.

Le sulfate de magnésium, s'il est administré par voie intraveineuse, est incompatible avec le gluceptate de calcium, la clindamycine, la dobutamine, le sulfate de polymyxine B, la procaine et le bicarbonate de sodium. Certains médicaments ou certaines pathologies peuvent provoquer une perte excessive de magnésium : le cisplatine, les diurétiques, le fluor, etc.

# **IX. Etat des lieux en 2020 de l'intérêt d'une supplémentation en magnésium dans le traitement des crampes, de l'asthénie et des troubles anxio-dépressifs**

## **1. Cas des crampes**

Les crampes musculaires squelettiques sont des contractions musculaires soudaines, involontaires, douloureuses et palpables qui durent de quelques secondes à quelques minutes. La présence de crampes est un symptôme retrouvé dans plusieurs entités nosographiques : crampes nocturnes, syndrome des jambes sans repos, mouvements périodiques des membres, etc. Les crampes sont le plus souvent idiopathiques, mais peuvent également intervenir au cours de maladies. Ainsi, elles peuvent être secondaires à des troubles mécaniques et de posture, à des troubles neurologiques (Parkinson, myopathies, etc.), métaboliques (activité physique intense, etc.), électrolytiques (déshydratation extracellulaire, grossesse, diabète, alcoolisme, etc.) et également être d'origine iatrogène (agonistes bêta inhalés, diurétiques épargneurs de potassium, diurétiques thiazidiques, etc.). Parmi les troubles électrolytiques, les crampes font partie des manifestations

neuro-musculaires classiques de la carence en magnésium. L'hypokaliémie et l'hypocalcémie, pouvant être secondaires à la déficience en magnésium, contribuent également à l'apparition de ces troubles neuro-musculaires.

Tandis que les crampes musculaires associées à l'exercice physique surviennent pendant ou immédiatement après un exercice intense, les crampes associées à la grossesse ou à un âge avancé surviennent plus volontiers pendant les périodes d'inactivité prolongée, par exemple en étant alité la nuit ; on parle alors de crampes de repos ou de crampes nocturnes aux jambes. Les crampes de repos associées au vieillissement sont très fréquentes en médecine générale.

La présentation des résultats de notre étude bibliographique sera divisée en deux parties, selon que les études s'intéressaient ou non aux crampes des femmes enceintes.

### **i. Etudes chez les femmes enceintes**

La population des femmes enceintes a été particulièrement étudiée car, d'une part, la présence de crampes musculaires est fréquemment associée à la grossesse, et d'autre part, l'hypomagnésémie est une situation fréquente au cours de la grossesse (34). Il a été ainsi rapporté que 30 à 50% des femmes enceintes présentent des crampes au moins deux fois par semaine au cours du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse (35,36). Bien que les causes précises de la survenue de ces crampes restent imparfaitement connues chez les femmes enceintes, les mécanismes évoqués sont une surtension des fléchisseurs de la cheville, des problèmes veineux, des déficiences nutritionnelles en vitamine A ou E et des troubles électrolytiques en magnésium, calcium ou sodium (37).

Nous avons identifié six études cliniques interventionnelles randomisées, dont les principales caractéristiques sont reprises dans le tableau 7. Trois études mettaient en évidence un effet bénéfique de la supplémentation en magnésium. Tout d'abord, Dahle et coll. retrouvaient une diminution de la fréquence de survenue des crampes et de la douleur significativement plus importante avec le magnésium qu'avec le placebo (38). Dans cette étude, les femmes enceintes avaient été traitées en double aveugle avec 5 mmol/j (122 mg/j) de magnésium *versus* placebo pendant 3 semaines. Un point intéressant à relever dans cette étude est que la concentration sérique de magnésium avant traitement était dans la fourchette basse des valeurs de référence.

Supakatisant et coll. observaient que le traitement par magnésium augmentait significativement la proportion de femmes enceintes présentant une réduction de la fréquence de survenue des crampes d'au moins 50% (86,0% *vs.* 60,5% dans le groupe placebo) (39). Dans cette étude, les femmes enceintes présentant des crampes dans les jambes au moins deux fois par semaine avaient été traitées en double aveugle avec 300 mg/j de magnésium *versus* placebo pendant 4 semaines.

De façon intéressante, Zarean et Tarjan ont récemment mené un essai chez 120 femmes enceintes présentant une hypomagnésémie (< 0,78 mmol/L) (40). Un premier groupe avait été traité avec 200 mg/j de magnésium pendant 1 mois et une association de minéraux correspondant à 100 mg/j de magnésium jusqu'à la fin de la grossesse. Un deuxième groupe avait été traité uniquement avec l'association de minéraux. La proportion de femmes ne présentant pas de crampes était significativement plus élevée dans le groupe traité avec du magnésium pendant 1 mois que dans le groupe traité uniquement avec l'association de minéraux (90% vs. 10%).

Tableau 7 : résumé des études interventionnelles concernant les crampes chez les femmes enceintes (par ordre chronologique de publication).

<b>Etude, année de publication</b>	<b>Effectif</b>	<b>Sel de Mg</b>	<b>Intervention</b>	<b>Efficacité</b>
Dahle <i>et al.</i> , 1995 (38)	69 suédoises ; 22-36 sem de grossesse	lactate et citrate	122 mg/j vs. placebo pendant 3 sem	oui
Sohrabvand <i>et al.</i> , 2006 (41)	84 iraniennes ; âge de grossesse non précisé	aspartate	182 mg 2x/j vs. absence de traitement pendant 2 sem	non
Nygaard <i>et al.</i> , 2008 (42)	45 norvégiennes ; 18 à 36 sem de grossesse	lactate + citrate	360 mg/j vs. placebo pendant 2 sem	non
Supakatisant <i>et al.</i> , 2015 (39)	86 thaïlandaises ; 14 à 34 sem de grossesse	bisglycinate	300 mg/j vs. placebo pendant 4 sem	oui
Zarean et Tarjan, 2017 (40)	120 iraniennes ; 12-14 sem de grossesse	non précisé	200 mg/j pendant 1 mois puis multiminéraux vs. multiminéraux jusqu'à la fin de la grossesse	oui
Leal de Araujo <i>et al.</i> , 2020 (43)	132 brésiliennes ; 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse	citrate	300 mg/j vs. placebo pendant 4 sem	non

A l'inverse, trois autres études interventionnelles ne retrouvaient pas d'effet bénéfique de la supplémentation en magnésium. Sohrabvand et coll. observaient une amélioration des crampes chez des femmes enceintes traitées par 182 mg d'aspartate de magnésium pendant 15 jours, de façon partielle pour 71% d'entre elles (vs. 64% dans le groupe n'ayant pas reçu de traitement), ou de façon complète, c'est-à-dire avec une disparition des crampes, pour 29% d'entre elles (vs. 9% dans le groupe n'ayant pas reçu de traitement) (41). Toutefois, le traitement statistique ne permettait pas de conclure à un effet bénéfique de la supplémentation en magnésium supérieur à celui du groupe non traité.

Nygaard et coll. mettait en évidence que la supplémentation en magnésium n'améliorait pas davantage que le placebo ni la fréquence de survenue des crampes ni leur intensité (42). Dans cet essai en double aveugle, le traitement de 2 semaines consistait en l'administration orale de 360 mg/j d'un mélange de lactate et de citrate de magnésium chez des femmes enceintes souffrant de crampes douloureuses aux jambes au moins deux fois par semaine. Le nombre de nuits ou de jours associés à la présence d'au moins un épisode de crampes n'était pas significativement différent entre les groupes magnésium et placebo (9,5 vs. 7,7 nuits/jours). De même, le score d'intensité de la douleur associée aux crampes était statistiquement comparable entre les groupes magnésium et placebo (13,2 vs. 11,4).

En 2020, Leal de Araujo et coll. retrouvaient qu'à l'issue de 4 semaines de traitement, 28,4% de l'ensemble des femmes enceintes participant à leur étude ne présentaient plus de crampes dans les jambes, mais sans différence significative entre les groupes magnésium et placebo (27,2% vs. 32,8%) (43). De plus, chez les femmes présentant toujours des crampes à l'issue des 4 semaines d'intervention, le nombre d'épisodes de crampes par semaine n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Il s'agissait d'un essai randomisé à deux bras (300 mg/j de citrate de magnésium par voie orale *versus* placebo pendant 4 semaines) effectué chez 132 femmes enceintes présentant des crampes aux jambes au cours du premier trimestre de grossesse et présentant une concentration sérique de magnésium inférieure à 1,07 mmol/L. Dans cette étude récente, il aurait toutefois été intéressant de connaître l'intensité ressentie des crampes avant et à la fin de l'étude, bien que ce soit une évaluation subjective. Un autre problème dans l'interprétation des résultats négatifs de cette étude est que les crampes affectent davantage les femmes enceintes au troisième trimestre. Or, dans cette étude, les auteurs avaient recruté exclusivement des femmes au premier trimestre de grossesse.

En résumé, les résultats sont hétérogènes car trois études interventionnelles concluent à un effet bénéfique de la supplémentation en magnésium chez les femmes enceintes, tandis que trois autres études ne retrouvent pas ce bénéfice. Un point important est que l'effet placebo est significatif dans la majorité de ces études. Cependant, les trois études positives possédaient bien un bras placebo pour deux d'entre elles ou un bras multiminéraux pour l'étude de Zarean et Tarjan.

La nature du sel pourrait être un facteur discriminant. En effet, Supakatisant et coll. suggèrent que leurs résultats positifs pourraient être liés à l'utilisation du sel de bisglycinate, mieux absorbé que les formes citrate ou lactate.

De plus, la durée du traitement pourrait également être un facteur à prendre en compte. Les deux études avec une supplémentation de seulement deux semaines étaient toutes deux négatives. A l'inverse, dans les trois études positives, la supplémentation en magnésium était d'au moins trois semaines.

Enfin, un autre facteur explicatif de ces résultats hétérogènes pourrait être le statut en magnésium des femmes enceintes à l'inclusion. Ainsi, l'équipe thaïlandaise de Supakatisant affirme que les apports alimentaires en magnésium seraient particulièrement faibles en Thaïlande, ce qui pourrait contribuer aux résultats bénéfiques de la supplémentation en magnésium dans leur étude. Toutefois, cette équipe ne présentait aucune donnée ni d'apports alimentaires en magnésium ni d'évaluation biologique du statut en magnésium pour étayer leur hypothèse. Par ailleurs, l'étude positive de Zarean et Tarjan ouvre une perspective intéressante, puisque c'est la seule étude s'intéressant spécifiquement aux femmes enceintes présentant une magnésémie basse à l'inclusion. Toutefois, les résultats prometteurs de cette étude nécessitent d'être confortés dans la littérature.

Au final, une méta-analyse, publiée en 2015 dans la librairie *Cochrane*, avait retenu les quatre études interventionnelles de Dahle, Sohrabvand, Nygaard et Supakatisant (35). Les auteurs de cette méta-analyse concluaient à l'absence d'effet bénéfique significatif de la supplémentation en magnésium sur la fréquence de survenue des crampes chez les femmes enceintes comparé à un placebo ou à l'absence de traitement. Quant à l'intensité des crampes, les auteurs estimaient que les preuves étaient peu concluantes. Depuis la publication de cette méta-analyse, les résultats récents de Leal de Araujo et coll. semblent renforcer ces conclusions.

