

Libellé de la saisine : « Toutes les spécialités à base de MAGNESIUM non associé, administrées par voie orale dans le traitement des cas de carences avérées secondaires à une entéropathie sévère ou associées à une tubulopathie ou un syndrome néphrotique dans les posologies de l'AMM. »

Avis sollicité par le Ministère du travail, des relations sociales, de la famille et de la solidarité, le Ministère de la santé et des sports et le Ministère du budget, des comptes publics et de la fonction publique le 11 juin 2009

AVIS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE

- Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
- Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
-

AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 31 AOUT 2009

CONDITIONS DE L'AVIS :

Maladie rare et affections longue durée (ALD) concernées

ALD :

Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immunodéficience humaine,
Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif,
Rectocolite hémorragique et maladies de Crohn évolutive,
Suite de transplantation d'organe,
Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique.

Sd du grêle court, pour les patients bénéficiant d'une ALD hors liste (art L 3223-4) pour cette affection.

Maladie rare :
Syndrome de Gitelman.

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Carence avérée en magnésium, secondaire à une entéropathie sévère ou associée à une tubulopathie.

Spécialités concernées

Mag 2 122mg/10ml, solution buvable en ampoule : 1,5 g de pidolate de magnésium par ampoule, correspondant à 122 mg de magnésium-élément. Excipients : saccharose, jus d'orange concentré, solution alcoolique d'huile essentielle de mandarine.

Mag 2 100 mg, comprimé : 395,85 mg de carbonate de magnésium. Excipients : amidon de maïs pré-gélatinisé, amidon de pomme de terre, stéarate de magnésium, talc. La teneur totale en magnésium-élément est de 100 mg.

Mag 2, poudre pour solution buvable en sachet : 2,25 g de pyrrolidone carboxylate de magnésium par sachet, correspondant à 184 mg de magnésium-élément. Excipients : saccharine sodique, acide citrique monohydraté, saccharose, arôme citron.

Efimag, poudre pour solution buvable en sachet-dose : 2,25 g de pidolate de magnésium, correspondant à 190,5 mg de magnésium-élément. Excipients : saccharine sodique, acide citrique, arôme citron, saccharose.

Megamag 45mg, gélule : 400 mg d'aspartam de magnésium dihydraté. Excipients : amidon de blé, stéarate de magnésium. La teneur totale en magnésium-élément est de 45 mg.

Spasmag, ampoules pour solution buvable : sulfate de magnésium heptahydraté 1,2g La teneur totale en magnésium-élément est de 118 mg. Levure *Saccharomyces cerevisiae* 100 mg. Excipients : acide citrique anhydre, cyclamate de sodium, saccharine sodique, arôme orange, eau purifiée.

Spasmag, comprimés pour solution buvable sulfate de magnésium 1,2g Levure *Saccharomyces cerevisiae* 100 mg. Excipients : acide citrique, polyvinyl pyrrolidone réticulée, silice colloïdale, cyclamate de sodium, saccharine sodique, arôme citron-mirabelle. La teneur totale en magnésium-élément est de 118 mg.

Spasmag, gélules : sulfate de magnésium trihydraté 419,5 mg La teneur totale en magnésium-élément est de 59,0 mg. Levure *Saccharomyces cerevisiae* 50 mg. Excipients : stéarate de magnésium, aspartam, arôme orange.

Top-Mag, poudre pour solution buvable en sachets : 2,25 g de pidolate de magnésium par sachet, correspondant à 190,5 mg de magnésium-élément. Excipients : saccharine sodique, acide citrique, arôme citron, saccharose.

Tranquilimag (ex Magyeast), gélules : sulfate de magnésium trihydraté 419,5 mg La teneur totale en magnésium-élément est de 59,0 mg. Levure *Saccharomyces cerevisiae* 50 mg. Excipients : silice colloïdale anhydre (AEROSIL 200), talc, stéarate de magnésium.

Tranquilimag (ex Magyeast), comprimés pour solution buvable : sulfate de magnésium 1,2 g Levure *Saccharomyces cerevisiae* 100 mg. Excipients : acide citrique, crospolyvidone, silice colloïdale, cyclamate de sodium, saccharine sodique, arôme citron-mirabelle. La teneur totale en magnésium-élément est de 118 mg.

Posologie et mode d'administration

La posologie usuelle est de :

- Chez l'adulte, 300 à 400 mg de magnésium par jour,
- Chez l'enfant, 10 à 30 mg/kg/jour.

Soit selon les spécialités :

Mag 2 122mg/10ml, solution buvable en ampoule :

- adulte 3 à 4 ampoules par jour,
- enfant et nourrisson de plus de 12 kg (environ 2 ans) : 1 à 3 ampoules par jour.

Mag 2 100 mg, comprimé :

- adulte 3 à 4 comprimés par jour,
- enfant à partir de 6 ans : 1 à 4 comprimés par jour.

Mag 2, poudre pour solution buvable en sachet :

- adulte : 2 sachets par jour,
- enfant : 1 à 2 sachets par jour.

Efimag, poudre pour solution buvable en sachet-dose :

- adulte : 2 sachets par jour,
- enfant : 1 à 2 sachets par jour.
-

Megamag 45mg, gélule :

- adulte 5 à 7 gélules par jour,
- enfant de plus de 6 ans : 4 à 6 gélules par jour.

Spasmag, ampoules pour solution buvable

- adulte 3 ampoules par jour,
- enfant : 1 à 3 ampoules par jour.

Spasmag, comprimés pour solution buvable

- adulte 3 comprimés par jour,
- enfant : 1 à 3 comprimés par jour.

