UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2018 THESE 2018/TOU3/2039

THESE

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Magalie AVENSAC

Le *Mercredi 27 Juin 2018 à 15h*

LE MAGNESIUM DANS LA PRISE EN CHARGE DU STRESS A L'OFFICINE

Directrice de thèse : *Lise LEFEVRE*

JURY

Président : Daniel CUSSAC (Professeur)

1er assesseur : Lise LEFEVRE (Maître de conférences)

2ème assesseur : Odile BARDELOT (Docteur en pharmacie)

Liste des enseignants

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M.	BENOIST H.	Immunologie
M.	BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M.	CAMPISTRON G.	Physiologie
M.	CHAVANT L.	Mycologie
M.	MOULIS C.	Pharmacognosie
M.	ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M.	SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme	AYYOUB M.	Immunologie
M.	CHATELUT E.	Pharmacologie
M.	FAVRE G.	Biochimie
Mme	GANDIA P.	Pharmacologie
M.	PARINI A.	Physiologie
M.	PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme	ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme	ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme	SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M.	VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme	BARRE A.	Biologie
Mme	BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme	BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme	BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme	COUDERC B.	Biochimie
M.	CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme	SIXOU S.	Biochimie
M.	FABRE N.	Pharmacognosie
M.	GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme	GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme	MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme	NEPVEU F.	Chimie analytique
M.	SALLES B.	Toxicologie
M.	SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M.	SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme	TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M.	VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S.	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERAEVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. OLICHON A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALO A.	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme COOL C.	Physiologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
M. PERES M.	Immunologie
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Remerciements

A Monsieur Daniel CUSSAC, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et avoir accepté spontanément, malgré un emploi du temps chargé et de nombreuses sollicitations.

A Madame Lise LEFEVRE, pour avoir accepté de m'accompagner, encadré et dirigé mon travail, pour votre disponibilité ainsi que pour toute votre aide précieuse et vos conseils.

A Madame Odile BARDELOT, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, travailler dans votre officine est un réel plaisir. La diversité et le dynamisme de votre pharmacie sont une source d'enrichissement professionnel et personnel permanent.

A mes parents, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Vous avez toujours été là pour moi et votre soutien indéfectible sans faille m'a permis de devenir ce que je suis, vous avez su faire preuve d'un accompagnement permanent et bienveillant. C'est grâce à la persévérance que vous m'avez, entre autre, transmise que j'ai pu réussir mes études.

A Guillaume, pour son soutien inconditionnel quel que soit les événements. Je n'aurai jamais réussi sans toi. Tu as su t'adapter à toutes mes années d'études, m'encourager lors de mes moments de doute, supporter mes angoisses et mes craintes des examens, je te dois en partie ma réussite.

A Jean Baptiste, mon binôme, pour sa grande amitié, et pour avoir toujours répondu présent quand j'en avais besoin. Merci pour toutes ces années d'études communes, des comptes rendus de travaux pratiques, à nos présentations orales, en passant par nos discussions téléphoniques la veille des examens et bien sûr, nos moments inoubliables au restaurant universitaire.

A Charline, Martine et Noël, qui m'ont accompagné implicitement dans cette aventure, qui ont partagé mes doutes et mes réussites, et sans qui mon parcours aurait pu être bien différent.

Table des matières

Liste des enseignants……1
Remerciements……..2
Table des matières……4
Table des illustrations……...……7
Introduction...……9

I. GENERALITES SUR LE MAGNESIUM..... 10

A. ASPECTS PHYSIOLOGIQUES..... 10
1. Propriétés biochimiques..... 10
Métabolisme énergétique..... 10
Synthèse protéique et d'AMPc..... 10
Transmission neuromusculaire et antagonisme calcique..... 10
Transfert d'électrolytes..... 11
Photosynthèse..... 11
2. Distribution et homéostasie..... 11
Distribution..... 11
Homéostasie..... 13
3. Métabolisme..... 13
Absorption intestinale..... 14
Excrétion rénale..... 15
4. Rôles biologiques..... 17
Magnésium et système cardio vasculaire..... 17
Magnésium et système endocrinien..... 18
Magnésium et système nerveux..... 19
Magnésium et immunité..... 19
B. ASPECTS CLINIQUES..... 20
1. Sources d'apport..... 20
Alimentaires..... 20
Eaux de boissons..... 21
2. Besoins en magnésium..... 22
Apports nutritionnels conseillés (ANC)..... 22
Situation des apports en France..... 23
3. Troubles magnésiens..... 25
Dosage du magnésium..... 25
Hypomagnésémies..... 26
- Définition..... 26
- Manifestations cliniques..... 26
- Traitement et prise en charge..... 27
- Etiologies..... 27
  - Les causes gastro-intestinales..... 28
  - Les pertes rénales..... 28

Hypermagnésémies..... 29
- Définition..... 29
- Manifestations cliniques..... 29
- Traitement et prise en charge..... 30
- Etiologies..... 30

II. STRESS ET DEFICIT EN MAGNESIUM 31

A. GENERALITES SUR LE STRESS 31
1. Chiffres clés 31
2. Définition du stress et ses trois phases 31
Définition 31
Les trois phases du stress 32
3. Mécanisme physiopathologique du stress 32
Stress aigu 32
Stress chronique 34
B. RELATION STRESS/MAGNESIUM 37
1. Altération du métabolisme et cercle vicieux 37
Action des catécholamines sur le magnésium 37
Cercle vicieux stress/magnésium 38
2. Etudes de la supplémentation magnésienne dans la prise en charge du stress 39
Revue anglaise dirigée par le Dr. N-B Boyle de l'université de Leeds 39
Etude russe dirigée par le Dr E. Akarachkova de l'université de Moscou 41
Etude française dirigée par le Dr Allaert du CHU de Dijon 41
Etudes diverses 43
C. DEFICIT EN MAGNESIUM ET CONSEQUENCES CLINIQUES DU STRESS 44
1. Facteurs déclenchants la déplétion magnésienne 44
Facteurs génétiques 44
Déficit énergétique et sport 44
Autres facteurs 45
2. Bienfaits du magnésium sur différentes pathologies 46
Troubles neuromusculaires 46
Troubles neuropsychiques 47
Troubles cardiovasculaires 48
Pathologies dégénératives 49
Troubles divers 50
- Troubles gynécologiques 50
- Troubles métaboliques et la prise de poids 51
- Troubles digestifs 52
- Troubles respiratoires 52
- Troubles allergiques 52
- Troubles de la peau et des phanères 52

III. SUPPLEMENTATION EN MAGNESIUM 53

A. SPECIALITES DISPONIBLES EN OFFICINE 53
1. Législation 53
Médicaments 53
Compléments alimentaires 53
- Les médicaments 54
- Les compléments alimentaires 55
2. Descriptif et analyse des spécialités pharmaceutiques 57
Statut 57
Forme galénique 57
Substances complémentaires 58
Sels de magnésium 58

3. Types de sels et tolérance digestive ... *59*
Les différents types de sels ... 59
Tolérance digestive ... 60
4. Substances complémentaires : vitamine B6 et taurine ... *61*
Vitamine B6 ... 61
Taurine ... 62
Association magnésium/vitamine B6 et taurine ... 63
B. PRESCRIPTION ET DELIVRANCE DU MAGNESIUM A L'OFFICINE ... 63
1. Prescription : étude réalisée auprès des médecins généralistes ... *63*
Résultats ... 64
- Source d'informations ... 64
- Connaissances sur la carence en magnésium et sur ses traitements ... 64
- Prescription du magnésium ... 64
- Population cible ... 65
- Etude comparative du taux de prescription de différents médecins ... 65

Discussion ... 66
2. Etude de cas : enquête réalisée auprès des officines en France ... *66*
Présentation de l'enquête ... 66
Analyse de l'enquête ... 67
- **Question n°1** ... 70
  - En milieu rural ... 70
  - En milieu urbain ... 70
- **Question n°2** ... 71
- **Question n°3** ... 72
- **Question n°4** ... 73
- **Question n°5** ... 74
- **Question n°6** ... 75
- **Question n°7** ... 76
  - En milieu rural ... 77
  - En milieu urbain ... 77
- **Question n°8** ... 77
- **Question n°9** ... 78
  - En milieu rural ... 79
  - En milieu urbain ... 79

Conclusion de l'étude ... 80
3. Conseils de délivrance ... *80*
Indications de la supplémentation orale ... 80
Biodisponibilité des sels ... 80
Posologie et durée ... 81
Contre-indications ... 81
Interactions médicamenteuses ... 82
Précautions d'emploi avec les sources alimentaires ... 82
Conseils associés ... 82
Conclusion ... 83
Bibliographie ... 84
Liste des annexes ... 89

Tables des illustrations

Figures

Figure 1 : Distribution du magnésium dans l'organisme (2,4) *12*
Figure 2 : Etat physico-chimique du magnésium plasmatique (2,4) *12*
Figure 3: Représentation schématique du métabolisme dans l'organisme (2) .. *13*
Figure 4 : Voies d'absorption du magnésium (6) *14*
Figure 5 : Représentation schématique de la réabsorption du magnésium *15*
Figure 6: Transport du magnésium au niveau de l'anse de Henlé (8) *16*
Figure 7 : Pourcentage de sujets dont les apports alimentaires en magnésium sont inférieurs aux ANC (17) *24*
Figure 8: Effets secondaires en fonction du degré d'hypermagnésémie (25) *29*
Figure 9 : Médiateurs biologiques des réponses au stress (32) *33*
Figure 10 : Réponses au stress successives (32) *34*
Figure 11 : Hypothèse de la cascade glucocorticoïde ou hypothèse neurotoxique (32) *35*
Figure 12: Modifications structurales et fonctionnelles dans les régions interconnectées du cerveau suite à un stress chronique (32) *36*
Figure 13 : Effet de l'adrénaline sur le magnésium (26) *38*
Figure 14: Schéma des relations possibles entre stress, catécholamines et magnésium (2) *39*
Figure 15 : Evénements déclencheurs d'un niveau important de stress et de fatigue (56) *41*
Figure 16 : Différents types de traitements pour lutter contre le stress et la fatigue (56) *42*
Figure 17 : Diminution du PSS entre J0 et J32 (56) *42*
Figure 18 : Maintien de l'effet positif au long cours (56) *43*
Figure 19 : Flux de l'enquête auprès des médecins généralistes (18) *63*
Figure 20 : Fréquence des durées de prescription parmi les médecins prescrivant du magnésium (18) *65*
Figure 21 : Répartition des officines selon la typologie française (112) *67*
Figure 22 : Répartition des pharmaciens par section (113) *68*
Figure 23 : Répartition des effectifs par métiers (114) *69*

Tableaux

Tableau 1 : Facteurs influençant l'excrétion rénale du magnésium (2) 16
Tableau 2 : Effets des diurétiques sur l'excrétion du magnésium selon leur site d'action (2) 17
Tableau 3: Aliments riches en magnésium (mg/100g) (4) 21
Tableau 4 : Contribution d'un litre d'EMN magnésienne aux ANC en magnésium pour différentes tranches de la population (7) 21
Tableau 5 : Apports nutritionnels moyens conseillés en magnésium (13) 22
Tableau 6 : Apports journaliers en magnésium (moyenne +/- écart type) en fonction de l'âge et du sexe (17) 24
*Tableau 7 : Apports alimentaires en magnésium (moyenne +/-DS,*médiane) .. 25*
Tableau 8 : Manifestations cliniques de l'hypomagnésémie (1) 27
Tableau 9 : Principales causes d'hypomagnésémie selon l'origine de la perte, rénale ou digestive (18) 27
Tableau 10 : Hypothèse de la signalisation glucocorticoïde déficiente suite à un stress chronique (32) 37
Tableau 11: Facteurs augmentant les risques de déficit en magnésium (26) 45
Tableau 12 : Liste des médicaments disponibles pour une supplémentation magnésienne à l'officine (97) 54
Tableau 13 : Liste des compléments alimentaires disponibles pour une supplémentation magnésienne à l'officine (97) 56
Tableau 14 : Incidence du risque laxatif de différents sels (26) 59
Tableau 15 : Principaux sels oraux de magnésium disponibles en France (1) .. 60
Tableau 16 : Apports journaliers recommandés en vitamine B6 en fonction de l'âge (14) 61

Introduction

Le magnésium est un minéral prépondérant sur terre et l'un des plus importants quantitativement dans le corps humain. C'est le second cation intracellulaire de notre organisme après le potassium. Cofacteur de plus de 300 systèmes enzymatiques, il joue un rôle dans un grand nombre de réactions cellulaires et métaboliques. Il est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques.

Les apports alimentaires sont très fréquemment insuffisants entraînant ainsi un déficit magnésien dans la population française. Les symptômes peuvent aller d'une simple fatigue à des crampes musculaires en passant par une anxiété et un état de stress.

De nos jours, le stress a envahi notre quotidien aussi bien dans la vie personnelle que la vie professionnelle. Il touche toute la population à tous les âges mais aussi toutes les catégories socio-professionnelles (ouvriers, cadres, professions libérales).

Or, le déficit en magnésium vient accroître la sensibilité et la réactivité au stress ; le stress étant lui-même un facteur de déplétion magnésique. C'est cette relation complexe entre le stress et le magnésium qui est au cœur d'un marché en plein essor à l'officine : la supplémentation magnésienne. En dépit de son déremboursement en 2010, le magnésium reste un incontournable de l'officine. Les produits sont nombreux, des nouveautés apparaissent au fil des années. Le pharmacien doit donc connaître les différences entre les spécialités et savoir les conseiller de manière appropriée.

La première partie de cette thèse a pour objectif de présenter les propriétés du magnésium : ses rôles physiologiques, sa distribution et son métabolisme mais également ses sources d'apport, les apports recommandés ainsi que les troubles magnésiens.

La deuxième partie aborde le mécanisme physiopathologique du stress, la relation complexe stress/ magnésium ainsi que les conséquences organiques d'un déficit magnésien sur l'organisme.

Enfin, la troisième partie évoque le thème de la supplémentation magnésienne à l'officine en définissant les différentes formes de magnésium retrouvées en thérapeutique, mais également les conseils que le pharmacien peut donner lors de la délivrance de tels produits. Ce travail se termine par une enquête réalisée auprès des officines françaises qui vise à étudier la délivrance d'une supplémentation magnésienne en pharmacie.

I. Généralités sur le magnésium

A. Aspects physiologiques

1. Propriétés biochimiques

Métabolisme énergétique

Le magnésium intervient dans le métabolisme énergétique d'où son rôle primordial dans la lutte contre la fatigue. Il participe à de nombreuses synthèses et à tous les grands métabolismes consommateurs ou producteurs d'énergie : métabolismes glucidiques, lipidiques, protidiques. En effet, le magnésium intracellulaire a un rôle majeur dans le transfert, le stockage et l'utilisation de l'énergie à travers la formation de Mg-ATP. Ce complexe est le substrat des enzymes ATPases, essentiellement des phosphatases et des phosphokinases, qui vont hydrolyser l'ATP (1).

Le magnésium réagit facilement avec les groupements phosphatés, ce qui implique une interaction avec toute molécule biologique possédant ces groupements. Les nucléotides contiennent des groupements phosphatés formés de liaisons phosphoriques anhydres riches en énergie ; ainsi, l'hydrolyse de ces liaisons libère une quantité importante d'énergie utilisée pour la synthèse d'autres composés ou libérée sous forme de chaleur.

Lors de cette hydrolyse, le magnésium polarise le groupement phosphaté libéré et facilite ainsi son transfert vers une autre molécule. D'autre part, le magnésium permet le stockage de l'énergie au niveau de la mitochondrie, elle reste alors disponible pour la cellule sous forme de composés phosphorylés. Enfin, il participe également à la synthèse de l'ATP, le principal combustible cellulaire (2).

Synthèse protéique et d'AMPc

Le magnésium contribue à la polymérisation des acides nucléiques : ARN (acide ribonucléique) et ADN (acide désoxyribonucléique). En ce qui concerne l'ADN, il permet sa synthèse, sa stabilisation mais aussi sa dégradation. Il joue aussi un rôle dans la synthèse protéique puisqu'il facilite la liaison des ribosomes à l'ARN (1).

Il intervient ensuite dans la synthèse de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), second messager intracellulaire de nombreuses hormones polypeptidiques digestives et hypothalamo-hypophysaires (1). En effet, il permet l'activation de l'adénylate cyclase, enzyme intervenant dans la production d'AMP cyclique (3).

Transmission neuromusculaire et antagonisme calcique

Le magnésium intervient dans la transmission neuromusculaire en régulant le taux de calcium (1). En effet, le magnésium est l'antagoniste physiologique du calcium. Par conséquent, tous les mécanismes physiologiques impliquant des mouvements de calcium pourront être plus ou moins inhibés par une augmentation du taux de magnésium du milieu ou bien stimulés par une baisse de ce même taux.

On peut citer par exemple les contractions musculaires, surtout celles qui font intervenir le calcium extracellulaire (muscle lisse et muscle strié cardiaque). Ainsi, le magnésium est capable

de diminuer l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire en régulant le flux de calcium à travers la membrane (2).

Transfert d'électrolytes

Le magnésium régule également le transfert d'autres électrolytes à travers la membrane cellulaire : les ions sodium et potassium sont concernés. Il stimule par exemple la pompe sodium/potassium (enzyme permettant l'entrée de potassium dans la cellule et la sortie de sodium). Les fonctions biologiques dépendantes de ces mouvements ioniques sont donc sensibles aux variations extracellulaires et intracellulaires du magnésium. C'est le cas de l'excitabilité cellulaire qui régit le tonus vasculaire, la vasomotricité, l'activité cardiaque et nerveuse (2).

Photosynthèse

Dans le règne végétal, le magnésium constitue le centre du noyau tétrapyrrolique de la chlorophylle et a donc un rôle majeur dans la photosynthèse. Dans ce règne, le magnésium et la chlorophylle ont la même fonction que le fer et l'hémoglobine dans le règne animal (3).

2. Distribution et homéostasie

Distribution

Le dosage du magnésium chez l'homme est d'environ 25g (soit 1000 mmol). 99% du magnésium est sous forme intracellulaire : 55% à 60 % dans les tissus osseux, environ 25% dans le tissu musculaire et le reste dans les organes (foie, cœur, cerveau…). On compte donc seulement 1% de magnésium (soit 10mmol) dans le volume extracellulaire. Ainsi, la magnésémie, c'est-à-dire la concentration plasmatique normale de magnésium, ne reflète qu'imparfaitement l'état des réserves en magnésium. Ce n'est pas un indicateur très fiable pour juger de l'état de déplétion en magnésium (4).

Dans le plasma, 60% du Mg est sous forme d'ions libres, 33% est lié aux protéines (albumine, globulines) et moins de 7% est complexé avec le citrate, le bicarbonate et le phosphate. Une magnésémie normale est comprise entre 15 et 25mg/L (soit 0.6 à 1.0 mmol/L) (1). Le magnésium plasmatique joue, tout de même, un rôle physiologique important dans l'homéostasie du magnésium cellulaire. C'est à partir de lui que se font les échanges avec les cellules ; c'est pourquoi, il est impératif de maintenir une magnésémie relativement constante (2).

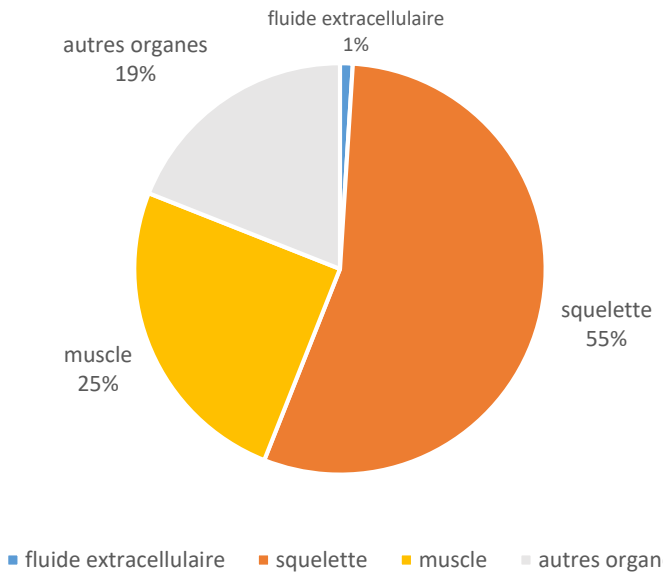


Figure 1 : Distribution du magnésium dans l'organisme (2,4)

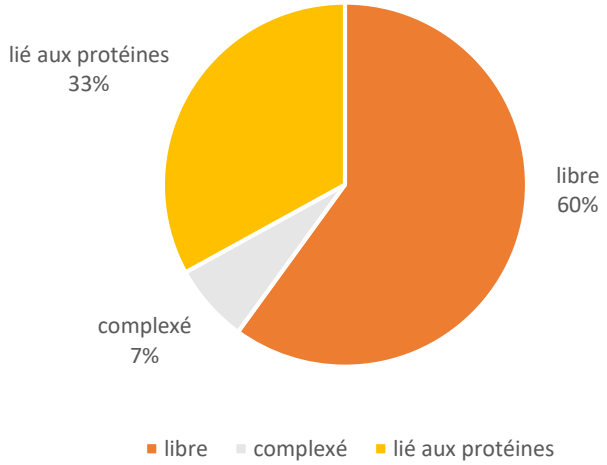


Figure 2 : Etat physico-chimique du magnésium plasmatique (2,4)

La concentration intra érythrocytaire, qui constitue un assez bon indicateur des réserves, est de 50 à 75 mg/L (soit 2 à 3 mmol/L) et la concentration intracellulaire dans le muscle est de 250 à 350 mg/L (soit 10 à 14 mmol/L).

Dans la cellule, le magnésium se répartit de manière inégale selon les organites. Cette distribution dépend de sa tendance à se lier avec les différents constituants cellulaires, principalement les structures phosphorylées ou azotées (90% sont liés à l'ATP dans le cytosol). Dans le noyau, le magnésium est associé aux acides nucléiques qu'il stabilise. Il participe à l'intégrité structurale de la double hélice d'ADN et contribue à la stabilité de la conformation des protéines. Les mitochondries contiennent une fraction importante de magnésium intracellulaire total. La moitié est localisée dans la matrice et 40% dans l'espace intermembranaire. Le magnésium favorise un niveau optimal de phosphorylation oxydative. La mitochondrie peut donc accumuler le magnésium mais elle peut aussi en libérer.

Selon le type cellulaire, on estime entre 5 et 10 %, la quantité de Mg intracellulaire qui est libre. Ce dernier joue un rôle essentiel dans la régulation cellulaire, il participe aux échanges avec la cellule et les organites cellulaires. C'est lui aussi qui participe aux réactions biochimiques de la machinerie cellulaire dans le cytosol comme au niveau de la membrane plasmique (2).

Homéostasie

Il existe un gradient de concentration entre la teneur en magnésium libre du milieu extracellulaire et celle du milieu intracellulaire ainsi qu'un gradient électrique qui tendent à faire entrer le magnésium dans la cellule. Un ensemble de travaux effectués sur les érythrocytes, les hépatocytes, ou les myocytes ont montré la complexité des échanges magnésiques à travers la membrane. Ces échanges sont lents. Un transporteur Na^{+}/Mg^{2+} a été mis en évidence : un ion magnésium est expulsé contre l'entrée de deux ions sodium. Il existe aussi une sortie de magnésium indépendante du sodium. Ces efflux de Mg peuvent être inhibés par les antidépresseurs tricycliques. Ils peuvent être stimulés par les récepteurs α et β ce qui impliquerait l'intervention de l'AMPc. Une augmentation de l'AMPc favoriserait l'efflux tandis qu'une diminution entraînerait un influx plus important (2).

Par ailleurs, des études réalisées chez l'homme et sur des lignées de souris, montrent l'existence d'un contrôle génétique, au moins partiel, de l'homéostasie intra- et extracellulaire du magnésium. Il s'agirait d'un système polygénique dont un des gènes serait associé au complexe majeur d'histocompatibilité (groupes HLA *human leucocyte antigen* chez l'homme et H-2 chez la souris) (2).

Enfin, des travaux sur des organismes unicellulaires ont montré la présence de transporteurs spécifiques du magnésium, ils semblent exister sur les cellules de mammifères. Des perturbations au niveau de ces transporteurs entraîneraient des troubles du métabolisme magnésique ou participeraient à des mécanismes physiopathologiques mais cela ne reste encore aujourd'hui qu'une hypothèse (2).

3. Métabolisme

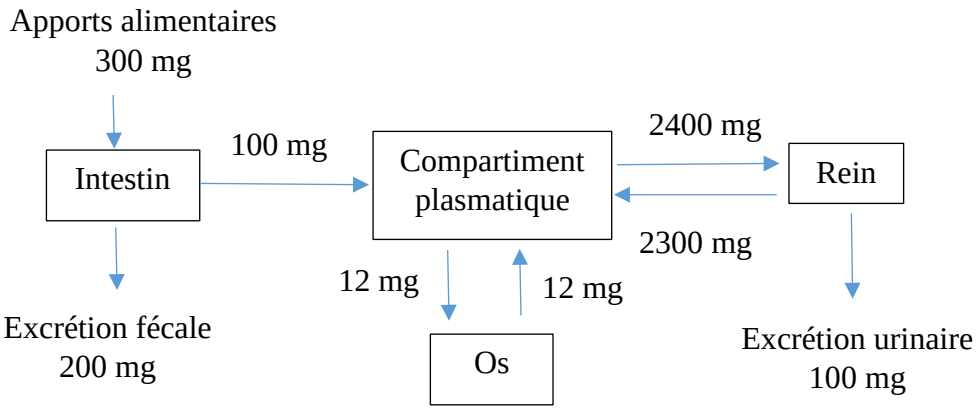


Figure 3: Représentation schématique du métabolisme dans l'organisme (2)

Absorption intestinale

Les sécrétions digestives sont riches en magnésium. C'est le cas pour la salive, les sucs gastrique et pancréatique mais aussi pour les sécrétions jéjunales. Une fistule gastrique, par exemple, est associée à une perte quotidienne d'environ 4mmol de Mg soit 100 mg (3).

Le magnésium est absorbé essentiellement dans l'intestin grêle, et seulement, une petite fraction, environ 5% est absorbé dans le côlon. Cette absorption débute une heure après l'ingestion et se poursuit à un taux constant pendant les deux à huit heures suivantes pour être ensuite pratiquement nulle douze heures après l'ingestion. La capacité d'absorption du magnésium est plus importante dans l'iléum que dans le jéjunum et le duodénum. Le magnésium est sécrété plus qu'absorbé au niveau du duodénum alors que pour l'iléum, un mouvement bi-directionnel a été observé ce qui permet d'assurer un contrôle homéostatique. L'iléum et le jéjunum ont une efficacité d'absorption dix fois plus importante que celle du côlon (2).

L'absorption se fait selon deux mécanismes différents :

- Dans le jéjunum (où les concentrations en Mg sont élevées au cours du processus digestion-absorption), l'absorption se fait par transfert passif par voie paracellulaire ou intercellulaire selon le gradient électrochimique de la lumière intestinale vers le plasma. Elle a lieu essentiellement au niveau des cryptes. L'absorption augmente proportionnellement avec l'augmentation des apports alimentaires de Mg (1).

- Dans l'iléon (où les concentrations en Mg sont relativement diminuées), l'absorption se fait par voie transcellulaire par diffusion facilitée dépendant d'énergie. Ce processus est saturable à des concentrations de Mg relativement faibles de 9mmol/L. Cette voie est médiée par un transporteur spécifique qui est saturé pour de faibles concentrations de Mg. (1) En effet, elle dépend d'une protéine kinase canal : TRPM6. Ce transporteur est défectueux dans le cas d'hypomagnésémie congénitale (5).

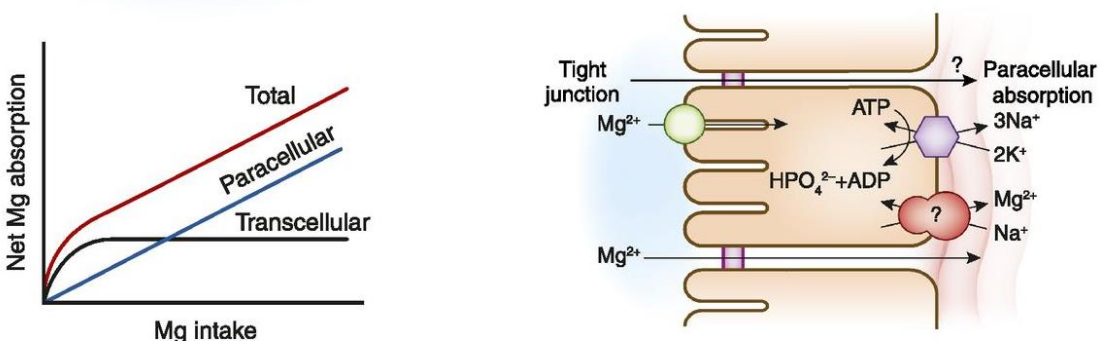


Figure 4 : Voies d'absorption du magnésium (6)

Certains nutriments peuvent diminuer l'absorption du Mg jusqu'à 60% : c'est le cas de l'alcool, des fibres solubles (type gomme guar, pectine), des phytates (céréales, pain complet…), du phosphore et des oxalates (épinards, rhubarbe…) mais cela n'a pas d'effet sur le bilan magnésien à long terme. L'ingestion de fibres fermentables comme par exemple les fructo-oligosaccharides peuvent augmenter l'absorption du magnésium de 10 à 25 % grâce aux bactéries présentes dans le colon (7).

Certains médicaments diminuent l'absorption ou augmentent l'excrétion rénale : les diurétiques, les aminosides, l'amphotéricine B et le cisplatine. A contrario, la pyridoxine (vitamine B6) et le cholécalciférol facilitent son absorption. En effet, en cas de déficit en vitamine D, on observe une diminution de l'absorption d'environ 10 à 15 % corrigée seulement par des doses supraphysiologiques de vitamine D (3).

Excrétion rénale

Le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie magnésienne ; 2400 mg de magnésium sont filtrés par 24h dont seulement 5% sont excrétés dans les urines.

Deux mécanismes ont lieu au niveau du rein : la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire. Environ 70 % du Mg plasmatique est filtré au niveau du glomérule et 95% de ce magnésium filtré va ensuite être réabsorbé (1). 10% à 15 % du magnésium filtré est réabsorbé au niveau du tubule proximal, environ 60 % à 70% est réabsorbé au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé et 10 à 15 % est réabsorbé par le tube distal. Celui-ci est le dernier segment du néphron capable de transporter cet ion. Son rôle est donc déterminant dans la quantité de magnésium qui sera excrété dans l'urine ; ses réponses aux variations de magnésémie et de charge urinaire sont rapides et fines (5). Face à un manque en magnésium, le rein diminue la fraction excrétée jusqu'à moins de 0.5% (12mg/j) et la réabsorption est augmentée (1).

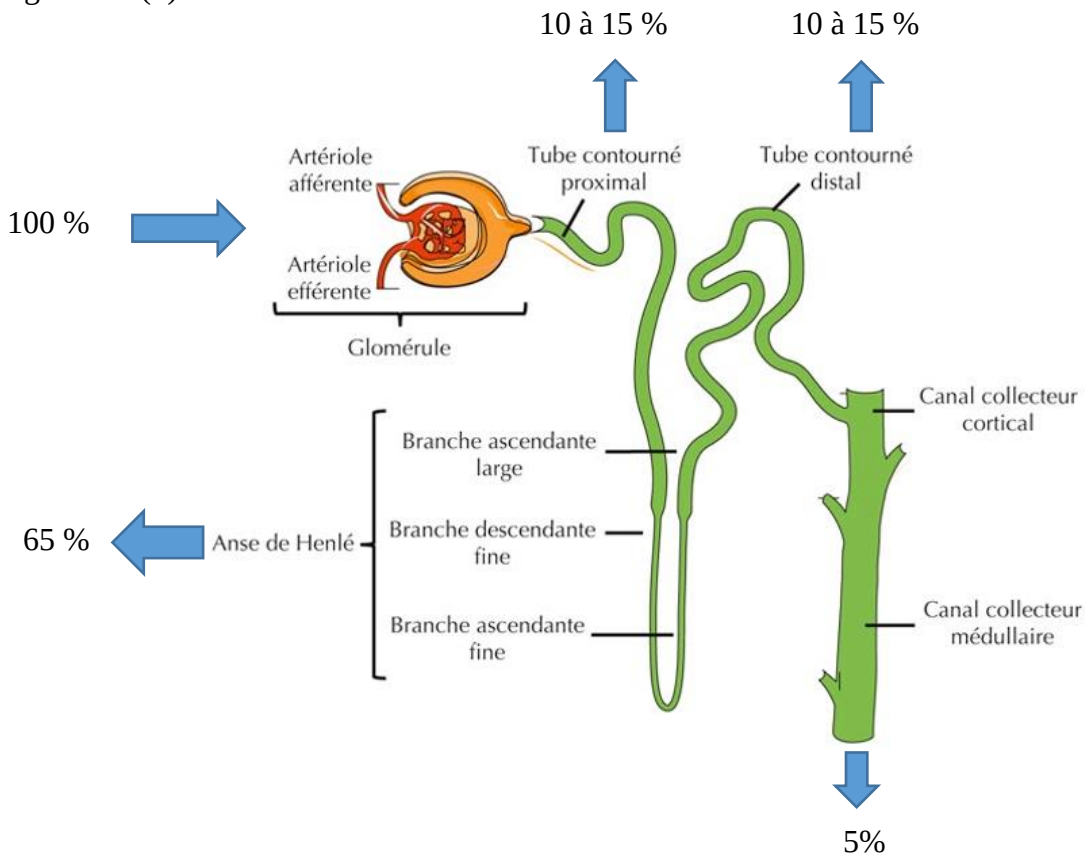


Figure 5 : Représentation schématique de la réabsorption du magnésium au niveau du néphron (2)

Au niveau de l'anse de Henlé, la réabsorption se fait essentiellement par un mécanisme passif. La migration du magnésium a lieu le long du gradient électrochimique de la lumière de l'anse vers le sang. Ce gradient est généré de part et d'autre des cellules de l'anse par l'action combinée de 5 protéines membranaires : du côté luminal, le co-transporteur Na-K-2Cl (NKCC2) et un canal potassique (ROMK) ; du côté basal, la pompe NaKATPase, le canal chlore (ClCNKB) et sa protéine régulatrice, la barttine. Cette réabsorption implique au moins deux protéines de jonction : la claudine 16 et 19. CaSR est le récepteur sensible au calcium, il est également capable de lier le magnésium (5). Un défaut de ces protéines est souvent à l'origine de cas d'hypomagnésémie ou d'hypermagnésémie.

