

Biodisponibilité comparée de deux sels de magnésium, le pyrrolidone carboxylate et le sulfate après administration chronique chez des sujets volontaires sains.*)

De H. Millart, D. Lamiable, P. Collery, R. Vistelle, C. Pechery, H. Choisy.

Laboratoire de Pharmacologie, Toxicologie et Chimie des Explorations Fonctionnelles, Centre Hospitalier Régional, 45 rue Cognacq-Jay, F-51092 Reims Cedex (France)

Zusammenfassung

Die Autoren verglichen die Bioverfügbarkeit von zwei Mg-Salzen, dem $MgSO_4$ und dem Mg-Pyrrolidoncarboxylat (Mg-Pyr), nach täglicher p. o. Gabe in einer Dosierung von 15,6 mmol während 30 Tagen an 19 Normalpersonen. Mg wurde mittels AAS in Plasma, Erythrozyten und im Urin gemessen. Die beiden Salze wurden im Überkreuzversuch mit 45tägigem Intervall verabreicht. — Nach Mg-Pyr war das Plasma-Mg nach 30 Tagen signifikant erhöht ($0,85 \pm 0,06$ mmol/l gegenüber $0,90 \pm 0,08$ mmol/l, $p < 0,02$). Andererseits fanden sich für $MgSO_4$ keine Unterschiede ($0,86 \pm 0,06$ mmol/l gegenüber $0,88 \pm 0,06$ mmol/l). Mit Hilfe der Kovarianzanalyse konnten zwischen den zwei Salzen keine Unterschiede abgesichert werden. — Das Erythrozyten-Mg war nach Mg-Pyr signifikant erhöht ($2,35 \pm 0,16$ gegenüber $2,45 \pm 0,19$ mmol/l, $p < 0,01$), nicht aber nach $MgSO_4$ ($2,40 \pm 0,17$ gegenüber $2,44 \pm 0,19$ mmol/l). Übereinstimmend war die Bioverfügbarkeit von Mg-Pyr mittels Kovarianzanalyse besser ($p = 1\%$). — Die Mg-Ausscheidung im Urin lag für beide Mg-Salze in derselben Größenordnung.

Summary

The authors compared the bioavailability of two Mg-salts, $MgSO_4$ and Mg-pyrrolidone carboxylate (Mg-Pyr), given daily p. o. at doses of 15,6 mmol, during 30 days, to 19 normal subjects. Mg was measured in plasma, erythrocytes and urine by the AAS-technique. The two salts were given, using intraindividual assay, after a washout period of about 45 days. Plasma levels were significantly increased after 30 days ($0,85 \pm 0,06$ mmol/l versus $0,90 \pm 0,08$ mmol/l, $p < 0,02$) with Mg-Pyr. On the contrary, no difference was observed with $MgSO_4$ ($0,86 \pm 0,06$ mmol versus $0,88 \pm 0,06$ mmol/l); using covariance analysis, no difference could be seen between the two salts. — The same study at the erythrocyte level shows a significant increase after Mg-Pyr ($2,35 \pm 0,16$ mmol/l versus $2,45 \pm 0,19$ mmol/l, $p < 0,01$) but not after $MgSO_4$ ($2,40 \pm 0,17$ mmol/l versus $2,44 \pm 0,19$ mmol/l). The comparative study with covariance analysis is in agreement with a better bioavailability of Mg-Pyr ($P = 1\%$). — Urinary excretions were the same range after chronic administration of the two salts.

Résumé

Les auteurs ont comparé la biodisponibilité de deux sels de magnésium, $MgSO_4$ et Mg-pyrrolidone carboxylate (Mg-Pyr), administrés par voie orale à la dose de 15,6 mmol par jour, pendant 30 jours, à 19 sujets. Le magnésium a été dosé dans

le plasma, les globules rouges et l'urine par une technique d'absorption atomique.

Les deux sels ont été administrés chez chaque sujet après une période d'interruption d'environ 45 jours. Les concentrations plasmatiques étaient augmentées significativement après 30 jours ($0,85 \pm 0,06$ mmol/l contre $0,90 \pm 0,08$ mmol/l, $p < 0,02$) avec le Mg-pyr. Au contraire, elles n'étaient pas modifiées avec le $MgSO_4$ ($0,86 \pm 0,06$ mmol/l contre $0,88 \pm 0,06$ mmol/l); la comparaison par analyse de covariance n'a pas mis en évidence de différence entre les deux traitements.