## **ii. Etudes en dehors du contexte de la grossesse**

Nous avons sélectionné quatre études cliniques interventionnelles randomisées s'intéressant à la supplémentation en magnésium dans un contexte de crampes idiopathiques hors grossesse. Le tableau 8 reprend les principales caractéristiques de ces études.

Trois études ne trouvent pas d'effet bénéfique de la supplémentation en magnésium et une autre retrouve une tendance à la limite de la significativité. Frusso et coll. mettaient en évidence que le magnésium n'améliorait pas significativement ni le nombre moyen de crampes nocturnes (11,1 épisodes dans le groupe placebo vs. 11,8 épisodes dans le groupe magnésium), ni leur durée et leur sévérité (44). Dans cette étude croisée, randomisée et en double aveugle, 45 sujets ayant présenté au moins six crampes au cours du mois précédent ont été randomisés pour recevoir soit une dose orale de 900 mg de citrate de magnésium deux fois par jour pendant un mois suivie d'un placebo pendant un mois, soit le placebo en premier suivi du traitement par magnésium. Les deux groupes ont été traités avec un placebo pendant quatre semaines entre chaque mois de traitement.

Garrison et coll. observaient une diminution du nombre de crampes hebdomadaires de 2,4 et 1,7 épisodes chez des personnes souffrant de crampes de repos après traitement par magnésium et placebo, respectivement, mais sans différence significative entre les deux groupes (45). Dans cet essai randomisé en double aveugle, le traitement consistait en une perfusion intraveineuse de 5 g/j de sulfate de magnésium pendant cinq jours ou une perfusion de sérum physiologique.

Tableau 8 : résumé des études interventionnelles concernant les crampes hors contexte de grossesse (par ordre chronologique de publication).

Etude, année de publication	Effectif	Sel de Mg	Intervention	Efficacité
Frusso <i>et al.</i> , 1999 (44)	45 argentins	citrate	Etude croisée. 900 mg 2x/j pendant 4 sem puis placebo pendant 4 sem	non
Roffe <i>et al.</i> , 2002 (46)	46 anglais 61 ± 11 ans	citrate	Etude croisée. 300 mg/j pendant 4 sem puis placebo pendant 4 sem	oui (tendance)
Garrison <i>et al.</i> , 2011 (45)	46 américains 70 ± 8 ans	sulfate	5 g IV/j vs. placebo pendant 5 j	non
Roguin Maor <i>et al.</i> , 2017 (47)	94 israéliens 65 ± 11 ans	oxyde	520 mg/j vs. placebo pendant 4 sem	non

Roguin Maor et coll. publiaient en 2017 les résultats d'un essai clinique commençant par deux semaines d'éligibilité au recrutement suivies de quatre semaines de traitement (47). Les sujets recrutés présentaient au moins quatre épisodes de crampes nocturnes dans les jambes au cours des deux semaines d'éligibilité. Ils ont été traités en double aveugle pendant quatre semaines soit par de l'oxyde de magnésium contenant 520 mg de magnésium élément soit par un placebo. Le nombre moyen de crampes nocturnes hebdomadaires dans les jambes entre les phases d'éligibilité et de traitement diminuait de -3,41 et -3,03 épisodes dans les groupes magnésium et placebo, respectivement, ce qui correspondait à une différence non significative entre les groupes de 0,38 épisode par semaine. De plus, l'intensité et la durée des crampes nocturnes étaient statistiquement comparables entre les deux groupes.

Seuls Roffe et coll. observaient une tendance à la limite de la significativité à la baisse du nombre de crampes avec un traitement par magnésium (46). Dans cet essai croisé, randomisé, en double aveugle, 17 sujets souffrant de crampes régulières aux jambes avaient été traités par du citrate de magnésium (300 mg de magnésium élément) puis par un placebo pendant 4 semaines chacun, et 29 autres sujets avaient été traités d'abord par le placebo puis par le magnésium. Chez les sujets traités avec un placebo dans un premier temps, le nombre médian de crampes était de 9 sous placebo puis de 5 sous magnésium. Pour le groupe commençant par le magnésium, le nombre médian de crampes était de 9 sous magnésium puis de 8 sous placebo. Il n'y avait aucune différence de gravité ou de durée des crampes entre les groupes.

Au total, dans les contextes hors grossesse, trois études ne trouvent pas d'effet bénéfique de la supplémentation en magnésium sur la fréquence, l'intensité ou la durée des crampes et une autre

étude retrouve une tendance à la baisse de leur fréquence de survenue. La population recrutée dans ces études apparaît pertinente car l'âge moyen est supérieur à 60 ans, ce qui correspond à la population la plus fréquemment atteinte de crampes idiopathiques. Une première limite de ces études est que les effectifs sont assez faibles. A ce titre, la présence des deux essais croisés de Frusso et Roffe est intéressante, car ce type de méthodologie possède une meilleure puissance statistique. Une autre limite de ces études est le manque d'essais s'intéressant spécifiquement aux patients présentant une carence en magnésium, qui pourraient être une population susceptible de mieux répondre à la supplémentation en magnésium. Seuls Garrison et Roguin Maor rapportaient une évaluation biologique préalable du statut en magnésium. Dans ces deux études, la concentration sérique en magnésium des sujets était plutôt dans la fourchette basse à l'inclusion, avoisinant 0,80 mmol/L, mais pas systématiquement inférieure aux valeurs de référence pour l'ensemble des sujets.

Une méta-analyse, publiée en 2012 dans la librairie *Cochrane*, avait retenu trois des quatre études présentées ici (48). Les auteurs concluaient à l'absence d'efficacité de la supplémentation en magnésium pour réduire la fréquence et/ou la sévérité des crampes, avec un niveau de preuve de qualité modérée. La publication plus récente de Roguin Maor et coll. ne peut que renforcer cette conclusion.

### **iii. Le cas du magnésium transdermique**

L'huile de magnésium, fabriquée à base de chlorure de magnésium, est une forme galénique originale du minéral. L'absorption par le derme permet d'éviter le passage par le système digestif et ses effets indésirables. Des chercheurs de l'université de Cardiff ont démontré que l'absorption du magnésium est 10 à 12 fois supérieure avec l'huile qu'avec les formes galéniques présentes dans les comprimés (49).

Les huiles de magnésium sont titrées à 31% de magnésium. Il s'agit donc d'un liquide très riche dans un minéral biodisponible. Parmi toutes les possibilités d'utilisation, elles sont de plus en plus utilisées en massage pour la récupération sportive et la prévention des crampes. L'absorption transdermique du magnésium relâche le muscle et stimule l'évacuation de l'acide lactique.

D'une manière générale, il est estimé que l'huile de magnésium doit être utilisée à raison de 2 pulvérisations par 10 kg de poids corporel pour un traitement de fond, 4 pulvérisations par 10 kg de poids corporel pour la résorption d'une carence. Dans le cas de contracture, il faut vaporiser sur la zone musculaire concernée et bien masser (49).

## 2. Cas de l'asthénie

La carence en magnésium peut être associée à la présence de troubles neuromusculaires et neuropsychiatriques. Le syndrome de fatigue chronique (SFC) se manifeste également par ce type de troubles, laissant suggérer un rôle potentiel de la déficience en magnésium dans la physiopathologie de ce syndrome et un bénéfice potentiel de la supplémentation en magnésium. Le SFC se caractérise par la présence d'une fatigue intense durant au moins six mois et ne s'améliorant pas avec du repos. Le SFC est un motif fréquent de consultation et affecterait entre 0,006 et 3% de la population selon les études (50). Il n'existe pas de traitement consensuel du SFC, même si les antidépresseurs et les glucocorticoïdes sont parfois utilisés (51). Les patients atteints de SFC utilisent fréquemment des approches complémentaires non médicamenteuses, comme les compléments alimentaires à base de magnésium, de vitamines ou autres (52).

Les études cliniques s'intéressant à la relation entre le magnésium et la fatigue ont presque toutes été réalisées dans le cadre du SFC. Nous présentons ci-dessous les résultats des études cliniques observationnelles dans un premier temps, puis ceux des études interventionnelles dans un second temps.

Le statut en magnésium chez ces patients asthéniques représente un indicateur indirect de l'intérêt potentiel de la supplémentation en magnésium. Plusieurs études observationnelles cas-témoins rapportaient une évaluation biologique du statut en magnésium chez les patients asthéniques. Cox et coll. retrouvaient des concentrations érythrocytaires de magnésium légèrement mais significativement plus faibles chez 20 patients atteints de SFC en comparaison à 20 sujets témoins sains (1,60 vs. 1,70 mmol/L) (53). Cependant, les concentrations de magnésium dans le sérum et dans le sang total étaient dans les valeurs normales de référence dans les deux groupes. Une étude anglaise, publiée en 1992 par Clague et coll. à la suite des travaux de Cox, retrouvait une concentration moyenne en magnésium normale dans le sérum, dans le sang total et dans les érythrocytes chez 12 patients atteints de SFC. Par ailleurs, le test de charge en magnésium était normal, suggérant l'absence de déficience (54). De même, Swanink et coll. retrouvaient une concentration de magnésium érythrocytaire dans les normes chez 88 néerlandais atteints de SFC (55). Enfin, Hinds et coll. observaient des concentrations sériques et érythrocytaires en magnésium statistiquement équivalentes entre 89 patients atteints de SFC et 89 témoins (56). De plus, un test de charge en magnésium effectué chez 6 sujets était normal (56).

En résumé, les études de Cox, Clague et Hinds retrouvaient des concentrations sériques en magnésium normales chez les patients atteints de SFC, ou équivalentes au groupe témoin. Ces mêmes études, ainsi que celle de Swanink, retrouvaient des concentrations également normales dans le compartiment érythrocytaire. Seule l'étude de Cox observait une légère diminution (de 0,10 mmol/L) de la concentration sérique dans le groupe SFC par rapport au groupe témoin et ce

avec un faible effectif. Enfin, les tests de charge en magnésium effectués dans les études de Clague et Hinds mettent en évidence, sur de faibles effectifs, l'absence de déficience en magnésium chez les patients atteints de SFC.

Les études interventionnelles de supplémentation en magnésium dans l'objectif d'évaluer le niveau de fatigue sont très peu nombreuses. Le tableau 9 reprend les principales caractéristiques des trois études interventionnelles, que nous avons retenues. L'étude de Cox et coll. précédemment citée consistait en l'administration en double aveugle chez 32 patients atteints de SFC soit de 1 g de sulfate de magnésium intramusculaire chaque semaine soit d'un placebo pendant six semaines (53). Les patients traités avec du magnésium constataient moins de douleurs et une amélioration de leur vitalité et de leur état émotionnel, de façon statistiquement plus significative que dans le groupe placebo. En revanche, la qualité du sommeil, les interactions sociales et l'activité physique n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes.

Tableau 9 : résumé des études interventionnelles concernant l'asthénie ou le syndrome de fatigue chronique (par ordre chronologique de publication).