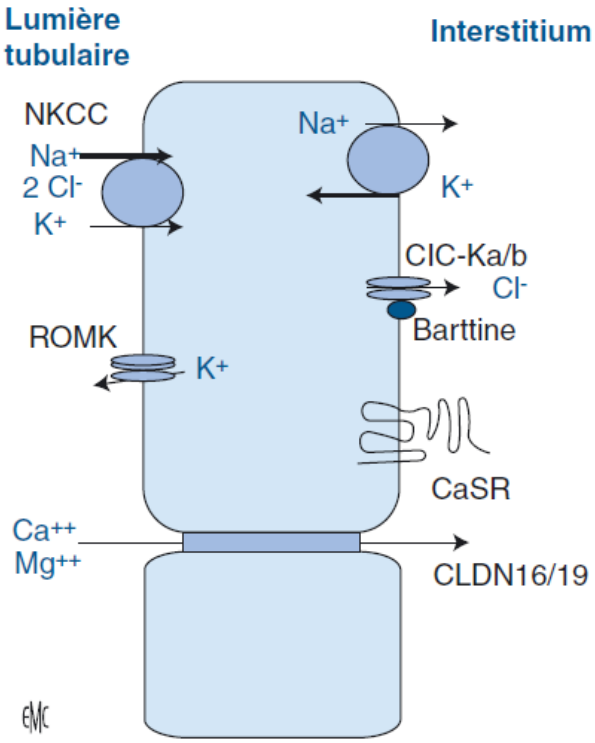


Figure 6: Transport du magnésium au niveau de l'anse de Henlé (8)

L'excrétion rénale peut être influencée par de nombreux facteurs : la réabsorption est diminuée, par exemple, dans le cas d'une ingestion excessive d'alcool, de glucides ou de protéines alors qu'elle est augmentée en cas d'hypocalcémie ou de diminution du volume extracellulaire par exemple (2).

Facteurs diminuant l'excrétion	Facteurs augmentant l'excrétion
Hypomagnésémie	Hypermagnésémie
Hypocalcémie	Hypercalcémie
Diminution du volume extracellulaire	Hypophosphatémie
Alcalose	Hypokaliémie
Parahormone et Calcitonine	Expansion du volume extacellulaire
Insuline et Glucagon	Acidose
Diurétiques épargneurs de potassium	Hormone antidiurétique
	Hormones thyroïdiennes
	Glucocorticoïdes et Minéralocorticoïdes
	Catécholamines
	Vitamine D (à faibles doses)
	Alcool et Glucides
	Diurétiques osmotiques et Diurétiques du tube contourné distal (thiazides)
	Cisplatine
	Aminosides
	Ciclosporine

Tableau 1 : Facteurs influençant l'excrétion rénale du magnésium (2)

Site d'action	Molécule	Effet
Tubule proximal	Acétazolamide	Mineur
Anse de Henlé	Furosémide	Fuite importante
Segment initial du tubule distal	Thiazides	Pertes légères
Tubule contourné distal et tubule collecteur	Diurétiques épargneurs de potassium	Rétention du magnésium

Tableau 2 : Effets des diurétiques sur l'excrétion du magnésium selon leur site d'action (2)

4. Rôles biologiques

Magnésium et système cardio vasculaire

Le magnésium est un facteur protecteur contre les maladies cardiovasculaires, il agit notamment par un effet anticalcique (9).

Au niveau du **cœur**, le magnésium intracellulaire module l'efflux du calcium du réticulum sarcoplasmique: une élévation de la concentration en magnésium inhibe les sorties du calcium. Il entre également en compétition avec le calcium au niveau des protéines intracellulaires, participant aux mécanismes contractiles: la troponine C, la chaîne légère de myosine et la calmoduline.

En se fixant sur les charges négatives membranaires, il augmente le potentiel de membrane et diminue l'excitabilité de la fibre musculaire. Ce changement de potentiel altère le canal calcique dépendant du voltage et ainsi, le magnésium peut bloquer l'influx de calcium en se fixant sur les charges négatives du canal calcique.

De plus, comme vu précédemment, il active la pompe à sodium et à potassium (la Na/K-ATPase), et diminue indirectement la teneur intracellulaire du calcium et donc l'intensité de la contraction musculaire.

Par conséquent, nous comprenons qu'un déficit en magnésium joue un rôle dans la morbidité et la mortalité cardio vasculaire. Des études épidémiologiques montrent qu'un déficit en magnésium est retrouvé dans les arythmies ventriculaires et l'athérosclérose vasculaire (2).

Au niveau des **vaisseaux**, le magnésium a un pouvoir vasodilatateur. *In vitro*, l'élévation du magnésium extracellulaire s'oppose aux effets des agents vasoconstricteurs et potentialise les actions des vasodilatateurs. Au niveau de l'endothélium, il peut stimuler la production d'agents vasodilatateurs (prostacycline, monoxyde d'azote) et freiner la libération de vasoconstricteurs comme l'endothéline.

En intracellulaire, le magnésium favorise la baisse du tonus vasculaire et la vasodilatation en agissant dans certaines étapes de la contraction (2).

Au niveau du **sang**, et dès le milieu du XXième siècle, il a été montré qu'une baisse de la magnésémie favorise la coagulation du sang. Puis, il a été observé qu'une faible concentration en magnésium extracellulaire augmente l'agrégation plaquettaire et inversement, une forte concentration diminue l'agrégation plaquettaire. Par conséquent, un manque de magnésium peut augmenter le risque de thrombose. Cette action antiagrégant plaquettaire est similaire à celle de l'aspirine (9).

Expérimentalement, une carence en magnésium s'accompagne d'une hyperlipidémie avec notamment une augmentation des lipoprotéines VLDL et LDL et une baisse des HDL. Chez l'Homme, il a été démontré une corrélation inverse entre le taux de magnésium sanguin et celui du cholestérol VLDL, LDL. Tous ces phénomènes peuvent faciliter les processus évolutifs de l'athérosclérose (2).

Magnésium et système endocrinien

Comme vu précédemment, le magnésium est impliqué directement dans l'activation de l'adényl cyclase membranaire (enzyme responsable de la synthèse d'AMPc) ainsi que dans les systèmes ATPasiques, deux processus intervenant dans la synthèse et la sécrétion d'hormones.

La sécrétion de nombreuses hormones fait intervenir le calcium dans le mécanisme stimulation-sécrétion ; le magnésium ayant une action anticalcique, une augmentation de la magnésémie peut inhiber la libération de ces hormones et inversement. Ainsi, des variations en magnésium extracellulaire peuvent modifier la sécrétion de catécholamines, d'acétylcholine, d'insuline, d'histamine et de sérotonine (2).

Une hypomagnésémie conduit à l'inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes, et notamment de la thyroxine, en freinant l'activité de l'adényl-cyclase thyroïdienne et la captation de l'iode (2).

Quant à l'insuline, elle provoque une hypomagnésémie plasmatique en augmentant l'entrée de magnésium dans la cellule alors que l'hypermagnésémie plasmatique pourrait freiner la sécrétion d'insuline (2).

Il existe aussi des relations entre hormones sexuelles et magnésium mais elles sont complexes. Le magnésium peut moduler la liaison des œstrogènes avec leurs récepteurs. Des travaux cliniques et expérimentaux mettent en évidence un effet des hormones sexuelles sur le métabolisme du magnésium ; cependant, les observations ne sont pas toujours similaires et les mécanismes ne sont pas clairement élucidés (2).

Le magnésium entretient également des relations complexes avec les hormones du métabolisme phosphocalcique. Bien que la sécrétion de parathormone soit régulée essentiellement par le calcium, le magnésium joue un faible rôle. Une augmentation de la magnésémie inhibe la libération de la parathormone. Il faut une variation plus grande de la magnésémie que de la calcémie pour entraîner une variation de la sécrétion de la parathormone (2).

Pour que le magnésium exerce son effet, la calcémie doit être à un niveau physiologique ; ainsi, si la calcémie diminue, l'action du magnésium diminue. Cependant, l'effet de la calcémie est indépendant de la magnésémie. Dans les déficits magnésiens, on observe une diminution de la sécrétion de PTH mais le mécanisme de cette inhibition n'est pas connu (2).

Enfin, le métabolisme et l'action de la vitamine D sont influencés par le magnésium. Chez les patients atteints d'hypoparathyroïdisme, la vitamine D n'est pas efficace si la magnésémie normale n'est pas rétablie. De plus, on sait que la concentration sérique de la 1.25 dihydroxy-colécalciférol est abaissée chez les individus hypomagnésémiques (2).

Magnésium et système nerveux

Le magnésium est impliqué dans la régulation de l'activité nerveuse chez l'homme. Les différentes relations entre le magnésium et le système nerveux sont liées aux propriétés biochimiques du magnésium (2).

Tout d'abord, c'est de nouveau son action anticalcique qui entre en jeu. Le magnésium extracellulaire inhibe le système excitation-sécrétion. En règle générale, l'arrivée du potentiel d'action à l'extrémité présynaptique de la fibre nerveuse entraine une entrée de calcium qui permet la sortie du neuromédiateur par exocytose. Cependant, une augmentation du magnésium extracellulaire vient freiner l'entrée du calcium (2).

Le magnésium stabilise également la membrane de la fibre nerveuse qui devient alors moins excitable (2).

Il augmente aussi l'affinité des agonistes dopaminergiques (=anti parkinsoniens) pour les récepteurs D2, des agonistes α et β adrénergiques (type adrénaline et noradrénaline) pour leurs récepteurs (2).

A l'inverse, il altère la sensibilité des récepteurs muscariniques à l'acétylcholine et bloque les récepteurs centraux au N-méthyl-D-aspartate. Ces derniers sont activés par des acides aminés excitateurs comme l'aspartate et le glutamate ; ils jouent un rôle dans la transmission synaptiques au niveau des structures cérébrales impliquées dans les processus d'apprentissage et de mémoire. Le mécanisme repose sur l'ouverture des canaux laissant entrer le calcium et le sodium et laissant sortir le potassium. Le magnésium agit sur ces canaux en modifiant le potentiel de membrane. Des variations de magnésium de 0.1 à 0.4 mmol suffisent à avoir un effet sur ces récepteurs. Ainsi, une augmentation du magnésium extracellulaire réduit l'entrée d'ions sodium et calcium ce qui inhibe l'excitation. Une diminution du magnésium produit l'effet contraire et augmente la sensibilité des récepteurs. On associe ainsi le déficit magnésique avec des désordres nerveux tels que l'hyperexcitabilité, les convulsions et des troubles psychotiques. Il a été démontré que chez l'homme, une baisse du magnésium au niveau du liquide céphalorachidien comme au niveau du cerveau, peut se manifester par des crises épileptiques, des crises convulsives et même parfois de la spasmophilie (2).

Des études expérimentales chez le rat ont démontré que la carence en magnésium est responsable de perturbations neurologiques et notamment d'une hyperexcitabilité. A contrario, une hypermagnésémie induit une hypoexcitabilité. Par conséquent, il a été démontré in vitro qu'une augmentation du magnésium extracellulaire inhibe la libération des neuromédiateurs, tels que la noradrénaline, la dopamine ou l'acétylcholine, autant au niveau du système nerveux périphérique qu'au niveau du système nerveux central (2).

Magnésium et immunité

Le rôle du magnésium dans l'immunité a été observé chez l'animal et reste fortement probable chez l'homme. Dans les années 1930, il a été démontré l'action protectrice des sels de magnésium dans l'anaphylaxie et étaient donc conseillés dans la prévention du choc anaphylactique. De nos jours, il existe de nombreuses données expérimentales (2).

Chez le rat carencé, on observe une diminution des immunoglobulines IgM,IgG, et IgA. Cette carence induit aussi une hypersensibilité aux stress immunitaires. Ces modifications sont réversibles par l'administration de magnésium (2).

Chez l'homme, la relation est probable mais non démontrée. Chez des patients asthmatiques, on a simplement observé une chute du magnésium intracellulaire des neutrophiles (2).

B. Aspects cliniques

1. Sources d'apport

Alimentaires

Une des principales sources d'approvisionnement en magnésium est l'alimentation. Le tableau ci-dessous présente les aliments ayant une teneur importante en magnésium.

Aliments	**Quantité (mg/100g)**	**Commentaires**
Cacao	410	Cacao plus riche que chocolat car acides gras diminuent l'absorption du Mg
Soja	310	Lait de soja qui peut être alterné avec le lait de vache ➔ Riche aussi en calcium Yaourts au soja et tofus (fromages de soja)
Amandes	254	Oléagineux: amandes, noix, noisettes, noix de cajou, pistaches
Arachides	170	Idem amandes
Haricots blancs	170	Légumes secs de type haricots, lentilles, pois, légumes verts et certains féculents comme la patate douce, la châtaigne, la banane ➔ Riches aussi en vitamine B6
Noix, noisettes	140	
Flocon d'avoine	130	Céréales complètes ou semi-complètes de type quinoa, sarrasin sous forme de flocons ou de semoules à consommer au petit déjeuner, ou bien les inclure dans les salades et les soupes
Maïs	120	
Pain complet	90	
Lentilles	90	
Figue fraîche	72	
Chocolat	70	
Datte sèche	68	
Pain blanc	50	
Epinards	50	Végétaux riches aussi en vitamines, en antioxydants, en polyphénols
Avocats	41	
Banane	35	
Riz	30	Riz brun : plus de Mg que dans le riz blanc
Persil	30	
Pâtes	30	Pâtes complètes ou semi complètes : plus de Mg que dans les pâtes issues de farine de blé
Pommes de terre	30	
Artichaut	30	
Betterave	23	
Viandes	20 à 50	

Poissons	20 à 30	Petits poissons gras (maquereau, hareng, sardines…) cuits vapeur, pochés, marinés, ➔ riches aussi en taurine et en oméga 3
Lait	Traces	
Œufs	Traces	

Tableau 3: Aliments riches en magnésium (mg/100g) (4)

On en conclut que, dans notre alimentation usuelle, de nombreux aliments sont riches en magnésium. Les apports en magnésium étant liés aux apports énergétiques, un déficit est fréquent en cas de restriction ou de réduction (anorexies) alimentaires chroniques. Cela est bien sûr aggravé par l'existence de pertes accrues, par malabsorption ou diarrhée hydro-électrolytique associées (3).

Pour couvrir les besoins quotidiens en magnésium d'une femme adulte, il faudrait qu'elle consomme par exemple :

150g de saumon, 100g d'épinards, 50g de riz complet, une poignée d'amandes et une banane

OU

100g de crevettes, 1 avocat, 100g de lentilles, 50g de pain complet, 1 barre de chocolat noir à croquer et une poignée de noix (10).

Eaux de boissons

Les eaux (tous types confondues) sont classées au 4ème rang des contributeurs aux apports en magnésium chez les adultes et au 11ème rang chez les enfants (7).

Si l'on souhaite améliorer le statut en magnésium, il est conseillé de boire des eaux minérales riches en les alternant. Il faut éviter les excès d'alcool car ils augmentent l'excrétion urinaire du magnésium ; de la même façon, il est préférable de remplacer les sodas industriels par des jus de fruits ou des smoothies (11).

Une eau minérale naturelle (EMN) est dite magnésienne si elle apporte plus de 50 mg de magnésium par litre. Un litre d'eau magnésienne couvre entre 12 et 80 % des apports nutritionnels conseillés (ANC) selon l'eau, l'âge et le sexe considérés (7).

	Teneur en magnésium (mg/l) des EMN	Enfants 7-9 ans	Enfants 10-12 ans	Adolescents 13-19ans	Adolescentes 13-19ans	Hommes adultes	Femmes adultes	Femmes enceintes et allaitantes
		ANC en Mg : 200 mg/j	ANC en Mg : 280 mg/j	ANC en Mg : 410 mg/j	ANC en Mg : 370 mg/j	ANC en Mg : 420 mg/j	ANC en Mg : 360 mg/j	ANC en Mg : 395 mg/j
Rozana	160	80 %	57 %	39 %	43 %	38 %	44 %	41 %
Hépar	119	60 %	43 %	29 %	32 %	28 %	33 %	30 %
Saint Antonin	85	43 %	30 %	21 %	23 %	20 %	24 %	22 %
Badoit/ Badoit rouge	80	40 %	29 %	20 %	22 %	19 %	22 %	20 %
Contrex	74,5	37 %	27 %	18 %	20 %	18 %	21 %	19 %
Verniere	73	37 %	26 %	18 %	20 %	17 %	20 %	18 %
Quezac	69	35 %	25 %	17 %	19 %	16 %	19 %	17 %
Courmayeur	52	26 %	19 %	13 %	14 %	12 %	14 %	13 %
San Pellegrino	51,4	26 %	18 %	13 %	14 %	12 %	14 %	13 %

Tableau 4 : Contribution d'un litre d'EMN magnésienne aux ANC en magnésium pour différentes tranches de la population (7)

Avec ce tableau, on observe qu'une femme adulte peut couvrir 44 % des ANC par l'ingestion quotidienne d'un litre d'eau magnésienne. Les EMN sont donc une source de magnésium intéressante.

Une étude a montré que les consommateurs d'EMN magnésienne et d'EMN moyennement minéralisée avaient des apports significativement plus importants que les consommateurs d'eau faiblement minéralisée ou d'eau du robinet. Dans cette étude, l'EMN pouvait contribuer jusqu'à 17 % des apports quotidiens en magnésium des sujets, selon la teneur en magnésium de l'eau consommée. A contrario, les apports, via l'eau du robinet ou l'EMN faiblement minéralisée, étaient négligeables (7).

Le taux d'absorption du magnésium des EMN varie de 47.5 à 59 % et il est similaire à celui du magnésium médicamenteux (12). Verhas a étudié l'absorption d'une EMN contenant 1.2 mmol de magnésium (soit 29mg environ) pour 300 ml d'eau en utilisant un radio-isotope Mg^{28} administré par voie orale et intraveineuse ; le coefficient d'absorption était de 59.17+/- 13.6 % (7). L'étude de Karagülle a démontré que le magnésium d'EMN contenant 120 à 281mg de magnésium par litre est aussi bien absorbé que celui d'une préparation pharmaceutique de magnésium encapsulé (7). Sabatier a, quant à lui, étudié la biodisponibilité du magnésium d'une EMN magnésienne avec ou sans ingestion simultanée d'un repas contenant 62 % de glucides. Ceux-ci augmentent l'absorption du magnésium. Ainsi, le pourcentage de magnésium absorbé était de 45,7 % lorsque l'EMN magnésienne était consommées seule et de 52,3 % lors de la consommation simultanée du repas (12).

La quantité de magnésium absorbée lors de la consommation d'EMN par des individus sains n'est pas influencée par le type de sel de magnésium si on considère le sulfate et le bicarbonate de magnésium (12). Enfin, il est nécessaire de fractionner la consommation d'EMN riches en magnésium au cours de la journée afin d'améliorer son absorption (7).

2. Besoins en magnésium

Apports nutritionnels conseillés (ANC)

Les apports de magnésium sont fixés à **6 mg/kg/jour**. (4) Les ANC sont ainsi formulés sur la base du poids corporel; l'apport moyen se situe entre **360 et 420 mg/j**. (13)

Nourrisson (0 à 12 mois)	40 à 75 mg/j	
De 1 à 3 ans	80 mg/j	
De 4 à 6 ans	130 mg/j	
De 7 à 9 ans	200 mg/j	
De 10 à 12 ans	280 mg/j	
	Garçons/Hommes	Filles/Femmes
De 13 à 19 ans	410 mg/j	370 mg/j
Adultes	**420 mg/j**	**360 mg/j** (400 mg/j si femme enceinte)

Tableau 5 : Apports nutritionnels moyens conseillés en magnésium (13)

L'apport doit être majoré notamment chez les adolescents en période de forte croissance et au cours de la grossesse et de l'allaitement (14). Au cours de la grossesse, la magnésémie décroit progressivement pour atteindre les valeurs les plus basses au dernier trimestre et remonter après l'accouchement. Le placenta et le fœtus en développement monopolisent les

réserves naturelles en magnésium. La concentration du magnésium dans le sang du cordon est plus élevée que chez la mère, ce qui traduit un transport actif par le placenta. L'hypomagnésémie, bien qu'elle soit rare, a été impliquée dans la survenue d'accouchements prématurés, de retards de croissance intra-utérins et d'avortements spontanés. Compte tenu, de la rareté de la carence vraie en magnésium et de la fréquence de la prématurité, tout lien causal peut être *a priori* exclu. Une alimentation riche en magnésium (céréales, légumes secs, eaux minérales riches en Mg..) doit suffire à assurer des apports satisfaisants. Il n'existe donc aucune justification à la supplémentation systématique en magnésium au cours de la grossesse (15).

En ce qui concerne les personnes âgées, ils sont grands consommateurs de médicaments tels que les diurétiques qui peuvent diminuer le stock de Mg. De ce fait, le déficit semble être impliqué dans plusieurs pathologies survenant avec l'âge (cardiopathies ischémiques, intolérance au glucose, AVC..). Cependant, une hypermagnésémie iatrogène peut être à redouter chez la personne âgée en raison de la présence de magnésium dans les anti-acides utilisés dans les troubles gastriques mais aussi car cette population est à risque d'insuffisance rénale (13).

Les sportifs nécessitent un apport en magnésium supérieur à la normale car l'activité physique prolongée entraîne un déficit en magnésium qui peut s'expliquer de plusieurs façons. La première hypothèse serait que l'activité métabolique cellulaire augmente lors de l'exercice physique ce qui nécessite plus de magnésium et donc cela entraine un déplacement du Mg plasmatique vers les érythrocytes. D'autres auteurs pensent à un déplacement vers les adipocytes ou bien vers les cellules du muscle strié squelettique. Enfin, la dernière hypothèse est la perte en Mg par deux voies : la voie urinaire ou la voie cutanée (transpiration) (16).

Les athlètes de sports d'endurance (ex : marathon) semblent avoir des apports suffisants. En revanche, les sportifs chez qui le poids peut être un handicap pour la performance ont tendance à avoir des apports marginaux. Une étude a montré que 41% des gymnastes féminines ingèrent moins de 50 % des ANC (16).

Les sportifs doivent donc veiller à consommer des aliments riches en magnésium. Il leur sera conseillé de consommer des pâtes complètes ou semi complètes car elles contiennent plus de magnésium que les pâtes issues de la farine de blé (14).

Situation des apports en France

Les études montrent que les Français sont largement en dessous des ANC. Le déficit en magnésium touche l'ensemble de la population française (11). Cette insuffisance d'apport est associée à la diminution de l'apport énergétique et au mode de vie. Les habitudes alimentaires et l'utilisation de produits plus raffinés ont entraînés également une diminution de l'apport de magnésium. (13) Pour le blé comme pour le riz, le blutage et le polissage, respectivement, éliminent les fractions les plus riches en magnésium et le pain blanc comme le riz poli sont trois fois plus pauvres en magnésium que le pain complet ou le riz brun (2).

En 1994, en France, l'enquête nutritionnelle SU.VI.MAX (« Supplémentation en Vitamines et Minéraux AntioXydants ») a été coordonnée par l'INSERM afin de tester l'effet d'un apport supplémentaire en vitamines et minéraux anti oxydants. Le but de l'étude est de réduire l'incidence des grands problèmes de santé publique rencontrés dans les pays industrialisés comme les causes de mortalité prématurée. Les apports alimentaires en magnésium ont été évalués par 6 enregistrements de 24h répétés sur une période d'une année chez 5778 sujets (3164 femmes et 2614 hommes) participant à la cohorte SU.VI.MAX. Le magnésium plasmatique a été mesuré sur 4505 sujets (1683 hommes et 2822 femmes) pour lesquels un volume de plasma était disponible en quantité suffisante pour réaliser le dosage.

Les apports journaliers ainsi que le taux plasmatique en magnésium ont été mesurés en fonction de plusieurs critères (l'âge, le sexe et le lieu de résidence) (17).

Les résultats montrent que les apports moyens en magnésium sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes, mais il n'existe pas de différence significative en fonction de l'âge. Les apports moyens totaux sont de 279 +/- 83 mg/j chez les femmes et de 371 +/- 107mg/j chez les hommes, soit environ 280 mg/j chez les femmes et 370 mg/j chez les hommes (17).

	Hommes		Femmes	
	n	mg/j	n	mg/j
35-40 ans	–	–	446	280 ± 81
40-45 ans	–	–	691	286 ± 89
45-50 ans	880	368 ± 107	915	279 ± 86
50-55 ans	834	364 ± 99	577	277 ± 85
55-60 ans	900	377 ± 110	535	277 ± 74

Tableau 6 : Apports journaliers en magnésium (moyenne +/- écart type) en fonction de l'âge et du sexe (17)

Dans cette étude, 77 % de femmes et 72 % d'hommes ont des apports en magnésium inférieurs aux ANC et 22 % des femmes et 17 % des hommes consomment moins de 2/3 des ANC.

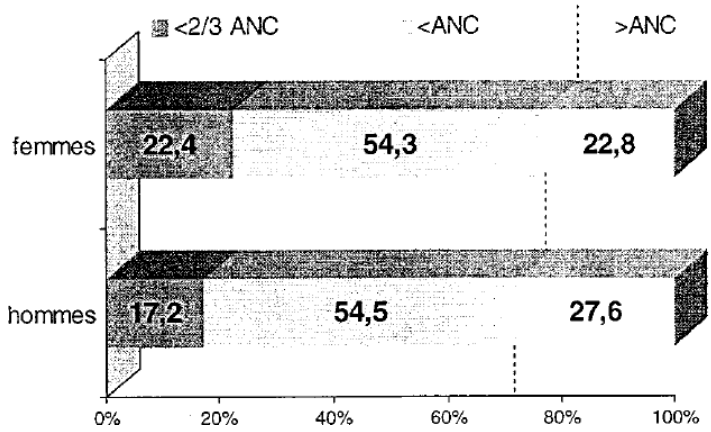


Figure 7 : Pourcentage de sujets dont les apports alimentaires en magnésium sont inférieurs aux ANC (17)

En 2005, d'après les conclusions de l'IVS (Institut de Veille Sanitaire), 84% des hommes et 91 % des femmes ont des rations qui n'atteignent pas les apports nutritionnels conseillés. Parmi eux, 23 % des hommes et 40 % des femmes consomment des aliments ne permettant pas d'atteindre les 2/3 des ANC. Les français ont donc moins d'apports alimentaires riches en magnésium que pendant l'étude SUVIMAX (1994).

Il est à noter qu'il n'existe pas de différence significative d'apports journaliers en magnésium et de quantité de magnésium plasmatique en fonction du niveau d'éducation et de la catégorie socio-professionnelle. De même, de légères différences non significatives sont observées en fonction du lieu de résidence. Cependant, 6.2 % des hommes et 8.4 % des femmes ont des concentrations plasmatiques de magnésium inférieures à 0.72 mmol/L (valeur inférieure aux limites de référence).

Le magnésium plasmatique n'est pas corrélé aux apports alimentaires en magnésium. Les apports ne sont pas significativement différents chez les sujets ayant un magnésium plasmatique inférieur à la limite des valeurs de référence. Ceci va avoir des répercussions sur le traitement des hypomagnésémies, le seul apport alimentaire ne sera pas suffisant (17).

Magnésium plasmatique	Apports en magnésium (mg/j)	
	femmes	hommes
< 0,72 mmol/l	277 ±83 *(272*)*	369 ± 104 *(359*)*
> 0,72 mmol/l	280 ± 84 *(270*)*	370 ± 107 *(359*)*
	NS	NS

*Tableau 7 : Apports alimentaires en magnésium (moyenne +/-DS,*médiane) selon le niveau de magnésium plasmatique (17)*

L'étude de l'INRA (institut national de recherche agronomique) en 2004, encore plus pessimiste, évalue l'apport moyen des Français de plus de 15 ans à 224 mg (étude de l'alimentation totale française : mycotoxines, vitamines, et éléments traces, 2004) (14).

Selon les données les plus récentes, 1000 calories apportent 120 mg de magnésium. La moyenne de l'apport calorique chez la femme est de 1700 calories/j, elle reçoit donc 204 mg de Mg/j. L'homme, quant à lui, apporte en moyenne 2200 calories ce qui correspond à 264 mg de Mg/jour (11).

3. Troubles magnésiens

Dosage du magnésium

Le taux de magnésium sérique n'est pas un bon reflet du « capital magnésien » étant donné que le magnésium extracellulaire ne représente que 1% du stock en magnésium de l'organisme (1). En cas d'hypomagnésémie avérée inférieure à 0.7 mmol/L, le diagnostic étiologique est souvent apporté par l'interrogatoire (18).

Dans les cas douteux, la magnésurie des 24h est souvent nécessaire pour distinguer, les pertes rénales des pertes digestives : une magnésurie supérieure à 24mg/j (ou 2mmol/L) chez un sujet hypomagnésémique traduit une perte rénale, alors qu'une magnésurie inférieure à 12mg/j (ou 1mmol/l) est en faveur d'une déplétion en Mg d'origine plutôt digestive. Entre 1 et 2 mmol/L, il faut supplémenter et conclure lorsque la magnésurie devient supérieure à 2mmol/L. (18) En pratique, la magnésémie et la magnésurie des 24h sont, dans la majorité des cas, suffisantes pour détecter une carence en Mg (1).

Le dosage du magnésium tissulaire (érythrocytaire ou globulaire) ou le test de charge, sont de meilleurs indicateurs d'une éventuelle carence en magnésium. Le test de charge n'est valide que si la fonction rénale est normale, il consiste à perfuser 30 mmol de $MgSO_4$ (sulfate de magnésium) sur 12h et à mesurer la magnésurie des 24h suivant la perfusion. Il n'y a pas de déficit si plus de 80 % de Mg perfusé est éliminé dans les urines. En revanche, si la magnésurie est inférieure à 50 % du Mg perfusé, cela indique une rétention magnésienne, il existe alors une déplétion du Mg corporel total. Mais, dans la pratique courante, ces examens ne sont réalisés que pour confirmer une déplétion corporelle possible, alors que la magnésémie est normale ou quasi normale, dans un contexte clinique évocateur (1).

Hypomagnésémies

- Définition

L'hypomagnésémie est définie par une concentration sérique en magnésium inférieure à la normale (0.7mmol/L). En 1987, sa prévalence était estimée à 12 % des patients hospitalisés pouvant atteindre jusqu'à 65 % des patients hospitalisés en réanimation et accompagnant fréquemment les hypokaliémies (18). Chez les sujets âgés, la prévalence de l'hypomagnésémie est de 36% et est associée à d'autres anomalies : hypokaliémie, hypocalcémie par exemple ; elle est donc fréquente et sous-estimée chez le patient âgé (19).

Cependant, l'hypomagnésémie ne serait reconnue cliniquement que dans 10% des cas (commission de la transparence pour Magné B6 en 2008). Cette prévalence est certainement plus importante aujourd'hui car l'hypomagnésémie peut compliquer de nombreux traitements tels que les diurétiques, les immunosuppresseurs, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les inhibiteurs de tyrosine kinase ou autre VEGF (*vascular endothelial growth factor*) utilisés en cancérologie (18). Elle est également plus fréquente chez les patients diabétiques. Des études expérimentales et cliniques semblent montrer que l'étiologie principale est une hypermagnésurie. L'hypomagnésémie est corrélée avec un taux de mortalité plus élevé et une durée d'hospitalisation prolongée (18).

- Manifestations cliniques

Le déficit en magnésium est le plus souvent asymptomatique, mais on peut observer des manifestations cliniques non spécifiques pour une magnésémie inférieure à 0.5 mmol/L. L'hypomagnésémie chronique est mieux tolérée que l'hypomagnésémie aigüe. Les signes cliniques les plus fréquents sont des signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire (signes de Trousseau et Chvostek), une tétanie, une hyperréflexie (exagération des réflexes), des crampes, une faiblesse ou des fasciculations (brèves contractions) musculaires. Des troubles neurologiques peuvent être observés comme des convulsions généralisées, des vertiges, une ataxie (manque de coordination), un nystagmus (mouvement involontaire des globes oculaires), une aphasie, une hémiparésie, des mouvements anormaux, une dysphagie, ou un coma. Des troubles du rythme cardiaque peuvent survenir : perturbations de l'électrocardiogramme (ECG), allongement de l'espace QT, arythmies extrasystoles ventriculaires et supraventriculaires jusqu'à la torsade de pointe (18).

Il est possible également d'observer des signes moins spécifiques tels qu'une asthénie, une anorexie, des vomissements, ou des troubles psychiques (dépression, nervosité, irritabilité, troubles du sommeil…). Sur le plan biologique, les hypomagnésémies symptomatiques sont rarement isolées et habituellement associées à d'autres troubles ioniques comme l'hypokaliémie, l'hypocalcémie, ou l'alcalose métabolique (18).

Neuromusculaires
- Hyperréflexie
- Signe de Chvosteck et de Trousseau
- Tétanie
- Convulsions
- Crampes
- Fibrillations musculaires

Neurologiques
- Vertige
- Nystagmus
- Dysphagie
- Mouvements athétoïdes
- Hémiparésie
- Aphasie

Psychiatriques
- Apathie
- Dépression
- Délire
- Troubles de personnalité

Cardiaques
- Arythmies ventriculaires
- Arythmies supraventriculaires
- Torsade de pointes

Troubles électrolytiques
- Hypokaliémie
- Hypocalcémie

Manifestations générales
- Asthénie
- Anorexie
- Vomissement

Tableau 8 : Manifestations cliniques de l'hypomagnésémie (1)

- Traitement et prise en charge

Dans les formes sévères, le traitement repose sur la supplémentation intraveineuse. Aucune étude a conclu sur la dose optimale mais il semblerait que 8 à 12g de magnésium les 24 premières heures suivies d'une dose de 4 à 6g pendant 3 à 4 jours permettraient de corriger le déficit. La voie orale est utilisée pour le traitement d'entretien ou pour les formes non symptomatiques (19).