Spasmag, gélules

- adulte 5 à 7 gélules par jour,
- enfant de plus de 6 ans : 1 à 7 gélules par jour.

Top-Mag, poudre pour solution buvable en sachets

- adulte : 2 sachets-dose par jour,
- enfant : 1 à 2 sachets par jour.

Tranquilimag (ex Magyeast), gélules

- adulte : 5 à 7 gélules par jour,
- enfant : 1 à 7 gélules par jour.

Tranquilimag (ex Magyeast), comprimés pour solution buvable

- adulte : 3 comprimés par jour,
- enfant : 1 à 3 comprimés par jour.

Conditions de prescription et de délivrance

Sans objet.

Contre-indications

- Allergie connue à l'un des composants,
- insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30ml/min),
- la forme comprimé est contre indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Précautions d'emploi / Effets indésirables

- association

L'association aux quinidiniques est déconseillée en raison de l'augmentation des concentrations en quinidine et d'un risque de surdosage.

- Effets indésirables :

Diarrhée, douleurs abdominales

Nombre de patients concernés

Les hypomagnésémies avérées chroniques qui nécessitent un traitement par voie orale au long cours sont très rares. D'après l'avis de la Société française de nutrition entérale et parentérale (SFNEP) :

- les causes digestives (entéropathies sévères) concerneraient environ 2 000 patients,
- les causes néphrologiques de fuites rénales de magnésium correspondent à certaines tubulopathies. Elles concernent environ 1 000 patients.

En conclusion et après avis d'experts, la population cible des malades ayant une carence avérée en magnésium et nécessitant une supplémentation per os est au maximum de 3 000 patients.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Sans objet

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Sans objet

ARGUMENTAIRE

1. Historique

L'indication actuelle des carences avérées en magnésium a été obtenue pour la première fois par la spécialité Efimag en 1986. Actuellement, les libellés d'indication sont tous identiques pour les spécialités à base de magnésium.

2. Contexte

En pratique, une carence en magnésium est évaluée par la magnésémie et, en cas de doute sur l'origine rénale, par la magnésurie des 24 heures.

Cependant, la magnésémie n'est pas un marqueur fidèle de la carence effective car le magnésium étant un cation intraérythrocytaire, seule une faible proportion du magnésium corporel est plasmatique. Dans un contexte clinique évocateur d'une carence, d'autres examens biologiques comme le dosage du magnésium intra-érythrocytaire peuvent être pratiqués pour confirmer une déplétion corporelle, en dépit d'une magnésémie subnormale.

Les symptômes de l'hypomagnésémie peuvent être :

- des signes neuromusculaires : spasmophilie, crampes,
- des troubles électrolytiques : hypokaliémie, hypocalcémies,
- des troubles neurologiques : vertiges, dysphasie, mouvements anormaux, convulsions, hémiparésie,
- chondrocalcinose articulaire,
- des troubles cardiovasculaires (dans le cadre d'une pathologie aiguë) : arythmies ventriculaires et supra ventriculaires, torsades de pointes,
- des troubles psychiques (très rarement) : apathie, délire, troubles de la personnalité, dépression.

3. Place du magnésium par voie orale dans la stratégie thérapeutique

Les carences modérées peuvent être corrigées par un régime alimentaire riche en légumes verts, viande, cacao, lait, légumes secs.

Une hypomagnésémie aiguë et symptomatique, secondaire à une pathologie aiguë (fréquente dans un contexte de réanimation) peut être traitée par le magnésium par voie injectable lorsque le patient est hospitalisé.

Les carences chroniques en magnésium, dues à des pertes rénales ou à une cause digestive, nécessitent un traitement par magnésium par voie orale au long cours. Dans ces situations d'hypomagnésémies chroniques, la supplémentation par voie injectable n'est pas réalisable en prise en charge ambulatoire et une alimentation riche en magnésium est insuffisante. Il n'existe donc pas d'alternative au magnésium per os.

Dans le cas de carence chronique due à une cause digestive, il faut tenir compte de l'effet laxatif variable selon le sel de magnésium utilisé. Le pivalate, lactate et citrate de magnésium seront privilégiés.

4. Pathologies concernées

Les pathologies pour lesquelles une supplémentation par voie orale est indispensable sont rares et chroniques, en relation avec deux mécanismes :

- Diminution de l'absorption dans les entéropathies sévères : les causes gastro-intestinales les plus fréquentes sont les syndromes de malabsorption secondaire au syndrome du grêle court (environ la moitié de ces patients présentent une hypomagnésémie). Il peut s'agir également de diarrhée chronique sévère.
- Une perte rénale accrue dans les tubulopathies. Les causes les plus fréquentes sont les tubulopathies induites par les médicaments (diurétiques de l'anse et thiazidiques, cisplatine, cetuximab, aminosides, pentamidine et foscarnet, cyclosporine A), les insuffisances tubulaires intrinsèques comme, par exemple, une tubulopathie post transplantation rénale, une néphropathie tubulo-interstitielle, une perte de magnésium congénitale (syndrome de Gitelman).

Certains patients nécessitant une prescription de magnésium au long cours ne sont pas concernés par une maladie rare ou par une des 30 ALD. Il s'agit par exemple des syndromes du grêle court secondaires à un infarctus mésentérique, à une complication de la chirurgie intestinale ou à une autre cause.

5. Conclusion

Le magnésium par voie orale dans le traitement des carences avérées, secondaires à une entéropathie sévère ou associées à une tubulopathie est indispensable à l'amélioration de l'état de santé des patients concernés par ces pathologies. Il n'y a pas dans ces situations, d'alternative au magnésium par voie orale.