<b>Etude, année de publication</b>	<b>Population</b>	<b>Sel de Mg</b>	<b>Intervention</b>	<b>Efficacité</b>
Cox <i>et al.</i> , 1991 (53)	49 anglais avec SFC	sulfate	1g IM/sem vs. placebo pendant 6 sem	Oui (tendance)
Baars <i>et al.</i> , 2008 (57)	23 néerlandais avec fatigue saisonnière	<i>Hepar magnesium D10</i> (traitement anthroposophique)	1 injection IV/sem. Absence de groupe placebo.	Oui
Maric <i>et al.</i> , 2014 (58)	38 femmes serbes avec SFC	carbonate et sulfate	45 mg/j pendant 8 sem. en association (Supradyn®). Absence de groupe placebo.	Oui

Maric et coll. retrouvaient une amélioration significative de la fatigue chez 38 femmes atteintes de SFC traitées par deux mois de Supradyn®, contenant 45 mg de magnésium élément (58). En revanche, il n'y avait pas d'amélioration significative du score de qualité de vie après traitement. Cette étude présente l'inconvénient majeur de ne pas avoir de groupe placebo. De plus, s'agissant d'un complément multivitaminé et avec de nombreux autres minéraux, évaluer le bénéfice spécifique du magnésium s'avère impossible.

De façon plus anecdotique, un essai de médecine anthroposophique, publié en 2008, démontrait une amélioration des signes de fatigue pour 82% des 23 patients atteints de fatigue saisonnière, supplémentés chaque semaine par le traitement anthroposophique « *Hepar magnesium D10* » en intraveineuse (57). Cependant, cette étude n'avait pas de groupe placebo et la composition précise de ce traitement anthroposophique n'était pas précisée.

En résumé, deux de ces trois études interventionnelles n'ont pas été menées en comparaison avec un groupe placebo, ce qui en limite considérablement l'intérêt lorsqu'on connaît l'importance de l'effet placebo dans l'asthénie. Seule l'étude de Cox et coll. est un essai interventionnel allopathique menée contre placebo et utilisant le magnésium de façon isolée. Cet essai retrouvait un effet bénéfique sur certains symptômes. Toutefois, il s'agissait dans cette étude d'une administration intramusculaire hebdomadaire de 1 g de sulfate de magnésium, et l'extrapolation de l'efficacité à une dose moindre par voie orale semble hasardeuse.

Dans l'ensemble, le manque d'études interventionnelles méthodologiquement robustes, ainsi que les données des études observationnelles, plaident en faveur d'un niveau de preuve insuffisant de l'intérêt de la supplémentation en magnésium dans le SFC. Alraek et coll., dans une méta-analyse de 2011, arrivaient à la même conclusion (59).

### **3. Cas des troubles anxieux et dépressifs**

Les troubles anxieux regroupent six entités cliniques : le trouble anxieux généralisé (TAG), le trouble panique avec ou sans agoraphobie, l'anxiété sociale, la phobie spécifique, le trouble obsessionnel compulsif (TOC) et l'état de stress post-traumatique. Le trouble dépressif caractérisé est un trouble psychiatrique courant associé à un risque élevé de suicide. Il s'intègre dans différentes entités nosographiques (trouble dépressif caractérisé, trouble bipolaire), ou peut être comorbide d'un autre trouble psychiatrique (troubles anxieux, troubles addictifs), ou d'un trouble non psychiatrique.

Le magnésium est essentiel pour le bon fonctionnement du système nerveux : communication intercellulaire, myélinisation, formation des synapses, régulation de la neurotransmission sérotoninergique et cholinergique, etc. Bien qu'imparfaitement connu, le rôle antidépresseur du magnésium pourrait passer par plusieurs mécanismes. Tout d'abord, le magnésium bloque le récepteur glutaminergique au N-méthyl-D-aspartate (NMDA). De plus, la carence en magnésium entraîne des troubles endocriniens de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien, impliqué dans la physiopathologie des troubles anxieux et dépressifs (60). Enfin, le rôle antidépresseur du magnésium pourrait également être lié à une modulation de la neurotransmission sérotoninergique. En effet, l'effet antidépresseur du magnésium est perdu chez l'animal lorsque la synthèse de sérotonine est bloquée (61).

Pour la présentation des résultats de notre étude bibliographique, nous avons fait le choix d'organiser les études selon qu'elles s'intéressaient à la population générale ou à des patients déjà atteints de trouble dépressif caractérisé, de troubles anxieux ou dans des contextes à risque de troubles anxio-dépressifs comme le syndrome prémenstruel (SPM) et le post-partum.

## **i. Trouble dépressif caractérisé**

Quelques études épidémiologiques ont étudié la relation entre les apports alimentaires en magnésium et le risque de dépression. En résumé, trois méta-analyses récentes montrent qu'une alimentation riche en magnésium est négativement corrélée au risque de dépression (62–64).

Par ailleurs, plusieurs études observationnelles se sont intéressées au lien entre le statut biologique en magnésium et le risque de dépression. Certaines études concluent à des taux de magnésium circulant normaux chez les patients dépressifs. Par exemple, Camardese et coll. observaient que la concentration plasmatique en magnésium était normale pour l'ensemble des 123 patients inclus souffrant de dépression sévère, sans corrélation avec le degré de sévérité (65). Un autre point intéressant dans cette étude est que la réponse thérapeutique aux antidépresseurs était meilleure chez les patients présentant les taux plasmatiques de magnésium les plus élevés. Dans un autre essai, la même équipe ne retrouvait toujours pas de corrélation entre la concentration plasmatique de magnésium et la sévérité des troubles dépressifs et anxieux chez 53 patients avec une dépression légère à modérée (66). Enfin, la concentration circulante en magnésium était normale dans deux autres études effectuées spécifiquement chez des femmes dépressives (67,68).

A l'inverse, une majorité d'études observationnelles mettent en évidence une altération du statut en magnésium chez les sujets dépressifs. Par exemple, une étude australienne de 2019 mettait en évidence une baisse significative de 11% de la concentration sérique en magnésium chez des patients dépressifs sévères non traités par rapport à des sujets sains (69). De même, Islam et coll. observaient une baisse modérée mais significative du magnésium sérique de 6,7% chez 247 sujets dépressifs sévères en comparaison à 248 sujets sains (70).

Au final, une méta-analyse publiée en 2018 concluait que la concentration sérique en magnésium était plus basse chez les patients atteints de dépression en comparaison aux témoins dans onze des dix-huit études sélectionnées (71). Cet effet n'était pas observé pour le magnésium dosé dans le plasma ou le liquide céphalo-rachidien.

Plusieurs études cliniques interventionnelles de supplémentation en magnésium ont été conduites chez les patients dépressifs et aboutissent à des résultats contrastés. Le tableau 10 reprend les principales caractéristiques des cinq études interventionnelles que nous avons retenues. Trois d'entre elles concluent à un effet bénéfique du magnésium. Rajizadeh et coll. montraient que l'administration en double aveugle de 500 mg/j d'oxyde de magnésium pendant au moins huit semaines à des patients déprimés carencés en magnésium améliorait la symptomatologie dépressive plus significativement que le placebo (72). Tarleton et coll., dans un essai ouvert, randomisé et croisé, mettait en évidence une amélioration significative des signes dépressifs et d'anxiété avec 248 mg de magnésium élément administrés pendant six semaines chez 126 américains présentant une dépression légère à modérée (73). Dans un petit essai effectué chez 4 patients sans groupe

placebo, Eby et coll. rapportaient une amélioration rapide des troubles dépressifs avec le magnésium (74).

Tableau 10 : résumé des études interventionnelles concernant le trouble dépressif caractérisé (par ordre chronologique).

<b>Etude, année de publication</b>	<b>Effectif</b>	<b>Sel de Mg</b>	<b>Intervention</b>	<b>Efficacité</b>
Eby <i>et al.</i> , 2006 (74)	4 cas cliniques	glycinate et taurinate	125-300 mg 4x/j	oui
Rajizadeh <i>et al.</i> , 2017 (72)	60 iraniens déprimés et carencés en Mg	oxyde	500 mg/j vs. placebo pendant au moins 8 sem	oui
Tarleton <i>et al.</i> , 2017 (73)	126 américains. Dépression légère à modérée.	chlorure	Essai croisé ouvert. 248 mg/j pendant 6 sem	oui
Mehdi <i>et al.</i> , 2017 (75)	12 américains. Dépression légère à modérée résistante	sulfate	Essai croisé. 4 g en IV pendant 8 j puis placebo pendant 8 j	oui/non selon le score
Ryszewska-Pokrasniewicz <i>et al.</i> , 2018 (76)	37 polonais traités par fluoxétine. Dépression sévère.	aspartate	120 mg/j vs. placebo pendant 8 sem	non

En revanche, deux autres études mettent en évidence une absence d'effet du magnésium dans les troubles dépressifs. Ainsi, Mehdi et coll. montraient que le sulfate de magnésium en intraveineux n'améliorait pas les scores de dépression HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) et PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire*) 24h après la fin du traitement chez des patients dépressifs, en dépit d'une amélioration significative du statut en magnésium (75). En revanche, au septième jour après la fin du traitement, l'amélioration du score de dépression PHQ-9 était corrélée à l'augmentation de la concentration en magnésium, cette corrélation n'étant toutefois pas retrouvée avec le score HDRS. De façon intéressante, une étude de 2018, effectuée chez 37 patients dépressifs sévères, n'observait pas d'effet bénéfique additionnel du magnésium lorsqu'il était associé à la fluoxétine en comparaison à la fluoxétine seule (76).

Pris ensemble, les résultats de ces études interventionnelles montrent, tout d'abord, que l'effet placebo est important dans le trouble dépressif caractérisé. Par exemple, dans l'essai de Ryszewska-Pokrasniewicz et coll., le placebo diminuait d'un facteur trois le score de dépression HDRS. Autre exemple, dans l'étude de Rajizadeh et coll., le traitement par placebo diminuait de 41% la valeur du score de dépression *Beck Depression Inventory-II*. Ainsi, les cas cliniques rapportés par Eby et coll. n'ont que peu de valeur, d'autant plus que l'effectif est très faible. Cet

effet placebo est également une limite importante à l'interprétation des résultats positifs de Tarleton et coll. car l'essai était ouvert.

Les différences de résultats entre ces études interventionnelles pourraient être en partie liées à l'hétérogénéité des scores de dépression utilisés : the *Human Population Laboratory Depression Scale* (HPL), *Beck Depression Inventory-II*, PHQ-9 ou HDRS. Or, les spécialistes s'accordent pour reconnaître que ces différents scores diffèrent par leur précision, leur fiabilité et leur standardisation. Les deux études négatives de Mehdi et Ryszewska-Pokrasniewicz utilisaient toutes deux le score HDRS, considéré par les auteurs comme le gold standard. Cependant, l'augmentation de la concentration sérique de magnésium à sept jours était corrélé uniquement avec le score PHQ-9 dans l'étude de Mehdi et coll. (75).

La durée du traitement peut également être un point important pour interpréter l'hétérogénéité des résultats. Les résultats négatifs de Mehdi et coll. pourraient être dus à un traitement trop court de seulement huit jours, auquel s'ajoute l'inconvénient d'un effectif faible de seulement douze sujets. Toutefois, les doses étaient très importantes dans cet essai et les auteurs ont pris le soin de vérifier l'amélioration significative du statut en magnésium après traitement.