- Etiologies

Causes gastro-intestinales	Pertes rénales
Causes nutritionnelles Alimentation parentérale amégnésique exclusive Réduction d'apport dans l'alcoolisme chronique	*Dysfonctions tubulaires* Pathologies congénitales (syndrome de Gitelman, syndrome de Bartter de type III…) Autres néphropathies organiques : néphropathies tubulo-interstitielles, acidose tubulaire rénale, phase de diurèse post-obstructive, récupération d'une nécrose tubulaire aiguë, suites d'une transplantation rénale, glomérulonéphrites et pyélonéphrites chroniques Iatrogénie : diurétiques (thiazidiques et diurétiques de l'anse), cisplatine, ciclosporine, certains aminosides (gentamicine)… Autres : diurèse osmotique, expansion du volume liquidien extracellulaire, hypercalcémie, hypercalciurie, acidose métabolique alcoolisme
Syndrome de malabsorption Syndrome du grêle court Entérites radiques Maladie cœliaque Autres entérocolites chroniques : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, maladie de Wipple, mastocytose, jéjunite alcoolique, lymphangiectasies intestinales Insuffisance pancréatique Diarrhées chroniques par malabsorption Hypomagnésémie congénitale chronique par malabsorption spécifique du magnésium	*Causes endocriniennes et métaboliques* Hypo- et hyperparathyroïdie Hyperthyroïdie Diabète Autres endocrinopathies : hyperaldostéronisme primaire et secondaire, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* (SIADH)
Pertes intestinales accrues Aspiration nasogastrique prolongée Fistules intestinales abondantes Diarrhées chroniques sécrétoires : maladie des laxatifs, adénocarcinome du rectum, tumeurs villeuses coliques, tumeurs endocrines sécrétant *vasoactive intestinal peptide* (VIP), mastocystoses, hyperexcrétion intestinale magnésique dans la cirrhose	*Autre cause* Épuration extrarénale (hémodialyse, dialyse péritonéale)

Tableau 9 : Principales causes d'hypomagnésémie selon l'origine de la perte, rénale ou digestive (18)

Les déficits en magnésium peuvent être la conséquence de situations physiologiques ou pathologiques, de traitements médicamenteux et d'intoxications (fluor, plomb, manganèse…). Il existe deux principales étiologies : d'une part, les causes gastro intestinales et d'autre part, les pertes rénales.

- *Les causes gastro-intestinales*

Le déficit peut être dû simplement à une carence d'apport : cures de jeûne, régimes déséquilibrés, alimentation moderne de type « snack », produits raffinés, cueillette de fruits et légumes avant mûrissement qui fait chuter leur richesse nutritionnelle, eau de cuisson rejetée des aliments faisant perdre 30 à 75 % de magnésium, anorexie, malnutrition, excès d'alcool. Les vomissements répétés favorisent ou aggravent la carence d'apport (2).

Les diarrhées sont une cause majeure de pertes intestinales en magnésium. L'altération de la paroi intestinale réduit le taux de magnésium retenu, surtout lors des situations pathologiques chroniques comme la diarrhée. Celle-ci accroit la perte magnésique digestive en réduisant le temps de transit digestif avec lequel est corrélée l'absorption passive du magnésium. Comme causes de diarrhées, on peut citer par exemple : la résection étendue de l'intestin grêle, les diarrhées par maldigestion (type pancréatite), ou par malabsorption (maladie coeliaque). Un déficit magnésien dû à la maladie coeliaque peut se présenter sous forme de tromboses veineuses profondes avec des troubles de l'hémostase magnésium dépendant (20).

Il existe aussi d'autres causes de diarrhées : les diarrhées chroniques d'origine médicamenteuse dues aux antiacides ou aux antibiotiques, des pathologies digestives telles que maladie de Crohn ou fistules intestinales, mais aussi l'hyperexcrétion intestinale magnésique dans le cas de la cirrhose alcoolique (2).

Le syndrome de malabsorption est aussi une cause de pertes gastro-intestinales. La malabsorption congénitale est une maladie rare d'origine génétique qui peut se manifester par des convulsions généralisées, des signes de tétanie ou d'hypotonie musculaire chez le nouveau-né (2).

- *Les pertes rénales*

Au niveau du rein, la réabsorption s'effectue au niveau du tubule rénal donc des pertes magnésiques urinaires plus ou moins importantes résultent de tubulopathies (dont le syndrome de Bartter et de Gitelman) , de néphropathies, et de troubles ioniques (ex : hypercalcémie) (2).

Des causes endocriniennes et métaboliques sont aussi à l'origine de carences magnésiennes : les hypo et hyper parathyroïdies, l'hyperthyroïdie, le diabète (2).

Enfin, de nombreux médicaments induisent des hypomagnésémies. Les diurétiques de l'anse, comme le furosémide, entraînent des pertes magnésiques importantes, les diurétiques thiazidiques utilisés de manière prolongée peuvent aussi provoquer des pertes. Certains antibiotiques, tels que la gentamycine et la tobramycine, peuvent être responsables de fuites magnésiques. Certains anticancéreux, comme le cisplatine, induisent une hypomagnésémie chez environ 90% des patients. Certains anticonvulsivants entraînent des perturbations du métabolisme magnésique (phénytoïne, carbamazépine par exemple) (2).

Des études récentes ont démontrées le rôle des IPP dans la survenue d'un déficit magnésien. En 2006, 28 cas d'hypomagnésémie ont été découverts au cours d'emploi chronique d'IPP. Bourne a publié en 2013 une revue de 80 articles dans lesquels des effets indésirables à type de troubles métaboliques ont été trouvés dans 12% des cas (21). Le mécanisme semble être un défaut

d'absorption enterocytaire du magnésium, par altération de la fonction des canaux TRPM6/7 (*transient receptor potential*) liée à la diminution de concentration locale de protons sous IPP (22). Ces canaux peuvent eux-mêmes être impliqués dans des causes génétiques d'hypomagnésémie, notamment chez des patients hétérozygotes pour la mutation du gène TRPM6 (21). La supplémentation seule est insuffisante dans un quart des cas et nécessite l'interruption des IPP. L'emploi alternatif des antiH2 est possible comme la ranitidine (22). L'oméprazole et l'ésoméprazole seraient les deux molécules en présence desquelles on rapporte le plus grand nombre de cas d'hypomagnésémie ; la majorité des cas survenait chez des utilisateurs d'IPP de longue date (23). L'étude de Danziger rapporte une cohorte de 11490 patients admis à l'unité de soins intensifs montrant que la relation IPP/hypomagnésémie n'était significative et sévère que chez les patients sous diurétiques (24). Ainsi, il est recommandé, lorsque l'emploi de ces médicaments est indispensable, par exemple en cas d'infections à Helicobacter Pylori, d'associer une supplémentation magnésienne (11).

Hypermagnésémies

- Définition

L'hypermagnésémie est un désordre hydroélectrolytique rare, défini par une magnésémie supérieure à 0.95 mmol/L. Son incidence est deux fois moindre que celle de l'hypomagnésémie. Lorsque la magnésémie reste en dessous de 2mmol/L, elle est asymptomatique. Le rein possède une grande capacité rénale d'excrétion du magnésium, une hypermagnésémie résulte donc d'un apport majeur de magnésium dépassant les capacités rénales d'élimination ou bien d'une altération de la clairance rénale (8).

- Manifestations cliniques

Dans les cas les plus sévères, on observe une inhibition de la transmission neuromusculaire, de la conduction cardiaque et du système sympathique. On retrouve ainsi une vasodilatation avec sensation de chaleur, des nausées et vomissements. Si la magnésémie est très élevée (> 6mmol/L), il y a un risque de paralysie neuromusculaire, exceptionnellement un arrêt cardiaque. Ces effets sont aggravés par la présence d'une hypocalcémie et améliorés par la présence d'une hypercalcémie (8).

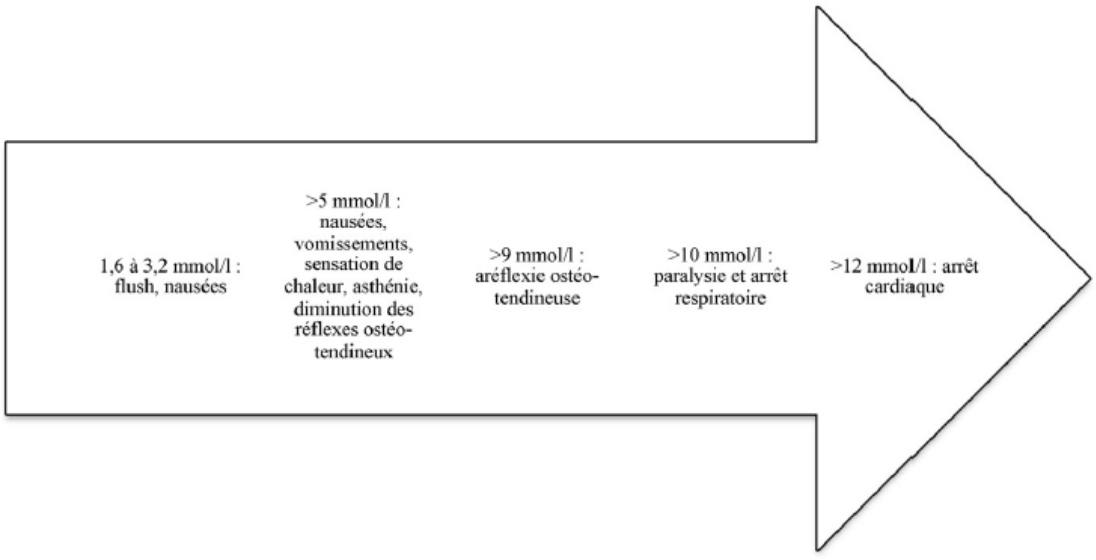


Figure 8: Effets secondaires en fonction du degré d'hypermagnésémie (25)

- Traitement et prise en charge

Chez un sujet à fonction rénale normale, cela ne nécessite pas de traitement particulier en dehors de l'arrêt de toute administration de magnésium. En cas de dépression clinique ou respiratoire, on peut adjoindre l'administration intraveineuse de calcium. A contrario, chez un insuffisant rénal, et si on observe des signes cliniques, une hospitalisation en réanimation est nécessaire pour ventilation artificielle, administration de calcium et réhydratation, ou réalisation d'une hémodialyse en urgences (8).

- Etiologies

Les étiologies peuvent être une diminution de la capacité rénale d'excrétion du magnésium ou bien une administration trop importante de magnésium, on a pu observer des hypermagnésémies à 9mmol/L chez des sujets à fonction rénale conservée (8). Un cas d'intoxication a été étudié dans le cadre d'un programme personnalisé de régime musculaire avec purge digestive par magnésium. La patiente a avalé 250 g de chlorure de magnésium en une matinée, le dosage révèle alors un magnésium supérieur de 10 fois la normale (11mmol/L) (25).

II. Stress et déficit en magnésium

A. Généralités sur le stress

1. Chiffres clés

Le stress et ses manifestations multiples ont augmenté dans toutes les catégories de la population : enfants, adolescents, ouvriers, cadres, professions libérales, séniors…

23 % des français se sentent stressé tous les jours ou presque, soit 1 français sur 4. D'après l'Ipsos en 2008, 47 % de la population ressent une fatigue fréquente due au stress.

Le stress professionnel est aujourd'hui le deuxième problème de santé le plus répandu dans le monde du travail, il touche 22 % de travailleurs en Europe. En France, 64 % des travailleurs déclarent éprouver des symptômes de stress, mais seuls 6 % affirment consulter la médecine du travail lors d'un stress professionnel. En 2009, d'après l'Anact (Agence nationale pour l'amélioration des conditions de travail), chez les salariés stressés, 60 % ressentent une fatigue importante et 44% souffrent de troubles du sommeil. On compte 29 % de salariés qui se disent victimes de tensions musculaires. D'après l'Assurance maladie, les troubles musculo-squelettiques représentent, en France, la première cause de maladie professionnelle reconnue avec 43000 cas en 2011, soit une augmentation de près de 10% par rapport à 2010.

En 2009, d'après l'Ifop (Institut français d'opinion publique), 74 % des étudiants s'avouent stressés et 35.4 % d'entre eux déclarent avoir des difficultés à gérer leur stress d'après le Csa (Conseil supérieur audiovisuel) (11).

2. Définition du stress et ses trois phases

Définition

En 1935, selon Hans Selye, premier théoricien du stress, ce dernier est nécessaire à la vie et il est positif tant qu'il reste contrôlé ; c'est ce qu'il appelle « eustress ». Mais lorsqu'il dépasse les capacités d'adaptation de la personne, il entraîne des déséquilibres neuroendocriniens qui peuvent avoir des conséquences fonctionnelles, métaboliques, et lésionnelles, c'est ce qu'il appelle le « distress » (26). Il définit alors « le syndrome général d'adaptation au stress » qui permet de réagir aux changements et aux agressions qu'il induit (27).

Le stress, mot issu du latin « stringere » « serré », peut se définir comme étant une réponse physiologique adaptative et réactionnelle de l'organisme à des facteurs de perturbations multiples, comme notamment les agressions de l'existence (28). Autrement dit, il qualifie donc à la fois une situation contraignante et les processus physiologiques mis en place par l'organisme pour s'y adapter. Il se caractérise par un changement brutal susceptible de provoquer des altérations psychiques et/ou somatiques survenant dans les habitudes d'une personne. Les conséquences sont différentes selon l'individu et la durée du stress (temporaire ou chronique) (27).

Le stress correspond le plus souvent à une réaction nerveuse ou psychologique à une émotion désagréable et intense. Cette dernière peut parfois être utile, en mobilisant les efforts et les énergies. L'exemple type est le stress développé avant de passer un examen qui incite l'étudiant à réviser davantage (29).

Les trois phases du stress

Il est classique de distinguer trois phases dans la réaction aux facteurs de stress.

La phase 1 est la **réaction d'alarme** qui est une réponse rapide avec mobilisation des ressources physiologiques de l'organisme pour faire face à l'agression. Il y a donc mise en place d'une réponse neuroendocrinienne et libération d'adrénaline et de cortisol (30). On observe des signes cliniques tels que l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, et de la température corporelle. Cette phase permet l'oxygénation du cœur et du cerveau (27).

La phase 2 est la **phase de résistance**, elle se produit lorsque l'action de l'agent stressant se prolonge, l'organisme doit s'adapter (2). Ainsi, les défenses de l'organisme augmentent et il y a une mobilisation de l'énergie sous forme de micronutriments et de magnésium par exemple (27,30).

La phase 3 est la **phase d'épuisement**, les mécanismes d'adaptation sont débordés et ne peuvent plus se maintenir. L'état de stress devient chronique (2). Cette phase correspond à la défaillance ou l'insuffisance des capacités d'adaptation de l'organisme ; c'est lors de cette phase que des maladies psychosomatiques peuvent apparaître, notamment des ulcères gastriques (30). Ainsi, la fatigue, l'anxiété et la dépression augmentent le risque de pathologies. On observe également la baisse du cortisol, de la dopamine, du magnésium, la rupture des équilibres cellulaires, et des altérations des systèmes cardiovasculaires, digestif, nerveux et immunitaire (27).

3. Mécanisme physiopathologique du stress

La réponse adaptative au stress emprunte des relais nerveux et endocriniens, et en particulier le système hypothalamo-hypophysaire, se traduisant par une libération de cortisol et d'adrénaline : c'est la réaction d'alarme ou phase 1 comme vu précédemment (31).

Stress aigu

Lorsque l'organisme ressent une menace induisant un stress, il met en place des réponses biologiques adaptatives. L'amygdale, ensemble de noyaux du lobe temporal, rentre en interaction avec le locus coeruleus et va jouer un rôle clé dans les réponses comportementales et biologiques de stress dans le cerveau et le reste du corps. Suite à une phase de perception inconsciente, l'activation de l'amygdale va être ensuite modulée par ses connexions neuronales avec le cortex préfrontal et l'hippocampe. L'intervention de ces structures cérébrales contribue largement à la variabilité individuelle observée dans les réponses de stress (32).

La stimulation du locus coeruleus va activer le cortex préfrontal par ses nombreuses projections alors que la stimulation de l'amygdale entraîne la libération de neurotransmetteurs tels que la dopamine, l'acétylcholine, la sérotonine, la noradrénaline, et de peptides tels que la corticolibérine (appelée CRH, *corticotropin releasing hormon*) dont les cellules productrices sont connectées avec le locus coeruleus. Ainsi, la stimulation de toutes ces parties du cerveau va permettre un éveil émotionnel, une augmentation de la vigilance et du traitement des informations reçues, et conduisent à un choix de stratégie pour faire face au stresseur (33,34).

Grâce à la CRH, la réponse biologique au stress se propage dans le reste du corps. La CRH agit sur le locus coeruleus et cela conduit à la synthèse et la libération d'adrénaline et de noradrénaline par la medulla des glandes surrénales ainsi qu'à la libération de noradrénaline

par les nerfs terminaux sympathiques dans tout le corps. En parallèle, la stimulation de l'amygdale active l'axe corticotrope : il y a alors synthèse de CRH dans l'hypothalamus. La CRH va être transporté de l'hypothalamus vers l'hypophyse via le système porte et conduit à la libération d'ACTH dans le sang. L'ACTH va stimuler, à son tour, la synthèse et la libération des hormones glucocorticoïdes (cortisol chez l'homme, corticostérone chez les rongeurs) à partir du cortex des glandes surrénales (32).

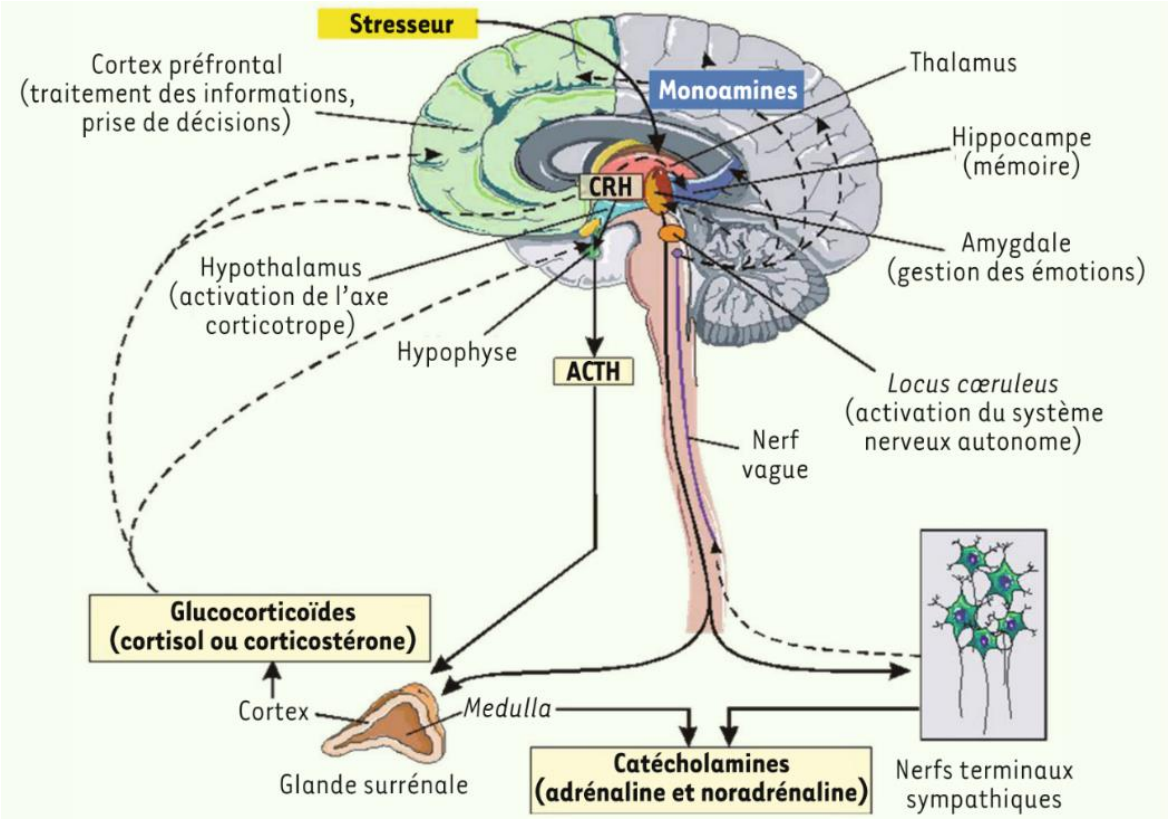


Figure 9 : Médiateurs biologiques des réponses au stress (32)

En périphérie, les hormones du stress (glucocorticoïdes et catécholamines) vont agir en augmentant le tonus vasculaire, la pression artérielle, et la fréquence respiratoire. Elles vont mobiliser les facteurs énergétiques (action catabolique sur les protéines et les lipides) et les diriger vers les muscles et le cerveau afin de subvenir aux besoins des réponses comportementales (par exemple la fuite). Enfin, elles vont transitoirement accroître l'immunité et inhiber des fonctions riches en énergie telles que la digestion, la croissance, et la reproduction. Ces modifications doivent être limitées dans le temps pour ne pas affecter l'organisme. Les hormones du stress vont agir en retour sur le cerveau pour éteindre les réponses de stress, on parle de rétrocontrôle négatif, ainsi que pour stocker dans la mémoire les nouvelles informations qui seront utiles lors d'une future exposition à un stresseur similaire (32).

Les réponses au stress sont organisées dans le temps: les molécules impliquées agissent à des moments différents et sur des cibles différentes. Les neurotransmetteurs (comme la noradrénaline) et les peptides (comme la CRH) agissent dans les minutes voire les secondes qui suivent l'apparition du stresseur, et cessent leur activité rapidement. Ils agissent sur des récepteurs membranaires couplés aux protéines G qui transfèrent leur activation à d'autres effecteurs en aval (32).

A contrario, les glucocorticoïdes agissent plus tardivement car ces hormones se lient à des récepteurs intracellulaires qui migrent ensuite vers le noyau où ils agissent comme des facteurs de transcription en altérant l'expression de gènes et donc certaines fonctions cellulaires. Ces

hormones agissent avec un délai d'environ une heure mais leur action dure plusieurs heures après l'apparition du stresseur (32).

Ces réponses successives servent des fonctions différentes : les réponses rapides permettent la vigilance, l'évaluation de la situation et la prise de décision, alors que les réponses plus tardives induisent une réponse prolongée (comme par exemple, la consolidation de la mémoire des informations liées au stresseur) (35,36).

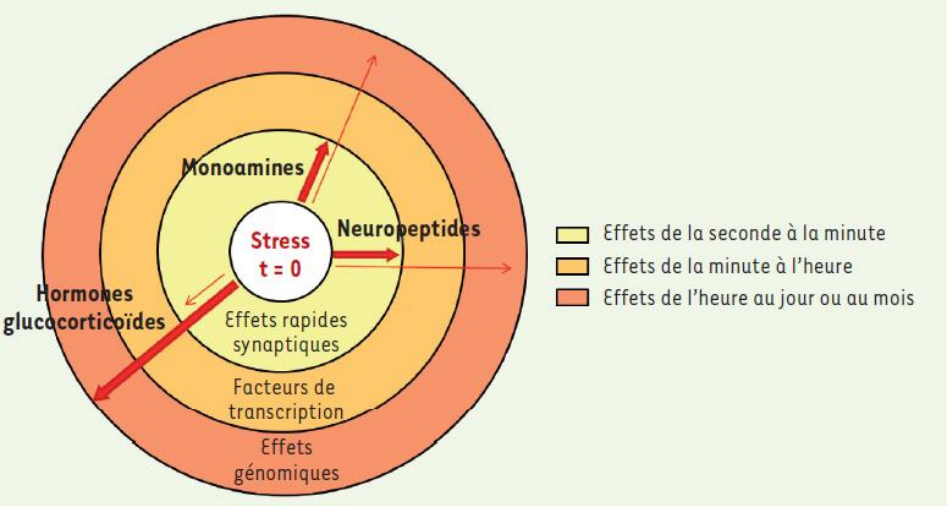


Figure 10 : Réponses au stress successives (32)

NB : Les flèches épaisses montrent l'action des différents médiateurs qui est liée aux types de récepteurs mis en jeu. Le découpage temporel n'est pas aussi strict, comme schématisé par les flèches fines. Les hormones glucocorticoïdes ont aussi des actions rapides via leur liaison à des récepteurs membranaires. Les neuropeptides et monoamines entraînent des changements génomiques prolongés en régulant des facteurs de transcription.

Stress chronique

Dans les situations de stress chronique, la permanence des stresseurs empêche le retour à l'équilibre et cela se manifeste par des symptômes biologiques ou pathologiques. Les changements pathologiques se révèlent tardivement suite à des événements stressants qui ont entrainés une dysrégulation des systèmes de stress (32).

Dans le stress chronique, on observe une sécrétion excessive de cortisol. Sapolsky a été le premier à évoquer l'hypothèse de la cascade glucocorticoïde pour expliquer l'altération des fonctions cérébrales due à une exposition prolongée aux glucocorticoïdes (37). Selon ce concept, la sécrétion répétée de glucocorticoïdes endommage les neurones hippocampiques et conduit à une levée de l'inhibition tonique qu'exerce l'hippocampe sur l'activation de l'axe gonadotrope. Il y a alors surproduction de glucocorticoïdes et cela conduit à divers processus pathologiques (32).

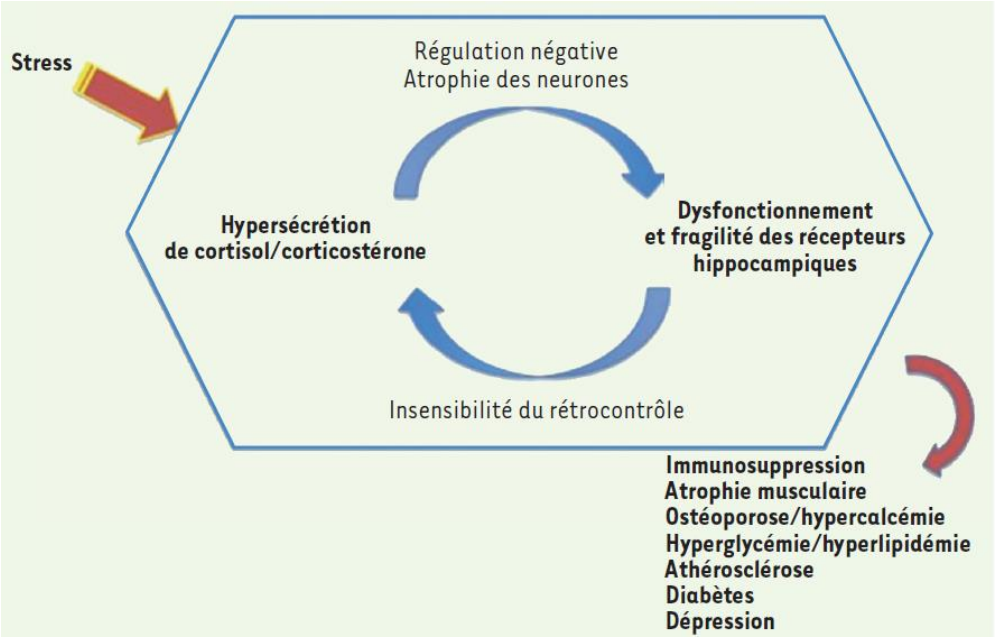


Figure 11 : Hypothèse de la cascade glucocorticoïde ou hypothèse neurotoxique (32)

La théorie d'un effet direct des glucocorticoïdes sur le processus de neurodégénération est controversée. Selon l'hypothèse actuelle, les glucocorticoïdes favoriseraient la neurotoxicité exercée par les acides aminés excitateurs, c'est ce que l'on appelle l'excitotoxicité (35,38,39). Celle-ci se traduit par des changements morphologiques de certaines régions du cerveau qui modifient les connectivités synaptiques et donc le fonctionnement cérébral. Par exemple, dans l'hippocampe, la diminution de l'extrémité des neurones de la région CA3, la rétraction de leurs dendrites ainsi qu'une perte des épines dendritiques après un stress prolongé, diminuent le nombre de connexions synaptiques entre neurones. Ce phénomène a également été observé dans le cortex préfrontal médian. Au contraire, dans le noyau basolatéral de l'amygdale et dans le cortex orbitofrontal, on observe une hypertrophie des neurones. Parallèlement, la neurogenèse est ralentie dans le gyrus denté (hippocampe) et la survie des progéniteurs des neurones et des neurones matures de cette région de l'hippocampe est affectée (32).

Le glutamate, régulée par les glucocorticoïdes, semble être la cause des altérations structurales de l'hippocampe. Le blocage pharmacologique des récepteurs au glutamate permet d'éviter l'atrophie dendritique observée dans les situations de stress chronique. Dans le noyau basolatéral de l'amygdale, l'inhibition de l'acide γ aminobutyrique (GABA) par les glucocorticoïdes serait responsable de la croissance dendritique et du développement des épines (33).

Ces changements morphologiques, dans le cerveau, entrainent des problèmes fonctionnels. Les altérations du cortex préfrontal sont associées à une altération de l'attention, de la mémoire de travail, et de la flexibilité comportementale. Les modifications structurales de l'hippocampe sont associées à des troubles de la mémoire spatiale et de l'apprentissage alors que dans l'amygdale, l'hypertrophie dendritique est associée à une augmentation de la mémoire de peur, à de l'anxiété et de l'agressivité de la part des animaux. Quelques mois après l'arrêt des stresseurs, les neurones de l'hippocampe et du cortex préfrontal médian reviennent à leur conformation d'origine, ce qui confirme la plasticité cérébrale. En revanche, l'hypertrophie de l'amygdale persiste après l'arrêt des stresseurs dans les modèles utilisés (33).

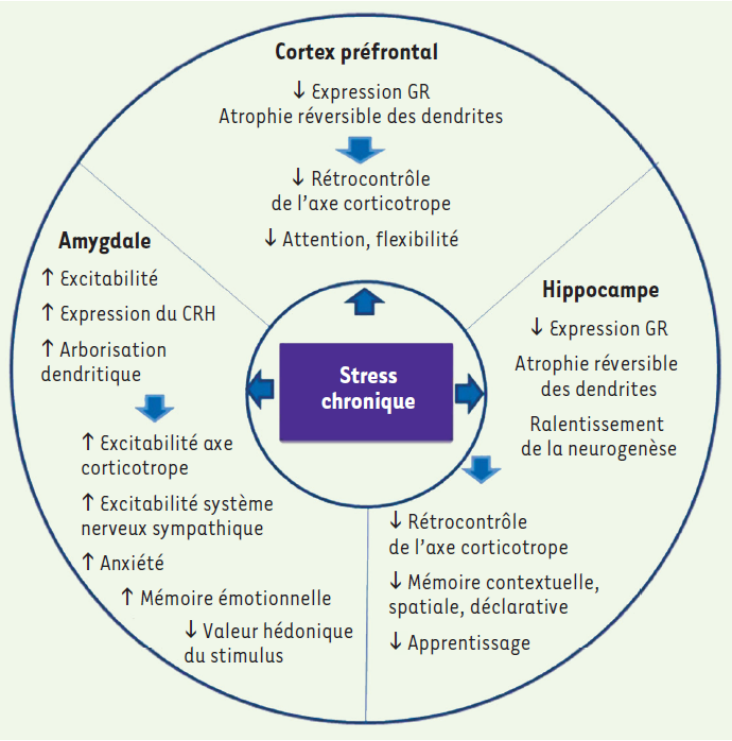


Figure 12: Modifications structurales et fonctionnelles dans les régions interconnectées du cerveau suite à un stress chronique (32)

GR : récepteur aux glucocorticoïdes

CRH : corticolibérine

L'hypoactivité des glucocorticoïdes est aussi délétère : un ensemble de données montre qu'une déficience en glucocorticoïdes peut engendrer des effets autant délétères que l'hyperactivité de ces hormones (40). On l'observe effectivement dans plusieurs maladies dites liées au stress comme le syndrome de fatigue chronique, la fibromyalgie, l'épuisement professionnel ou l'état de stress post traumatique. De plus, des études récentes montrent que le stress chronique est associé à une réduction de l'action du cortisol, qui favoriserait alors l'activité pro-inflammatoire (41).

Plusieurs mécanismes peuvent conduire à une diminution de l'efficacité des glucocorticoïdes : une production et/ou une biodisponibilité réduite (hypocortisolisme), une désensibilisation des récepteurs à la CRH ou à l'ACTH, une sensibilité augmentée au rétrocontrôle négatif ou une réponse réduite des tissus cibles pouvant provenir d'une désensibilisation des récepteurs au cortisol. Les mécanismes moléculaires conduisant à une désensibilisation ou une hypersensibilisation des récepteurs sont probablement d'origine épigénétique. Par exemple, l'absence de soins maternels chez le jeune rat entraîne une hyperméthylation du gène codant pour le récepteur GR (récepteur aux glucocorticoïdes) dans l'hippocampe, réduisant ainsi le nombre de récepteurs dans cette structure; par conséquent, cela réduit l'efficacité du rétrocontrôle négatif. Le même mécanisme est évoqué chez l'homme en réponse à la maltraitance chez l'enfant, qui conduit à des comportements dépressifs et suicidaires. (42) Une revue récente conclut qu'un hypocortisolisme se développe au décours d'un stress chronique prolongé, ou peut succéder à un état initial d'hyperactivité corticotrope qui évoluerait finalement en une hypoactivité corticotrope (43).

Un défaut de glucocorticoïdes a des conséquences physiopathologiques liées à l'excès d'activité des systèmes et des voies de signalisation. Elles sont normalement freinées par des niveaux efficaces de glucocorticoïdes. On peut mentionner la réponse immunitaire innée (source d'inflammation), l'activation du système nerveux sympathique et les voies de signalisation de la CRH. Quand elle n'est pas maitrisée, l'inflammation conduit à une augmentation de la libération de cytokines pro-inflammatoires. Elle peut participer à divers processus

pathologiques dans l'organisme dont les maladies cardio-vasculaires, le diabète, certains troubles psychiatriques voire le cancer (40,44,45).