La même étude au niveau érythrocytaire a montré une augmentation significative avec le Mg-pyr ($2,35 \pm 0,16$ mmol/l contre $2,45 \pm 0,19$ mmol/l, $p < 0,01$), l'augmentation n'étant pas significative avec le $MgSO_4$ ($2,40 \pm 0,17$ mmol/l contre $2,44 \pm 0,19$ mmol/l); l'analyse de covariance des résultats est en accord avec une meilleure biodisponibilité du Mg-pyr ($P = 1\%$).

Les excréations urinaires de magnésium étaient identiques après administration chronique des deux sels.

Introduction

Le traitement du déficit magnésique, en dehors de l'administration parentérale dans les cas sévères, implique l'utilisation de la voie entérale. Parmi les facteurs réglant l'absorption intestinale du cation magnésium, le rôle de l'anion associé est important [2, 4, 5]. Le magnésium est un ion essentiellement intracellulaire et le diagnostic biologique de déficit ne peut être effectivement réalisé que par son dosage intraérythrocytaire [6, 7]. Tomasso [10] a proposé pour la mise en évidence d'une carence, un test de charge par voie parentérale suivi de la détermination de la magnésiurie des 24 heures. Afin d'évaluer la biodisponibilité orale d'un sel organique de magnésium, le pyrrolidone carboxylate de magnésium (Mg-Pyr), nous avons mesuré les concentrations plasmatiques, érythrocytaires et urinaires du cation avant et après administration à des sujets volontaires sains. Pour sensibiliser l'étude, celle-ci a été réalisée comparativement à un sel mal résorbé, le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) [4]. L'essai a été réalisé en chronique, c'est-à-dire dans les conditions thérapeutiques usuelles. Les constantes biologiques susceptibles d'être modi-

*) Résultats présentés au 3^e Symposium International sur le Magnésium, Baden-Baden, 22.—28. 8. 1981.

fiées par la magnésiothérapie ont été évaluées parallèlement aux niveaux sanguin et urinaire.

Matériel et méthode

1. *Sujets*: Dix neuf sujets volontaires sains ont absorbé sous forme d'ampoules buvables du Mg-Pyr (MAG 2*) et du MgSO₄ présenté sous un conditionnement identique à celui du Mag 2*, à la dose quotidienne de trois ampoules prises le matin, le midi et le soir, soit 15,6 mmoles. L'essai intraindividuel a été réalisé en cross over: dans une première série, 11 sujets (groupe I), 7 femmes et 4 hommes, d'âge moyen 32 ± 8 ans, de poids moyen 59,4 ± 6,6 kgs et de taille moyenne 168 ± 8 cm, ont absorbé le Mg-Pyr pendant 30 jours consécutifs et 8 sujets (groupe II), tous de sexe féminin, d'âge moyen 28 ± 4 ans, de poids moyen 51 ± 6,4 kgs et de taille moyenne 160 ± 4 cm ont absorbé pendant la même période le MgSO₄. Un bilan biologique avant traitement a été réalisé aux niveaux sanguin et urinaire sur deux jours consécutifs; les paramètres mesurés étant le magnésium plasmatique, le magnésium globulaire, la calcémie, la phosphorémie, la magnésurie, la calciurie, la phosphaturie et la créatininurie. Après 7 jours de traitement, le même bilan urinaire est fait sur deux jours (J7 et J8), le bilan sanguin n'étant réalisé qu'au septième jour. Le même contrôle est fait après 14 jours de traitement avec recueil urinaire à J14 et J15, le bilan final étant réalisé à J29 et J30. Après une période de wash out de 45 jours, le groupe I a reçu le MgSO₄ à la même dose de 15,6 mmoles/jour et le groupe II a reçu le Mg-Pyr à la même dose pendant la même période et durant 30 jours consécutifs. Les bilans biologiques de cette seconde série ont été réalisés sur deux jours consécutifs avant traitement et trente jours après traitement. Toutes les prises de sang ont été faites le matin à jeûn.