Au final, l'étude positive de Rajizadeh et celle négative de Ryszewska-Pokrasniewicz semblent les plus robustes d'un point de vue méthodologique, car ces essais étaient randomisés, avec un groupe placebo et le traitement durait plusieurs semaines. Leur principale limite reste la taille relativement faible des effectifs. La dose de magnésium supérieure dans la première étude à celle utilisée dans la deuxième (302 vs. 120 mg de magnésium élément) pourrait contribuer à la différence des résultats. De plus, le statut en magnésium à l'inclusion pourrait jouer un rôle. En effet, tandis que les patients dépressifs étaient tous carencés avant supplémentation dans l'étude positive de Rajizadeh, ceux de l'étude négative de Ryszewska-Pokrasniewicz présentaient tous, au contraire, une concentration sérique en magnésium normale. Cet effet prédictif du statut en magnésium sur l'efficacité de la supplémentation nécessite cependant d'être confirmé par d'autres études.

## **ii. Troubles anxieux généralisés (TAG)**

Plusieurs études cliniques observationnelles se sont intéressées au lien entre le statut biologique en magnésium et les TAG. Une étude publiée en 2013 retrouvait des concentrations sériques en magnésium équivalentes entre 50 patients atteints de TAG et 51 sujets sains (77). La même conclusion a été observée chez des patients atteints de trouble panique (78). En revanche, une autre étude mettait en évidence une concentration sérique en magnésium significativement plus faible chez 48 patients atteints de TOC en comparaison à des témoins (79).

A côté de ces études observationnelles, plusieurs études cliniques interventionnelles de supplémentation en magnésium ont été réalisées chez les patients atteints de TAG. Le tableau 11 résume les caractéristiques des quatre études cliniques interventionnelles sélectionnées dans notre étude bibliographique. Dans une méta-analyse récente, Boyle et coll. rapportaient des effets bénéfiques de la supplémentation en magnésium en prévention de la survenue ou de l'aggravation des troubles anxieux dans la moitié des huit études réalisées chez des patients présentant préalablement une anxiété légère à modérée (80). En 2004, Hanus et coll. démontraient un effet bénéfique supérieur au placebo de l'administration pendant douze semaines de 75 mg/j de magnésium (associé à des extraits d'aubépine et de pavot de Californie) chez 130 sujets souffrant d'anxiété modérée (81). De même, Cazaubiel et Desor retrouvaient que l'administration de 48 mg/j de magnésium (associé à du lait fermenté) pendant quatre semaines avait un effet bénéfique supérieur au placebo chez 40 patients présentant des troubles anxieux modérés. Toutefois, ce bénéfice n'était retrouvé que *post-hoc* dans un sous-groupe de quinze sujets et dans une étude non publiée (82). Enfin, deux études de Caillard et coll., publiées dans des rapports internes de Sanofi, retrouvaient une amélioration des troubles anxieux supérieure au placebo après l'administration pendant six semaines de 192 mg de lactate de magnésium associé à 20 mg de vitamine B6 (83,84).

Tableau 11 : résumé des études interventionnelles concernant les troubles anxieux généralisés (par ordre chronologique de parution).

<b>Etude, année de parution</b>	<b>Effectif</b>	<b>Sel de Mg</b>	<b>Intervention</b>	<b>Efficacité</b>
Caillard <i>et al.</i> , 1992 et 1995 (83,84)	non précisé	lactate (+ vit B6)	192 mg/j pendant 6 sem	Oui
Hanus <i>et al.</i> , 2004 (81)	164 français. Anxiété modérée.	oxyde (+ extraits aubépine et pavot de Californie)	75 mg/j vs. placebo pendant 12 sem	Oui
Cazaubiel et Desor, 2008 (82)	40	non précisé	48 mg/j pendant 4 sem	Oui

Par ailleurs, trois études ont comparé l'effet du magnésium associé à la vitamine B6 à celui des anxiolytiques. Deux de ces études mettaient en évidence un effet bénéfique comparable entre l'association magnésium-vitamine B6 et le lorazépam administrés six semaines (85,86). La troisième étude parvenait au même résultat en comparaison avec la buspirone (87). L'efficacité du magnésium associé à la vitamine B6 comparable à celle du lorazépam ou de la buspirone semble en faveur d'un effet bénéfique de cette association sur les troubles anxieux. Cependant, l'absence de groupe placebo est une limite importante de ces trois études cliniques.

Au final, l'efficacité de la supplémentation en magnésium dans le traitement des troubles anxieux semble associée à un niveau de preuve modeste. D'après la méta-analyse de Boyle et coll., quatre études sur les huit réalisées chez les patients présentant des troubles anxieux étaient en faveur d'un effet bénéfique du magnésium (80). Cependant, trois de ces études n'ont pas été publiées dans des revues à comité de relecture et une autre exploitait des données *post-hoc* avec de faibles effectifs. De plus, la quasi-totalité de ces études utilisait du magnésium en association avec d'autres composés, rendant les conclusions difficilement attribuables au magnésium seul. Seule l'étude de Gendle et coll. a étudié l'effet de 300 mg de citrate de magnésium administré seul pendant cinq jours à 122 étudiants avant des examens, sans effet supérieur au placebo sur l'anxiété (88). La non-infériorité de l'association du magnésium avec la vitamine B6 par rapport à des traitements anxiolytiques suggère un effet bénéfique potentiel, bien que ces études souffrent de l'absence d'un groupe placebo.

### **iii. Syndrome prémenstruel (SPM)**

Le SPM associe classiquement des céphalées, un gonflement et des douleurs des seins, un ballonnement abdominal, des œdèmes des extrémités et une irritabilité. Il débute dix à douze jours avant les règles et se poursuit jusqu'à la fin du cycle. Il peut être bien supporté ou au contraire entraîner une automédication importante. Selon le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, le magnésium et la vitamine B6 peuvent être utiles en favorisant la synthèse des prostaglandines E1 (89).

Le tableau 12 reprend les caractéristiques principales des études interventionnelles effectuées dans le cadre des troubles anxieux du SPM. De Souza et coll. observaient une amélioration des troubles anxieux associés au SPM supérieure au placebo après administration de 200 mg d'oxyde de magnésium associé à 50 mg de vitamine B6 pendant cinq cycles menstruels consécutifs (90). De même, une équipe italienne rapportait que la supplémentation avec 250 mg/j de magnésium pendant trois cycles menstruels améliorait significativement l'anxiété et la tension nerveuse chez 38 femmes souffrant de SPM (91). Malheureusement, cette étude ne comportait pas de bras placebo. De plus, une équipe iranienne a publié que l'administration pendant deux mois de 250 mg de magnésium associé à 40 mg de vitamine B6 améliorait davantage les symptômes d'anxiété que le magnésium seul ou le placebo chez 116 femmes atteintes de SPM (92). Enfin, une étude croisée plus ancienne retrouvait également un effet bénéfique du magnésium en comparaison à un placebo chez un nombre limité de 28 femmes (93).

A côté de ces quatre études positives, deux études ne retrouvent pas d'effet bénéfique du magnésium sur les troubles anxieux associés au SPM. Dans une étude interventionnelle croisée, Walker et coll. constataient que l'administration de 200, 350 ou 500 mg d'oxyde de magnésium

était paradoxalement moins efficace que le placebo (94). Cependant, l'effet anxiolytique propre du sorbitol utilisé comme placebo rend difficile l'interprétation de ces résultats selon les auteurs. Par ailleurs, Khine et coll. n'observaient pas de différence entre le magnésium intraveineux et le placebo sur l'humeur de 31 femmes souffrant d'un SPM (95).

Au total, les données suggèrent un effet potentiel du magnésium sur les troubles anxieux des femmes atteintes de SPM. Ces effets positifs ont été retrouvés dans des études cliniques utilisant le magnésium seul ou en association. L'association à la vitamine B6 semble apporter un effet supérieur.

#### iv. Post-partum

Le baby-blues est une affection banale, fréquente, dont la prévalence est estimée entre 30 et 75% selon les études. Les symptômes caractéristiques sont une labilité de l'humeur, une irritabilité, une anxiété généralisée et des troubles de l'appétit et du sommeil. Les symptômes apparaissent au quatrième jour suivant la naissance, la rémission intervenant vers le neuvième jour. La survenue du baby-blues n'est pas corrélée avec une psychopathologie sous-jacente de la maman et ne nécessite pas de traitement particulier.

Tableau 12 : résumé des études interventionnelles dans un contexte de syndrome prémenstruel (par ordre chronologique de publication).

Etude, année de publication	Effectif	Sel de Mg	Intervention	Efficacité
Facchinetti <i>et al.</i> , 1991 (93)	32 italiennes	pyrrolidone acide carboxylique	360 mg 3x/j du 15 <sup>ème</sup> jour du cycle au début du suivant	oui
De Souza <i>et al.</i> , 2000 (90)	44 brésiliennes	oxyde	200 mg/j (+ vit B6) pendant 5 cycles menstruels successifs	oui
Walker <i>et al.</i> , 2002 (94)	85 anglaises	non précisé	200, 350 ou 500 mg/j pendant 2 mois	non
Khine <i>et al.</i> , 2006 (95)	31 américaines	sulfate	Dose de charge IV de 1 mmol/kg, soit 24 mg/kg	non
Quaranta <i>et al.</i> , 2007 (91)	38 italiennes	oxyde (Sincromag <sup>®</sup> )	250 mg/j pendant 3 cycles menstruels consécutifs	oui
Fathizadeh <i>et al.</i> , 2010 (92)	116 iraniennes	non précisé	250 mg/j pendant 2 mois (avec et sans vitamine B6)	oui

La dépression du post-partum est également assez commune et concernerait 5 à 10% des mères. Ce trouble dépressif plus ou moins marqué apparaît tardivement dans le post-partum, après le premier mois. Les signes et symptômes de la dépression du post-partum sont semblables à ceux d'un épisode dépressif survenant hors contexte de grossesse. Il se manifeste par des troubles de l'humeur, un ralentissement psychomoteur ou une irritabilité, une asthénie et des troubles du sommeil. L'échelle de dépression postnatale d'Edimbourg (EPDS) est classiquement utilisée pour le diagnostic clinique.

A l'issue de notre recherche bibliographique, il apparaît que seule l'étude de Fard et coll. évaluait le bénéfice de la supplémentation en magnésium dans les troubles anxieux et dépressifs du post-partum (96). Cette étude iranienne, publiée en 2017, est un essai clinique contrôlé, randomisé en double aveugle, incluant 99 femmes dans les 48h suivant l'accouchement. Elles étaient traitées pendant huit semaines avec 320 mg/j de sulfate de magnésium, ou avec 27 mg/j de sulfate de zinc ou avec un placebo. Les valeurs du score de dépression EPDS et du score d'anxiété *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory* n'étaient pas significativement différents entre les trois groupes à l'issue des huit semaines de traitement.

#### **v. Population générale**

Peu d'études se sont intéressées à la relation entre le magnésium et les troubles anxieux ou dépressifs dans la population générale. Toutefois, Derom et coll. ont publié en 2012 une étude observationnelle prospective de grande ampleur (97). Près de 13 000 adultes espagnols, sans signes anxio-dépressifs au recrutement, ont été suivis pendant 5,8 ans en moyenne. L'apport alimentaire en magnésium, évalué par une enquête diététique, n'était pas corrélé au risque de survenue de dépression. Par ailleurs, une équipe française, dépendante de Sanofi, a observé une amélioration d'un score composite d'anxiété et de dépression après administration de magnésium seul ou en association à la vitamine B6 pendant huit semaines chez 264 sujets sans troubles anxio-dépressifs mais carencés en magnésium (98).