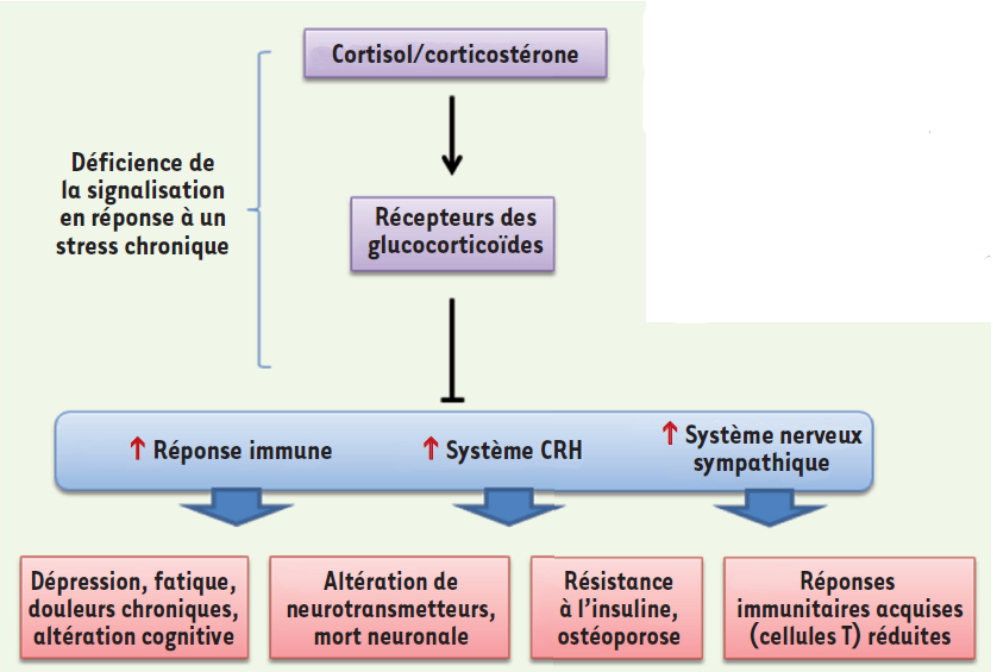


Tableau 10 : Hypothèse de la signalisation glucocorticoïde déficiente suite à un stress chronique (32)

B. Relation stress/magnésium

1. Altération du métabolisme et cercle vicieux

<u>Action des catécholamines sur le magnésium</u>

Sous l'action des catécholamines, les pertes urinaires de magnésium sont augmentées. Ces hormones induisent aussi une lipolyse qui est à l'origine d'une libération d'acides gras libres qui se lient au magnésium, ce qui accroît donc le déficit en ce minéral (28). Ainsi, le stress déclenche la sécrétion d'adrénaline, qui favorise l'expulsion du magnésium intracellulaire vers le plasma puis son élimination par le rein (27).

Plus précisément, la noradrénaline ne peut pas traverser les membranes lipidiques des cellules. Elle va donc déclencher une entrée de calcium lorsqu'elle se fixe sur les cellules musculaires, ce qui permet la contraction musculaire lors d'une réaction d'alarme. Cependant, lorsque le calcium entre massivement dans la cellule, il entraîne une sortie de magnésium des cellules. Malgré la présence de nombreux transporteurs sur la cellule pour récupérer le maximum de magnésium, la recapture n'est pas totale et le magnésium circulant augmente. Le rein va alors faire passer dans les urines le magnésium en excès. Les stress répétés sont responsables d'une surutilisation de magnésium par déperdition urinaire. Cela aggrave alors les déficits de 100 à 220 mg liés au manque d'apport quotidien (11).

Or, le magnésium étant l'inhibiteur calcique physiologique, c'est lui qui module la quantité de calcium qui entre sous l'effet de la noradrénaline. Si son niveau baisse, pour le même stress, la noradrénaline va faire entrer plus de calcium dans la cellule ce qui va entrainer une hypercontraction musculaire. C'est pour cette raison, que l'on observe lors de stress intenses chroniques, des fibrillations, des crampes ou des contractures (11).

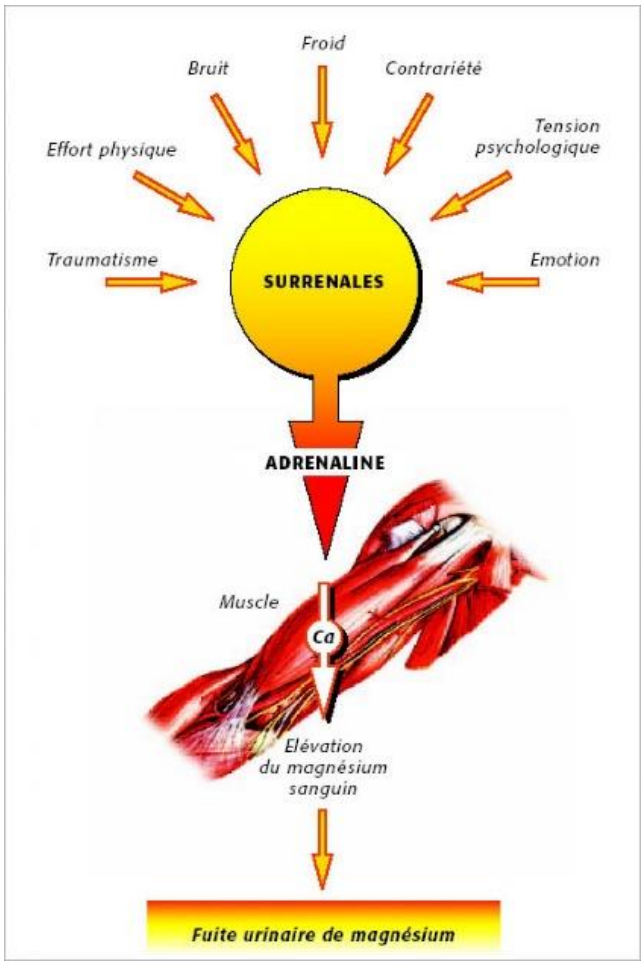


Figure 13 : Effet de l'adrénaline sur le magnésium (26)

Cercle vicieux stress/magnésium

Comme nous l'avons vu, le stress agit sur le métabolisme magnésien. En phase aigüe, une forte libération de catécholamines entraîne une perte de magnésium intracellulaire qui augmente la magnésémie. A long terme, l'hypersécrétion de catécholamines accroîtra la magnésurie d'où une hypomagnésémie fréquemment observée dans les situations de stress. Ce déficit sera accentué par l'action des corticoïdes.et des hormones thyroïdiennes qui augmente la fuite urinaire du magnésium. A cela, s'ajoute une diminution de la sécrétion d'insuline, qui favorise en temps normal la rétention cellulaire de magnésium. L'ensemble de ces mécanismes entraînera un déficit en magnésium de l'organisme qui sera d'autant plus sévère que le stress sera important et de longue durée (2).

Le déficit magnésien va, à son tour, augmenter la sensibilité et la vulnérabilité au stress. Une dynamique auto-aggravante va donc s'installer. L'homme supporte moins bien le stress sonore lorsqu'il est déficient en magnésium. Des expériences ont été réalisées chez l'animal. L'une d'entre elles consistait à exposer un rat à un bruit stressant de 80 décibels. Le rat résistait moins bien à un choc audiogénique quand il est carencé en magnésium. Il a aussi été constaté que le stress dû à une immobilisation provoque chez la souris des ulcères gastriques qui seront d'autant plus développés chez la souris en cas de carence en magnésium. De même, les souris provenant d'une souche à magnésémie génétiquement basse (MGB) font plus d'ulcères de stress que des souris Swiss normales (2).

L'effet de stress se trouve donc amplifié et générant un déficit encore plus important. Il s'agit d'un véritable cercle vicieux, qui peut aboutir insidieusement à un épuisement physique et psychique de plus en plus fréquent : burn out, épuisement et dépression (46).

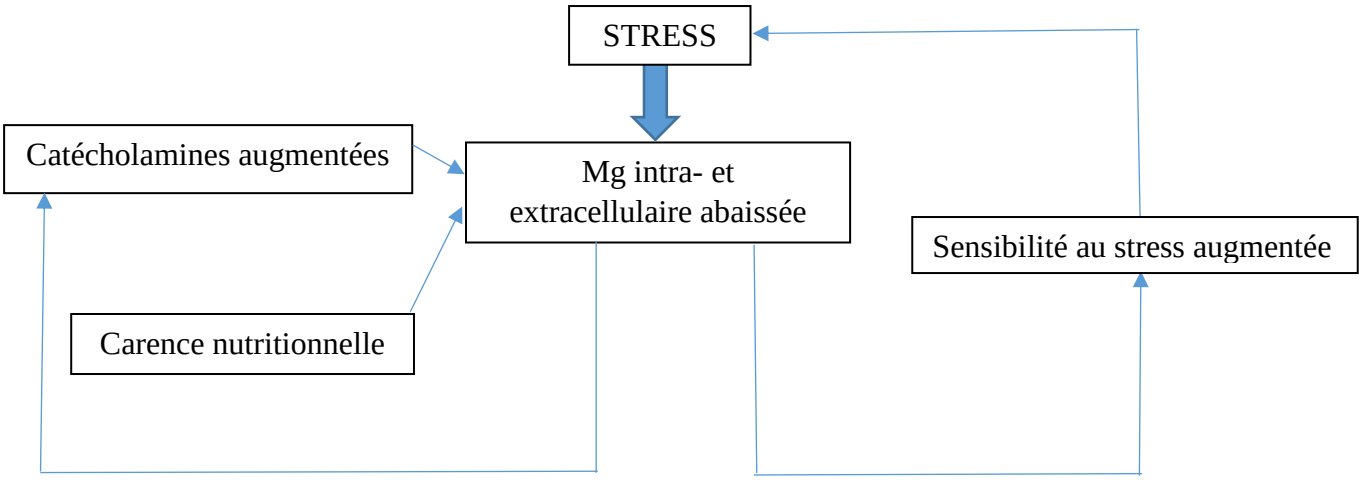


Figure 14: Schéma des relations possibles entre stress, catécholamines et magnésium (2)

En conclusion, d'une part, le stress tend à provoquer un déficit en magnésium et, d'autre part, un déficit peut amplifier la réponse au stress, aggravant ainsi ses effets délétères.

2. Etudes de la supplémentation magnésienne dans la prise en charge du stress

Revue anglaise dirigée par le Dr. N-B Boyle de l'université de Leeds

Cette revue qui date de 2017 répertorie 18 études portant sur la supplémentation magnésienne. Une base de données informatique ainsi que de la documentation écrite ont été utilisées pour pouvoir les répertorier. Ces études ont été réalisées sur des adultes qui ont reçu une dose de magnésium ou bien une association de magnésium avec au maximum 5 substances (47).

Huit études portent sur l'analyse de l'anxiété, conséquence directe d'un stress, suite à l'administration de magnésium. La plupart des études applique un score compris sur une échelle de 10 à 30 pour évaluer l'anxiété, on appelle ce score le Hamilton Anxiety Scale (HAM-A).

Quatre des huit études rapportent des effets positifs de la supplémentation magnésienne sur l'anxiété par rapport à un placebo

- Etudes 1 et 2, dirigées par le Dr Caillard (48)

Elles durent pendant 6 semaines et comparent l'association de 192 mg de lactate de magnésium et de 20 mg de vitamine B6 avec un placebo chez des individus stressés chroniques.

La première étude comprend 93 patients qui ont une anxiété légère ou des troubles anxieux. Après 21 jours de traitement, la réduction de l'anxiété est plus importante avec l'association magnésium/vitamine B6, même si l'effet du placebo est tout de même considérable. Cependant, cette supériorité du magnésium par rapport au placebo n'est pas maintenue après 42 jours.

La deuxième étude comprend 103 patients et se focalise sur l'altération des fonctions organiques liées à l'anxiété. Après 21 jours, mais aussi, après 42 jours de traitement, il est

observé une réduction des symptômes de l'anxiété, avec notamment une diminution du HAM-A, plus importante par l'association magnésium/vitamine B6 que par le placebo.

- Etude 3, dirigée par le Dc Hanus (49)

Elle consiste à évaluer les bienfaits sur l'anxiété, durant 12 semaines, en comparant l'association de 75 mg de magnésium avec 75 mg d'aubépine et 20 mg de pavot de Californie par rapport à un placebo. 264 patients participent à l'étude, 130 reçoivent l'association avec le magnésium et 134 reçoivent le placebo. Une diminution significative du score HAM-A a été démontrée à la fois avec le magnésium mais aussi avec le placebo après 90 jours de traitement. Cependant, l'effet est meilleur dans le groupe ayant reçu le magnésium (p=0.005). D'après l'impression du médecin, le bénéfice du magnésium est supérieur au risque et ce bénéfice est plus important avec le magnésium qu'avec le placebo.

- Etude 4, dirigée par les docteurs Cazaubiel et Desor (50)

Elle rapporte une réduction significative de l'anxiété chez des patients qui ont été suivi pendant 4 semaines et qui ont reçu un apport de lait fermenté associé à 48 mg de magnésium. Cependant, cette étude peut être considérée comme « non fiable » puisqu' elle reflète une analyse avec des données réduites : elle ne prend en compte que les patients dont le HAM-A initial est compris entre 4 et 8, les HAM-A supérieurs à 9 sont exclus.

Trois autres études comparent l'association magnésium + vitamine B6 avec un médicament anxiolytique.

- Etudes 5 et 6, dirigées par les docteurs Bourgeois et Scharbach (51,52)

Elles comparent les bienfaits sur l'anxiété entre une association de 300 mg de lactate de magnésium avec 20 mg de vitamine B6 par rapport à 3 ou 2 mg de lorazepam; l'étude dure 6 semaines. Une réduction du score HAM-A est évidente pour tous les traitements mais il n'y a pas de différence significative entre le médicament et le magnésium.

- Etude 7, dirigée par le Dc Rouilllon (53)

De la même façon, Rouillon démontre, après 6 semaines d'apport, qu'il n'y a pas de différence entre l'association de 192 mg de lactate de magnésium associé à de la vitamine B6 par rapport à 40mg de buspirone.
Il y a donc une efficacité comparable entre le magnésium et les deux anxiolytiques cités, on peut donc dire que le magnésium a un effet anxiolytique.

La dernière étude consiste à comparer l'utilisation du magnésium par rapport à un placebo chez des étudiants avec un stress aigü.

- Etude 8, dirigée par le Dc Gendle (54)

Elle dure 5 jours et consiste en un apport de 300 mg de citrate de magnésium ou bien d'un placebo, chez des étudiants anxieux avant les examens. Elle ne rapporte pas d'effets positifs du magnésium par rapport à un placebo. Cela s'explique par le fait que l'étude n'est pas réalisée chez des patients anxieux chroniques mais bien chez des étudiants ayant une période de stress et d'anxiété aigüe.

En conclusion, le magnésium est une bonne approche dans le traitement des anxiétés chroniques liées au stress. Il confère un bénéfice notable chez des individus ayant une anxiété légère à modérée. Son effet est meilleur en comparaison à un placebo et il est comparable à un médicament anxiolytique. Cependant, il n'est pas la solution idéale dans la prise en charge d'une anxiété ponctuelle, en pré examens par exemple (47).

Etude russe dirigée par le Dr E. Akarachkova de l'université de Moscou

Des patients ayant un stress chronique, soit 100 femmes âgées de 24 à 51 ans, ont été traité avec du magnésium et de la vitamine B6 (« Magnésium B6 ») pendant 8 semaines. Leur niveau de magnésium était en moyenne de 29.85 mg/kg, valeur inférieure à la normale. La déficience en magnésium était présente dans 60 % des cas et quelques patients avaient un niveau de magnésium proche de la limite inférieure à la normale théorique.

Après le traitement, le niveau de magnésium fut augmenté et passa à 38.93 mg/kg ($p<0.05$), les valeurs étaient comprises entre 34.98mg/kg et 42.63 mg/kg. La correction de la déficience en magnésium eu un impact positif sur les patients. L'utilisation de sels de magnésium organiques (type citrate et pidolate) avec la pyridoxine avait conduit à une réduction des symptômes du stress et à améliorer la qualité de vie.

Le magnésium joue un rôle important dans l'adaptation et la résistance au stress. L'utilisation du magnésium est donc bénéfique dans le traitement du stress (55).

Etude française dirigée par le Dr Allaert du CHU de Dijon

Cette étude de 2016 vise à décrire les effets d'une supplémentation en magnésium associé à des probiotiques et des vitamines sur le stress psychologique et sa rémanence à un mois. Les sujets ont été sélectionnés suite à l'évaluation du PSS 10 (« Perceived Stress Scale ») (cf annexe 1). Ce PSS est supérieur à 21 en cas de stress. L'étude comprend 242 volontaires sains, âgés de 18 à 70 ans. 79.8 % des sujets sont des femmes, 28.9 % sont en surpoids et 8.7 % sont obèses. 8 personnes sur 10 (soit 83.5 %) sont capables d'identifier un événement expliquant leur niveau de stress : 60.4 % évoquent des difficultés à leur travail, 43.1 % des problèmes familiaux et 18.3 % des difficultés financières. Dans leur passé, 65.7 % des sujets ont déjà reçu un traitement pour lutter contre le stress, l'anxiété ou la fatigue tels que de la phytothérapie, des médicaments anxiolitiques ou des anti dépresseurs (56).

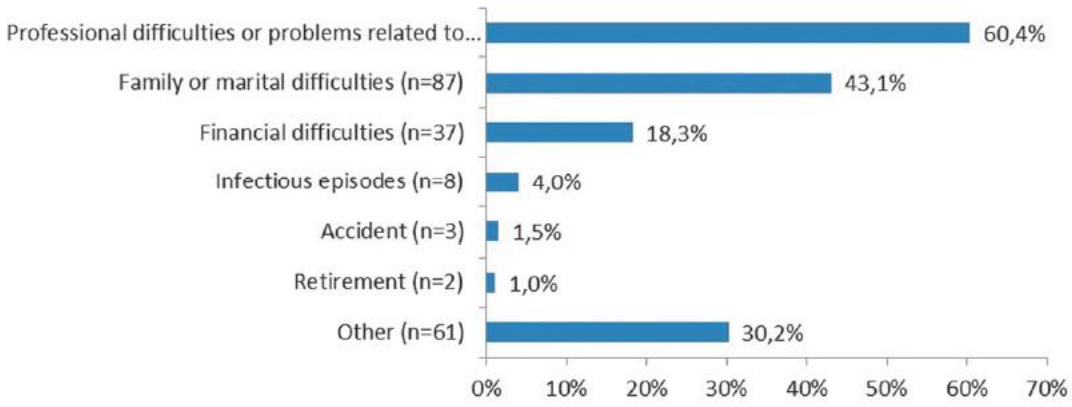


Figure 15 : Evénements déclencheurs d'un niveau important de stress et de fatigue (56)

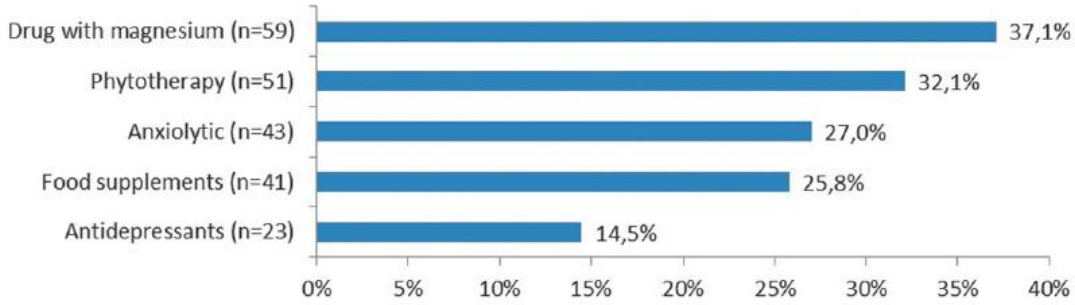


Figure 16 : Différents types de traitements pour lutter contre le stress et la fatigue (56)

Suite à une supplémentation de magnésium, vitamines et de probiotiques pendant une durée d'un mois, le stress a diminué de manière significative en passant de 34.1+/- 4.5 à 26.2 +/-6.1 ($p<0.0001$) soit une réduction de 22.7 %+/-16 %. Cette amélioration est comparable quelque soit l'âge, le sexe, leurs éventuelles étiologies ou la prise antérieure de traitements visant à les réduire. La fatigue diminue aussi de manière significative de 16.8 +/-6.4 à 8.7+/-6.2 ($p<0.0001$) soit une réduction de 45 %+/-38.1 % (56).

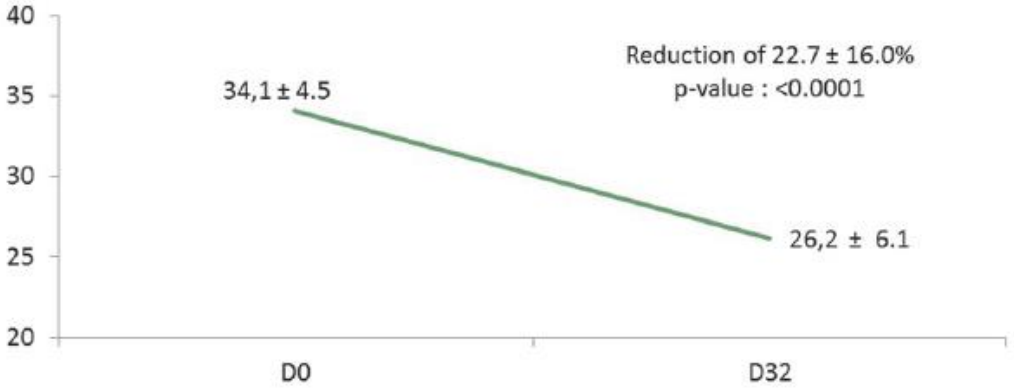


Figure 17 : Diminution du PSS entre J0 et J32 (56)

En situation de stress, 2 sujets sur 3 déclarent que la supplémentation est efficace en réduisant le stress et 43 % que cette réduction est significative.

En ce qui concerne la fatigue, des résultats similaires ont été obtenu: 60.3 % des sujets déclarent que la supplémentation est efficace en réduisant leur fatigue et significative dans 48.6 %. Ainsi, 82.3 % des sujets considèrent que la supplémentation est globalement efficace sur le stress et la fatigue.

La persistance de l'effet, un mois après avoir cessé les apports, a été décrite et évaluée en comparant le PSS score entre la fin de la supplémentation et un mois plus tard. Les analyses montrent que le niveau de stress psychologique est strictement similaire un mois après l'arrêt de la supplémentation, il se maintient au même niveau : 26.3 +/- 6.1 ($p=0.6749$). Ainsi, le bénéfice psychologique est maintenu sur un long terme.

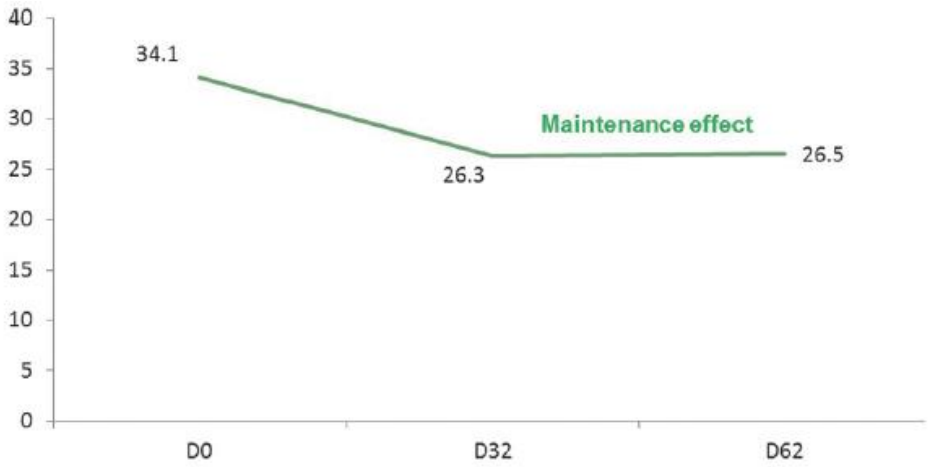


Figure 18 : Maintien de l'effet positif au long cours (56)

Certains sujets ont présenté au moins un effet indésirable (57 sujets soit 22.4 %), et 69 types d'effets indésirables ont été dénombrés. Les plus fréquents d'entre eux sont les troubles gastro intestinaux, 8 cas ont été déclarés sévères, 11 cas modérés et 8 cas légers.

En conclusion, le stress et la fatigue sont significativement réduits par une supplémentation en probiotiques, magnésium et vitamines. La baisse du stress persiste puisqu'il est maintenu un mois après l'arrêt des apports ce qui montre une bonne rémanence de l'effet (56).

Etudes diverses

En 1981, les travaux de Classen ont démontré chez différentes espèces animales le spectaculaire effet aggravateur du déficit magnésien et aussi l'effet protecteur de l'administration de magnésium vis-à-vis du stress et de ses conséquences lésionnelles. D'autres auteurs ont confirmés ses travaux et ont montré que le magnésium réduit les sécrétions de catécholamines et de glucocorticoïdes lors du stress. Les études réalisées par Durlach chez des patients présentant un magnésium érythrocytaire bas, confirmées par Fehlinger, chez des patients ne présentant pas de magnésium érythrocytaire abaissé, établissent la capacité de la prise de magnésium à réduire la vulnérabilité au stress chez l'homme (11).

Chez des volontaires sains, Golf a obtenu une réduction de l'élévation du cortisol et de l'aldostérone lors d'un exercice physique par l'administration préalable de magnésium. Porta confirme que le magnésium est capable de pratiquement supprimer le doublement de taux de cortisol plasmatiques et de réduire de manière dose dépendante l'élévation de catécholamines provoquée par un exercice physique intense. (11) L'apport en magnésium va, effectivement, freiner la sécrétion des hormones intervenant au cours du stress. Chez les athlètes de triathlon dont les épreuves sont considérées comme un stress physique extrêmement important, l'apport de 17 mmol (413mg) de magnésium sous forme d'orotate diminue la cortisolémie (2).

Dans une étude en double aveugle portant sur 300 volontaires exposés au bruit pendant deux mois, les sujets qui reçoivent du magnésium (6.7mmol, soit 163 mg/j) ont une perte auditive moindre (2).

Enfin, dans une autre étude portant sur des étudiants préparant leur examen et ayant une augmentation de la pression artérielle sous l'effet du stress, l'apport de magnésium (ingestion augmentée de 5mg/kg à 6.7mg/kg, soit de 0.20 à 0.28 mmol/kg) freine cette élévation de pression artérielle (2).

C. Déficit en magnésium et conséquences cliniques du stress

1. Facteurs déclenchants la déplétion magnésienne

Facteurs génétiques

Les travaux de Jean Durlach mènent à la conclusion qu'il existe dans la population une tendance héréditaire à une déplétion magnésienne associée à une augmentation de la vulnérabilité au stress (57). Jean Georges Henrotte découvre en 1980 que la concentration en magnésium des globules rouges est influencée par des facteurs génétiques et que le groupe tissulaire HLA-B35 (en France 18 % de la population) présente une moins bonne rétention cellulaire du magnésium (58).

Par ailleurs, cette population apparaît plus vulnérable au stress et aux manifestations cardio-vasculaires Expérimentalement, il a été possible, par sélection, de créer deux nouvelles lignées de souris différentes par la teneur en magnésium de leurs hématies, de leurs reins et de leurs os. La teneur en magnésium est élevée chez les souris Mgh et basse chez les souris Mgb. Les souris Mgb présentent une vulnérabilité augmentée au stress. Ces lignées se trouvent aujourd'hui au Centre National de Recherche en Nutrition Humaine à Clermont Ferrand où le chercheur André Mazur travaille sur d'autres terrains génétiques de vulnérabilité au stress associé à une moins bonne recapture cellulaire (59).

Les travaux entrepris par Jean Dausset ont confirmé la relation entre l'héritabilité de la capacité de rétention magnésienne et le complexe majeur d'histocompatibilité (60).

Déficit énergétique et sport

Un déficit en magnésium entraîne une déperdition d'énergie disponible, ressentie comme une sensation d'épuisement après un stress aigu, ou bien comme une fatigue chronique, une fatigabilité à l'effort chez le stressé chronique (11). Un double mécanisme est observé : une réduction de la production d'énergie et une augmentation des dépenses énergétiques face au stress. Dans le syndrome de fatigue chronique, on constate un déficit magnésien très fréquent et l'administration de magnésium a un effet positif dans 80 % des cas (26).

Chez le sportif, un exercice physique prolongé peut s'accompagner d'une hypomagnésémie. Plus un effort est intense et plus la demande en magnésium est importante. De ce fait, l'activité métabolique cellulaire augmente, nécessitant plus de magnésium, ce qui entraînerait un déplacement du magnésium plasmatique vers les érythrocytes. C'est la première hypothèse du déficit. D'autres auteurs privilégient un déplacement vers les adipocytes ou vers les cellules du muscle squelettique. Enfin, une autre hypothèse serait la perte de magnésium qui peut suivre deux voies : perte urinaire ou perte par la sueur (16).

Le déficit magnésien a des conséquences néfastes sur la performance physique. Chez l'animal, des rats soumis à un régime déficient en magnésium ont une capacité d'endurance diminuée par rapport à ceux qui ont un régime à teneur normale. On constate aussi une augmentation des lactates, une baisse de la magnésémie, du magnésium érythrocytaire et du magnésium musculaire. Cette diminution du magnésium musculaire peut être associée à des perturbations structurales et métaboliques avec augmentation des peroxydations. Des travaux montrent une réduction du nombre de mitochondries et des composés énergétiques phosphorés. Chez l'homme, le déficit magnésique peut s'accompagner d'une hyperexcitabilité neuromusculaire associé à des crampes comme cela a pu être observé chez les cyclistes. Il a été décrit aussi une baisse de la teneur en magnésium du muscle strié squelettique.

L'hypomagnésémie peut également augmenter la fréquence cardiaque et le risque d'arythmies supraventriculaires et ventriculaires. Lors de l'exercice, il y a une augmentation de la consommation en oxygène ce qui génère de nombreux radicaux libres. Un déficit en magnésium diminuerait l'efficacité des protections anti-radicalaires de l'organisme (16). Il a également été démontré que le déficit magnésien peut entrainer chez le sportif, une moindre tolérance à la chaleur, des troubles du sommeil et des difficultés de réparation (61).

La supplémentation en magnésium orale est discutée. Suivant les auteurs, un apport supplémentaire en Mg aurait un effet favorable tandis que pour d'autres, cela n'aurait pas d'effet. Ces résultats s'expliquent notamment selon le type d'exercice, le sel utilisé, la dose ingérée, la durée du traitement et les paramètres mesurés (16).

L'étude de Brilla a mis en correspondance la cure de magnésium et un accroissement de la force, progrès non retrouvé au sein du groupe placebo. Une étude, menée contre un placebo, démontre une amélioration des paramètres respiratoires au terme de 8 semaines de cure à raison de 387mg de magnésium par jour. Dans un autre travail, un apport quotidien de 360mg de magnésium se traduit par une diminution du taux d'acide lactique sanguin à un niveau d'effort donné. Enfin, selon Kappes, l'ensemble de ces données positives s'expliquerait par une remontée de certaines enzymes clef du métabolisme (61).

Les effets positifs après supplémentation sont : une augmentation de l'endurance, une diminution de la consommation d'oxygène, une augmentation de la performance, une amélioration globale des performances cardio-vasculaires. (16) On sait, tout de même que, l'administration de magnésium pendant l'effort réduit les sécrétions d'adrénaline, de cortisol, et d'aldostérone. Porta confirme que le magnésium est pratiquement capable de supprimer le doublement du taux de cortisol plasmatique et de réduire de manière dose-dépendante l'élévation des catécholamines provoquée par un exercice intense (26).

Autres facteurs

Des facteurs, autres que génétiques, augmentent les risques de déficit en magnésium. Certaines personnes peuvent cumuler plusieurs facteurs de déplétion.

	Sexe	Médicaments
Alimentation -régimes déséquilibrés (pauvre en végétaux, riche en phosphore) -excès de café -alcoolisme -excès de fer -manque d'apport en taurine	-sexe féminin -pilule contraceptive -traitement hormonal substitutif post ménopausique -syndrome prémenstruel -grossesse -multiparité -gémellité Pathologies -pathologies digestives associées à la malabsorption -pathologies rénales	-certains diurétiques -inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) -certains antibiotiques (gentamicine) -neuroleptiques -cisplatine Autres -stress aigu ou chronique -stress oxydatif -facteurs génétiques -sport

Tableau 11: Facteurs augmentant les risques de déficit en magnésium (26)

Le phosphore produit avec le magnésium des précipités insolubles et inhibe donc leur absorption. L'abus de produits laitiers, source principale de phosphore dans notre alimentation,

comme les sodas industriels enrichis en acide phosphorique et auxquels s'ajoute souvent la caféine, complètent la liste des facteurs communs qui amplifient les déficits magnésiens. La caféine présente, essentiellement dans le café mais aussi dans les sodas, ou les boissons énergisantes, réduit l'absorption du magnésium et augmente son excrétion urinaire.

La montée des œstrogènes est associée dans le cycle menstruel à une baisse secondaire du magnésium. Ce phénomène est plus marqué en cas de syndrome prémenstruel ou de migraines péri menstruelles, lors desquelles la supplémentation magnésienne est efficace. Il est encore plus important pendant la grossesse. La pilule et le traitement hormonal substitutif ont des effets anti-magnésiens. Cela explique alors pourquoi les femmes présentent globalement des déficits magnésiens et des manifestations plus intenses que les hommes.

Comme nous l'avons vu précédemment, les médicaments, tels que les IPP ou les diurétiques, peuvent entraîner mais aussi aggraver le déficit magnésien. En effet, ce dernier peut être considéré comme un facteur de sécrétion d'acide chlorhydrique et de vasoconstriction (11).

2. Bienfaits du magnésium sur différentes pathologies

La baisse de l'énergie et la vulnérabilité au stress se conjuguent pour devenir de véritables cofacteurs de pathologies organiques.
Le magnésium est un élément majeur de la prévention des conséquences négatives du stress.

Troubles neuromusculaires

Dès les années 1930, des études chez l'animal ont montré que le déficit en magnésium peut entraîner des troubles neuromusculaires, de la tétanie et des convulsions, avant que cela soit démontré chez l'homme. Roselle, en Belgique, parle alors de « tétanie magnésiprive » en 1959 (62). La même année, en France, Durlach emploie le terme de « spasmophilie » (63). Selon lui, la magnésothérapie permet d'obtenir de bons résultats thérapeutiques chez les spasmophiles. Plus tard, Seelig a montré qu'un déficit chronique en magnésium peut entraîner un syndrome de tétanie latente avec fatigue et plaintes psychosomatiques (64).