2. *Méthodes de dosage*: Le magnésium a été dosé par absorption atomique [8] sur un appareil VARIAN TECHTRON MODEL 1100. Les mesures sont réalisées après dilution adéquate des échantillons dans de l'eau distillée. Le calcium est dosé sur le même appareil, les dilutions étant réalisées en présence de chlorure de lanthane. Les étalonnages sont réalisés avec des solutions aqueuses et l'exactitude des mesures est contrôlée par un sérum calibré. La créatinine est dosée selon la technique de *Jaffe* et le phosphore selon la technique colorimétrique de *Gomori*.

3. *Statistiques*: La signification des variations intrasujets a été évaluée en utilisant le test t de

Student adapté aux séries appariées de faible effectif. La comparaison des traitements Mg-Pyr, MgSO₄ a été réalisée par analyse de covariance pour tenir compte des taux de base du magnésium plasmatique, globulaire et urinaire.

Résultats et discussion

1. *Compliance*: Tous les sujets déclarent avoir pris régulièrement les 2 formes de magnésium. La constance des taux de la créatinine urinaire démontre que le recueil des urines a été correct au cours de l'essai (tableau 5). Quatre interruptions de traitement ont été observées au cours de la deuxième série de l'essai, une pour apparition précoce d'une éruption cutanée fugace localisée au visage après prise du Mg-Pyr (GII), deux suite à la survenue de troubles intestinaux après absorption du Mg-Pyr (GII), la dernière (GI) étant due à une augmentation modérée de la bilirubine avec le MgSO₄. Ces quatre sujets ont été exclus de l'étude statistique.

2. *Magnésium plasmatique*: (tableau 1). La comparaison des variations des taux de magnésium plasmatique entre les jours JO et J30 montre pour le Mg-Pyr (GI+II) une augmentation significative (0,85 ± 0,06 mmoles/l contre 0,90 ± 0,08 mmoles/l, p < 0,02, N = 15) et non significative pour le MgSO₄ (GI+II), (0,86 ± 0,06 mmoles/l contre 0,88 ± 0,06 mmoles/l, N = 15). La comparaison des traitements par analyse de covariance, après 30 jours, ne montre pas de différence entre le MgSO₄ et le Mg-Pyr. La comparaison intrasérie et intragroupe des taux de magnésium plasmatique montre:

Dans la série 1: — groupe I (Mg-Pyr) une augmentation significative à J7 (p < 0,05), non significative à J14 et significative à J30 (p < 0,05), N = 10.

— groupe II (MgSO₄) des variations non significatives à J7, J14 et J30.

Dans la série 2: — groupe I (MgSO₄) variations non significatives.

— groupe II (Mg-Pyr) variations non significatives. La discordance observée peut s'expliquer par un rapport de puissance différent entre les 2 tests statistiques: si le test t compare un effet traitement, l'analyse de covariance compare deux traite-

Tab. 1: Concentrations moyennes des taux de magnésium plasmatique (mmol/l) en fonction des groupes (G), des séries et des jours de traitement.

	MG PYR				MG SO4			
	JO	J7	J14	J30	JO	J7	J14	J30
G I	0,87	0,91	0,90	0,93	0,85			0,88
D.S.	0,07	0,06	0,06	0,07	0,07			0,07
S.		p < 0,05	NS	p < 0,05				NS
G II	0,81			0,85	0,87	0,92	0,87	0,86
D.S.	0,02			0,07	0,06	0,07	0,05	0,06
S.				NS		NS	NS	NS
G I	0,85			0,90	0,86			0,88
G II	0,06			0,08	0,06			0,06
				p < 0,02				NS
N	15	10	10	15	15	5	5	15

ments. Enfin l'augmentation observée avec le Mg-Pyr est à la limite de la signification statistique.

3. *Magnésium globulaire*: (tableau 2). La comparaison des variations des taux de magnésium érythrocytaire entre les jours JO et J30 montre pour le Mg-Pyr (GI + II) une augmentation significative ($2,35 \pm 0,16$ mmoles/l contre $2,45 \pm 0,19$ mmoles/l, $p < 0,01$, $N = 15$) et non significative pour le $MgSO_4$ (GI + GII) ($2,40 \pm 0,17$ mmoles/l contre $2,44 \pm 0,19$ mmoles/l, $N = 15$). La comparaison des traitements par analyse de covariance après 30 jours montre une différence significative au profit du Mg-Pyr ($p = 1 \%$). La comparaison intrasérie et intragroupe des taux de magnésium globulaire montre:

Dans la série 1: — groupe I (Mg-Pyr): une augmentation significative à J7 ($p < 0,05$), J14 ($p < 0,01$) et J30 ($p < 0,001$).