## **X. Critères de choix des compléments alimentaires à base de magnésium**

### **1. Teneur en magnésium élément**

A la lecture de l'étiquette d'un complément alimentaire, il faut se référer au tableau de valeur nutritionnelle présent sur l'emballage. Celui-ci mentionne la teneur en minéraux. En ce qui concerne le magnésium, sera mentionnée la teneur en magnésium élément, qui ne peut pas excéder 300 mg par jour en France (Dose Journalière Maximale autorisée). En revanche, la teneur en magnésium total peut être plus élevée. La posologie de la plupart des compléments alimentaires

contenant du magnésium correspond à cette quantité. Il n'est alors pas évident de se repérer et de choisir le « bon » complément adapté à son besoin.

L'oxyde et l'hydroxyde de magnésium sont les sels les moins chers du marché, avec une teneur en magnésium élément assez élevée, mais une biodisponibilité très basse (peu de magnésium absorbé à chaque prise).

Il semble alors préférable de conseiller un sel mieux absorbé même si sa teneur en magnésium élément est moins élevée et d'en fractionner les doses : pas plus de 50-100 mg par prise, pour arriver au maximum de 300 mg par jour. Ainsi le risque pour le sel de présenter un effet laxatif sera minoré.

## 2. La nature du sel

Les sels de magnésium diffèrent par leur concentration en magnésium élément, par leur biodisponibilité et par leur tolérance digestive. Le tableau 13 présente la teneur en magnésium élément contenue dans les différents sels (10,99).

Tableau 13 : teneur en magnésium en fonction des sels.

Sel	Teneur en Magnésium élément
Aspartate	7,5%
Bisglycinate	18%
Carbonate	25%
Chlorure	25,5%
Citrate	11%
Gluconate	5,4%
Glycérophosphate	12,4%
Hydroxyde	41,5%
Lactate	12%
Magnésium marin	58%
Oxyde	60,3%
Pidolate	8,7%
Sulfate	20,2%

Le choix du bon sel de magnésium s'établit sur un ensemble de critères sur lesquels repose le conseil à l'officine. Les critères de choix des formes de sels peuvent être résumés dans le tableau 14 (10,99).

Tableau 14 : critères de choix des formes de sels.

Sels	Biodisponibilité	Solubilité	Autres effets
Aspartate	Moyenne	Bonne	Neuro-excitateur
Bicarbonate	Mauvaise	Très peu soluble	Désacidifiant
Bisglycinate	Excellente grâce aux aminocomplexes	Bonne	Très bonne tolérance digestive
Carbonate	Moyenne	Presque insoluble	Laxatif, tolérance digestive moyenne
Chlorure	Mauvaise	Très bonne	Acidifiant et laxatif, soutien de l'immunité
Citrate	Très bonne	Bonne	Désacidifiant, bonne tolérance digestive
Gluconate	Bonne	Bonne	-
Glycérophosphate	Très bonne	Bonne	Bonne tolérance digestive, apport de phosphate
Hydroxyde	Mauvaise	Faible	Laxatif, antiacide
Lactate	Très bonne	Bonne	Laxatif
Magnésium marin	Modeste à faible	-	Inconvénients des sels inorganiques
Malate	Bonne	Bonne	Bonne tolérance digestive
Oxyde	Mauvaise	Faible	Acidifiant, laxatif
Sulfate	Bonne	Très bonne	Utilisé dans la pré-éclampsie

De plus, le choix des sels, résumé dans le tableau 15, pourra être différent selon les indications et les effets thérapeutiques (99).

Tableau 15 : choix des sels de magnésium en fonction des indications.

Indications	Sel de magnésium	Autres micronutriments
Fatigue physique ou psychique	Glycérophosphate, citrate, malate, bisglycinate, formes aminocomplexées	Oligo-éléments, vitamines du groupe B, vitamine B6, taurine
Déséquilibre de la balance acido-basique	Citrate, bicarbonate	Calcium, potassium, silicium, antioxydants
Troubles du sommeil et/ou de l'humeur, stress	Glycérophosphate, citrate, malate, bisglycinate	L-tryptophane, chrome, plantes (selon les indications : valériane, aubépine, tilleul, passiflore, rhodiola, millepertuis), vitamines du groupe B, zinc

Pour le magnésium, comme pour les autres minéraux, l'efficacité du complément alimentaire dépend de la nature du sel qu'il contient et qui va permettre de véhiculer le minéral. L'ion magnésium  $Mg^{2+}$  doit être associé à un autre ion pour former un sel de magnésium et être incorporé dans le complément obtenu. Sous l'effet de l'acidité de l'estomac, ces sels vont être dissociés pour être assimilés par les entérocytes et pénétrer ainsi dans l'organisme. La solubilité et la biodisponibilité des sels varient en fonction de leur nature, déterminant la bonne assimilation par l'organisme des minéraux liés à ces sels. Parce qu'il n'existe aucun sel capable de réunir tous ces critères, il peut être intéressant d'associer plusieurs sels de magnésium simultanément.

Il existe plusieurs types de sels : des sels inorganiques, des sels organiques et des formes chélatées.

### **i. Les sels inorganiques ou métalliques**

Il s'agit de l'oxyde, du chlorure et de l'hydroxyde de magnésium. Ce sont la plupart du temps des formes mal assimilées par l'organisme. Par ailleurs, certains sels comme le chlorure de magnésium possèdent un effet acidifiant qui augmente les pertes urinaires des cations magnésium, calcium et potassium. De plus, ces formes inorganiques peuvent être responsables d'accélération de transit, voire de diarrhées en grande quantité, en raison d'un effet osmolaire important. La plupart des compléments alimentaires contiennent ce type de magnésium, du fait de leur teneur élevée en magnésium élément qui permet d'apporter beaucoup d'élément magnésium sous un faible volume (un comprimé ou une gélule).

### **ii. Les sels organiques**

Il s'agit du citrate, du malate, du lactate, du pidolate, de l'aspartate et du glycérophosphate. L'acide citrique, un acide organique de faible poids moléculaire, favorise l'absorption du magnésium en augmentant sa solubilité. Les minéraux sont couplés à des substances organiques, comme ils peuvent l'être naturellement dans les aliments. Ce sont des formes mieux assimilées, plus liposolubles et qui possèdent, pour le citrate et le malate, un effet désacidifiant, favorisant alors la bonne rétention des minéraux par l'organisme. Ils sont en fait dégradés par le métabolisme énergétique et permettent d'éliminer de l'organisme des ions générateurs de protons, grâce à la production de  $CO_2$  rejeté par les poumons. En revanche, le lactate possède un effet acidifiant en raison d'une production accrue d'acide lactique. Ils sont également bien tolérés au niveau digestif.

### **iii. Les formes chélatées ou aminocomplexées**

Il s'agit des bisglycinates et des hydrolysats de protéines de riz enrichis en minéraux. Ces derniers sont associés à des acides aminés ou des peptides pour faire appel à des voies d'absorption

intestinale différentes des formes précédentes. Ces formes sont bien assimilées et bien tolérées, mais n'ont pas d'effets sur l'équilibre acido-basique.

#### **iv. Les autres formes de magnésium utilisées**

D'autres formes de magnésium sont couramment utilisées, tel que le magnésium marin. Il provient de l'eau de mer. C'est une association principalement d'oxyde et de chlorure de magnésium, formes peu assimilables et acidifiantes. Cependant, cette origine de magnésium présente l'intérêt d'associer d'autres oligo-éléments et minéraux sous forme organique, comme le fer ou la vitamine B6.

### **3. Association avec d'autres nutriments**

Comme il existe un équilibre entre calcium, magnésium et phosphore dans l'organisme, certains nutritionnistes préconisent de maintenir un rapport calcium/magnésium de 2/1 lors de la prise de suppléments.

Par ailleurs, pour optimiser son efficacité, la vitamine B6 et la taurine sont souvent ajoutées aux compléments alimentaires à base de magnésium.

#### **i. La taurine**

La taurine est un dérivé d'acide aminé soufré essentiel au bon fonctionnement cérébral. Elle agit sur le système dopaminergique et améliore la pénétration du magnésium dans la cellule, c'est un magnésio-fixateur. La taurine intervient également dans la détoxification par le foie des molécules étrangères à l'organisme, les xénobiotiques.

#### **ii. La vitamine B6**

La vitamine B6 est une vitamine hydrosoluble connue également sous le nom de pyridoxine. C'est un cofacteur essentiel aux métabolismes énergétique et protéique et à celui de la sérotonine, de la mélatonine et de la dopamine. Elle joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre psychique en agissant en synergie avec le magnésium.

## **XI. Comparaison des différents compléments alimentaires**

Nous avons souhaité établir une liste détaillée des compléments alimentaires à base de magnésium disponibles en officine. Pour cela, un inventaire a été réalisé dans trois grandes pharmacies de l'agglomération dijonnaise en juin et juillet 2020. Le tableau 16 présente un comparatif des 53 produits à base de magnésium répertoriés à l'issue de cet inventaire.

Tableau 16 : comparatif des différents produits à base de magnésium vendus en Pharmacie.

Produit	Laboratoire	Sels de magnésium	Quantité de magnésium par unité	Autres micronutriments	Posologie
MB6-one	ADP Nutrition	Oxyde de Mg marin	300 mg/gél	Vit B6	1 gél/j
Omezelis	Biocodex	Thiosulfate	10 mg/cp	Mélisse, aubépine, Calcium	4 cp/j
Mag 2 exams	Cooper	Oxyde de Mg marin	150 mg/gél	Vit B6, Memophenol, Bacopa	2 gél/j
Mag 2 24h	Cooper	Oxyde de Mg marin	300 mg/cp	Vit B6	1 cp/j
Mag 2	Cooper	Pidolate	122 mg/amp		3 à 4 amp/j
Mag 2	Cooper	Carbonate	100 mg/cp		3 à 4 cp/j
Mag 2 stress	Cooper	Mg marin sous forme d'oxyde de Mg	150 mg/cp	Vit B6, rhodiola, L-théanine	2 cp/j
Mag 2 safran	Cooper	Mg marin sous forme d'oxyde	150 mg/cp	Vit B1, B3, B6, B8, B12, safran	2 cp/j
Sulfate de magnésium heptahydraté	Cooper	Sulfate = sel d'Epsom	30 g		1 sachet si besoin (laxatif)
Chlorure de magnésium	Cooper	Chlorure	20 g		1 sachet/mois
Magnésium SiMa	Dissolvurol	Bisglycinate	50 mg/cp	silicium	3 à 6 cp/j
Granions de magnésium	Granions	Chlorure	32 mg/amp		2 à 3 amp/j
Granions décontractant musculaire	Granions	Acétate	56,25 mg	Cuivre, Potassium, Vit B1, B6, B12	2 amp/j
Spasmag	Grimberg	Sulfate	59 mg/gél	Levure type <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	6 gél/j
Trimag	Inovance	Acéthyltaurinate, glycérophosphate, citrate	300 mg/stick	Vit B6	1 stick/j
Magnésium	Inovance	Oxyde de Mg marin	150 mg/cp	Taurine, vit D, vit B6, L-méthionine	2 cp/j
Thalamag	Iprad	Mg marin sous forme d'hydroxyde de Mg	150 mg/gél	Fer, vit B9	2 gél/j
Biomag	Lehning	<i>Magnesia muriatica</i> , <i>Magnesia bromata</i> , <i>Magnesia phosphorica</i>	50 mg, 10 mg, 50 mg/cp	<i>Plumbum metallicum</i> , <i>Kalium phosphoricum</i> , <i>Ambra grisea</i>	2 cp 3 x/j pdt 15j puis 1cp 3 x/j
Magnesium Malate	Lereca	Mg marin	100 mg/gél	malate de citrulline, ginseng, vit B6, vit B1, vit B9	2 gél/j
Eficramp	Les 3 chênes	Oxyde	57,1 mg/cp	carbonate de Ca, citrate de K	1 cp/j
Feromag	Lescuyer	Citrate	56 mg/cp	Taurine, vit C, vit B6, B9, B12, fer, acérola	1 cp/j
Actimag	Lescuyer	Hydroxyde	150 mg/cp	Vit B6	1 cp/j
Calmistress	Lescuyer	Hydroxyde	28 mg/cp	Angélique, avoine,	2 cp/j