Le magnésium est directement impliqué dans la production d'énergie cellulaire; donc en cas de déficience, l'énergie est moindre et s'épuise rapidement, on parle de fatigabilité. Ainsi, une carence en magnésium va se manifester sous forme de lassitude et se cache derrière toute fatigue ponctuelle quel que soit son origine et son intensité. Des études ont montré que le taux de magnésium intracellulaire s'est effondré chez les patients atteints de fatigue chronique. (10). Chez les enfants hypomagnésiques, on observe une **fatigabilité** anormale associée à des symptômes tels que des spasmes abdominaux (d'après Schimatschek) L'effet calmant du magnésium est ainsi connu depuis longtemps (26).

D'après Dahle, une supplémentation en magnésium est un traitement efficace des **crampes chez la femme enceinte**, de même que des contractions prématurées, des menaces d'accouchement précoce, du syndrome ostéoligamentaire, et des dystocies (difficultés mécaniques lors de l'accouchement) (65).

Concernant **l'épilepsie**, une hypomagnésémie peut être associé au grand mal (crise tonico clonique) ou à des crises multifocales (foyers cérébraux multiples). Pour certains auteurs, le magnésium sérique est un index de diagnostic précoce d'une épilepsie idiopathique. Le magnésium antagonise les convulsions induites au niveau des récepteurs du glutamate.(26) En 2007, une équipe de chercheurs de l'université de New York, a étudié les taux de calcium et de magnésium de 49 patients atteints d'épilepsie, et les a comparés à ceux de 32 patients sains.

Elle en a conclu que le magnésium est un modulateur efficace de la crise épileptique, en raison de sa capacité à contrer l'influx excitateur du calcium (10).

Il existe un lien étroit entre le magnésium et la **fibromyalgie**. Des études ont montré qu'il existe une corrélation entre le taux de substance P et la sévérité de la fibromyalgie. Cette substance P est un neurotransmetteur qui s'avère anormalement élevé chez les personnes souffrant de fibromyalgie. Elle augmente la sensibilité à la douleur et semble responsable en grande partie du problème d'hypersensibilité douloureuse. Or, il se trouve que la déficience en magnésium intracellulaire favorise une augmentation de la production et de la libération de substance P. Cette augmentation semble être une des premières manifestations de la déficience en magnésium (10).

Signes neuromusculaires	
Fatigabilité	Paresthésies
Baisse de vision	Crise de tétanie
Fourmillements	Certaines formes de convulsions
Fibrillations	Boule dans la gorge
Fasciculations	Sensation d'oppression respiratoire
Tremblements	Hoquet
Crampes	Bruxisme
Blépharospasme	Trismus
Tics, aphonies, dystonie vocale	Torticolis
Contractures	Syndrome du canal carpien
Cervicalgies, céphalées	Névralgie faciale
Lombalgies	Signe de Chvostek
Myalgies	Electromyogramme positif
Fibromyalgies	

Troubles neuropsychiques

D'après Günther, les altérations cognitives sont associées à une contractilité excessive des vaisseaux cérébraux et à une accumulation intracellulaire de calcium (26).

Une diminution même faible de la concentration en magnésium entraîne une hyperréactivité neuronale. Au niveau des neurotransmetteurs, le manque de magnésium peut conduire à l'augmentation des sécrétions d'adrénaline au cours de la phase d'alarme du stress (26).

Le magnésium a une action tranquillisante et réductrice de l'hyperémotivité chez la souris, ainsi qu'une **action anxiolytique** chez des primates; ceci permet d'obtenir, avec des doses réduites de benzodiazépines, un effet plus intense et plus durable. Contrairement aux benzodiazépines qui provoquent des effets secondaires négatifs, en particulier sur la mémoire, le magnésium, quant à lui, amène des effets positifs sur la mémoire (11).

Le magnésium favorise un **sommeil de qualité**. L'efficacité du magnésium pour soulager les insomnies est bien connue des médecins. Les altérations du sommeil font partie des principaux signes de carence, et la prise de magnésium rétablit ce déséquilibre. Le magnésium permet la conversion du L-tryptophane en sérotonine. Celle-ci est essentielle à l'endormissement et diminue le nombre de réveils nocturnes. Elle augmente aussi la durée de sommeil profond et de sommeil paradoxal. Selon d'autres études, le magnésium active aussi la conversion de la sérotonine en mélatonine, une hormone sécrétée par l'épiphyse qui harmonise les rythmes biologiques internes dont notre sommeil fait partie. Pour cela, il stimule une

enzyme, la sérotonine-N-acétyl transferase, en partie inhibée lorsque les apports sont insuffisants (10).

Un déficit en sérotonine est retrouvé chez les **personnes déprimées ou anxieuses**. Lorsque l'humeur est altérée, on conseille d'associer au magnésium du L-tryptophane afin de stimuler la production cérébrale de sérotonine. Le magnésium a fait l'objet de nombreuses études montrant qu'il peut soigner certains états dépressifs dans des proportions proches de celles des antidépresseurs, mais sans générer d'effets secondaires ni de risque d'accoutumance (66). La déficience cérébrale en magnésium favorise la prédominence du calcium et la suractivation des récepteurs NMDA impliqués dans la dépression. A l'inverse, ces récepteurs sont physiologiquement bloqués par le magnésium: à l'état naturel, c'est le magnésium qui les maintient sous contrôle, on parle de « frein magnésium » (10).

Le rôle du magnésium dans **l'autisme** a été étudié dès les années 1970 par le Dr Bernard Rimland, qui a été pionnier dans ce domaine (67). D'autres auteurs ont confirmé que le taux de magnésium intracellulaire est effondré chez les enfants autistes. Le mécanisme d'action fait intervenir les récepteurs au NMDA, dont l'hyperactivation favorise la pénétration de calcium dans les cellules, et diminue celle de magnésium. Le docteur Kurup, du service de neurologie du Medical College de Trivandum en Inde, a montré que l'autisme pouvait être lié à une hyperproduction de digoxine au niveau cérébral, laquelle induirait une augmentation du taux de calcium intracellulaire et une diminution du magnésium (68).

Signes neuropsychiques	
Hyperréactivité au bruit	Bégaiement
Hyperréactivité à tous les stress	Pseudo-vertiges
Nervosité	Instabilité à la marche
Anxiété	Agoraphobies et autres phobies
Réveils nocturnes	Hypocondrie
Attaques de panique	Névrose
Syndrome fébrile	Baisse de seuil de la douleur
Hyperventilation	Aggravation d'une dysfonction sérotoninergique
Confusion mentale	Psychasthénie
Perturbations de la concentration	Décompensation psychotique
Perturbations de la mémorisation	

Troubles cardiovasculaires

Le magnésium a des effets vasorelaxants, bétabloquants, inhibiteurs calciques, antiarythmiques, anti rétention d'eau et protecteurs des tissus hypoxiés ou ischémiés (26).

Chez l'animal, le déficit magnésien entraîne un **spasme des artères coronaires** (69), augmente la **cardiotoxicité** des catécholamines (70) et double pratiquement l'étendue de la **nécrose du myocarde** engendrée par l'occlusion d'une artère coronaire (71). Des artères placées dans un milieu pauvre en magnésium se contractent, alors que des artères placées dans un milieu riche en magnésium se dilatent. Le déficit en magnésium entraîne une augmentation de la résistance périphérique (72,73).

Les études épidémiologiques mettent aussi en avant qu'un apport élevé en magnésium par l'eau ingérée est associé à une diminution du risque d'**arythmies cardiaques**, d'**infarctus** et de **morts subites** (74). En plus de ses effets anti-arythmiques et vasodilatateurs, le magnésium présente une action protectrice vis-à-vis de **l'ischémie cardiaque** (75). Par ailleurs, le magnésium érythrocytaire est abaissé chez des sujets ayant survécu à un infarctus (76).

La carence en magnésium stimule la production d'adrénaline qui provoque une augmentation de la **tension artérielle**. Plus le taux intracellulaire de magnésium est bas, plus la tension est élevée (77). Le magnésium agit également sur la tension artérielle de manière indirecte par le biais de l'oxyde nitrique (NO) (78). Une étude en double aveugle chez des hypertendus a montré que l'administration de magnésium pouvait réduire la tension diastolique de 6mmHg (79). Une autre étude en double aveugle chez des hypertendus modérées non traitées a obtenu, par une supplémentation magnésienne de 6 mois, une diminution significative des tensions systolique et diastolique, respectivement de 2.7mmHg et de 3.4 mmHg par rapport au groupe recevant un placebo (11).

Le magnésium est également indispensable au **fonctionnement des barorécepteurs**, situés dans les vaisseaux sanguins et dont le rôle est de stabiliser la tension artérielle. Ainsi, une baisse de magnésium peut entraîner des vertiges et des syncopes. Quand le magnésium manque de façon chronique, un système compensatoire se met en place: la production d'aldostérone augmente afin d'élever la tension artérielle trop basse. Mais, une trop forte augmentation de l'aldostérone entraîne une perte de contrôle de la tension par les barorécepteurs, ce qui finit par déséquilibrer le système (80). De plus, l'augmentation de l'aldostérone augmente l'élimination rénale du magnésium ce qui ne fait qu'amplifier le problème. Dans ce cas, la prise de magnésium permet d'inverser le processus en diminuant la production d'aldostérone. Cette hormone est dite magnésio-dépendante: le magnésium est un régulateur physiologique de la synthèse d'aldostérone. Il y a donc une relation étroite entre l'aldostérone et le magnésium, qui peut parfois tourner au cercle vicieux (81).

Par ailleurs, une diminution de magnésium dans le cerveau est un facteur important dans le mécanisme de la **crise migraineuse** (82). Selon certains auteurs, une supplémentation n'est efficace dans la migraine que chez les patients présentant un déficit en magnésium (83). Des études en double aveugle contre placebo ont montré qu'une supplémentation régulière en magnésium réduit la fréquence des crises migraineuses. Ce minéral peut donc être utilisé en prévention et en traitement des maux de tête (10).

Signes cardiovasculaires	
Angor spastique	Accidents ischémiques transitoires
Palpitations	Certains infarctus
Extrasystoles	Baisse brutale de l'audition
Tachycardie	Parfois surdité définitive
Maladie de Bouveret	Prolapsus de la valve mitrale
Certaines arythmies	Augmentation du risque thrombo embolique
Hypertension labile	Syndrome de Raynaud
Acouphènes	Mort subite
Migraines	

Pathologies dégénératives

Le déficit en magnésium contribue aux processus de vieillissement et à l'apparition précoce de pathologies dégénératives.

Le magnésium contribue à abaisser le taux global de **cholestérol** en agissant sur une enzyme qui maintient sous contrôle la synthèse du cholestérol (cible privilégiée des statines). Le magnésium est aussi indispensable à la production d'une autre enzyme (LCAT) qui diminue le mauvais cholestérol (LDL), les triglycérides, et dans le même temps, augmente le bon (HDL). Il a un effet préventif sur les dérèglements de la production du cholestérol, en même temps qu'il complète et optimise l'effet des statines chez les personnes traitées. En particulier, il améliore

la synthèse du coenzyme Q10 qui est bloquée par les statines en même temps que celle du cholestérol (10).

Les interactions sont fortes entre le magnésium et l'insuline. L'organisme devient moins sensible à l'insuline : c'est l'insulino-résistance. On sait qu'une baisse du magnésium intracellulaire précède toujours l'installation du **diabète** de type 2. En situation normale, l'insuline aide le magnésium à pénétrer dans les cellules. Cependant, lors d'une insulino-résistance, la pénétration cellulaire du magnésium est freinée ce qui perturbe la production et l'action de l'insuline. Il s'installe alors un autre cercle vicieux (10).

Les travaux du Dr Suzanne De la Monte ont montré que chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, le cerveau devient résistant à l'insuline. Or, on sait que l'insuline favorise la pénétration cellulaire de magnésium. C'est donc peut-être ce qui explique que ces patients ont un taux de magnésium intracellulaire bas. Certains chercheurs pensent que le magnésium pourrait, entre autre, constituer un traitement préventif ou d'accompagnement de la **maladie d'Alzheimer** (84). D'autres études sont en cours pour confirmer ces résultats.

Le déficit en magnésium entraîne une rétention sodique, une pénétration excessive du calcium, une accumulation du fer dans la cellule où celui-ci catalyse la formation de radicaux libres (85). Il induit aussi l'activation des globules blancs sécréteurs d'espèces oxydatives, l'amplification des phénomènes inflammatoires et par voie de conséquence une accélération du **vieillissement cellulaire**. D'où, la constatation clinique d'une accélération de phénomènes dégénératifs liés au stress oxydatif (86).

Le **vieillissement cérébral**, et en particulier celui de l'hippocampe, induit une augmentation de la production d'hormones corticostéroïdes qui vont favoriser la dégénérescence des cellules cérébrales. Le calcium rentre alors dans les cellules où il prend la place du magnésium, accélérant encore le vieillissement des cellules cérébrales. Plusieurs études ont mis en évidence, chez les sujets âgés, un état de stress chronique qui amplifie encore ces effets dégénératifs. Le magnésium va donc protéger contre l'hyperactivation des glandes corticosurrénales due au stress, il améliore la plasticité neuronale, et exerce un effet protecteur sur la région de l'hippocampe (10).

Selon M. Ferry, il est probable que le maintien d'un statut magnésique correct puisse améliorer la qualité de vie des personnes âgées en diminuant de nombreux signes fonctionnels tels que la fatigabilité physique ou intellectuelle (87).

Pathologies dégénératives	
Baisse de la tolérance au glucose Diabète Oxydation des LDL Pénétration cellulaire du fer, du calcium, des métaux lourds	Altération des membranes cellulaires Activation leucocytaire Inflammation Accélération du vieillissement de tous les tissus et organes

Troubles divers

- Troubles gynécologiques

Les faibles apports en magnésium chez la femme expliquent l'incidence des troubles anxieux. Ceci se traduit par une aggravation des déficits sous pilule (88), en période prémenstruelle (89–91), et pendant la grossesse. Une supplémentation en magnésium améliore la **migraine menstruelle** (92).

Lors du **syndrôme pré-menstruel**, on observe une modification hormonale ainsi qu'un effondrement du magnésium intracellulaire. Les études ont montré que les estrogènes facilitent la pénétration cellulaire du magnésium. Lorsque leur production baisse, cela peut donc entraîner une diminution du taux de magnésium intracellulaire. D'autant que l'augmentation de la production de progestérone en seconde partie du cycle augmente les besoins en magnésium. La supplémentation en progestérone lors de la seconde partie du cycle est intéressante mais entraîne des effets secondaires (prise de poids) alors que les traitements à base de magnésium n'ont pas ces effets indésirables. D'après le gynécologue Guy Abraham, le programme de soins repose sur des règles alimentaires de base (moins de produits raffinés, de sel, de produits laitiers et de protéines animales et davantage de fibres et d'acides gras essentiels), assorties de compléments nutritionnels tels que le magnésium. D'après cette étude réalisée par le Touch Research Institute, les troubles s'atténuent au bout de trois mois chez 95% des femmes traitées (10).

Une étude a montré que le magnésium est efficace dans le traitement des **stérilités**. Elle a été pratiquée chez des femmes ayant des problèmes de stérilité ou ayant déjà fait des fausses couches. Très souvent, les fausses couches répétées ou les difficultés de conception sont associées à un taux de glutathion peroxydase bas. Il s'agit d'une enzyme qui participe à de nombreuses réactions biochimiques. Or, ce glutathion ne peut être suffisant lorsque les taux de sélénium et de magnésium intracellulaire sont trop bas. Les femmes chez qui, le taux de magnésium intracellulaire a été rétabli ont réussi, malgré leurs problèmes de stérilité, à concevoir et à mettre au monde des bébés en bonne santé (93).

Signes gynécologiques	
Syndrome prémenstruel	Aménorrhée
Rétention d'eau	Infertilité
Perturbations du cycle	Cystite à urines claires
Migraine menstruelle	Kystes de l'ovaire
	Ostéoporose

- Troubles métaboliques et la prise de poids

Le magnésium apporte une aide dans la lutte contre la prise de poids. Il permet notamment de mettre fin aux grignotages. Le manque de magnésium provoque une baisse d'énergie à l'origine du processus pulsionnel. La prise de magnésium permet alors de limiter la sensation de malaise, de vide et de tenir à distance l'envie de manger, en relançant la production d'énergie. Au cours de la journée, on observe une chute de magnésium intracellulaire vers 11h et vers 17h, aux moments où se produit un rebond physiologique de la sécrétion d'insuline. Ces deux événements (chute du sucre dans le sang et chute du magnésium dans les cellules) sont concomitants. Or, le sucre et le magnésium sont tous deux impliqués dans la synthèse d'énergie (10).

Le neuropeptide Y (NPY) régule l'obésité abdominale liée au stress. Des études publiées en 2007, dans la revue *Nature*, ont montré que les sujets soumis à des situations de stress intense ou répété ont des taux de NPY élevé ; cette augmentation est corrélée avec celle de la graisse abdominale. Le NPY est un neurotransmetteur qui agit aux niveaux cérébral et périphérique. Il favorise la prolifération et la maturation à la fois des cellules graisseuses et des vaisseaux qui assurent leur alimentation Or, on sait que le stress entraîne une libération de NPY. C'est donc par ce biais que le stress amplifie la prise de poids. Le rôle du magnésium est d'inhiber certains effets du NPY. Il est avéré que le taux de NPY augmente lorsque celui du magnésium diminue. En extrapolant, on peut donc dire que la prise régulière de magnésium prévient l'augmentation du taux de NPY dans les moments de stress, protégeant ainsi contre la prolifération du tissu graisseux induite par ce neuropeptide (94,95).

La leptine est une substance qui informe le cerveau de l'état de stock de cellules graisseuses, lui permettant de contrôler les prises alimentaires en fonction de nos réserves. Schématiquement, lorsque le taux de graisse augmente, le taux de leptine augmente aussi : la leptine avertit le cerveau qui diminue l'appétit et augmente les dépenses caloriques. Certaines personnes obèses développent une leptino résistance : leur cerveau ne réagit plus aux messages de la leptine. Il existe un lien entre la leptino résistance et le magnésium : la leptino résistance augmente l'élimination rénale du magnésium. La prise régulière de magnésium permet donc de compenser l'élimination rénale en cas de leptino-résistance, rétablissant ainsi un meilleur équilibre métabolique (10).

L'adiponectine est une autre hormone produite par les cellules graisseuses mais, elles en produisent d'autant moins que le pourcentage de graisse corporelle est élevé. D'après des études récentes, un apport régulier de magnésium augmente la production d'adiponectine, rendant l'amaigrissement plus facile (96).

- Troubles digestifs

Aérophagie Malabsorption Colopathie spasmodique Pseudo-angor (lié à l'aérophagie) Colique hépatique Reflux gastro-duodénal	Indigestion Diarrhée Gastrite Ulcère de l'estomac Ulcère du duodénum Rectocolite hémorragique

- Troubles respiratoires

Boule dans la gorge Oppression respiratoire Hyperventilation	Bronchoconstriction Aggravation ou déclenchement d'une crise d'asthme

- Troubles allergiques

Rhinite spasmodique Rhinite allergique Névrodermite	Hyperréactivité cutanée Eczéma Asthme

- Troubles de la peau et des phanères

Changement de teint (rougeur, pâleur) Hypersudation Séborrhée Perte de cheveux	Pelade Blanchiment des cheveux Vitiligo

III. Supplémentation en magnésium

A. Spécialités disponibles en officine

1. Législation

Le magnésium existe sous deux formes en pharmacie : médicament ou complément alimentaire. Dans les deux cas, la spécialité n'est plus remboursée depuis 2010.

Médicaments

Selon l'article L5111-1 du code de la santé publique, « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, **en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique**. »

La réglementation sur les médicaments impose le recours à des matières premières de qualité pharmaceutique, plus pures et plus contrôlées que celles des compléments alimentaires. Les formulations des médicaments apportant du magnésium sont plutôt complexes par rapport à celles des compléments alimentaires (14).

Le médicament doit recevoir une AMM (autorisation de mise sur le marché) pour pouvoir être commercialisé. Le rapport bénéfice/risque du médicament est évalué par de nombreuses études et l'AMM n'est accordée que s'il répond à trois critères : la qualité, l'efficacité et l'innocuité. Elle est délivrée pour une durée de 5 ans et peut être renouvelée de manière illimitée.

Compléments alimentaires

Selon le code de la santé publique, « on entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont **le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés**, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. »

La réglementation des compléments alimentaires est moins rigoureuse. Leur formule est plus simple que celle des médicaments et ils recourent à des molécules moins complexes (14).

L'autorisation de commercialisation d'un complément alimentaire est moins stricte et plus rapide que celle du médicament. Les compléments alimentaires n'ont pas besoin d'AMM, ils font l'objet d'une simple déclaration auprès de la DGCCRF (Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes). Cette dernière va étudier leur composition et réalisera des contrôles si nécessaires.

Les allégations nutritionnelles et de santé sont encadrées par réglementation européenne. Les compléments alimentaires ne peuvent pas contenir une dose journalière de plus de 300 mg de magnésium et ne peuvent ni avoir ni revendiquer d'effets thérapeutiques.

Les deux tableaux suivant présentent la liste des compléments alimentaires ainsi que des médicaments à base magnésium disponibles en officine. Ces spécialités contiennent au minimum 50% de magnésium et sont utilisés dans la prise en charge du stress.

- Les médicaments

Médicaments						
Spécialités	*Sels de magnésium*	*Teneur en Mg-élément par unité de prise*	*Teneur total en Mg par unité de prise*	*Substances supplémentaires actives*	*Forme galénique*	*Posologie (par jour)*
Delbiase	Chlorure	100	n.c	/	Comprimé	3
Magnésium vit B6 48/5 biogaran	Lactate	48	470	Vitamine B6	Comprimé	6 à 8
Mag 2 100 mg	Carbonate	100	395,85	/	Comprimé	3 à 4
Mag 2 ampoule	Pidolate	122	1500	/	Ampoule	3 à 4
Mag 2 LP	Oxyde	n.c	300	Vitamine B6	Comprimé	1
Magnévie B6	Citrate	100	n.c	Vitamine B6	Comprimé	3 à 4
Mégamag	Aspartate	45	400	/	Gélule	4 à 6
Magnésium Arrow	Oxyde	150	210	/	Comprimé effervescent	2
Magnéspasmyl 1,9%	Lactate	47,4	500	/	Granulé	6 à 10 (dosette)
Magnéspasmyl 47,4 mg	Lactate	47,4	465	/	Comprimé	6 à 10
Oromag	Lactate citrate	120	1203	/	Comprimé à sucer	1 à 3
Sargemag	Oxyde carbonate	n.c	506	Na, K	Granulé effervescent	1 à 2
Spasmag ampoule	Sulfate	118	1200	Levure type Saccharo-myces cerevisae	Ampoule	3
Uvimag B6	Glycérophosphate	125	1895	Vitamine B6	Ampoule	2 à 3

Tableau 12 : Liste des médicaments disponibles pour une supplémentation magnésienne à l'officine (97)

- Les compléments alimentaires

Compléments alimentaires						
Spécialités	*Sels de magnésium*	*Teneur en Mg-élément par unité de prise*	*Teneur total en Mg par unité de prise*	*Substances supplémentaires actives*	*Forme galénique*	*Posologie (par jour)*
Aquamag oligocéan	Eaux mères*	n.c	n.c	Eau de mer	Ampoule	2 à 4
Arkocéan Mg marin ampoule	Eaux mères*	n.c	300	Vitamine B6	Gélule	2
Arkovital magnésium vitamine B6	Oxyde	n.c	300	Vitamine B6	Comprimé	1
Arkocéan Mg marin gélule	Eaux mères*	n.c	300	Vitamine B6	Gélule	2
Astemag	Citrate	n.c	300	Vitamine Bβ Taurine	Sachet stick	1
Bconcept magnésium	Glycérophosphate Carbonate	100	832	Vitamine B6	Comprimé	1 à 3
Bio magnésium	Carbonate Hydroxyde Acétate	200	748	/	Comprimé	1
Biofar magnésium vitamine B6	Oxyde	200	n.c	Vitamine B1, B6, B12	Comprimé effervescent	1
Bioptimum magnésium 300+	Carbonate Glycérophosphate	75	n.c	Vitamine B1,B3,B2, B5,B6B8,B9 ,B12, E Selenium	Comprimé	4
Dayang magnesium B6	Carbonate	300	n.c	Vitamine B6	Comprimé	1
D-stress Booster	Glycérophosphate Citrate	200	1952	Vitamine B1, B2,B3, B5,B6, B8,B9 L-arginine Taurine	Sachet stick	1
D-stress	Glycérophosphate	30	277	Vitamine B1, B2,B3, B5,B6, B8, B9, L-arginine Taurine	Comprimé	2 à 6
Easy magnévie	Oxyde	n.c	300	/	Sachet	1
Easy magnévie boost	Oxyde	n.c	300	Vitamine C Cola Caféine	Comprimé	1
Ergymag	Citrate Bisglycinate Carbonate	100	n.c	Vitamine B1, B2,B3,B5,B6, B8 Zinc	Gélule	1 à 3

Ergystrécyl	Glycérophosphate Carbonate Oxyde	60	n.c	Vitamine B1,B2,B3,B5,B6,B8,B9 Zn, Mn, Cu	Gélule	1 à 3
Formag	Oxyde	n.c	150	Vitamine B6 Taurine	Comprimé	1 à 2
Gifrer magnesium chlorure	Chlorure	n.c	20 000	/	Sachet	1 à utiliser sur plusieurs jours
Govital magnésium	Oxyde	300	n.c	Vitamine B6	Comprimé	1
Herbesan comprimé	Extrait d'eau de mer titré à 45%*	n.c	n.c	Vitamine B6	Comprimé	1
Herbesan ampoule	Extrait d'eau de mer	150	n.c	Vitamine B6 Citron	Ampoule	1
Idecap tonus	Sulfate	n.c	137	Vitamine B6	Capsule-dose	1
Lécithone magnésium	Oxyde	n.c	210	Vitamine E Ovo phospho-lipides	Gélule	3
Magnésium OK	Oxyde	175	n.c	Vitamine B1, B2 ; B6, Zn Vitamine C, E	Comprimé	1
Magné control	Eau de mer titrée à 55%*	300	n.c	Vitamine B	Ampoule	1 à 2
Neuradapt	Glycérophosphate	n.c	260	Vitamine B6 Rhodolia rosea	Gélule	2 à 4
Mg SIDN	Lactate	22	n.c	/	Gélule	1 à 2
Nutrisanté magnésium	Oxyde	300	n.c	Vitamine B1, B2, B6	Comprimé effervescent	1
Oemine magnésium huître	Oxyde	100	n.c	Vitamine B6, B12, Taurine	Gélule	3
Thalamag	Oxyde Hydroxyde Sulfate Chlorure	150	n.c	/	Gélule	2
Urgovital magnésium B6	Oxyde	300	n.c	Vitamine B6	Comprimé effervescent	1

Tableau 13 : Liste des compléments alimentaires disponibles pour une supplémentation magnésienne à l'officine (97)

* Les eaux mères sont récoltées dans les salines pour la production de sel. Il s'agit d'un concentré d'eau de mer obtenu après l'évaporation naturelle de cette dernière et d'une opération de désodage. Tout comme l'eau de mer titrée, elles contiennent du magnésium, des oligo-éléments et des sels minéraux qui sont naturellement présents dans l'océan. Le magnésium est alors principalement présent sous forme d'un mélange contenant de l'oxyde du chlorure, de l'hydroxyde, et du sulfate de magnésium (AlphaBiotech 2014).

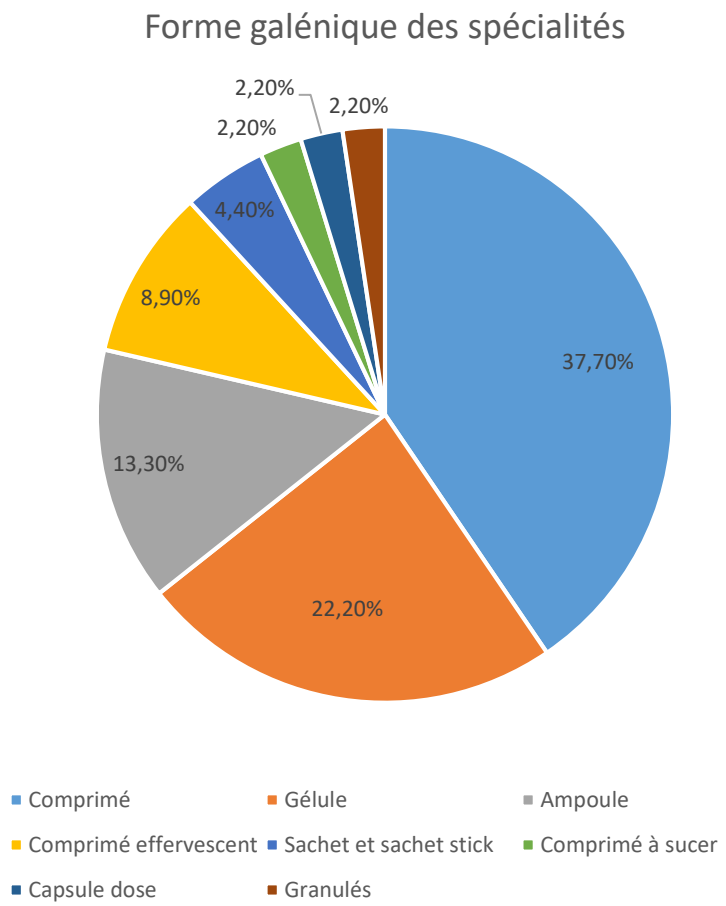
2. Descriptif et analyse des spécialités pharmaceutiques

Statut

En officine, on constate que les spécialités à base de magnésium sont essentiellement présentes sous forme de compléments alimentaires : on compte 69 % de compléments alimentaires et 31 % de médicaments. Cette différence s'explique notamment par la difficulté d'obtention d'une AMM pour un médicament. Les compléments alimentaires sont plus faciles à commercialiser puisqu'ils ne nécessitent qu'une simple déclaration à la DGCCRF. Pour un médicament, des études cliniques ont obligatoirement été réalisées, cela peut rassurer le patient qui peut préférer le médicament au complément alimentaire (97).

Forme galénique

La forme galénique la plus fréquente retrouvée dans les spécialités à base de magnésium est le **comprimé** avec une fréquence de 37.70%. La seconde forme la plus courante est la **gélule** avec une fréquence de 22.20%, puis il y a les **ampoules** (13.30%) et les **comprimés effervescents** (8.90%). Les **sachets et sachets sticks** représentent 4.40% et enfin, on retrouve les **comprimés à sucer**, les **capsules dose** et les **granulés** qui ont une fréquence de 2.20%. Les comprimés et les gélules sont les formes galéniques privilégiées dans la supplémentation magnésienne en raison notamment de la facilité de prise ; elles permettent alors une meilleure observance du patient (97). Par ailleurs, le magnésium est mieux absorbé sous forme de solution que de comprimé (14).



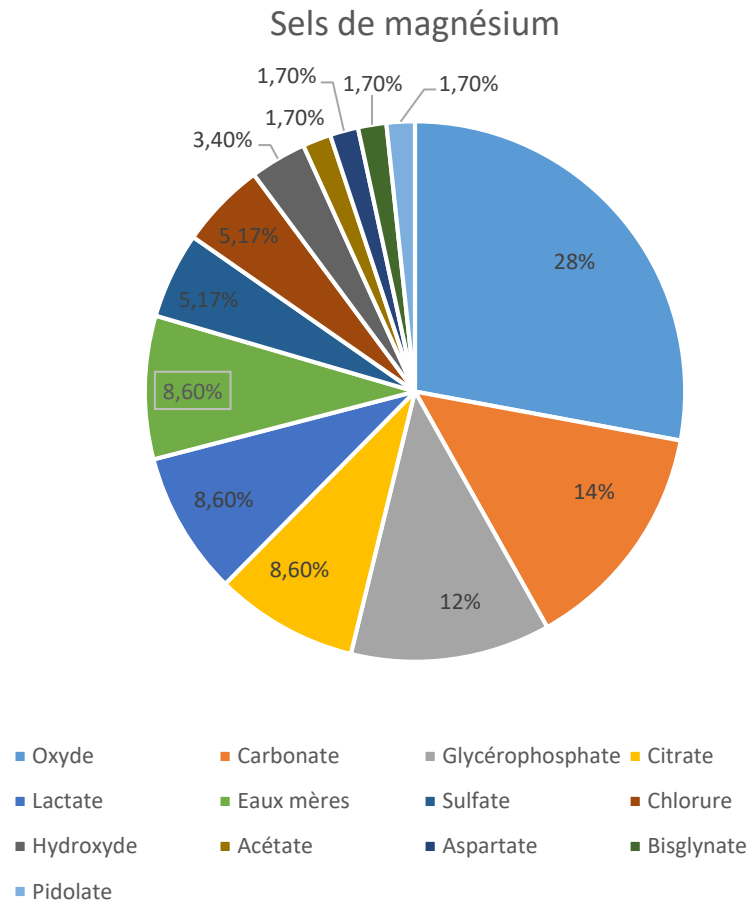
Substances complémentaires

Le magnésium est souvent associé à des substances complémentaires. Dans 71% des spécialités, le magnésium est associé au minimum à une substance complémentaire. Au contraire, 29% des spécialités ne contiennent que du magnésium. Le taux de présence de substances complémentaires varie aussi en fonction de la nature de la spécialité. Dans les médicaments, seuls 42% en contiennent alors que dans les compléments alimentaires, presque 84% en contiennent (97).

Sels de magnésium

Le magnésium est commercialisé sous forme de sels (oxyde, hydroxyde, chlorure..) dont la teneur en magnésium élémentaire (c'est-à-dire compté comme élément) varie considérablement. Le magnésium que renferment ces sels est plus ou moins assimilable par l'organisme (biodisponibilité et solubilité). Il est donc préférable d'utiliser un sel facilement assimilable, qui aura par ailleurs moins d'effet laxatif (14).