— groupe II ($MgSO_4$): une variation non significative à J7 et J14, une augmentation significative à J30 ($p < 0,05$).

Dans la série 2: — groupe I ($MgSO_4$): absence de variation du magnésium globulaire.

— groupe II (Mg-Pyr): augmentation non significative du magnésium globulaire.

Dans la série 2, il semble exister une rémanence de l'effet du Mg-Pyr dans le groupe I recevant le $MgSO_4$: la comparaison des taux de base du magnésium érythrocytaire dans le groupe I entre les séries 1 et 2 montre une différence à la limite de la signification statistique ($p < 0,1$, $N = 10$). Cet effet de rémanence non observé dans le groupe II est en faveur d'une meilleure biodisponibilité intraérythrocytaire du Mg-Pyr. Par conséquent, le traitement $MgSO_4$ est défavorisé au cours de la seconde série de l'essai, la période de wash out apparaissant insuffisante. La remarque précédente et la plus grande signification statistique observée dans l'augmentation du magnésium globulaire au cours de l'essai avec le Mg-Pyr dans la série 1 suggèrent que les échanges transmembranaires du magnésium au niveau de l'érythrocyte sont lents [7]. Le problème d'une pompe à magnésium au niveau de cette cellule reste controversé [3], [7]. Ces résultats expérimentaux n'excluent pas l'hypothèse d'une incorporation du magnésium au cours de l'érythropoïèse et de son extrusion lors de l'hémolyse physiologique.

4. *Magnésium urinaire*: l'augmentation du magnésium urinaire après trente jours de traitement est significative pour le Mg-Pyr ($+1,27 \pm 1,4$ mmol/24 h, $p < 0,01$) et pour le $MgSO_4$ ($+1,16 \pm 1,4$ mmol/24 h, $p < 0,01$). L'étude des temps intermédiaires (tableau 3) montre que cette

Tab. 2: Variations individuelles des taux globulaires de magnésium (mmol/l) en fonction des groupes, des séries et des jours (J) de traitement. Les 4 sujets de sexe masculin (M) sont inclus dans le groupe I.

SUJETS	MG PYR					MG SO4				
	JO	J7	J14	J30	JO	J7	J14	J30		
POI.	2,365	2,55	2,47	2,55	2,51			2,63		
BUS.	2,20	2,50	2,38	2,30	2,47			2,38		
MAR.	2,30	2,38	2,30	2,55	2,47			2,22		
GIL. (M)	2,485	2,38	2,38	2,55	2,38			2,38		
HOS.	2,25	2,30	2,34	2,30	2,34			2,10		
DUP.	2,55	2,47	2,71	2,63	2,47			2,55		
PIS. (M)	2,55	2,96	2,88	2,71	2,51			2,63		
THO.	2,445	2,55	2,63	2,47	2,465			2,51		
BOU. (M)	2,47	2,92	2,71	2,55	2,63			2,59		
DEN. (M)	2,43	2,47	2,47	2,55	2,55			2,71		
MOYENNE	2,40	2,55	2,53	2,52	2,48			2,47		
D.S.	0,12	0,22	0,19	0,13	0,08			0,19		
S.		p<0,05	p<0,01	p<0,001				NS		
SUJETS	JO	J7	J14	J30	JO	J7	J14	J30		
MOR.	2,38			2,43	2,51	2,63	2,71	2,63		
LEM.	2,18			2,47	2,22	2,47	2,55	2,38		
PET.	2,30			2,55	2,36	2,51	2,55	2,47		
NIE.	1,97			1,97	1,89	2,14	2,30	2,14		
ALD.	2,34			2,22	2,34	2,14	2,38	2,34		
MOYENNE	2,23			2,33	2,26	2,38	2,50	2,39		
D.S.	0,16			0,23	0,23	0,22	0,16	0,18		
S.				NS		NS	NS	p<0,05		
MOYENNE GENERALE	2,35			2,45	2,40			2,44		
G1+GII	0,16			0,19	0,17			0,19		
S.				p<0,01				NS		

augmentation reste sensiblement constante. L'étude comparative des traitements Mg-Pyr/MgSO₄ par analyse de covariance ne montre pas de différence significative entre ces derniers. Le calcul de la fraction absorbée du magnésium (tableau 4) montre que celle-ci est de l'ordre de 10 % pour le MgSO₄ et le Mg-Pyr. Ce calcul

approché est basé sur l'hypothèse qu'a d'équivalente la quantité de magnésium absorbée est égale à celle excrétée principalement par voie urinaire [9].