				griffonia, tryptophane, vit B1, B2, B6, zinc	
Somnusia	Lescuyer	Oxyde de Mg marin	104 mg/gél	Camomille matricaire, scutellaire, safran, GABA, mélatonine, vit B6, B9, B12	1 gél/j
Magvit	Lescuyer	Oxyde de Mg marin	14,5 mg/cp	Vit B2, B3, lécithine de soja, lithothamne	2 à 4 cp/j
Nutraperf	Lescuyer	Citrate	184 mg/stick	Vit B1, B2, B3, vit C, vit E, Zinc, curcuma, caféine, poivre noir	1 stick/j
Promagnor instant	Merck	Oxyde, stéarate	350 mg/stick		1 stick/j
Promagnor energy	Merck	Carbonate	400 mg/cp	Vit C	1 cp/j
Promagnor	Merck	Oxyde	450 mg/capsule		1 caps/j
Promagnor	Merck	Phosphate, citrate, hydroxycarbonate	450 mg/sachet		1 sachet/j
Promagnor relaxation	Merck	Oxyde	375 mg/capsule	Vit B1, B2, B6, B9, B12, passiflore	1 caps/j
Zen	My Veggie	Gluconate	56,25 mg/gél	Rhodiola, aubépine, griffonia, mélisse, champignons du soleil, cuivre, vit B6	1 à 2 gél/j
Magnésium vitamine B6	Mylan	Lactate	48 mg/cp	Vit B6	6 à 8 cp/j
Sériane stress et sommeil	Naturactive	Mg marin	56 mg/gél	Lactium, vit B6, zinc, rhodiola, mélisse	2 gél/j
Sériane stress	Naturactive	Mg marin	56 mg/gél	Lactium, vit B6, zinc, rhodiola	2 gél/j
Sériane chrono	Naturactive	Mg marin	67,7 mg/cp	Lactium, vit B6, zinc	1 à 3 cp/j
Sériane sommeil	Naturactive	Mg marin	56 mg/gél	Lactium, Vit B6, Zinc, mélisse	2 gél/soir
Ergymag	Nutergia	Citrate, bisglycinate, carbonate, Oxyde de Mg marin	100 mg/gél	Zinc, Vit B1, B2, B3, B5, B6, B8	3 gél/jour
Ergystress sommeil	Nutergia	Oxyde de Mg marin	50 mg/gél	Mélatonine, eschscholtzia, passiflore, vit B5, B6, B9, B12	2 gél/j
Ergystress activ	Nutergia	Oxyde de Mg marin	40 mg/gél	Zinc, manganèse, cuivre, taurine, vit B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, Bacopa, tyrosine	1 à 3 gél/j
Ergystress seren	Nutergia	Oxyde de Mg marin	57 mg/gél	Rhodiola, tryptophane, vit B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, vit C, zinc,	1 à 3 gél/j

				chrome	
MagneRegul	Nutravance	glycérophosphate et pidolate	36 mg, 13 mg/gél	taurine, vit B1, vit B2, vit B3, vit B6	2 à 4 gél/j
Multibiane	Pileje	Hypro-ri® Mag (hydrolysat de protéine de riz et oxyde de Mg)	56,25 mg/gél	vit A, vit E, vit C, acérola, vit B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, Fer, Zinc, Cuivre, Manganèse	1 à 2 gél/j
Formag	Pileje	Hypro-ri® Mag (hydrolysate de protéine de riz et oxyde de Mg), oxyde de Mg marin	150 mg/cp	Vit B6, taurine	1 à 2 cp/j
Formag	Pileje	Hypro-ri® Mag (hydrolysate de protéine de riz et oxyde de Mg), oxyde de Mg marin	300 mg/stick	Vit D3, B6, taurine	1 stick/j
Stress résist	Sanofi	Oxyde de Mag marin	150 mg/cp	vit B6, vit B9, vit B12, Rhodiola, L-théanine	1 cp/j
Stress résist	Sanofi	Oxyde de Mag marin	300 mg/sachet	Rhodiola, vit B6, vit B9	1 sachet/j
Magnévie B6	Sanofi	citrate	100 mg/cp	vit B6	3 à 4 cp/j
Magné Expert	Santé Verte	Glycérophosphate, malate, citrate, gluconate	300 mg/stick	Rhodiola, vit B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, L-théanine	1 stick/j
Citrate de Magnésium	Solaray	Citrate	144 mg/caps		1 caps/j
Magnésium Bisglycinate	Solgar(*)	Bisglycinate, oxyde	100 mg/cp		3 cp/j
Magnésium vitamine B6 Alvityl	Urgo	Oxyde de Mg marin	300 mg/cp	Vit B6	1 cp/j
Alvityl Boost	Urgo	Carbonate	112,5 mg/cp	Ginseng, caféine, vit B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12, vit C, vit E, zinc	1 cp/j

(\*) : Bientôt retiré du marché car la formule contient du dioxyde de titane.

Nous pouvons ainsi remarquer que les laboratoires Dissolvurol, Inovance, Nutergia, Nutravance, Pileje, Santé Verte et Solgar se détachent des autres quant à leur composition en sels de magnésium. En effet, ils proposent dans leurs produits les sels les plus biodisponibles et les mieux tolérés. Les doses en magnésium élément par comprimé sont souvent plus faibles, et cela engendre pour la plupart de ces compléments alimentaires plusieurs prises à répartir dans la journée. En effet, comme nous l'avons précisé précédemment, la diffusion active dans l'intestin grêle est un processus saturable. Il est alors préférable, lorsque cela est possible, de répartir la prise de magnésium au cours de la journée, afin d'en augmenter la quantité totale assimilée.

Il faut également noter que le coût de ces compléments alimentaires est plus élevé (en moyenne trois fois plus cher) que pour ceux contenant des sels moins bien tolérés.

## **XII. Durée et posologie d'une cure de magnésium**

Avant de démarrer une cure, il est préférable de consommer des aliments riches en magnésium. Mais lorsque c'est insuffisant, il est préférable de s'orienter sur une cure de compléments alimentaires apportant du magnésium. En général, les cures se déroulent sur quatre à douze semaines. Par exemple, pour une période d'examens, il peut être recommandé de commencer une cure au moins deux mois avant et de la prolonger pendant toute la durée des épreuves, afin de diminuer le seuil de stress et d'aider à gérer la fatigue tant physique que psychologique.

Lors d'une demande spontanée de magnésium à l'officine, on peut proposer un apport de magnésium avec un sel bien assimilé comme le glycérophosphate.

À titre préventif, avant une grande période de stress, des examens par exemple, un apport de 100 mg par jour suffit en cure de un à trois mois.

Si des signes d'un déficit sont présents, une supplémentation de 300 mg par jour est généralement conseillée chez un adulte pendant un à deux mois. Des doses journalières supérieures à 100 ou 200 mg se prennent de préférence en plusieurs prises pour une meilleure assimilation.

## **XIII. Conclusions**

Le magnésium est un sel minéral indispensable au bon fonctionnement de notre organisme et à notre santé. Ce nutriment essentiel doit être apporté en quantité suffisante et régulière par l'alimentation. Les apports nutritionnels conseillés sont de l'ordre de 360 mg/j pour une femme et 420 mg/j pour un homme. L'insuffisance d'apports alimentaires en magnésium est très fréquente dans la population générale et pourrait concerner jusqu'à deux tiers des français. Une partie d'entre eux va développer une déficience biologique en magnésium, voire une symptomatologie clinique. Les signes cliniques associés à la carence en magnésium sont relativement peu spécifiques : fatigue physique et psychique, nervosité, troubles de l'humeur, crampes, pertes de mémoire, etc.

Pour notre étude bibliographique sur l'intérêt de la supplémentation en magnésium, nous nous sommes concentrés sur trois situations médicales, à savoir les crampes, l'asthénie et les troubles anxio-dépressifs, pour lesquelles les demandes de supplémentation en magnésium sont fréquentes en officine, et pour lesquelles le niveau de preuve de l'efficacité nous semblait a priori faible.

Concernant les crampes chez les femmes enceintes, les résultats sont très hétérogènes car trois études cliniques sur six retrouvent un effet bénéfique de la supplémentation en magnésium.

Cependant, l'analyse de ces études laisse entrevoir l'intérêt potentiel du sel de bisglycinate, mais aussi et surtout de la supplémentation chez les femmes enceintes présentant une hypomagnésémie associée aux crampes. Ces perspectives intéressantes restent toutefois à consolider dans la littérature. Quant aux crampes survenant en dehors du contexte de grossesse, l'analyse de quatre études interventionnelles met en évidence une absence d'efficacité de la supplémentation en magnésium pour réduire la fréquence et/ou la sévérité des crampes, avec un niveau de preuve de qualité modérée.

En ce qui concerne l'asthénie, la plupart des études observationnelles concluent à l'absence de lien entre le statut en magnésium et le syndrome de fatigue chronique. Les essais interventionnels sont très peu nombreux. Seules trois études ont été menées et retrouvent toutes une certaine efficacité de la supplémentation en magnésium, mais avec des biais méthodologiques indiscutables. Au final, l'intérêt de la supplémentation en magnésium pour améliorer les signes de fatigue est associé à un niveau de preuve insuffisant.

La plupart des études observationnelles mettent en évidence que le statut en magnésium est altéré au cours du trouble dépressif caractérisé. L'efficacité de la supplémentation en magnésium est disparate dans les cinq études interventionnelles sélectionnées, avec par conséquent un niveau de preuves faible. L'effet prédictif du statut en magnésium, la durée du traitement et la nature du score de dépression semblent être des pistes intéressantes pour de futures études cliniques.

Plusieurs études cliniques obtiennent des résultats prometteurs de la supplémentation en magnésium sur les troubles anxieux, en particulier dans les troubles anxieux généralisés et chez les femmes ayant un syndrome prémenstruel. Le niveau de preuves reste toutefois modeste, notamment en raison des biais méthodologiques de ces études. L'association du magnésium à la vitamine B6 semble plus efficace.