Certains sels de magnésium sont plus fréquents que d'autres. Le plus représenté est **l'oxyde de magnésium** avec une prévalence de 28%. On trouve ensuite le **carbonate** et le **glycérophosphate**, avec une prévalence de 14 et 12%. Le **citrate,** le **lactate** et les **eaux mères** représentent 8.60% tandis que le **sulfate** et le **chlorure** représentent, quant à eux, 5.17%. L'**hydroxyde** de magnésium a une faible prévalence de 3.40% et les sels comme l'**acétate** et l'**aspartate** sont anecdotiques (prévalence de 1.70%). La forte prévalence de l'oxyde de magnésium peut s'expliquer : il possède le taux le plus important de magnésium élément par rapport aux autres sels avec une teneur de 60,3% (97).



3. Types de sels et tolérance digestive

Les différents types de sels

On distingue trois générations de sels de magnésium :

La première génération vient de l'Antiquité. Ce sont les **sels minéraux, inorganiques**, comme les oxydes, hydroxydes, chlorures, sulfates. Les magnésiums dits « marins » sont un mélange de toutes ces formes. Ce sont des laxatifs, très mal absorbés, qui donnent couramment des douleurs abdominales et des flatulences. D'autre part, ces sels peuvent déséquilibrer l'équilibre acido-basique. L'oxyde de magnésium favorise une alcalose en réagissant avec l'acide chlorhydrique de l'estomac, tandis que le chlorure de magnésium favorise une acidose. Cependant, en termes de teneur réelle en magnésium, l'oxyde de magnésium est le plus avantageux avec 60% de magnésium (11).

La seconde génération date du XX^{e} siècle. Le magnésium est associé à des **molécules organiques** : lactate, pidolate, aspartate… Ils sont mieux tolérés et mieux absorbés, mais accélèrent le transit dans plus d'un tiers des cas et restent assez mal absorbés. Par ailleurs, certains de ces sels peuvent avoir des effets contre-productifs. Le plus prescrit en France, le lactate, est en fait de l'acide lactique, un catabolite de l'effort dont l'accumulation entraîne fatigue et courbatures. En Allemagne, le plus prescrit est l'aspartate, il est comme le glutamate, un excitotoxique impliqué dans l'épilepsie et la mort neuronale (11). Selon une étude chez l'animal, le pidolate augmente les propriétés pharmacologiques du magnésium, comparé à d'autres sels (26).

A la fin des années 1980, apparaît la troisième génération de sels magnésiens. On découvre le **glycérophosphate de magnésium**, un sel non laxatif. C'est un sel liposoluble riche en magnésium qui est à la fois bien absorbé mais aussi incapable de créer des troubles digestifs. La tolérance digestive est comparable à celle du placebo. Cependant, comme il est liposoluble, il est important qu'il y ait des graisses au cours du repas (98).

Une étude a par la suite objectivé cette différence : 20 volontaires reçoivent pendant 28 jours 400 mg de magnésium sous forme de 11 sels différents ou un placebo ; ces sels produisent une incidence de diarrhées allant de 96% pour le sulfate à 20% pour le phosphate, en passant par 32% pour le lactate, alors qu'elle est de 7% pour le glycérophosphate. L'incidence du glycérophosphate est donc la même que celle du placebo : c'est un sel bien toléré au niveau digestif. Le sulfate est utilisé en tant que laxatif dans le traitement de la constipation (98).

Sels	Incidence
Sulfate	96
Chlorite	78
Oxyde	47
Hydroxyde	45
Carbonate	40
Hydroxycarbonate	37
Lactate	32
Gluconate	27
Phosphate	20
Glycérophosphate	7
Glucose-1-phosphate	7
Placebo	7

Tableau 14 : Incidence du risque laxatif de différents sels (26)

En bref, les sels organiques (dont le pidolate et le lactate) sont préférables puisqu'ils sont mieux tolérés et leur effet laxatif est moins important que les sels inorganiques.

Plusieurs études ont mises en évidence cette affirmation. Coudray a montré chez des rats déplétés en Mg que la biodisponibilité des sels organiques de Mg est légèrement supérieure à celle des sels inorganiques. La meilleure biodisponibilité de cette étude était celle du gluconate de Mg (99). Dans une étude chez des volontaires sains supplémentés par du chlorure, lactate, aspartate, ou oxyde de Mg, Firoz a trouvé une biodisponibilité moindre de l'oxyde de magnésium par rapport aux autres sels qui ont une biodisponibilité équivalente (100). Une autre étude randomisée chez des volontaires sains montre une meilleure biodisponibilité du citrate de magnésium en complémentation « aigüe » ou « chronique » par rapport à l'oxyde ou à l'amino acide chélate (101).

Galénique	Nom	Sel de magnésium	Magnésium élément (mg)	Magnésium élément (mmol)
Comprimés/granules	*Magnéspasmyl®*	*Lactate*	47,4	1,9
Gélules	*Mégamag®*	*Aspartate*	45	1,8
Comprimés	*Magné B6®*	*Lactate*	48	1,9
Gélules	Magnogène®	Chlorure	55	2,3
Flacons	Magnogène®	Chlorure	150 (10 ml)	6,2
Comprimés	Mag 2®	Carbonate	100	4,1
Ampoules	*Magné B6®*	*Lactate/Pidolate*	100	3,8
Comprimés	*Oromag®*	*Lactate/Citrate*	120	5
Ampoules	*Mag 2®*	*Pidolate*	122	5,0
Sachets	*Mag 2®*	*Pidolate*	184	7,6
Sachets	*Top Mag®*	*Pidolate*	190	5,71

Tableau 15 : Principaux sels oraux de magnésium disponibles en France (1)

Tolérance digestive

Comme nous venons de le voir, le problème majeur des sels magnésiens est leur propriété laxative. Cette diarrhée qui apparaît, en général, dès le début du traitement, n'est pas toujours systématique. Or, le stress augmente déjà le kinétisme digestif, on parle d'hypermotilité digestive. Le stress est donc déjà un facteur de transit accéléré et de malabsorption (11).

Le risque de diarrhée est plus important lorsque l'assimilation intestinale du magnésium est faible. L'élément combiné au magnésium dans le sel peut également avoir un effet irritant sur l'intestin (par exemple le chlore dans le chlorure de magnésium). Dans le chlorure de magnésium, la diarrhée est un signe d'évacuation brutale de l'intestin ; cette purge fournit en général une sensation de soulagement (46).

L'effet laxatif est lié à une action osmotique : à fortes concentrations, il est malabsorbé (25 % de la dose ingérée), et sa charge osmotique induit au niveau du côlon une hypersécrétion hydroélectrolytique. De plus, il a des effets locaux de stimulation de la motricité colique : le transit est accéléré. L'effet favorable du magnésium sur la constipation relève de ces deux mécanismes. C'est aussi cet effet qui limite la prescription du magnésium : douleurs abdominales et diarrhée en sont les deux effets secondaires les plus gênants (3).

L'effet laxatif est plus important chez les personnes en bonne santé. Celles-ci disposent d'une bonne vitalité donc d'une plus grande force pour évacuer le produit toxique présent dans l'intestin. A l'inverse, plus une personne est malade, plus les diarrhées mettent de temps à venir et plus le malade met du temps à s'en remettre. Un malade est affaibli sur le plan énergétique et sa réactivité pour éliminer le produit qu'il ne tolère pas est beaucoup plus lente. Ainsi, les personnes ayant un faible niveau énergétique doivent agir avec une grande prudence (46).

4. Substances complémentaires : vitamine B6 et taurine

Vitamine B6

Dans le cadre de la supplémentation magnésienne, de nombreux produits formulés (médicaments ou compléments alimentaires) proposent une combinaison de magnésium et de vitamine B6. Le ratio vitamine B6/magnésium de ces composés peut être très variable (de 1/150 pour le Magné B6 de chez Sanofi à plus de 10/100 pour le magnésium vitamine B6 de chez Biogaran) (14). La vitamine B6 et le magnésium ont des activités biochimiques étroitement associées. Ils agissent en synergie (2). Même si le magnésium est bien absorbé, il va avoir tendance à ressortir de la cellule et à être éliminé dans les urines; il est donc nécessaire de favoriser sa rétention intracellulaire.

Le magnésium est nécessaire à la phosphorylation activatrice de la vitamine B6 tandis que le déficit magnésien altère le métabolisme de la vitamine B6 (102). La vitamine B6 (ou pyridoxine) favorise l'assimilation et la captation du magnésium par les tissus. Elle augmente aussi le magnésium érythrocytaire et plasmatique et réduit la magnésurie. A l'inverse, un déficit en vitamine B6 entraîne un déficit magnésique par augmentation de l'excrétion urinaire du magnésium. Il faut utiliser des doses de vitamine B6 au-dessous de 50 milligrammes par jour, les doses supérieures peuvent entraîner des neuropathies (2).

Les résultats d'un essai clinique indiquent qu'une combinaison de vitamine B6 (50 mg) et de magnésium (200mg) pourrait être plus efficace que l'un ou l'autre traitement pris seul (25). Prenons l'exemple des femmes utilisant la pilule contraceptive à base d'oestroprogestatifs et qui ont une carence en vitamine B6 ; cela peut se traduire par un syndrome dépressif. Or les oestroprogestatifs peuvent induire également un déficit magnésique. En conséquence, l'association magnésium/vitamine B6 est conseillée chez les femmes qui utilisent des oestroprogestatifs fortement dosés (103).

La vitamine B6 ne peut pas être synthétisée par le corps directement et doit donc être apporté par l'alimentation. On en retrouve notamment dans la levure de bière (très riche en vitamines du groupe B), dans les germes de blé, les céréales complètes, mais aussi dans les abats, la viande, le poisson et les légumineuses (14). Cependant, l'apport en vitamine B6 dans plus de 90 % de la population française est inférieur aux apports recommandés. Le stress est notamment un facteur de surutilisation de la vitamine B6 (26).

Age	AJR en vitamine B6
De la naissance à un an	0.3 à 0.6 mg
De 1 à 3 ans	1 à 1.7 mg
De 3 à 15 ans	1.8 à 2 mg
Femmes	2 mg
Hommes	2 mg
Femmes enceintes	2.5 à 10mg
Femmes allaitantes	2.5 à 10mg
Personnes âgées	3 mg
Sportifs	25 à 50 mg

Tableau 16 : Apports journaliers recommandés en vitamine B6 en fonction de l'âge (14)

La vitamine B6 intervient dans de nombreux processus métaboliques (14). Elle joue un rôle de co-facteur dans un grand nombre de procédés reliés au métabolisme des acides aminés et des protéines. Comme la majorité des vitamines du groupe B, la vitamine B6 est essentielle

à la production d'énergie à partir du glycogène musculaire. Elle intervient également dans la synthèse de certains anticorps, de l'hémoglobine et de certains neurotransmetteurs comme la sérotonine, la mélatonine, la dopamine, et l'acide gamma-aminobutyrique. A ce titre, elle joue un rôle dans le maintien de l'équilibre psychique (9).

En ce qui concerne les vitamines du groupe B, un simple déficit peut potentialiser la vulnérabilité au stress, l'anxiété et les troubles du comportement liés au déficit magnésien. Par ailleurs, le magnésium est nécessaire pour transformer toute vitamine B en coenzyme actif (27). L'efficacité d'une supplémentation par le complexe vitaminique B6, B9, et B12 à diminuer le stress est rapporté par plusieurs études, comme celle de Stough, chez les hommes stressés au travail (104).

Les vitamines du groupe B ont trois fonctions essentielles : ce sont, avec le magnésium, des cofacteurs des réactions métaboliques qui produisent l'énergie, elles participent aux réactions de synthèse des neuromédiateurs, et elles sont indispensables aux réactions de méthylation qui évitent l'accumulation d'homocystéine. Celle-ci est un acide aminé qui semble être associé à des pathologies comme la dépression (27).

Le déficit en vitamine B6, B9 et B12 se répercute rapidement sur la capacité de synthèse de deux neurotransmetteurs, la sérotonine et le GABA, qui jouent un rôle majeur dans le contrôle de l'anxiété (105). Le stress peut conduire à un tableau anxio-dépressif ; ceci est dû, en partie, à la réduction de la synthèse de la sérotonine qui est sous la dépendance de la vitamine B6, mais aussi des vitamines B9 et B12 (106).

Taurine

La taurine est souvent associée au magnésium et à la vitamine B6, c'est ce que l'on appelle le « magnésium troisième génération », non laxatif et plus assimilable. La taurine est un acide aminé dérivé de la cystéine soufré qui favorise la fixation du magnésium, comme la vitamine B6, c'est un magnésio-fixateur. Cet acide aminé est important dans le fonctionnement cérébral, il participe à la régulation du stress, de la nervosité, des spasmes musculaires et exerce une action positive sur le cœur, et même dans le domaine ophtalmologique (prévention de la cataracte) (12; 4).

Plus précisément, la taurine est un stabilisant membranaire. Elle préserve l'homéostasie des cellules soumises à des stress de tout ordre: excès de pression osmotique, excès de calcium, manque d'oxygène, excès de molécules oxydantes, en particulier engendrées par les leucocytes, polluants divers, irradiation (107). De ce fait, la taurine réduit l'hyperexcitabilité des cellules, même en l'absence d'un manque de magnésium ou d'un excès de calcium (108). Vis-à-vis des stress sensoriels et psychologiques et de leurs conséquences (entrée excessive de calcium dans la cellule, hyperexcitation musculaire, hyperstimulation neuronale), la taurine s'avère aussi protectrice (9;26).

Par son activité fixatrice du magnésium, la taurine, prise en synergie avec le magnésium, module le taux de catécholamines; elle réduit la quantité d'adrénaline et de noradrénaline (109). De plus, en renforçant l'action calmante du GABA (acide gamma aminobutyrique), inhibiteur du SNC, la taurine réduit la vulnérabilité au stress (110,111). Inversement, au cours du stress, la sécrétion accrue d'adrénaline et la fuite de magnésium entraînent une sortie de la taurine du compartiment cellulaire et une augmentation de son élimination urinaire (27). Le magnésium contribue à réduire la sortie de la taurine des cellules sous l'effet de stress divers. Le magnésium et la taurine agissent donc par des moyens différents dans la même direction mais ils se préservent l'un l'autre (11).

En bref, la taurine est un agent calmant, capable d'agir en synergie avec le magnésium. Elle est à la fois réductrice de la vulnérabilité au stress mais aussi protectrice vis-à-vis des conséquences du stress (27).

On trouve de la taurine dans les poissons, fruits de mer, algues et elle peut être synthétisée dans l'organisme à partir de la cystéine. Celle-ci est un acide aminé avec plusieurs fonctions dont les besoins sont augmentés par un certain nombre de stress : stress oxydatif, pollution, irradiation, infection… Sa disponibilité peut donc être insuffisante et la transformation de la cystéine en taurine nécessite la vitamine B6. La taurine est donc un nutriment conditionnellement essentiel, qu'il est nécessaire d'apporter pour pallier les limites des capacités de synthèse (11).

Association magnésium/vitamine B6 et taurine

Une étude contre placebo a été réalisée auprès de 20 femmes présentant des signes de déficit en magnésium, dans le service de rhumatologie du professeur J. Eisinger à l'hôpital Georges Clémenceau de Toulon. La symptomatologie fonctionnelle a été évaluée par 26 signes cliniques et différents dosages biologiques ont été réalisés avant et après un mois de supplémentation par une association de magnésium, taurine et vitamine B6.

La symptomatologie fonctionnelle s'est améliorée chez 80 % des patients supplémentées, chez 30 % des patientes sous placebo. Sur le plan biologique, le bilan magnésique n'est pas modifié. Par contre, le bilan anti oxydant montre une amélioration significative sous supplémentation alors que le marqueur de la lipoperoxydation, le MDA, augmente sous placebo. Cette étude pilote a donc permis de mettre en évidence l'efficacité de la prescription de l'association magnésium/taurine/vitamine B6 sur le plan clinique ainsi qu'un bénéfice biologique sous la forme d'une réduction du stress oxydatif (11).

B. Prescription et délivrance du magnésium à l'officine

1. Prescription : étude réalisée auprès des médecins généralistes

En 2013, une enquête a été réalisée auprès des médecins généralistes d'Ille et Vilaine afin de connaître les connaissances actuelles sur le magnésium et d'analyser les pratiques de prescription des médecins généralistes (18). Après accord téléphonique, 100 médecins d'Ille et Vilaine ont reçu un e-questionnaire comprenant 27 questions. Le taux de réponse est de 26 % par rapport aux médecins participants. (cf questionnaire en annexe 2)

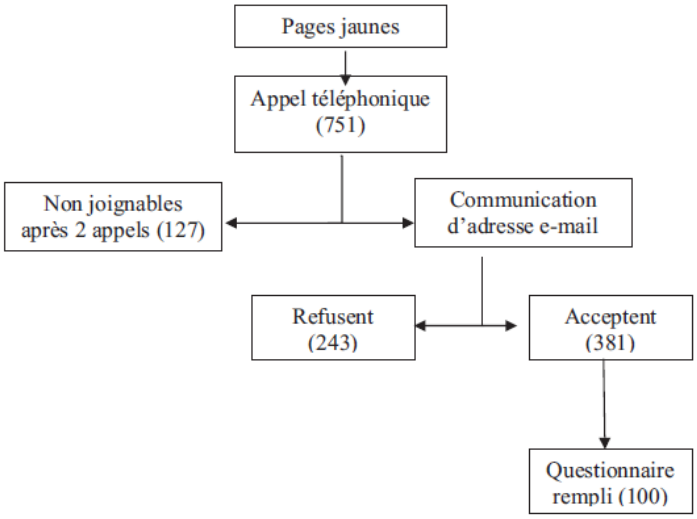


Figure 19 : Flux de l'enquête auprès des médecins généralistes (18)

Résultats

- Source d'informations

68 % des médecins ont répondu avoir déjà reçu des informations sur le magnésium et 28 % ont répondu ne jamais en avoir reçues (4 % n'ont pas répondu); dont 44.1 % d'entre eux seulement par les laboratoires pharmaceutiques et 1.5 % uniquement par la formation médicale continue (FMC), 4.4 % uniquement par les revues médicales et 4.4% par une autre source (cursus universitaire, Internet, collègues médecins, ouvrage médical). De plus, 45.6 % des médecins informés ont reçu les informations de plusieurs sources.

- Connaissances sur la carence en magnésium et sur ses traitements

Les médecins ont été interrogés sur leurs connaissances des signes cliniques de l'hypomagnésémie, 67 % ont pu citer des signes cliniques d'hypomagnésémie et 41 % des répondants ont donné au moins un signe correct.

En ce qui concerne les connaissances des sources alimentaires de magnésium, 39 % des médecins ont des connaissances correctes. 15.2 % des médecins recommandant un régime spécifique en cas de suspicion de carence magnésique (46 médecins) préconisent un régime seul en première intention et 71.75 % un régime associé aux traitements médicamenteux. 38 % des médecins peuvent citer les contre-indications du traitement : insuffisance rénale, allergie au traitement ou excipients ou intolérance au traitement (diarrhée et troubles digestifs). 33 médecins sur les 38 ayant répondu connaître les contre-indications du traitement par magnésium ont cité des contre-indications correctes alors que 4 médecins sur les 38 ne connaissaient pas les contre-indications exactes. 48% des médecins interrogés ne citaient aucune contre-indication.

- Prescription du magnésium

Sur les 96 % de médecins prescripteurs, 70 % ont affirmé que la prescription de magnésium présentait un intérêt dans leur pratique quotidienne et 26 % n'en voient pas l'intérêt. Dans seulement 7 % des cas, il s'agit du renouvellement de la prescription d'un spécialiste, et dans 7 % des cas, d'une demande formulée par le patient. Les principaux motifs pour lesquels les patients demandent du magnésium sont : l'asthénie, l'anxiété, le stress et les troubles de l'humeur (irritabilité, nervosité, hyperémotivité).

En moyenne, les médecins rapportent prescrire du magnésium de 6 fois à plus de 20 fois par mois pour quelques-uns d'entre eux. La durée moyenne du traitement est de 1 mois avec un maximum de 7 mois, et la posologie moyenne de 445mg/j, avec des extrêmes allant de 80 à 3000mg/j. Seulement 4% rapportent faire un dosage biologique avant la prescription et 4 % après, et 2 % évaluent la fonction rénale avant le traitement. Plus étonnant, seuls 2 médecins disent évaluer l'amélioration des signes cliniques après la cure.

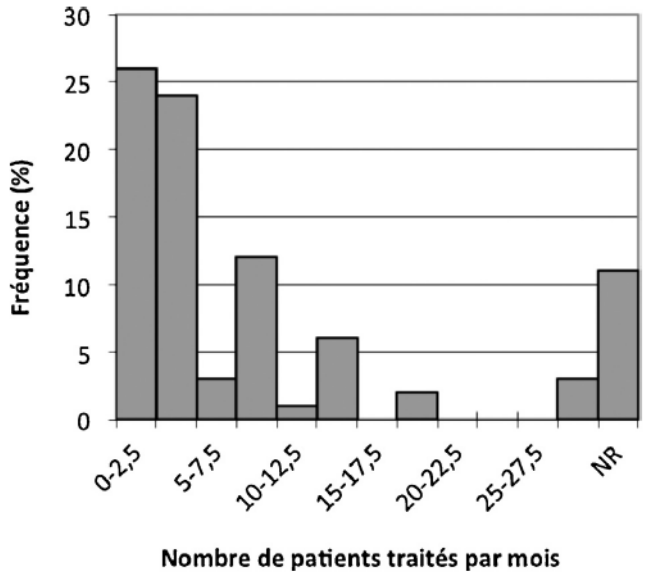


Figure 20 : Fréquence des durées de prescription parmi les médecins prescrivant du magnésium (18)

- Population cible

Les médecins prescrivent le plus souvent du magnésium à des patients âgés de 20 à 50 ans, dont 86 % de femmes. 39 % disent en prescrire aux femmes enceintes et 13 % à des femmes allaitantes. Enfin, 57 % disent en avoir prescrit à des sportifs afin de lutter contre les crampes et l'asthénie, pour améliorer les performances ou encore favoriser le surentraînement sportif. Dans 23 % des cas, les médecins disent prescrire à des patients ayant des pathologies sous-jacentes, le plus souvent une dépression, et dans moins de 5 % des cas, des pathologies pouvant entraîner une perte excessive digestive ou rénale de magnésium.

- Etude comparative du taux de prescription de différents médecins

Les médecins ayant reçu une information sur le magnésium en prescrivent significativement plus (6.98 patients par mois) ($p<0.009$) que ceux n'ayant pas reçu d'information (3.69 patients par mois), mais la posologie n'est pas différente (346 versus 714mg/j ; $p=0.172$), la durée moyenne non plus (1.2 versus 0.95 mois ; $p=0.273$). Les médecins ayant reçu une information sur le magnésium connaissent davantage les contre-indications du traitement magnésique (50%) que ceux n'ayant pas eu d'information (24%) ($p=0.029$).

En revanche, les médecins ayant reçu une information sur le magnésium ne connaissent pas plus les signes cliniques d'hypomagnésémie que ceux n'ayant pas eu d'information ($p=0.367$), ni les anomalies biologiques associées ($p=0.252$). Les médecins ayant reçu une information sur le magnésium ne connaissent pas mieux les aliments riches en magnésium que ceux n'ayant pas reçu d'information ($p=0.398$).

De façon plus étonnante, les médecins connaissant l'indication exacte du traitement par magnésium le prescrivent autant que ceux qui l'ignorent ($p=0.510$). Il en est de même pour la comparaison entre la réalisation de dosages biologiques, la connaissance des anomalies biologiques du déficit magnésique et la connaissance des contre-indications de ce traitement. Les médecins connaissant les signes de carence en magnésium prescrivent du magnésium à autant de patients que ceux qui ne les connaissent pas ($p=0.097$). De même, il n'existe pas de lien significatif ($p=0.066$) entre la connaissance des signes de carence magnésique et la prescription à la demande des patients.

Il n'existe pas de corrélation entre le nombre d'années d'exercice des médecins ayant répondu et le taux de prescriptions de magnésium (nombre moyen de patients traités par mois), ni entre l'âge des médecins répondants et ce même taux de prescriptions. Il n'existe pas non plus de différence significative (p=0.297) entre les prescriptions des médecins hommes (5.45 patients traités par mois) et des médecins femmes (7.02 patients). De même, il n'y a pas de différence significative (p=0.532) dans le taux de prescriptions magnésiques entre les médecins exerçant en milieu rural (5.58 patients traités par mois), semi-rural (4.75 patients) et urbain (6.86 patients). Enfin, il n'y a pas de différence significative (p=0.499) de prescription entre les médecins exerçant seuls (6.6 patients) et ceux exerçant en cabinet de groupe (5.67 patients).

Discussion

Si on extrapole les résultats à la population française en général, cette enquête est intéressante car elle montre, à quel point, les médecins généralistes prescrivent de façon fréquente du magnésium. Le niveau de connaissance sur l'hypomagnésémie, ses signes cliniques, et son traitement sont relativement faibles. L'information est généralement apportée aux médecins par les laboratoires pharmaceutiques.

La carence avérée en magnésium est la seule indication retenue dans la prescription de magnésium par voie orale. On observe cependant en pratique une large prescription du magnésium en dehors de cette indication et notamment dans le cadre de troubles psychiques tel que le stress (18).

Cette étude met en relief l'importance que peut avoir le pharmacien dans la prise en charge du stress à l'officine mais aussi dans le cadre d'un déficit magnésien. Il est donc important que le pharmacien ait un minimum de connaissances sur le magnésium mais aussi qu'il ait le réflexe de le conseiller. C'est le dernier professionnel de santé intervenant dans le circuit du magnésium, d'où son rôle primordial lors de la délivrance de ce minéral.

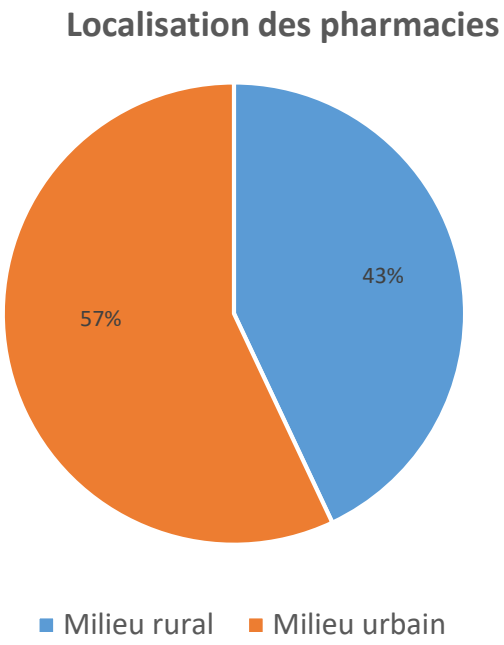
2. Etude de cas : enquête réalisée auprès des officines en France

Présentation de l'enquête

Afin d'analyser la présence de spécialités à base de magnésium dans les officines en France, j'ai réalisé une enquête qui m'a permis aussi d'étudier les conseils associés à la délivrance. J'ai rédigé un questionnaire de 9 questions (cf annexe 3). Grâce au logiciel LGPI de Pharmagest, le sondage a été publié du 04 au 10 décembre 2017 dans 8965 pharmacies. J'ai obtenu 585 formulaires de la part de 347 pharmacies.

Avec plus de 900 collaborateurs, le Groupe Pharmagest possède une expertise dans tous les métiers de l'informatique Haute Technologie liés à la Santé et des métiers spécialisés qui lui sont associés: informatique officinale, solutions pour la e-Santé, solutions pour les laboratoires, solutions pour les patients… Partenaire privilégié des pharmaciens depuis plus de 30 ans, Pharmagest conçoit des solutions informatiques innovantes à destination des officines et met à disposition des pharmaciens des services permettant de répondre au double enjeu de leur profession : renforcer l'accompagnement thérapeutique et assurer la pérennité de leur officine.

Analyse de l'enquête



Parmi toutes les réponses, on constate que le personnel des pharmacies en milieu urbain a plus répondu que le personnel des pharmacies en milieu rural.

Si l'on étudie les différentes typologies d'officine en France, il y a plus de pharmacies urbaines que de pharmacies rurales.

Ainsi, les réponses sont en adéquation avec les répartitions.

Zone	Nombre	%
Rurale	202	40,3
Urbaine	273	54,5
Centre commercial	26	5,2
Total	**501**	**100**

Les différentes typologies en fonction des 3 principales zones d'activités sont représentées, la classification urbaine étant majoritaire.

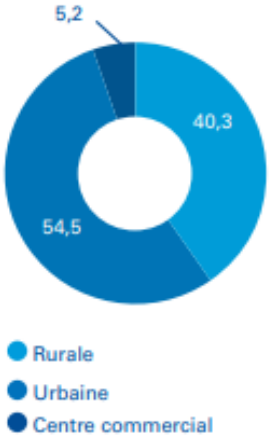
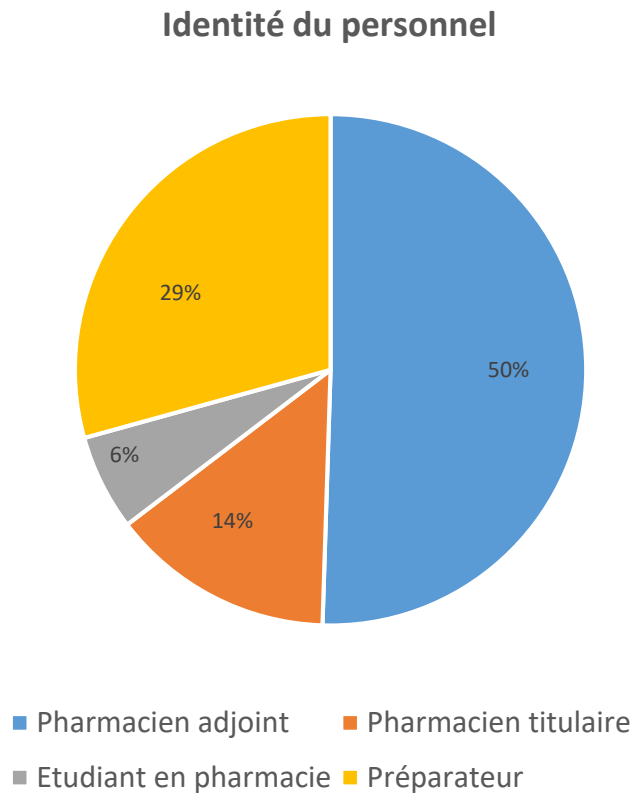


Figure 21 : Répartition des officines selon la typologie française (112)



Ce sont les pharmaciens adjoints qui ont le plus répondu à l'enquête, viennent ensuite les préparateurs, les pharmaciens titulaires et enfin les étudiants en pharmacie. D'après les résultats, on compte 83 pharmaciens titulaires, 295 pharmaciens adjoints, 170 préparateurs et 38 étudiants en pharmacie dans l'étude.

Selon l'ordre des pharmaciens, en France, il y a quasiment autant de pharmaciens adjoints que de titulaires (113).

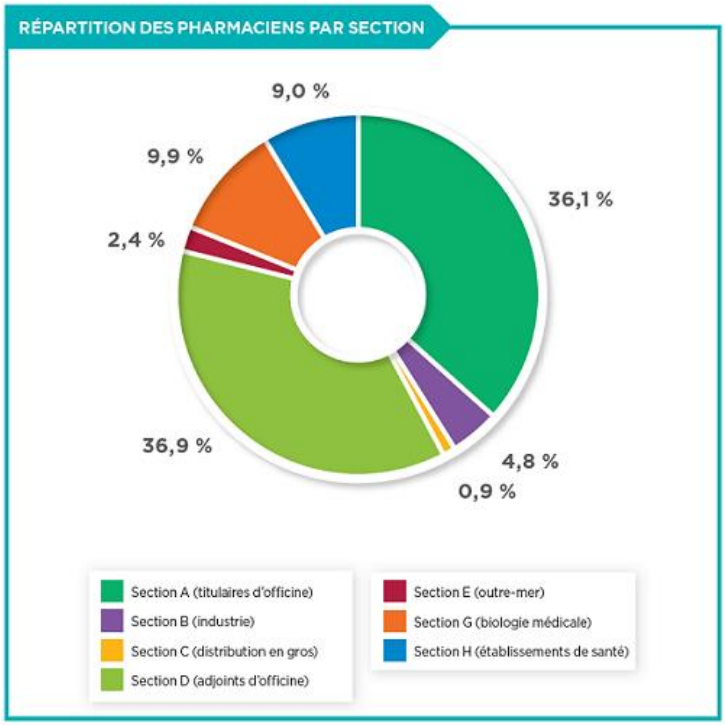


Figure 22 : Répartition des pharmaciens par section (113)

Par conséquent, nous constatons que peu de pharmaciens titulaires ont répondu à l'enquête ; ceci peut s'expliquer par le fait que le pharmacien titulaire a un emploi du temps chargé et qu'il a délégué cette mission.