5. *Calcium plasmatique et urinaire*: Les calcémies et les calciuries demeurent constantes après apport thérapeutique de magnésium (tableau 5).

Tab. 3: Elimination du magnésium urinaire (mmol/24 h) en fonction des jours de traitement (J), après administration du MG PYR et du MG SO₄.

	MG PYR				MG SO ₄			
	JO	J7	J14	J30	JO	J7	J14	J30
G I	4,93	6,7	6,9	6,24	4,30			5,57
D.S.	1,27	1,36	1,60	1,28	0,73			1,50
S.		p < 0,001	p < 0,01	p < 0,02				p < 0,05
G II	4,38			5,55	4,02	5,88	6,04	4,95
D.S.	1,17			0,87	1,06	0,90	2,00	1,4
S.				NS		p < 0,01	p < 0,05	NS
G (I + II)	4,75			6,03	4,21			5,37
D.S.	1,20			1,19	0,80			2,3
S.				p < 0,01				p < 0,01
N	15	10	10	15	15	5	5	15

Tab. 4: Fraction absorbée du magnésium (F) en fonction de la durée du traitement. F est évaluée en calculant le rapport entre l'augmentation de l'excrétion urinaire du magnésium par rapport au jour JO et l'apport thérapeutique journalier de 15,6 mmoles.

	MG PYR			MG SO ₄		
	JO—J7	JO—J14	JO—J30	JO—J7	JO—J14	JO—J30
G I			0,084			0,086
D.S.			0,09			0,09
G II			0,093			0,075
D.S.			0,06			0,07
N	10	10	15	5	5	15
F	0,114	0,125	0,085	0,120	0,135	0,082
D.S.	0,07	0,09	0,09	0,02	0,08	0,08

L'inhibition partielle de l'absorption intestinale du magnésium par le calcium est connue [1]; inversement, cette étude au long cours montre que l'apport supplémentaire de magnésium ne modifie pas le bilan calcique.

6. *Phosphorémie et phosphaturie* (Tableau 5): Après 30 jours de traitement la phosphorémie diminue après la prise du Mg-Pyr ($1,17 \pm 0,11$ mmol/l contre $1,09 \pm 0,13$ mmol/l, $p < 0,05$), de même après la prise du $MgSO_4$ ($1,21 \pm 0,08$ mmol/l contre $1,11 \pm 0,13$ mmol/l, $p < 0,01$). La phosphaturie diminue après 30 jours de traitement par le Mg-Pyr ($30,3 \pm 13,5$ mmol/24 h contre $22,9 \pm 6,4$ mmol/24 h, $p < 0,05$). Après traitement par le $MgSO_4$, la diminution de la phosphaturie n'est pas statistiquement significative ($30,3 \pm 8,4$ mmol/24 h contre $26,4 \pm 11$ mmol/24 h, $p < 0,1$). La clairance du phosphore n'est pas modifiée par la prise du $MgSO_4$ et Mg-Pyr. Ces variations suggèrent une diminution de l'absorption des phosphates en présence de magnésium ou une incorporation accrue des phosphates au niveau intracellulaire.

7. *Diurèse et créatininurie*: La diurèse et la créatininurie des 24 heures n'ont pas été modifiées par l'apport thérapeutique du magnésium (Tableau 5).

Conclusion

L'étude en cross over de la biodisponibilité relative des deux sels de magnésium, Mg-Pyr et $MgSO_4$ administrés per os à la dose journalière de 15,6 mmol/24 h et pendant 30 jours chez des sujets volontaires sains a montré:

— au niveau sanguin, une augmentation modérée mais significative du magnésium plasmatique après Mg-Pyr, l'absence de différence significative au niveau plasmatique entre les deux traitements, une augmentation significative du magnésium intraérythrocytaire après du Mg-Pyr et une meilleure biodisponibilité intraérythrocytaire de ce sel par rapport au $MgSO_4$.