Afin de prodiguer le meilleur conseil au patient dans le cadre d'une cure de magnésium, le pharmacien devra bien choisir son sel de magnésium. Il devra alors connaître les différences entre tous les sels présents dans les compléments alimentaires proposés à l'officine et savoir présenter son choix de façon simple et claire face au patient. Compte tenu des études analysées dans cette thèse, il sera alors préférable de choisir soit un sel bien absorbé et présentant peu d'effets indésirables soit une association de plusieurs sels assurant une bonne biodisponibilité. De plus, le magnésium marin est particulièrement apprécié par les patients. Pour qu'il soit mieux absorbé par l'organisme, il doit être associé à de la vitamine B6, comme cela est le cas dans de nombreux compléments alimentaires disponibles en pharmacie.

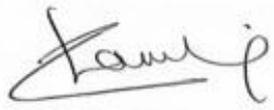
La vente en ligne de compléments alimentaires étant de plus en plus répandue, le pharmacien d'officine devra veiller à la qualité de son conseil et maîtriser les connaissances des

produits pour justifier son rôle central dans la distribution des compléments alimentaires à base de magnésium.

**Le Directeur de thèse,**

**Denimal  
Damien**  
Signature  
numérique de  
Denimal Damien  
Date: 2020.08.27  
16:25:59 +02'00'

**Le Président,**

  
D. CHARBIV

**Vu pour l'autorisation de  
Soutenance**

**Dijon, le  
Le Vice-Doyen,**  
  
  
**C. MARIE**

## XIV. Bibliographie

1. Severino P, Netti L, Mariani MV, Maraone A, D'Amato A, Scarpati R, et al. Prevention of cardiovascular disease: screening for magnesium deficiency. *Cardiol Res Pr.* 2 mai 2019;2019(4874921).
2. Shahi A, Aslani S, Ataollahi MR, Mahmoudi M. The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Inflammopharmacology.* 2019;27(4):649-61.
3. Dolati S, Rikhtegar R, Mehdizadeh A, Yousefi M. The role of magnesium in pathophysiology and migraine treatment. *Biol Trace Elem Res.* 2020;196(2):375-83.
4. Meixi L, Huayu Y, Yilei M. Magnesium and liver disease. *Ann Transl Med.* 2019;7(20):578.
5. Synadiet. Les compléments alimentaires [en ligne]. [consulté le 21 août 2020]. Disponible : <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/le-marche/les-chiffres-du-marche-en-2018>
6. Stéphane Pereck. Les éléments chimiques : Mg [en ligne]. Les éléments chimiques : 12 - Mg. [consulté le 5 mai 2020]. Disponible : <https://www.elementschimiques.fr/?fr/elements/z/12>
7. Coates PM, Betz JM, Blackman MR, Cragg GM, Levine M, Moss J, et al. *Encyclopedia of dietary supplements.* 2e éd. Informa Healthcare. 2010. 920 p.
8. EFSA. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to magnesium [en ligne]. 2009 [consulté le 24 juill 2020]. Disponible : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/1216>
9. European Food Safety Authority. Valeurs nutritionnelles de référence pour le magnésium et le phosphore [en ligne]. EFSA. [consulté le 5 mai 2020]. Disponible : <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/150728>
10. François Boob. *Autour du magnésium.* Formation Nutergia. Dijon; 2018.
11. Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res.* 2009;22(4):235-46.
12. 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.
13. Nielsen FH, Lukaski HC. Update on the relationship between magnesium and exercise. *Magnes Res.* 2006;19(3):180-9.
14. Brown T, Mullee A, Collings R, Harvey L, Hooper L, Fairweather-Tait S. Literature search and review related to specific preparatory work in the establishment of Dietary Reference Values. Preparation of an evidence report identifying health outcomes upon which Dietary Reference Values could potentially be based for magnesium, potassium and fluoride. *EFSA Support Publ* [en ligne]. 22 mai 2012 [consulté le 24 juill 2020];9(5). Disponible : <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/sp.efsa.2012.EN-283>
15. EFSA. Comprehensive literature search and review of breast milk composition as preparatory work for the setting of dietary reference values for vitamins and minerals. *Laser Analytica* [en

- ligne]. 2014 [consulté le 25 juill 2020]; Disponible : <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/sp.efsa.2014.EN-629>
16. ANSES. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles [en ligne]. 2016 [consulté le 24 juill 2020]. Disponible : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
  17. EFSA. Scientific opinion on Dietary Reference Values for magnesium [en ligne]. 2015 [consulté le 12 mai 2020]. Disponible : <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4186>
  18. Legifrance. Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires [en ligne]. [consulté le 20 août 2020]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000023980839>
  19. ANSES. Table CIQUAL [en ligne]. [consulté le 24 juin 2020]. Disponible : <https://ciqual.anses.fr/>
  20. Navarra T. The Encyclopedia of Vitamins, Minerals, and Supplements. 2e éd. Facts On File Inc; 2004. 368p.
  21. Commission européenne. Projet de règlement de la Commission modifiant la directive 2002/46/CE et le règlement (CE) n° 1925/2006 en ce qui concerne la liste des vitamines et minéraux et celle de leurs formes, qui peuvent être ajoutés aux denrées alimentaires, y compris les compléments alimentaires [en ligne]. Sect. Annexe II 2009. [consulté le 20 août 2020]. Disponible : [https://www.senat.fr/europe/textes\\_europeens/e4692.pdf](https://www.senat.fr/europe/textes_europeens/e4692.pdf)
  22. Commission européenne. DIRECTIVE 2006/141/CE DE LA COMMISSION du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite [en ligne]. [consulté le 20 août 2020]. Disponible : <http://galateepro.agriculture.gouv.fr/docs/gal/g604.pdf>
  23. Legifrance. Arrêté du 11 avril 2008 relatif aux préparations pour nourrissons et aux préparations de suite et modifiant l'arrêté du 20 septembre 2000 relatif aux aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales [en ligne]. [consulté le 20 août 2020]. Disponible : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000018685743>
  24. Fatemi S, Ryzen E, Flores J, Endres DB, Rude RK. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(5):1067-72.
  25. Elin RJ. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes Res.* 2010;23(4):194-8.
  26. Song Y, He K, Levitan EB, Manson JE, Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med.* 2006;23(10):1050-6.
  27. Deuster PA, Dolev E, Kyle SB, Anderson RA, Schoemaker EB. Magnesium homeostasis during high-intensity anaerobic exercise in men. *Jounal Appl Physiol.* 1987;62(2):545-50.
  28. Davidson H. Magnesium [en ligne]. [consulté le 24 juin 2020]. Disponible: <https://www.encyclopedia.com/science-and-technology/chemistry/compounds-and-elements/magnesium>

29. Lewis KA, Madden A, Tammam J, Tzilivakis J, Vafeiadou K. Final evidence report as part of preparatory work for the setting of Dietary Reference Values for magnesium, copper and phosphorus. EFSA Supporting Publications [en ligne]. 2014 [consulté le 4 mai 2020]; Disponible : <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/sp.efsa.2015.EN-691>
30. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertais S, Mennen L, Malvy D, et al. Impact des vitamines et des minéraux antioxydants sur la santé : étude SU.VI.MAX. *Arch Intern Med.* 2004;164:2335-42.
31. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth.* 1999;83(2):302-20.
32. Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Blitz S, Camargo Jr CA. Sulfate de magnésium pour le traitement des exacerbations de l'asthme aigu au service des urgences. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(1):CD001490.
33. Muji A, Moll S, Saudan P. La néphropathie aiguë à oxalates : une cause d'insuffisance rénale aiguë à rechercher. *Rev Med Suisse.* 2015;11:493-8.
34. Morton A. Hypomagnesaemia and pregnancy. *Obstet Med.* 2018;11(2):67-72.
35. Zhou K, West HM, Zhang J, Xu L, Li W. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8(CD010655).
36. Ponnappula P, Boberg JS. Lower extremity changes experienced during pregnancy. *J Foot Ankle Surg.* 2010;49(5):452-8.
37. Young G. Leg cramps. *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:1113.
38. Dahle LO, Berg G, Hammar M, Hurtig M, Larsson L. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):175-80.
39. Supakatisant C, Phupong V. Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: a randomised controlled trial. *Matern Child Nutr.* 2015;11(2):139-45.
40. Zarean E, Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy Outcomes: A Randomized Control Trial. *Adv Biomed Res.* 2017;6:109.
41. Sohrabvand F, Shariat M, Haghollahi F. Vitamin B supplementation for leg cramps during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;95(1):48-9.
42. Nygaard IH, Valbø A, Vingerhagen Pethick S, Bøhmer T. Does oral magnesium substitution relieve pregnancy-induced leg cramps? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;141(1):23-6.
43. Leal de Araújo CA, Barros de Lorena S, Camelo de Sousa Cavalcanti G, Landim de Souza Leão G, Padilha Tenório G, Alves JGB. Oral magnesium supplementation for leg cramps in pregnancy—An observational controlled trial. *PLoS One.* 2020;15(1):e0227497.
44. Frusso R, Zárate M, Augustovski F, Rubinstein A. Magnesium for the treatment of nocturnal leg cramps: a crossover randomized trial. *J Fam Pr.* 1999;48(11):868-71.
45. Garrison SR, Birmingham CL, Koehler BE, McCollom RA, Khan KM. The effect of magnesium infusion on rest cramps: randomized controlled trial. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2011;66(6):661-6.

46. Roffe C, Sills S, Crome P, Jones P. Randomised, cross-over, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. *Med Sci Monit.* 2002;8(5):CR326-30.
47. Roguin Maor N, Alperin M, Shturman E, Khairaldeh H, Friedman M, Karkabi K, et al. Effect of Magnesium Oxide Supplementation on Nocturnal Leg Cramps. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):617-23.
48. Garrison SR, Allan GM, Sekhon RK, Musini VM, Khan KM. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(9):CD009402.
49. Watkins K, Josling PD. A pilot study to determine the impact of transdermal magnesium treatment on serum levels and whole body CaMg ratios. *European Journal for nutraceutical research.* 2010.
50. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2011;2011:1101.
51. Castro-Marrero J, Saez-Francas N, Santillo D, Alegre J. Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis : all roads lead to Rome. *Br J Pharmacol.* 2017;174:345-69.
52. Jones JF, Maloney EM, Boneva RS, Jones AB, Reeves WC. Complementary and alternative medical therapy utilization by people with chronic fatiguing illnesses in the United States. *BMC Complement Med Ther.* 2007;7(12).
53. Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 1991;337(8744):757-60.
54. Clague JE, Edwards RH, Jackson MJ. Intravenous magnesium loading in chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 1992;340(8811):124-5.
55. Swanink CM, Vercoulen JH, Bleijenberg G, Fennis JF, Galama JM, Van der Meer JW. Chronic fatigue syndrome: a clinical and laboratory study with a well matched control group. *J Intern Med.* 1995;237(5):499-506.
56. Hinds G, Bell NP, McMaster D, McCluskey DR. Normal red cell magnesium concentrations and magnesium loading tests in patient with chronic fatigue syndrome. *Ann Clin Biochem.* 1994;31(5):459-61.
57. Baars EW, Gans S, Ellis EL. The effect of hepar magnesium on seasonal fatigue symptoms: a pilot study. *J Altern Complement Med.* 2008;14(4):395-402.
58. Maric D, Brkic S, Mikic AN, Tomic S, Cebovic T, Turkolov V. Multivitamin mineral supplementation in patients with chronic fatigue syndrome. *Med Sci Monit.* 2014;20:47-53.
59. Alraek T, Soo Lee M, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *BMC Complement Med Ther.* 2011;11:87.
60. Sartori SB, Whittle N, Hetzenauer A, Singewald N. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment. *Neuropharmacology.* 2012;62(1):304-12.