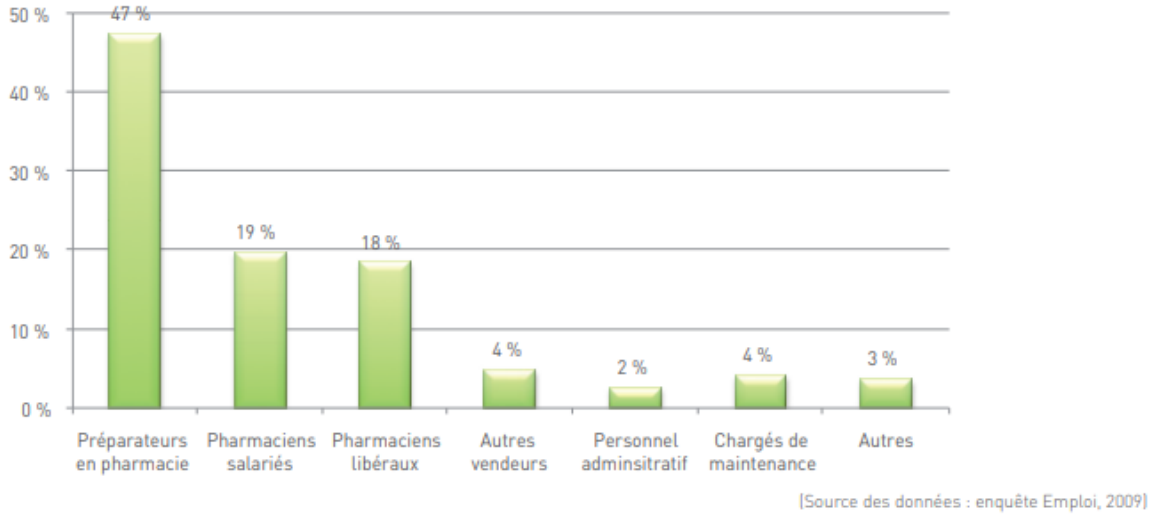


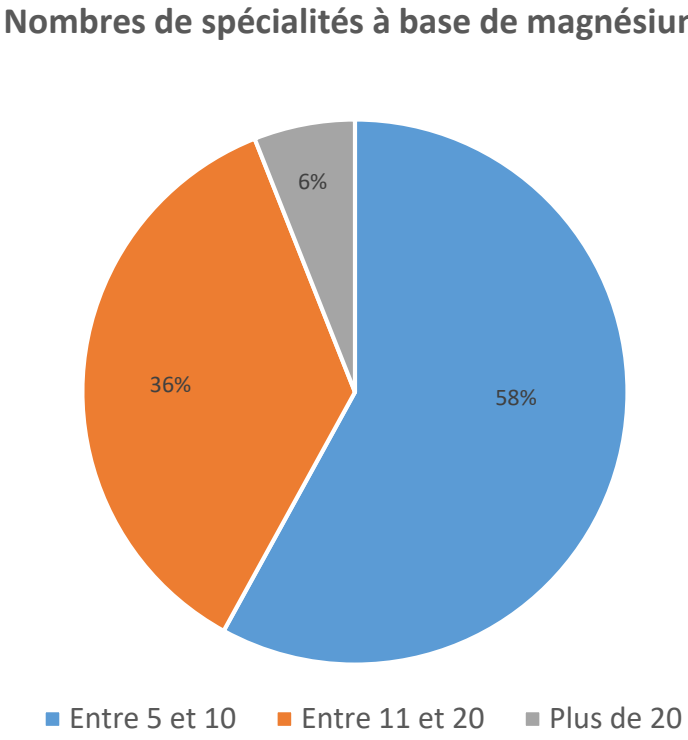
Figure 23 : Répartition des effectifs par métiers (114)

En France, les préparateurs sont majoritaires dans une officine, ils représentent 47 % du personnel (114).

D'après les résultats du questionnaire, ils ne représentent que 29 % du personnel à avoir répondu, ils n'ont donc pas été nombreux à y participer. Toutefois, cette analyse reste représentative de ce que l'on peut trouver dans la plupart des pharmacies. Le panel des personnes ayant répondu à l'enquête est varié et n'est pas si éloigné des moyennes nationales.

Les réponses aux différentes questions ont été analysées globalement, mais aussi plus précisément en fonction du personnel. Les questions 1, 7 et 9 ont aussi été analysées en fonction de la localisation de la pharmacie.

- **Question n°1**



D'après ce graphique, on observe que la majorité des pharmacies ont entre 5 et 10 spécialités à base de magnésium. Certaines pharmacies offrent un plus large choix de produits et proposent entre 11 et 20 spécialités dans leur officine.

Les tableaux ci-après présentent, en partie, les résultats de la question 1 ; c'est-à-dire le nombre de réponses des pharmaciens en fonction des différents items de la question et de la localisation de l'officine. Seules les réponses des pharmaciens seront prises en compte puisque ce sont eux, en général, qui passent les commandes et qui décident du nombre de spécialités présentes dans l'officine.

- *En milieu rural*

Propositions	**Pourcentage de réponses**	
	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints
Entre 5 et 10 spécialités	78 % (*28*)	54 % (*69*)
De 11 à 20 spécialités	22 % (*8*)	43 % (*54*)
Plus de 20 spécialités	0 %	3 % (*4*)

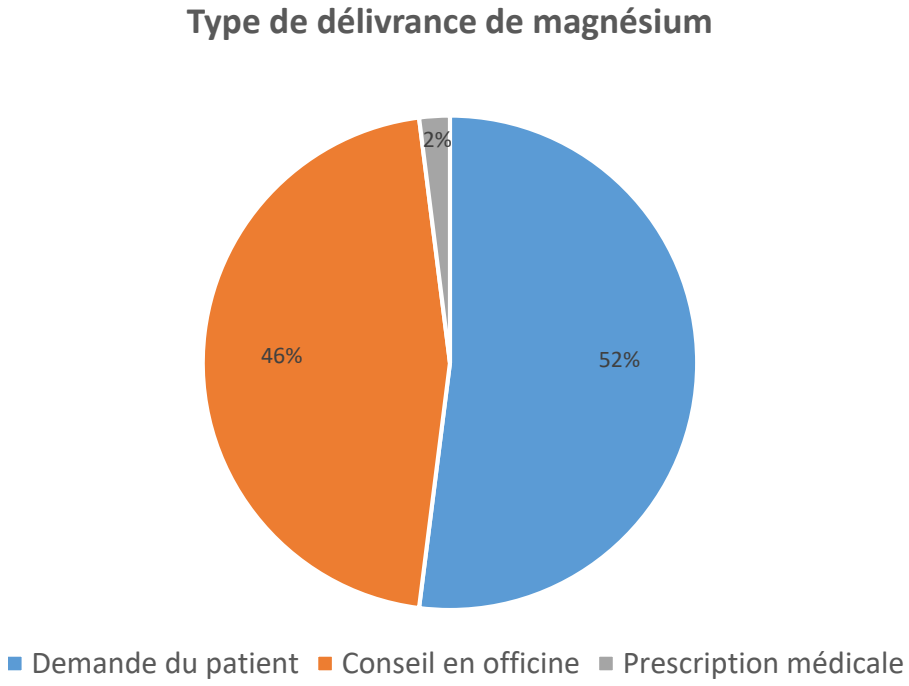
- *En milieu urbain*

Propositions	**Pourcentage de réponses**	
	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints
Entre 5 et 10 spécialités	66 % (*31*)	54 % (*95*)
De 11 à 20 spécialités	28 % (*13*)	43 % (*62*)
Plus de 20 spécialités	6 % (*3*)	3 % (*11*)

Si l'on compare les réponses des pharmaciens exerçant en milieu rural ou en milieu urbain, on constate que les pharmacies urbaines ont plus de choix de spécialités magnésiennes que les pharmacies rurales. En milieu urbain, 14 pharmaciens déclarent avoir plus de 20 spécialités contre seulement 4 pharmaciens en milieu rural.

Ceci peut s'expliquer par le fait les citadins peuvent être plus stressés que les personnes habitant à la campagne, et qu'ils préfèrent souvent avoir un large choix en terme de produits. Le rythme de vie est différent entre le milieu rural et le milieu urbain. En effet, on peut supposer qu'une personne urbaine prenne moins de temps pour elle par rapport à une personne rurale. Les transports en commun ou les bouchons sont par exemple des sources de stress rencontrées par les personnes vivants en ville.

- **Question n°2**



Ce graphique montre que le magnésium est principalement délivré sur demande du patient ou par un conseil avisé en pharmacie.

Il n'est que très peu prescrit par les médecins. Comme nous avons pu le voir précédemment, certains médecins méconnaissent les propriétés du magnésium et ne pensent donc pas à le prescrire. De plus, en raison de la désertification médicale, il y a moins de médecins exerçant en campagne, ce qui peut également être une raison du faible nombre de prescription.

La communication sur ces spécialités via la publicité facilite la vente et l'attention des patients sur ces produits, c'est la raison pour laquelle ces spécialités sont souvent délivrées sur demande du patient.

De plus, le pharmacien et le préparateur conseillent régulièrement du magnésium. En effet, le magnésium reste une des solutions pour lutter notamment contre la fatigue et le stress.

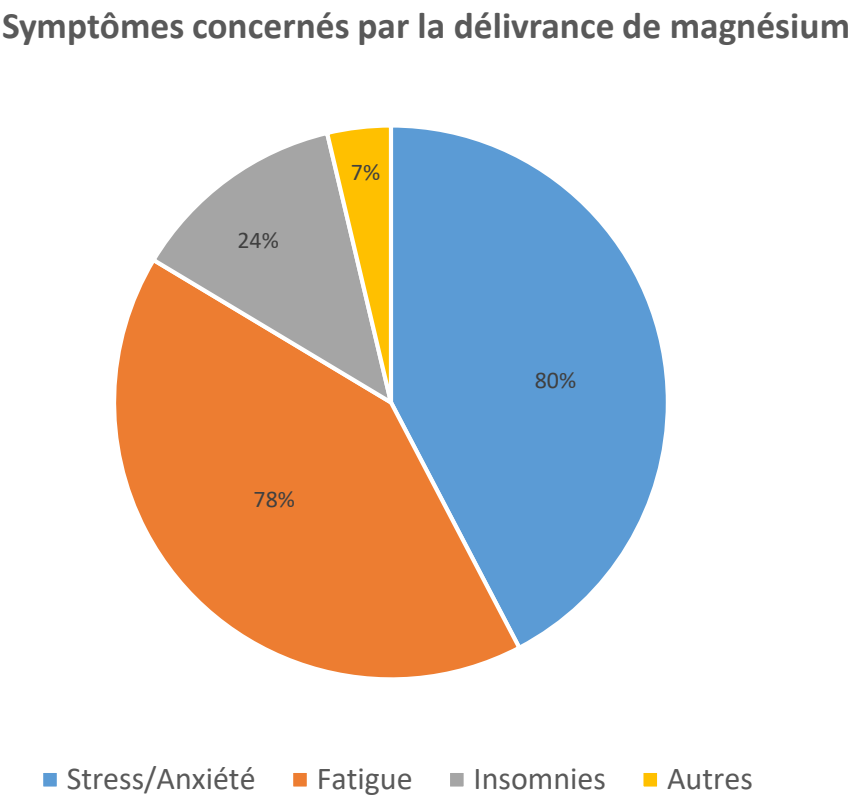
Le tableau ci-dessous présente les réponses aux différents items selon le type de personnel.

Propositions	Pourcentage de réponses			
	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants en pharmacie
Demande du patient	51 % (*42*)	51 % (*150*)	51 % (*87*)	74 % (*28*)
Votre conseil	47 % (*39*)	47 % (*139*)	48 % (*81*)	26 % (*10*)
Prescription médicale	2 % (*2*)	2 % (*6*)	1 % (*1*)	0 %

En comparant les réponses des étudiants par rapport au reste du personnel, on constate que les étudiants délivrent du magnésium essentiellement sur demande du patient et très peu par leur propre initiative. Les étudiants sont peu formés à la faculté sur les propriétés du magnésium et sur sa délivrance, ceci peut expliquer cette observation.

Les pharmaciens et les préparateurs délivrent du magnésium autant sur demande du paitient que sur leurs propres conseils. La pratique officinale ainsi que les formations de la part des laboratoires pharmaceutiques semblent donc résoudre le problème de formation scolaire.

- **Question n°3**



NB: La somme des pourcentages est supérieure à 100% puisque les réponses multiples étaient autorisées pour cette question.

Actuellement, le stress est un phénomène courant dans nos sociétés. Il peut s'accompagner d'une fatigue plus ou moins importante. C'est pourquoi, le magnésium est utilisé essentiellement dans un but de vaincre le stress, l'anxiété et la fatigue. Le magnésium est utilisé autant pour lutter contre le stress et l'anxiété que pour combattre la fatigue. Il peut être également utilisé dans le cadre des insomnies mais celles-ci ne sont que des indications mineures à la prise. De même, le magnésium peut être conseillé dans le cas de crampes musculaires, cela fait partie notamment des réponses « autres » à la question.

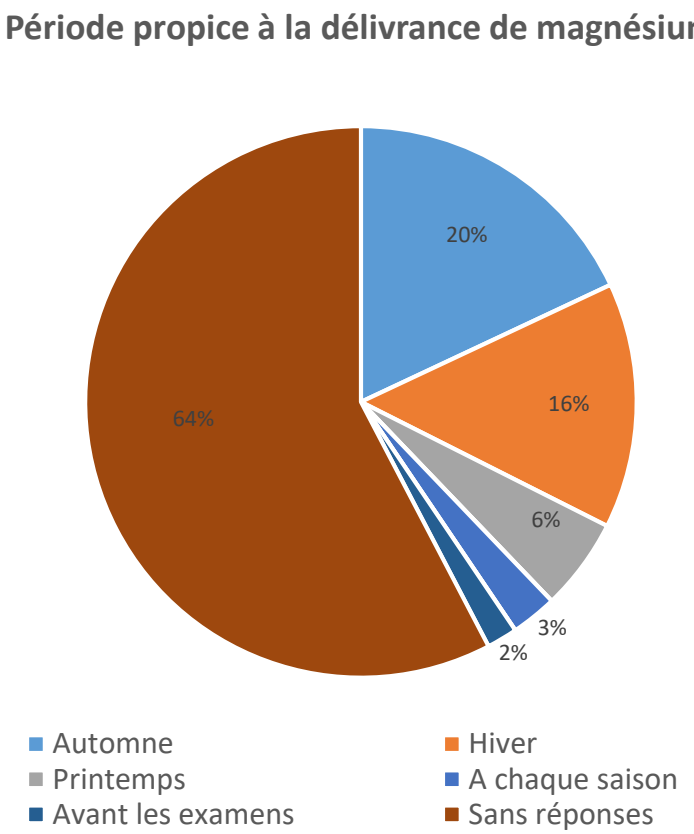
Le tableau ci-dessous représente le nombre de réponses du personnel en fonction des différents items.

Propositions	**Pourcentage de réponses**			
	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants en pharmacie
Stress/anxiété	48 % (*65*)	44 % (*244*)	43 % (*137*)	38 % (*23*)
Fatigue	38 % (*52*)	42 % (*234*)	43 % (*136*)	59 % (*36*)
Insomnies	13 % (*18*)	13 % (*73*)	14 % (*45*)	3 % (*2*)
Autres (ex : crampes)	1 % (*1*)	0 %	0 %	0 %

D'après ce tableau, les étudiants délivrent plus de magnésium pour combattre la fatigue que dans l'indication « stress et anxiété ». Toutefois, pour le reste du personnel, la délivrance de magnésium dans le cadre d'une fatigue ou d'un stress est quasiment la même.

Comme nous l'avons vu, l'étudiant délivre du magnésium essentiellement sur demande du patient. Souvent, les patients demandent ce produit à cause d'une fatigue et non pas forcément pour contrer un stress ou une anxiété.

- **Question n°4**



NB: La somme des pourcentages est supérieure à 100% puisque les réponses multiples étaient autorisées pour cette question.

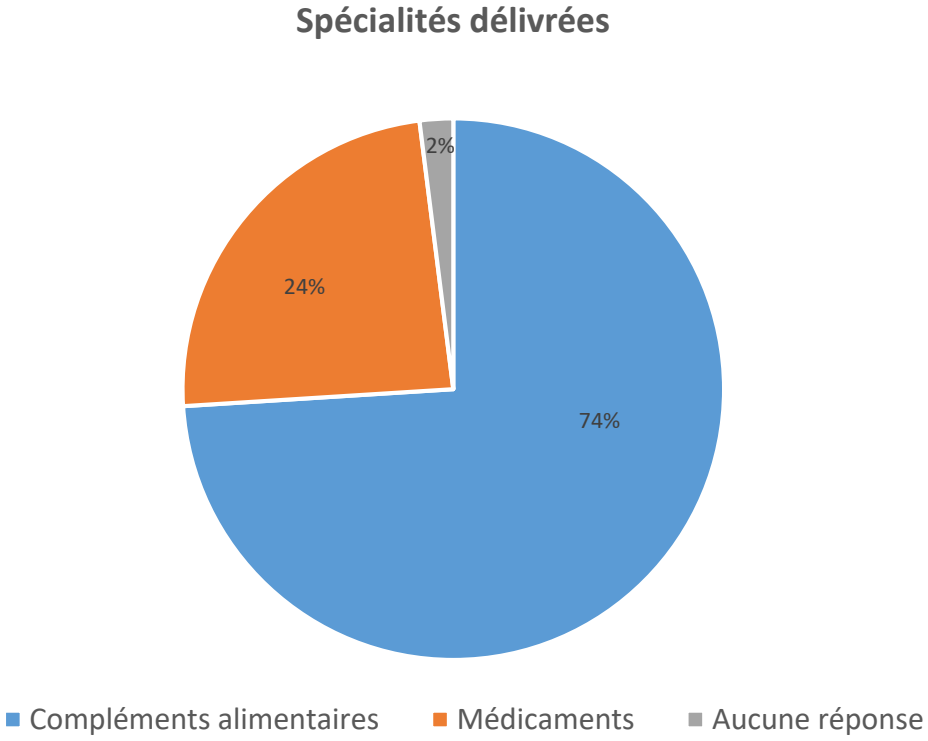
La majeure partie du personnel ayant participé à l'enquête n'a pas répondu à cette question ouverte.

Dans l'année, c'est au cours de l'hiver et de l'automne que le magnésium est le plus souvent conseillé et délivré. Ce sont des saisons où le soleil est généralement absent ce qui peut induire des changements d'humeur, voire une déprime saisonnière.

Le magnésium est aussi délivré à l'entrée du printemps, et lors du changement de saison. Enfin, certains le conseillent à chaque changement de saison.

Avant les examens, le magnésium peut être une aide afin de diminuer le stress et de réduire le niveau de fatigue lié aux révisions.

- **Question n°5**



Les spécialités à base de magnésium les plus délivrées en officine sont les compléments alimentaires en raison essentiellement de leur facilité de prise, une fois par jour, ils sont à libération prolongé. De plus, le complément offre plus de choix dans les dosages, les sels et les substances complémentaires qu'il contient. A l'inverse, le médicament se limite souvent à la seule présence de magnésium et on retrouve rarement d'autres substances comme notamment les magnésio-fixateurs.

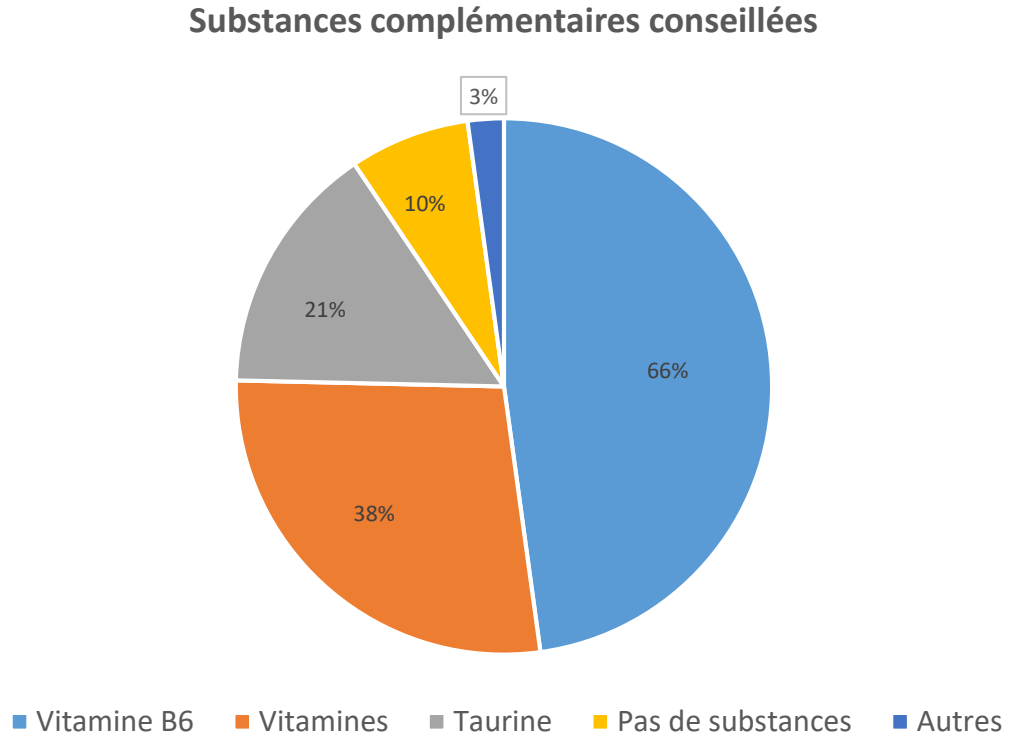
Les médicaments se prennent plusieurs fois dans journée, souvent deux fois par jour (2 comprimés le matin et 2 comprimés le soir). La prise de comprimés de manière échelonnée est un avantage car elle permet un apport plus équilibré tout au long de la journée et évite le déficit en magnésium de fin d'après-midi que l'on peut avoir avec les compléments alimentaires.

Le tableau ci-dessous détaille les réponses des pharmaciens, des préparateurs et des étudiants concernant leur délivrance.

Propositions	Pourcentage de réponses			
	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants en pharmacie
Compléments Alimentaires	79 % (*65*)	74 % (*211*)	75 % (*123*)	82 % (*31*)
Médicaments	21 % (*17*)	26 % (*76*)	25 % (*42*)	18 % (*7*)

La part délivrée de chacune des spécialités est quasiment la même chez les pharmaciens, les préparateurs et les étudiants : 75 % des spécialités délivrés sont des compléments alimentaires et seulement 25 % sont des médicaments.

- **Question n°6**



Le personnel d'une officine délivre le plus souvent du magnésium associé à de la vitamine B6. Comme nous l'avons vu précédemment, elle permet la captation du magnésium par les tissus.

Certains professionnels vont préférer conseiller du magnésium associé à un complexe de vitamines, ce qui permet de lutter plus efficacement contre la fatigue.

La taurine est également conseillée en association du magnésium puisqu'elle permet la fixation du magnésium, comme la vitamine B6.

Une partie du personnel ne conseille pas de substances complémentaires au magnésium, peut-être par manque de connaissances sur les propriétés de ces substances.

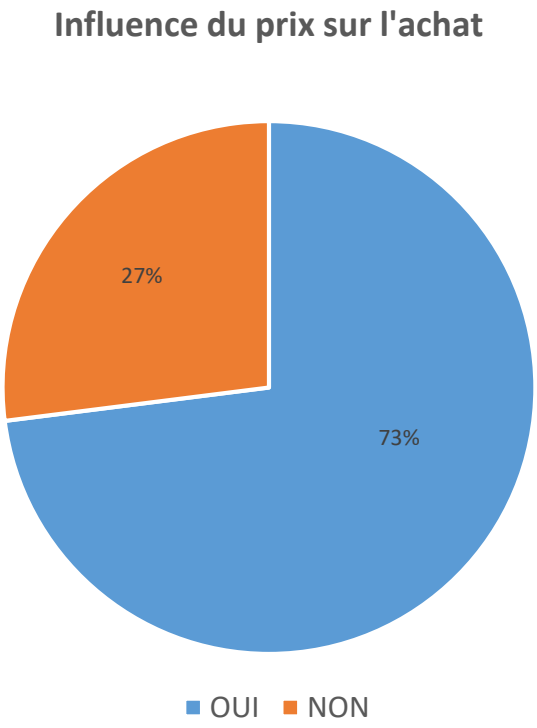
Enfin, certains pharmaciens ou préparateurs conseillent plutôt l'association du magnésium avec de la phytothérapie (ex: rhodiole, valériane, passiflore), de l'homéopathie (ex : sédatif PC), de la micronutrition (ex: ergystress) mais aussi l'utilisation des fleurs de Bach ou les huiles essentielles.

Le tableau ci-dessous détaille les réponses des pharmaciens, des préparateurs et des étudiants.

Propositions	**Pourcentage de réponses**			
	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants en pharmacie
Vitamine B6	62 % (*40*)	55 % (*106*)	46 % (*57*)	42 % (*14*)
Vitamines	20 % (*13*)	25 % (*48*)	33 % (*41*)	24 % (*8*)
Taurine	6 % (*4*)	2 % (*4*)	4 % (*5*)	3 % (*1*)
Pas de substances	12 % (*8*)	12 % (*23*)	13 % (*16*)	27 % (*9*)
Autres	0 %	6 % (*12*)	4 % (*5*)	3 % (*1*)

Les pharmaciens titulaires et adjoints ont tendance à délivrer plus de vitamine B6 associée au magnésium par rapport aux préparateurs et aux étudiants. Les préparateurs ont, quant à eux, plus l'habitude de délivrer du magnésium associé à des vitamines par rapport aux autres professionnels.

- **Question n°7**



Le prix reste déterminant pour la vente des spécialités à base de magnésium. En effet, la plupart des professionnels pensent que le prix influence l'achat.

Les spécialités étant déremboursées, les patients ont tendance à acheter les spécialités les moins chères et, parfois, sans connaître les différences entre plusieurs produits. Il est nécessaire d'étudier le type de sel de magnésium puisque celui-ci peut entraîner un inconfort digestif, mais aussi être attentif à l'association avec différentes substances permettant une meilleure assimilation du magnésium.

Le tableau ci-après présente les différences de réponses entre les pharmacies rurales et urbaines.

- *En milieu rural*

Propositions	**Pourcentage de réponses**			
	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants en pharmacie
OUI	58 % (*21*)	79 % (*100*)	65 % (*52*)	78 % (*7*)
NON	42 % (*15*)	21 % (*27*)	35 % (*28*)	22 % (*2*)

- *En milieu urbain*

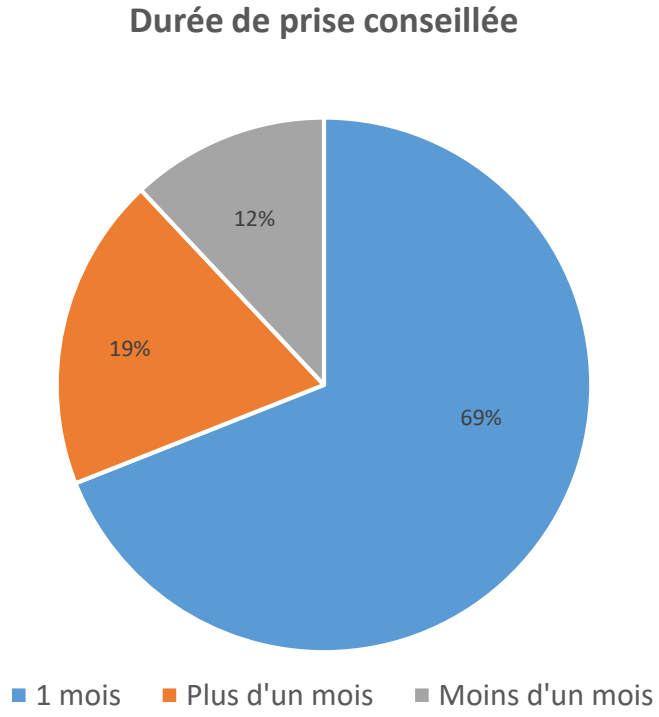
Propositions	**Pourcentage de réponses**			
	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants en pharmacie
OUI	72 % (*34*)	73 % (*122*)	79 % (*70*)	79 % (*23*)
NON	28 % (*13*)	27 % (*46*)	21 % (*19*)	21 % (*6*)

En milieu rural, on observe que les pharmaciens titulaires et les préparateurs sont plus partagés sur la question que les pharmaciens adjoints et les étudiants, même s'ils pensent tous que le prix influence l'achat d'une spécialité à base de magnésium.

En milieu urbain, tous les professionnels ont une réponse équivalente: environ 75 % pensent que le prix influence l'achat alors qu'environ 25 % pensent que le prix n'influence pas l'achat.

Les réponses sont donc différentes dans les pharmacies de ville et de campagne, surtout concernant les titulaires et les préparateurs.

- Question n°8



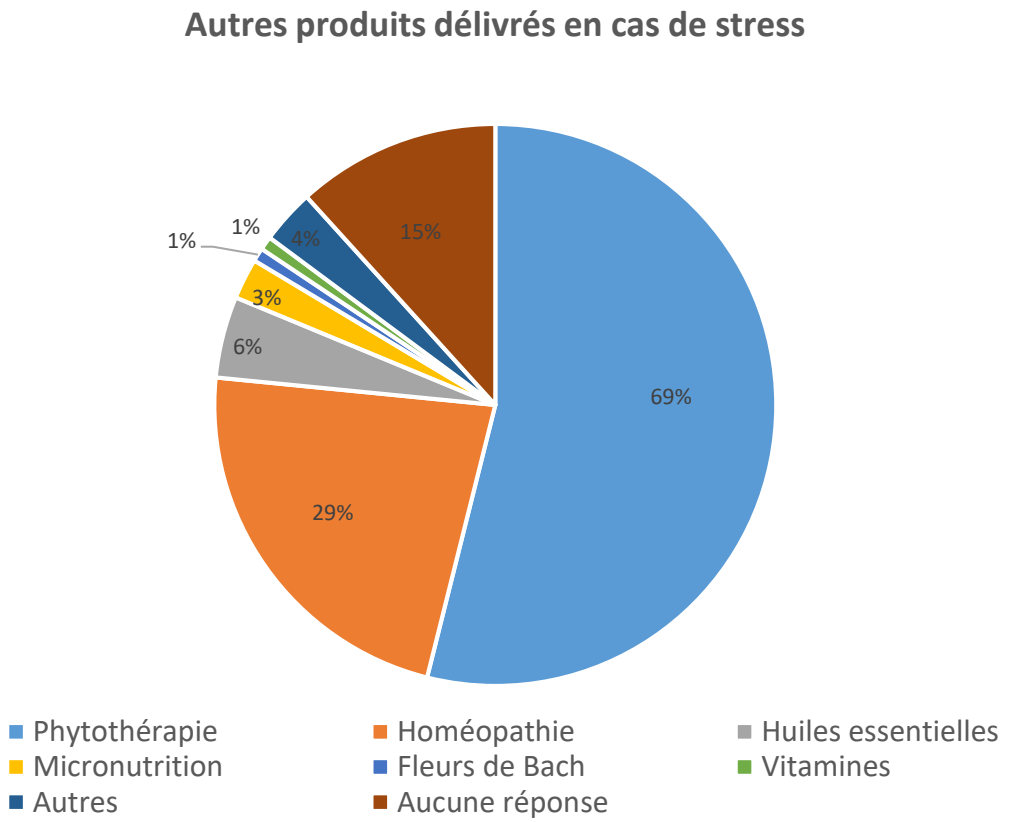
La durée de prise de magnésium la plus conseillée est d'un mois. Certains professionnels conseillent une prise d'une durée inférieure ou supérieure à un mois. La durée est particulièrement difficile à conseiller car il n'y a pas de règle prédéfinie, si ce n'est l'amélioration des effets cliniques dans les 3 à 8 semaines.

Cette durée variable va dépendre essentiellement du patient et de son état: elle est subjective, c'est le patient qui ressent s'il doit continuer ou arrêter la supplémentation selon son état de stress ou de fatigue.

Propositions	**Pourcentage de réponses**			
	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants en pharmacie
1 mois	76 % (*63*)	69 % (*205*)	64 % (*109*)	59 % (*27*)
Plus d'un mois	14 % (*12*)	19 % (*55*)	23 % (*39*)	26 %(*12*)
Moins d'un mois	10 % (*8*)	12 % (*35*)	12 % (*21*)	15 % (*7*)

Les pharmaciens titulaires sont plus nombreux que les autres professionnels à conseiller une durée d'un mois de traitement tandis que les étudiants sont ceux qui conseillent le plus souvent une durée supérieure à un mois de traitement.

- **Question n°9**



NB: La somme des pourcentages est supérieure à 100% puisque les réponses multiples étaient autorisées pour cette question.

La phytothérapie, et l'homéopathie sont les deux domaines les plus choisis en dehors de la prise de magnésium dans le cadre d'un stress. L'homéopathie est facilement conseillée, tout médicament homéopathique a très peu de risque d'interactions ou d'effets indésirables. En ce qui concerne la phytothérapie, il existe de nombreuses spécialités contenant une association de

plusieurs plantes, ce qui explique que le professionnel de santé a une plus grande facilité à la conseiller. Les huiles essentielles, la micronutrition ainsi que les fleurs de Bach sont peut-être moins conseillées car elles nécessitent des connaissances appropriées.

La question 9 étant une question ouverte, de nombreuses réponses ont été obtenues. Le tableau ci-après présente quelques exemples de réponses par domaines thérapeutiques.

Phytothérapie	Euphytose®, aubépine, passiflore, rhodiole, valériane
Homéopathie	Sédatif PC®, Zenalia®, passiflora composé, gelsemium
Aromathérapie	petit grain bigaradier, orange douce, marjolaine à coquilles
Micronutrition	Ergystress®, tryptophane

Les tableaux ci-dessous présentent les différentes propositions thérapeutiques par les professionnels de santé en fonction des milieux ruraux et urbains.

- *En milieu rural*

Propositions	**Pourcentage de réponses**			
	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants en pharmacie
Phytothérapie	45 % (22)	55 % (97)	47 % (49)	45 % (5)
Homéopathie	20 % (10)	24 %(42)	29 % (30)	27 % (3)
Huiles essentielles	4 % (2)	7 % (12)	7 % (7)	0 %
Fleurs de Bach	4 % (2)	0 %	1 % (1)	0 %
Micronutrition	8 % (4)	2 % (4)	5 % (5)	0 %
Vitamines	0 %	1 % (1)	0 %	0 %
Autres	2 % (1)	1 % (2)	0 %	18 % (2)
Aucune réponse	16 % (8)	10 % (17))	12 % (12)	9 % (1)

- *En milieu urbain*

Propositions	**Pourcentage de réponses**			
	Pharmaciens titulaires	Pharmaciens adjoints	Préparateurs	Etudiants en pharmacie
Phytothérapie	67 % (*36*)	61 % (*131*)	48 % (*50*)	46 % (*16*)
Homéopathie	19 % (*10*)	21 % (*45*)	24 % (*25*)	20 % (*7*)
Huiles essentielles	2 % (*1*)	4 % (*8*)	5 % (*5*)	6 % (*2*)
Fleurs de Bach	0 %	0 %	1 % (*1*)	0 %
Micronutrition	4 % (*2*)	2 % (*5*)	0	0 %
Vitamines	0 %	0 %	3 % (*3*)	0 %
Autres	2 %(*1*)	1 % (*3*)	2 % (*2*)	3 % (*1*)
Aucune réponse	7 % (*4*)	9 % (*20*)	18 % (*19*)	26 % (*9*)

En comparant les deux tableaux, nous pouvons constater que la phytothérapie est plus conseillée par les pharmaciens en milieu urbain que les pharmaciens exerçant en campagne.