— au niveau urinaire, une augmentation de l'excrétion du magnésium après administration du Mg-Pyr et du $MgSO_4$, sans différence statistiquement significative entre les deux traitements. L'étude parallèle des paramètres calcémie, cal-

Tab. 5: Evaluation des paramètres calcium, phosphore, créatinine et diurèse après trente jours de traitement. Les résultats figurés représentent les valeurs moyennes accompagnées d'une déviation standard (D.S.).

	MG PYR		MG SO4	
	J0	J30	J0	J30
CALCEMIE MMOL/L	2,33 0,07	2,32 0,07 NS	2,34 0,07	2,36 0,06 NS
PHOSPHOREMIE MMOL/L	1,17 0,11	1,09 0,13 $p < 0,05$	1,21 0,08	1,11 0,13 $p < 0,01$
DIURESE ML/24H	1340 480	1240 350 NS	1170 270	1310 450 NS
CREATININE MMOL/24H	12,4 3,8	11,9 3,2 NS	12,6 3,0	12,5 3,7 NS
CALCIURIE MMOL/24H	4,79 2,7	4,70 2,5 NS	4,41 2,2	5,06 2,6 NS
PHOSPHATURIE MMOL/24H	30,3 13,5	22,9 6,4 $p < 0,05$	30,3 8,4	26,4 11 $p < 0,1$

ciurie, phosphorémie, phosphaturie, diurèse et créatininurie a montré une diminution significative de la phosphorémie avec les deux sels de même qu'une diminution significative de la phosphaturie avec le Mg-Pyr; les autres paramètres sont demeurés constants.

References

- [1] *Behar, J.*: Effect of calcium on magnesium absorption. *AM. J. Physiol.* **229** (1975) 1590—1595.
- [2] *Binet, P., Miocque, M., Pechery, C., Roux, M., Rinjard P.*: Comparative corrective effect of magnesium 2-pyridone carboxylate and magnesium chloride on skin and hematological disorders in experimental magnesium deficiency in the rat. *Thérapie.* **33** (1978) 491—500.
- [3] *Brinley, F. J.*: Calcium and magnesium transport in single cells. *Fed. Proc.* **32** (1973) 1735—1739.
- [4] *Classen, H. G., Marquardt, P., Späth, M., Ebel, H., Schumacher, K. A.*: Comparative animal experiments on the resorption of magnesium as sulfate, chloride, aspartate and aspartate hydrochloride from the gastrointestinal tract. *Arzneim. Forsch.* **23** (1973) 267—271.
- [5] *Classen, H. G., Marquardt, P., Späth, M., Schumacher, K. A., Gräbbling, B.*: Experimental studies on the intestinal uptake of organic and inorganic magnesium and potassium compounds given alone or simultaneously. *Arzneim. Forsch.* **28** (1978) 807—811.
- [6] *De la Tour, J., Roze, C., Nepveux, P., Debray, C.*: Digestive spasmophilia, erythrocyte magnesium and vichy cure. *Sem. Hop. Paris.* **46** (1970) 2534—2537.
- [7] *Dunn, M. J.*: Red blood cell calcium and magnesium: Effects upon sodium and potassium transport and cellular morphology. *Biochim. Biophys. ACTA.* **352** (1974) 97—116.
- [8] *Maurat, J. P., Rousselet, F.*: Acquisitions recentes sur le métabolisme du magnésium. In: *Girard, M. L.* (Ed.): *Problèmes actuels de Biochimie appliquée. Deuxième série.* Masson et Cie. Paris. (1968) 152—217.
- [9] *Schwartz, R., Spencer, H., Wentworth, R. A.*: Measurement of magnesium absorption in man using stable ²⁶Mg as a tracer. *Clin. Chim. ACTA.* **87** (1978) 265—273.
- [10] *Tommaso, C., Tucci J. R.*: Diagnosing magnesium deficiency. *Am. Heart. J.* **96** (1978) 274.

(For the authors: Dr. H. Millart, Centre Hospitalier, Regionale, 45, rue Cognacq-Jay, F-51090 Reims Cedex)