61. Poleszak E. Modulation of antidepressant-like activity of magnesium by serotonergic system. *J Neural Transm Vienna*. 2007;114(9):1129-34.
62. 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.
63. Derom ML, Sayon-Orea C, Martinez-Ortega JM, Martinez-Gonzalez MAA. Magnesium and depression : a systematic review. *Nutr Neurosci*. 2013;16(5):191-206.
64. Phelan D, Molero P, Martinez-Gonzalez MA, Molendijk M. Magnesium and mood disorders: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*. 2018;4(4):167-79.
65. Camardese G, De Risio L, Pizi G, Mattioli B, Buccelletti F, Serrani R, et al. Plasma magnesium levels and treatment outcome in depressed patients. *Nutr Neurosci*. 2012;15(2):78-84.
66. Barra A, Camardese G, Tonioni F, Sgambato A, Picello A, Autullo G, et al. Plasma magnesium level and psychomotor retardation in major depressed patients. *Magnes Res*. 2007;20(4):245-9.
67. Bae YJ, Kim SK. Low dietary calcium is associated with self-rated depression in middle-aged Korean women. *Nutr Res Pr*. 2012;6(6):527-33.
68. Mohaddesi H, Saei Ghare Naz M, Najarzadeh M, Yeganehpour M, Khalkhali H. Correlation between Depression with Serum Levels of Vitamin D, Calcium and Magnesium in Women of Reproductive Age. *J Caring Sci*. 2019;8(2):117-9.
69. Al-Dujaili AH, Kadhem Al-Hakeim H, Jasim Twayej A, Maes M. Total and ionized calcium and magnesium are significantly lowered in drug-naïve depressed patients: effects of antidepressants and associations with immune activation. *Metab Brain Dis*. 2019;34(5):1493-503.
70. Rabiul Islam Md, Reazul Islam Md, Shalahuddin Qusar MMA, Safiqul Islam M, Humayun Kabir Md, Mustafizur Rahman GKM, et al. Alterations of serum macro-minerals and trace elements are associated with major depressive disorder: a case-control study. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):94.
71. You HJ, Cho SE, Kang SG, Cho SJ, Na KS. Decreased serum magnesium levels in depression: a systematic review and meta-analysis. *Nord J Psychiatry*. 2018;72(7):534-41.
72. Rajizadeh A, Mozaffari-Khosravi H, Yassini-Ardakani M, Dehghani A. Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2017;35:56-60.
73. 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.
74. Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses*. 2006;67(2):362-70.
75. Mehdi SMA, Atlas SE, Qadir S, Musselman D, Goldberg S, Woolger JM, et al. Double-blind, randomized crossover study of intravenous infusion of magnesium sulfate versus 5% dextrose

on depressive symptoms in adults with treatment-resistant depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(3):204-11.

76. Ryszewska-Pokrasiewicz B, Mach A, Skalski M, Januszko P, Wawrzyniak ZM, Poleszak E, et al. Effects of Magnesium Supplementation on Unipolar Depression: A Placebo-Controlled Study and Review of the Importance of Dosing and Magnesium Status in the Therapeutic Response. *Nutrients*. 2018;10(8):1014.
77. Reazul Islam Md, Ahmed MU, Akter Mitu S, Safiqul Islam M, Mustafizur Rahman GKM, Shalahuddin Qusar MMA, et al. Comparative analysis of serum zinc, copper, manganese, iron, calcium, and magnesium level and complexity of interelement relations in generalized anxiety disorder patients. *Biol Trace Elem Res*. 2013;154(1):21-7.
78. Nahar Z, Abul Kalam Azad M, Ashrafur Rahman Md, Arifur Rahman M, Bari W, Nazrul Islam S, et al. Comparative analysis of serum manganese, zinc, calcium, copper and magnesium level in panic disorder patients. *Biol Trace Elem Res*. 2010;133(3):284-90.
79. Hasanuzzaman Shohag Md, Ashik Ullah Md, Shalahuddin Qusar MMA, Hasnat A. Alterations of Serum Zinc, Copper, Manganese, Iron, Calcium, and Magnesium Concentrations and the Complexity of Interelement Relations in Patients with Obsessive–Compulsive Disorder. *Biol Trace Elem Res*.;148(3):275-80.
80. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(5):429.
81. Hanus M, Lafon J, Mathieu M. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(1):63-71.
82. Cazaubiel JM, Desor D. Evaluation of the anti-stress effects of a fermented milk containing milk protein hydrolysate on healthy human subjects sensitive to the stress of everyday life. Proprietary data cited in Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products. *Eur Food Saf Auth J* [en ligne]. 2008 [consulté le 22 août 2020];Unpublished work(1924/20061):1-10. Disponible: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=Eur.+Food+Saf.+Auth.+J&title=Evaluation+of+the+anti-stress+effects+of+a+fermented+milk+containing+milk+protein+hydrolysate+on+healthy+human+subjects+sensitive+to+the+stress+of+everyday+life&author=J.M.+Cazaubiel&author=D.+Desor&publication\\_year=2008&pages=1-10&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Eur.+Food+Saf.+Auth.+J&title=Evaluation+of+the+anti-stress+effects+of+a+fermented+milk+containing+milk+protein+hydrolysate+on+healthy+human+subjects+sensitive+to+the+stress+of+everyday+life&author=J.M.+Cazaubiel&author=D.+Desor&publication_year=2008&pages=1-10&)
83. Caillard V. Unpublished work [en ligne]. Paris, France; 1992 [consulté le 22 août 2020]. (Sanofi Internal report MA6-26). Disponible : <https://scholar.google.com/scholar?q=Caillard+V.+Sanofi+Internal+report+MAB6-26+Paris,+France+Unpublished+work+1992+>
84. Caillard V. Unpublished work [en ligne]. Paris, France; 1995 [consulté le 22 août 2020]. (Sanofi Internal report MA6-32). Disponible: <https://scholar.google.com/scholar?q=Caillard+V.+Sanofi+Internal+report+MAB6-32+Paris,+France+Unpublished+work+1995+>
85. Bourgeois M. Rôle du Magne-B6 dans les manifestations anxieuses en pratique médicale courante. *Psychiatr Prat Med*. 1987;39:18-22.

86. Scharbach H. Anxiété et Magné B6. *Vie Médicale*. 1988;17:867.
87. Rouillon F, Lejoyeux M, Martineau C. P-5-41 A double-blind controlled study of PCR 7060 vs. buspirone in the treatment of generalised anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995;5(3):367.
88. Gendle MH, O'Hara KP, Elon University. Oral magnesium supplementation and test anxiety in University undergraduates. *J Artic Support Null Hypothesis*.;11(2):21-30.
89. CNGOF. Les ennuis et maladies gynécologiques [en ligne]. [consulté le 22 août 2020]. Disponible: <http://www.cngof.fr/maladies/340-le-syndrome-premenstruel>
90. De Souza MC, Walker AF, Robinson PA, Bolland K. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000;9(2):131-9.
91. Quaranta S, Buscaglia MA, Meroni MG, Colombo E, Cella S. Pilot study of the efficacy and safety of a modified-release magnesium 250 mg tablet (Sincromag) for the treatment of premenstrual syndrome. *Clin Drug Investig*. 2007;27(1):51-8.
92. Fathizadeh N, Ebrahimi E, Valiani M, Tavakoli N, Hojat Yar M. Evaluating the effect of magnesium and magnesium plus vitamin B6 supplement on the severity of premenstrual syndrome. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2010;15(1):401-5.
93. Facchinetti F, Borella P, Sances G, Fioroni L, Nappi RE, Genazzani AR. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. *Obstet Gynecol*. 1991;78(2):177-81.
94. Walker AF, De Souza MC, Marakis G, Robinson PA, Morris AP, Bolland KM. Unexpected benefit of sorbitol placebo in Mg intervention study of premenstrual symptoms: implications for choice of placebo in RCTs. *Med Hypotheses*. 2002;58(3):213-20.
95. Khine K, Rosenstein DL, Elin RJ, Niemela JE, Schmidt PJ, Rubinow DR. Magnesium (Mg) Retention and Mood Effects After Intravenous Mg Infusion in Premenstrual Dysphoric Disorder. *Biol Psychiatry*. 15 2006;59(4):327-33.
96. Edalati Fard F, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh Charandabi S, Farshbaf-Khalili A, Javadzadeh Y, Asgharian H. Effects of zinc and magnesium supplements on postpartum depression and anxiety: A randomized controlled clinical trial. *Women Health*. 2017;57(9):1115-28.
97. Derom ML, Martinez-Gonzalez MAA, Del Carmen Sayon-Orea M, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Sanchez-Villegas A. Magnesium Intake Is Not Related to Depression Risk in Spanish University Graduates. *J Nutr*. 2012;142(6):1053-9.
98. 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.
99. Berthou A. Manquez-vous de magnésium ? [en ligne]. 2014. [consulté le 25 juill 2020]. Disponible : <http://www.sante-et-nutrition.com/magnesium/>

**TITRE DE LA THÈSE :** Intérêt de la supplémentation en magnésium dans le traitement des crampes, de l'asthénie et des troubles anxio-dépressifs.

**AUTEUR :** Joséphine BREDA

**RESUMÉ :**

Rationnel et objectifs. Les demandes de supplémentation en magnésium pour lutter contre les crampes, l'asthénie et les troubles anxio-dépressifs sont fréquentes en officine. L'objectif principal de ce travail est de réaliser une synthèse bibliographique des principales études cliniques afin d'établir le niveau de preuves dans chacune de ces trois indications. L'objectif secondaire est d'effectuer une comparaison des différents compléments alimentaires à base de magnésium.

Résultats. L'analyse de dix essais cliniques interventionnels tend à montrer que la supplémentation en magnésium n'a pas d'effet bénéfique supérieur à l'effet placebo sur la fréquence de survenue des crampes. Toutefois, l'intérêt de la supplémentation spécifiquement chez les sujets déficients en magnésium reste à établir par des études complémentaires.

L'intérêt de la supplémentation en magnésium dans le syndrome de fatigue chronique est associé à un niveau de preuve insuffisant en raison du manque d'études interventionnelles méthodologiquement robustes.

Concernant les troubles anxieux et dépressifs, douze des seize études interventionnelles analysées tendent à montrer un bénéfice du magnésium dans le trouble anxieux généralisé, en particulier en association à la vitamine B6.

L'utilisation d'un sel de magnésium bien absorbé, comme le bisglycinate, semble être associé à davantage de résultats positifs.

Conclusions. Le rôle du pharmacien d'officine est important dans la sélection de l'indication et le choix des compléments alimentaires à base de magnésium. Il semble préférable de choisir un sel de magnésium bien absorbé et d'en fractionner les prises.

**MOTS-CLÉS :**

Magnésium, supplémentation, compléments alimentaires, crampes, asthénie, fatigue, anxiété, dépression, troubles anxio-dépressifs, pharmacien d'officine.