Que ce soit en milieu rural ou en milieu urbain, dans le cadre d'un stress, les étudiants vont conseiller la phytothérapie ou l'homéopathie. On remarque que les huiles essentielles, la micronutrition ou les fleurs de Bach ne sont pas conseillés ; ce qui peut s'expliquer par le manque de formation des étudiants puisque ces domaines ne sont pas abordés au cours des études universitaires.

Conclusion de l'étude

Grâce à cette étude, nous constatons que les habitudes de délivrance de magnésium sont différentes selon les différents professionnels de santé exerçant en officine. Des différences remarquables existent également entre le milieu rural et le milieu urbain. Par exemple, le choix de spécialités magnésiennes est plus important en ville qu'en campagne.

Les étudiants conseillent peu le magnésium au comptoir, certainement par manque de connaissances. Lors de la formation universitaire, le magnésium n'est que partiellement évoqué et ses caractéristiques cliniques ne sont pas étudiées. De plus, les domaines tels que l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie ne sont que faiblement abordés. Concernant la micronutrition ou les fleurs de Bach, l'étudiant ne peut les connaître que par des formations supplémentaires en parallèle.

Il est donc primordial pour un pharmacien de continuer à se former de manière continue sur des domaines autres que l'allopathie au cours de sa carrière.

3. Conseils de délivrance

Indications de la supplémentation orale

La supplémentation magnésienne est intéressante dans toutes les situations pouvant être à l'origine d'un déficit magnésique : médicaments tels que les diurétiques de l'anse au long cours ou le sport par exemple. Cependant, en officine, le magnésium est délivré essentiellement dans les cas de **stress** et de **fatigue** (11).

Il est difficile au médecin de décider de la quantité de magnésium nécessaire au traitement du stress ; la sensibilité génétique étant compliquée à quantifier. L'évaluation des apports de magnésium par l'alimentation et les boissons est peu précise et l'intensité du stress est subjective. Si le patient est informé du fait que son niveau d'énergie et que l'intensité de sa réactivité au stress sont modulés par le magnésium, alors, il peut se rendre compte plus facilement de son état avec ou sans supplémentation. Si un stress peut être anticipé, il vaut mieux avoir recours à du magnésium et commencer la supplémentation quelques jours avant : par exemple, lors d'examens, on peut commencer une cure de magnésium un mois avant (11).

Biodisponibilité des sels

De nombreux sels de magnésium sont utilisés, ils sont minéraux ou organiques. Les patients peuvent répondre aux différents sels d'une façon inégale (2).

Les études cliniques réalisées démontrent que les **sels organiques** (ex : lactate) restent préférables puisqu'ils sont mieux tolérés, et leur biodisponibilité est meilleure que les sels inorganiques.

L'oxyde de magnésium est, en terme de teneur en magnésium, le plus avantageux car il contient environ 60 % de magnésium; c'est pour cette raison qu'il est présent dans la majeure partie des spécialités magnésiennes.

Posologie et durée

L'assimilation du magnésium se fera d'autant mieux que l'apport se répartira tout au long de la journée, d'où l'intérêt de répartir les sources alimentaires de magnésium sur plusieurs repas (14). Il en est de même pour la supplémentation orale. Le fait de répartir en **trois fois les prises sur la journée** assure une meilleure stabilité du taux de magnésium pendant la journée (11). En effet, la posologie prescrite sera répartie en plusieurs prises afin de diminuer les pics de magnésurie (2). Cependant, la plupart des compléments alimentaires se prennent, en général, une fois par jour, le matin (9). Certaines études montrent que sa prise **au cours du repas** favorise son absorption et diminue les éventuels effets laxatifs (2).

Chez l'adulte avec une fonction rénale normale, un apport oral quotidien de **6 mg de magnésium par kilo de poids** corporel est conseillé. Mais, cette posologie peut être dépassée en phase anabolique (grossesse, lactation, croissance) ou lors de besoins anaboliques accrus (lutte contre le froid, l'altitude..). La tolérance est, en général, excellente, l'accélération du transit intestinal et/ou l'apparition de spasmes coliques surviennent surtout sur des terrains particuliers (côlons irritables par exemple) ou à des doses très élevées. Compte tenu de sa biodisponibilité, un apport complémentaire pour corriger une déficience magnésique doit être maintenu pendant plusieurs semaines. Le délai de survenu de l'**amélioration clinique** peut parfois s'observer une semaine après le début du traitement ou **au plus tard après 3 à 8 semaines** (2).

La durée des cures varie en fonction de l'intensité et de la durée des situations stressantes, du terrain, des capacités d'adaptation de la personne et des apports alimentaires. Elle est en général de **deux à trois mois** mais il est possible de prendre une dose d'entretien si les situations stressantes perdurent (97).

La supplémentation magnésienne se fait généralement de préférence au printemps et à l'automne car ce sont les deux saisons où le système nerveux est plus fragile et où les besoins en magnésium sont augmentés (9).

Contre-indications

L'insuffisance rénale est la **seule contre-indication absolue** à la prise de sels magnésiens. Il faut donc être très vigilant à la délivrance de magnésium chez un insuffisant rénal (c'est à dire si CL < 60ml/min). La magnésothérapie expose à des hypermagnésémies liées à une altération de la fonction excrétrice des reins. Ces surcharges peuvent être létales (2).

Concernant la *myasthénie*, maladie neuro musculaire auto-immune, la magnésothérapie est possible à faibles doses et uniquement pour compenser un déficit magnésique avéré (2).

Enfin, les *infections urinaires à germes uréasiques ou uréolytiques* provoquent la précipitation de cristaux de phosphate ammoniaco-magnésien. Ce potentiel cristallogène est aggravé par une magnésothérapie. Il faut donc traiter ce type d'infection avant une supplémentation magnésienne. Les micro-organismes producteurs d'une uréase comportent: *Proteus, Providentia* et *Klebsiella pneumoniae*, plus rarement *Pseudomonas aeruginosa* et *Serratia marcescens*. Il existe également des lithiases dues à ces micro-organismes, on parle de lithiase d'infection (2). Ainsi, il est recommandé de suspendre la prise pendant une cystite infectieuse si la personne a une tendance à développer des calculs rénaux (11).

Interactions médicamenteuses

La sels de magnésium peuvent interagir avec les antibiotiques tels que les **quinolones,** les **tétracyclines**, les **aminosides** et la **vancomycine** ; la prise de ces médicaments devra donc être différer d'environ **trois heures** avec celle du magnésium (2)

De même, le magnésium ne peut pas être pris simultanément avec le **fluor** afin d'éviter tout risque de chélation. Enfin, l'usage de larges doses de sels peut réduire l'absorption du **fer** (2).

Précautions d'emploi avec les sources alimentaires

Un excès de **phosphate** dans la ration alimentaire réduit l'absorption de magnésium par suite de la formation de complexes insolubles dans l'intestin. Un apport en magnésium doit être effectué à des heures différentes de l'apport de phosphore (2). Les produits laitiers (riches en phosphore) et l'additif acide phosphorique (présent surtout dans les sodas) inhibent donc l'absorption du magnésium (26).

Les **graisses saturées** diminuent l'absorption du magnésium, ce qui fait que le chocolat n'est donc pas une bonne source de magnésium. Quant au **café** et à l'**alcool** , ils augmentent l'excrétion urinaire du magnésium (26).

L'absorption du magnésium n'interfère pas avec celle du calcium, il n'y a pas de compétition entre eux. Ainsi, le magnésium et le calcium peuvent être absorbés simultanément, car leurs absorptions sont distinctes (26). Cependant, une supplémentation trop importante au-delà de 2g/j, peut diminuer l'absorption du magnésium (14).

Conseils associés

Le pharmacien se doit de rappeler au patient les conseils hygiéno diététiques au moment de la délivrance de magnésium dans le cadre d'un stress. Voici quelques exemples de conseils :

- Boire une eau riche en magnésium
- Consommer des aliments riches en magnésium (céréales, fruits secs…)
- Limiter la consommation de tabac, de café et d'alcool
- Lutter contre la sédentarité et pratiquer une activité physique régulière
- Favoriser un sommeil de qualité, avec des plages de repos et de détente quotidiennes (ex : écouter de la musique douce ou lire dans un endroit calme)
- Apprendre à gérer le stress par des techniques de relaxation, de massages ou à l'aide d'une thérapie (115)

Conclusion

Le magnésium est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Par notre alimentation moderne mais aussi les régimes restrictifs, 75% de la population présente un déficit chronique en magnésium. Les perturbations liées à ce manque ne seront pas ressenties de façon identique dans la population générale. Ce déficit peut parfois entraîner des symptômes cliniques graves voire des maladies, surtout en situation de stress.

Sous l'effet d'un stress, l'organisme s'adapte et réagit par la sécrétion d'hormones telles que l'adrénaline et le cortisol. Il se produit alors une fuite urinaire de magnésium qui aggrave le déficit déjà présent. Un véritable cercle vicieux s'installe dans la relation stress-magnésium.

La supplémentation magnésienne s'avère alors utile pour lutter contre les effets délétères du stress. Différents critères tels que, le sel de magnésium utilisé, le type de spécialité choisie ou la présence de substances complémentaires, sont en prendre en compte pour permettre une bonne assimilation du magnésium par l'organisme et donc obtenir une bonne efficacité du traitement.

Le pharmacien a un rôle central dans la prise en charge du stress des patients, tant par les conseils de délivrance qu'il va prodiguer que par l'aide qu'il peut apporter sur le choix de la spécialité la plus adaptée. Les patients sont souvent demandeurs de tels produits sans pour autant penser à l'alimentation. Il est de notre mission de leur rappeler les aliments riches en magnésium lors d'une délivrance de tout type de spécialité. Cependant, la formation des pharmaciens semble incomplète sur les propriétés du magnésium comme dans le domaine de la nutrition.

Le magnésium est aujourd'hui utilisé lorsque le stress est déjà présent c'est-à-dire en curatif. La mise en place d'une supplémentation en amont d'un stress ultérieur pourrait peut-être prévenir les conséquences néfastes du notre mal du siècle.

Bibliographie

1. Badran AM, Crenn P. Les sels de magnésium oraux. 20 mars 2009;
2. Berthelot A, Arnaud M, Reba A. Le magnésium. John Libbey Eurotext. 2004. (Pathologie science formation).
3. Rigaud D. Tube digestif et magnésium. ActMédInt-Gastroentérologie(14) n°3. mars 2000;
4. Apfelbaum A, Romon M, Dubus M. Besoins nutritionnels et nutriments, le magnésium. In: Diététique et nutrition 7eme édition.
5. Montaigne D, Perimenis P, Douillard C, Wemeau J-L, Vantyghem M-C. Les hypomagnésémies congénitales - Les hypomagnésémies congénitales. 1 mars 2008;
6. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 7 juill 2015;10(7):1257-72.
7. Fardellone P. Calcium, magnésium et eaux minérales naturelles. 14 déc 2015;
8. Blanchard A, Vargas-Poussou R. Désordres de la magnésémie. 6 août 2010;
9. Académie Médicale Montaigne. Le magnésium. Disponible sur: http://academie-medicale-montaigne.e-monsite.com
10. Bonan K. Les secrets de la force du magnésium. Albin Michel. 2012. 233 p.
11. Curtay J paul. Nutrithérapie, bases scientifiques et pratique médicale. 576 p. (Nutridoc; vol. Tome 1).
12. Constant F, Hawili N. Les eaux embouteillées. 22 févr 2011;
13. Martin A. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. 2006.
14. Palangié N. Chlorure de magnésium. Eyrolles. 2012. 186 p.
15. Ayoubi J-M, Hirt R, Badiou W, Hininger-Favier I, Favier M, Zraik-Ayoubi F, et al. Nutrition et femme enceinte. 18 août 2011;
16. Berthelot A. Interrelations activité physique et magnésium.
17. Galan P, Lafond J-L, Arnaud J, Preziosi P, Durlach V, Duport N, et al. Apports alimentaires et statut biologique en magnésium dans la population adulte en France. 16 févr 2008;
18. Penquerc'h M, Picot D, Vigneau C. Le magnésium : un super cation méconnu ? Revue générale et enquête auprès des généralistes d'Ille-et-Vilaine. 29 janv 2014;
19. Berthet É, Soubrier M, Tournadre A, Malochet-Guinamand S. Une hypocalcémie réfractaire. 5 mars 2014;
20. Durlach J. Maladie coeliaque, déficit magnésien et thromboses veineuses. Presse Médicale. 19 mai 2001;(18).
21. Garrigues P, Su C, Navarro M, Paillous P, Janin C, Mathieu A. Hypomagnésémie induite par les inhibiteurs de la pompe à protons : un trouble métabolique à ne pas méconnaître. 22 mai 2017;
22. Omar A, Touam M, Manceron V, Mahe I. Hypomagnésémie sévère secondaire à un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons. 2 déc 2014;
23. Phan C, Sené T, Roumier M, Piette A-M, Marroun I, Kahn J-E. Hypomagnésémie et inhibiteurs de la pompe à protons. 28 nov 2013;
24. Chahwan D, Fardet L, Riviere S, Cabane J, Gatfossé M. Hypomagnésémie sévère symptomatique et multi-carence sous inhibiteur de la pompe à protons : à propos d'un cas. 28 nov 2013;
25. Beis M, Besnard P, Noel T, Bollaert P-É. Un régime musculaire très efficace. 16 août 2016;
26. Curtay J paul. Nutrithérapie, bases scientifiques et pratique médicale. 624 p. (Nutridoc; vol. Tome 2).
27. Roussel A-M. Prise en charge du stress et de l'anxiété : quelle place pour les composés bio-actifs naturels? Lett Inst Eur Physionutrition Phythér. (28).
28. Dr Panin A. Stress et Magnésium. Quotid Médecin. 25 nov 2016;

29. Clere N. Comment gérer son stress avant les examens. Actual Pharm. mai 2014;(536).
30. Clere N, Robert T. Anxiété mineure : du symptôme au trouble. Actual Pharm. nov 2014;(540).
31. Bakouri R. Le mot du mois. Médecines et sciences. 18 mai 2002;
32. Moisan M-P, Moal ML. Le stress dans tous ses états. médecine/sciences. 1 juin 2012;28(6-7):612-7.
33. Roozendaal B, McEwen B, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. Nat Rev Neurosci. 2009;
34. Arnsten A. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. Nat Rev Neurosci. 2009;
35. De Kloet E, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain from adaptation to disease. Nat Rev Neurosci. 2005;
36. Joels M, Baram T. The neuro-symphony of stress. Nat Rev Neurosci. 2009;
37. Sapolsky R, Krey L, McEwen B. The neuroendocrinology of stress and aging : the glucocorticoid cascade hypothesis. Endocr Rev. 1986;
38. McEwen B. Physiology and neurobiology of stress and adaptation : central role of the brain. Physiol Rev. 2007;
39. Groc L, Chaouloff F. Axe corticotrope et plasticité de la communication neuronale : décryptage des mécanismes cellulaires. Med Sci. 2008;
40. Raison C, Miller A. When not enough is too much : the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. Am J Psychiatry. 2003;
41. Cole S. Elevating the perspective on human stress genomics. Psychoneuroendocrinology. 2010;
42. McGowan P, Sasaki A, D'Alessio A. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. Nat Neurosci. 2009;
43. Miller G, Chen E, Zhou E. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. Psychol Bull. 2007;
44. Irwin M, Cole S. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. Nat Rev Immunol. 2011;
45. Webster Marketon J, Glaser R. Stress hormones and immune function. Cell Immunol. 2008;
46. Dr Perez R. les fabuleuses vertus du chlorure de magnésium. Lanore éditions. 2015. 110 p.
47. Boyle. The effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress - A systematic reviex.
48. Caillard V. Sanofi internal report MAB6-26 et MAB6-32. Paris, FRANCE; 1992 et 1995.
49. Hanus M, Lafon J, Mathieu M. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plants extracts (crataegus oxyacantha and eschscholtzia california) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. Curr Med Res Opin. :2004.
50. Cazaubiel J, 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, Nutrition and Allergies. Eur Food Saf Auth J. 2008;
51. Bourgeois M. Rôle du Magne-B6 dans les manifestations anxieuses en Pratique Medicale Courante Psychiatr. Pr Med. 1987;
52. Scharbach H. Anxiété et Magné-B6. Vie Médicale. 1988;
53. Rouillon F, Lejoyeux M, Martineau C. Double-blind Controlled Study of PCR 7060 vs. Buspirone in the Treatment of Generalised Anxiety Disorder Conference Abstract. In Proceedings oh the 8th European College of Neuropsychopharmacology Congress. 30 oct 1995;

54. Gendle M, O'Hara K. Oral Supplementation and Test Anxiety in University Undergraduates. J Artic Support Null Hypothesis. 2015;
55. Akarachkova ES. Magnesium treatment and stress. Russie, Moscou; 2016.
56. A.Allaert F, Courau S, Forestier A. Effect of magnesium, probiotic, and vitamin food supplementation in healthy subjects with psychological stress and evaluation of a persistent effect after discontinuing intake. Ed Minerva Medica. déc 2016;Vol 58(n°4).
57. Durlach J. Le magnésium en pratique clinique. JB BaillièreEMI. 1985;
58. Henrotte J. The variability of human red blood tell magnesium levels according to HLA groupes. Tissue Antigens. 1980;
59. Henrotte J. Type A behavior and magnesium metabolism. Magnesium. 1986;
60. Henrotte J. Role of H-2 and non H-2 genes in the control of blood magnesium levels. Immunogenetics. 1984;
61. Riché D, Collaboration avec Chos D. Micronutrition, santé et performance.
62. Roselle N. La tétanie magnésiprive chez l'homme.Etude biochimique et électromyographique. Path Bact. 1959;
63. Durlach J. Magnésium et pathogénie de la spasmophilie constitutionnelle idiopathique. C R Soc Biol. 1959;
64. Seelig M. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications. J Am Coll Nutr. 1994;
65. Dahle L. The effects of oral magnesium substitution on pregnancy-included leg cramps. Am J Obstet Gynecol. 1995;
66. Kirsch D, Hueno-Medina S. Initial Severity and Antidepressant Benefits : A Meta-Analysis of Data Submmitted to the Food and Drug Administration. PLoS Med 5. 26 févr 2008;
67. Strambi. Magnesium profile in autism. Biol Trace Elem Res. 2006;
68. Kurup R. A hypothalamic digoxin mediated model for autism. Int J Neurosci. 2003;
69. Turlapathy P. Magnesium deficiency produces exposures of coronary arteries : relationship to etiology of sudden death ischaemic heart disease. Science. 1980;
70. Vormann J. Influence of decreased and increased magnesium supply on the cardiotoxic effect of epinephrin in rats. Arzneim-Forsch. 1983;
71. Chang C. Magnesium deficiency and myocardial infarct size in the dog. J Am Coll Cardiol. 1985;
72. Altura B. Role of magnesium ions in contractility of blood vessels and skeletal muscles. Magnes Bull. 1981;
73. Altura B. Magnesium deficiency and hypertension : correlation between magnesium deficient diets and microcirculatory changes in situ. Science. 1984;
74. Marier J. Dietary magnesium and drinking water : effects on human health status. Compend Magnes Its Role Biol Nutr Physiol Marcel Dekker. 1990;
75. Maurat J. Cardiovascular pathology and magnesium. Therapie. 1993;
76. Ising H. Stress-induced Ca/Mg shifts and vascular response in animals and men; comparison to electrolyte alterations in myocardial infarction patients. Magnes Bull. 1986;
77. Resnick L. The cellular ionic basis of hypertension and allied clinical conditions. Prog Cardiovasc Dis. 1999;
78. Yang G. Magnesium induced endothelial-dependent relaxation of blood vessels and blood pressure lowering : role of NO. Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2000;
79. Widman L. The dosedependent reduction in blood pressure through administration of magnesium : a double-blind placebo controlled crossover study. Am J Hypertens. 1993;
80. Monahan L, Chester R. Aldosterone Impairs Baroreflex Sensitivity in Healthy Adults. Physiol Heart Circ Physiol. 2006;
81. Atarashi K, Matsuoka H, Takagi M, Sugimoto T. Magnesium ion : a possible physiological regulator of aldosterone production. Life Sci. 1989;
82. Ramadan N. Low brain magnesium in migraine. Headache. 1989;
83. Kahn J. Low ionized magnesium linked to migraine headaches. Med Trib. 1995;

84. De la Monte S. Alzheimer's Disease Is type 3 Diabetes-Evidence Reviewed. J Diabetes Sci Technol. 2008;
85. Gunther. Magnesium deficiency, oxygen radicals and aging. Magnes Bull. 1991;
86. Fehlinger R. Accelerated aging in magnesium deficient man. Magnes Res. 1989;
87. Ferry M. Magnesium et vieillissement. Age Nutr. 1993;
88. Goldsmith N. Magnesium and citrate during the menstrual cycle : effect of an oral contraceptiveon serum magnesium. Fertil Steril. 1970;
89. Abraham G. Serum and red cell magnesium levels in patients with premenstrual tension. Am J Clin Nutr. 1981;
90. Seelig M. Interrelationship og magnesium and oestrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, migraine and premenstrual syndrome. Am J Coll Nutr. 1993;
91. Facchinetti E. Oral magnesium successfully relieves premenstrual mood changes. Obstet Gynecol. 1991;
92. Facchinetti E. Magnesium prophylaxis of mentrual migraine : effects on intracellular magnesium. Headache. 1991;
93. Howard J, Davies S, Hunnisett A. Redcell magnesium and glutathion peroxydase in infertile women : effects of oral supplementation with magnesium and selenium. Magnes Res. 1994;
94. Dr Kuo. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and stress mediated induced obesity and metabolic syndrome. Nat Med. 2007;
95. Warne J, Dallman M. Stress, diet and abdominal obesity. Nat Med. 2007;
96. Lu Qi. Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, Cereal Fiber, and Plasma Adiponectin Concentration in Diabetic Men. Diabetes Care. 2005;
97. Raymond D. La prise en charge du stress par supplémentation magnésienne : comment choisir? [Tours]: François Rabelais; 2015.
98. Driessens E. On formulas for daily oral magnesium supplementation and some of their side effects. Magnes Bull. 1993;
99. Coudray C, Rambeau M. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats usaing a stable isotope approach.
100. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations. Magnes Res. 2001;
101. Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. Magnes Res. 1 sept 2003;16(3):183-91.
102. Turnlund J. Vitamin B6 depletion followed by repletion with animal or plant-source diets and calcium and magnesium metabolism in young women. Am J Clin Nutr. 1992;
103. Adams P. Effect of pyridoxine hydrochloride (vitamin B6) upon depression associated with oral contraception. The Lancet. 1973;
104. Stough C. The effect of 90 day administration of a high dose vitamin complex on work stress. Hum Psychopharmacol. 2011;
105. Dakshinamurti K. Neurobiology of pyrodoxine. Ann NY Acad Sci. 1990;
106. Anisman H. Depression : the predisposing influence of stress. Behav Brain Sci. 1982;
107. Huxtable R. Physiological actions of taurine. Physiol Rev. 1992;
108. Schaffer S. The effects of taurine on excitable tissues. Spectrum. 1981;
109. Nakagawa K. Effect of taurine on alteration in adrenal functions induced by stress. Jap J Pharmacol. 1975;
110. Jia F. Taurine is a potent activator of extrasynaptic GABA receptors in the thalamus. J Neurosci. 2008;
111. Wu J. Role of Taurine in the central nervous system. J Biomed Sci. 2010;
112. KPMG (leader de l'audit, du conseil et de l'expertise comptable en France). Moyennes professionnelles 2016 [Internet]. Disponible sur: http://www.promoplast.fr/sites/default/files/Moyennes-professionnelles-Pharmacie-2016_0.pdf

113. Les grandes tendances de la démographie des pharmaciens au 1er janvier 2017 [Internet]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2
114. Cabinet Ithaque pour l'OMPL (=observatoire prospectif des métiers et des qualifications dans les professions libérales). Pharmacies d'officine : portrait de branche [Internet]. Disponible sur: https://www.observatoire-metiers-entreprises-liberales.fr/fichiers_utilisateurs/fichiers/statistiques/ETUDES/ETUDES%20THEMATIQUES/SANTE/PHARMA/2012/PSB%20pharmacie%20publi%C3%A9.pdf
115. Pillon F, Allaert F-A. Traitement des troubles anxieux par compléments alimentaires. Actual Pharm. oct 2013;(n°529).

Liste des annexes

Annexe 1: Questionnaire du « Perceived Stress Scale »

Annexe 2: Questionnaire sur la prescription du magnésium en médecine générale

Annexe 3: Questionnaire réalisée auprès des officines de France

Annexe 1: Questionnaire du « Perceived Stress Scale »

Perceived Stress Scale

The questions in this scale ask you about your feelings and thoughts **during the last month**. In each case, you will be asked to indicate by circling *how often* you felt or thought a certain way.

Name _____ Date _____

Age _____ Gender (*Circle*): **M F** Other _____

0 = Never 1 = Almost Never 2 = Sometimes 3 = Fairly Often 4 = Very Often

1. In the last month, how often have you been upset because of something that happened unexpectedly?	0	1	2	3	4
2. In the last month, how often have you felt that you were unable to control the important things in your life?	0	1	2	3	4
3. In the last month, how often have you felt nervous and "stressed"?	0	1	2	3	4
4. In the last month, how often have you felt confident about your ability to handle your personal problems?	0	1	2	3	4
5. In the last month, how often have you felt that things were going your way?	0	1	2	3	4
6. In the last month, how often have you found that you could not cope with all the things that you had to do?	0	1	2	3	4
7. In the last month, how often have you been able to control irritations in your life?	0	1	2	3	4
8. In the last month, how often have you felt that you were on top of things?	0	1	2	3	4
9. In the last month, how often have you been angered because of things that were outside of your control?	0	1	2	3	4
10. In the last month, how often have you felt difficulties were piling up so high that you could not overcome them?	0	1	2	3	4

Annexe 2: Questionnaire sur la prescription du magnésium en médecine générale

1. Le traitement par magnésium présente-t-il un intérêt dans votre pratique ?

☐ Oui

☐ Non

2. Avez-vous déjà reçu des informations sur le magnésium ?

☐ Oui

☐ Non

3. Si oui, c'était :

☐ Lors d'une réunion de formation professionnelle continue

☐ Lors d'une formation universitaire type diplôme universitaire (DU)

☐ Dans une revue médicale

Si oui, laquelle ?

. . . . . .

☐ Par un laboratoire pharmaceutique (visiteur médical, brochures. . .)

☐ Autres

Si autres, quelle(s) source(s) ?

. . . . . .

4. Prescrivez-vous du magnésium ?

☐ Oui

☐ Non

Si oui, à combien de patients par mois estimez-vous prescrire du magnésium ?.....

5. Quand vous prescrivez du magnésium, c'est :

☐ À la demande du patient

☐ En renouvelant un traitement initié à l'hôpital ou par un spécialiste libéral

☐ De votre propre initiative

S'il vous arrive de prescrire du magnésium à la demande du patient, quels sont les motifs invoqués par ce dernier ?

. . . . . .

6. Sur quelles indications initiez-vous un traitement par magnésium ?

. . . . . .

7. Devant quels signes cliniques suspectez-vous un déficit en magnésium ?

. . . . . .

8. Quelles anomalies biologiques peuvent vous faire suspecter une carence en magnésium ?

. . . . . .

9. Lors de l'introduction d'un traitement par magnésium, effectuez-vous au préalable des dosages biologiques ?

☐ Oui

☐ Non

Si oui, lesquels ? . . . . . .

10. Quand vous suspectez ou constatez une carence en magnésium, recommandez-vous un régime spécifique au patient ?

☐ Oui

☐ Non

Si oui, lequel ? . . . . . .

11. Si vous prescrivez un régime riche en magnésium, c'est :

☐ En première intention, avant la mise en route d'un traitement par magnésium

☐ En association avec un traitement par magnésium

12. Quel est l'âge moyen des patients à qui vous prescrivez du magnésium ?

☐ Moins de 3 ans

☐ Entre 4 et 12 ans

☐ Entre 13 et 19 ans

☐ Entre 20 et 30 ans

☐ Entre 31 et 50 ans

☐ Entre 51 et 75 ans

☐ Plus de 75 ans

13. Prescrivez-vous davantage de magnésium à :

☐ Des femmes

☐ Des hommes

14. Vous arrive-t-il de prescrire du magnésium à des femmes enceintes ?

☐ Oui

☐ Non

15. Vous arrive-t-il de prescrire du magnésium à des femmes qui allaitent ?

☐ Oui

☐ Non

16. Vous arrive-t-il de prescrire du magnésium à des sportifs ?

☐ Oui

☐ Non

Si oui, pour quel(s) motif(s) ?

. . . . . .

17. Vous arrive-t-il de prescrire du magnésium à des adolescents ?

☐ Oui

☐ Non

Si oui, pour quel(s) motif(s) ?

. . . . . .

18. Vos patients traités par magnésium présentent-ils des pathologies sous-jacentes ?

☐ Oui

☐ Non

Si oui, lesquelles ? . . . . . .

19. Quelle durée moyenne de traitement par magnésium prescrivez-vous ?

. . . .

20. Quelle posologie moyenne journalière de magnésium élément (en mg) prescrivez-vous ?

. . . .

21. Quelle(s) voie(s) d'administration de traitement par magnésium prescrivez-vous ?

☐ Orale

☐ Intraveineuse

☐ Intramusculaire

22. Connaissez-vous les contre-indications du traitement par magnésium ?

☐ Oui

☐ Non

Si oui, quelles sont-elles ?

. . . .

23. Contrôlez-vous la correction de la carence en magnésium ?

☐ Oui

☐ Non

Si oui, par quel(s) moyen(s) ?

. . . .

Afin d'affiner les résultats statistiques, des données vous concernant plus personnellement sont nécessaires. Encore une fois, ces résultats sont totalement anonymes.

24. Exercez-vous en milieu :

☐ Urbain

☐ Rural

☐ Semi-rural

25. Exercez-vous :

☐ Seul(e)

☐ En cabinet de groupe

26. Depuis combien d'années exercez-vous en médecine générale ?

. . . .

27. Avez-vous déjà exercé en tant que praticien hospitalier ?

☐ Oui

☐ Non

Si oui, dans quel type de service ?

. . . .

28. Quel est votre âge ?

. . . .

29. Êtes-vous :

☐ Une femme

☐ Un homme

30. Avez-vous un diplôme universitaire de nutrition ?

☐ Oui

☐ Non

Annexe 3: Questionnaire réalisée auprès des officines de France

Enquête : le magnésium en pratique

Ce questionnaire ne vous prendra qu'environ 2 minutes et va contribuer à ma thèse que je réalise sur le magnésium. Je vous remercie pour l'aide précieuse que vous pourrez m'apporter.

Vous êtes :

- ☐ Pharmacien
- ☐ Préparateur
- ☐ Autre : …….

Vous travaillez :

- ☐ En milieu rural
- ☐ En milieu urbain

1. Combien de produits différents contenant du magnésium possédez-vous dans votre officine ?
   - ☐ Entre 5 et 10
   - ☐ Entre 10 et 20
   - ☐ Plus de 20
2. Vous délivrez du magnésium principalement par:
   - ☐ Demande du patient
   - ☐ Vos conseils
   - ☐ Prescription médicale
3. Pour quel principal symptôme, conseillez-vous du magnésium ?
   - ☐ Fatigue
   - ☐ Anxiété/stress
   - ☐ Insomnie
   - ☐ Autre : ……..
4. Selon vous, une période de l'année est-elle plus propice à la consommation du magnésium ?
   ……
5. Lors d'un conseil de délivrance de magnésium, quel type de produit conseillez-vous ?
   - ☐ Complément alimentaire en une seule prise par jour
   - ☐ Médicament en plusieurs prises par jour
   - ☐ Autre : …….
6. Avez-vous pour habitude de conseiller du magnésium associé à ?
   - ☐ Des vitamines
   - ☐ De la vitamine B6
   - ☐ De la taurine
   - ☐ Autre : …….
7. Pensez-vous que le prix d'achat influence le choix du produit à base de magnésium?
   - ☐ Oui
   - ☐ Non
8. Dans le cadre d'un stress passager, quelle durée conseillez-vous?
   - ☐ Moins d'un mois
   - ☐ Un mois
   - ☐ Plus d'un mois
9. En cas de stress, conseillez-vous d'autres produits à la place du magnésium ?
   ……

The Pharmaceutical Use of Magnesium in Stress Management

Magnesium is an important mineral for the proper functioning of an organism. Intervening in more than 300 enzymatic reactions, it contributes to an effective control of stress by regulating the cellular excitation at the level of the nervous system and by modulating the secretion of stress hormones.

Although most people experience a certain amount of stress as part of their daily lives. Persistent stress can be caused by a chronic deficit of Magnesium, which can involve the harmful consequences on the organism.

Magnesium supplementation is a solution to overcome this deficit, but for it to be effective it is necessary to choose the right product.

The pharmacist, through the personnal advice that they give, has a lead role in the care of a stressed individual.

Magalie AVENSAC

Le magnésium dans la prise en charge du stress à l'officine

Directrice de thèse : Mme Lise Lefevre

Date et lieu de soutenance : Le mercredi 27 Juin 2018 à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse

Résumé en français :

Le magnésium est un minéral important pour le bon fonctionnement de l'organisme. Intervenant dans plus de 300 réactions enzymatiques, il contribue à réagir efficacement au stress en régulant l'excitation cellulaire au niveau du système nerveux et en modulant la sécrétion des hormones du stress.

Actuellement, le stress est présent dans notre mode de vie. S'il persiste, il peut être à l'origine d'un déficit chronique en magnésium qui peut entraîner des conséquences néfastes sur l'organisme.

Une supplémentation en magnésium est une solution pour pallier à ce déficit, mais pour qu'elle soit efficace, il est nécessaire de choisir le produit le mieux adapté au patient.

Le pharmacien, grâce à ses conseils, a donc un rôle majeur dans la prise en charge d'un individu stressé.

Mots clés :

Magnésium, Stress, Déficit en magnésium, Sels de magnésium, Supplémentation en magnésium