

Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 25/09/2023

Par Quentin Salabert

Etude pilote de l'impact d'une hypomagnésémie chez le sujet âgé hospitalisé dans un service de court séjour gériatrique au CHU de Limoges

Thèse dirigée par le Dr Edouard Desvaux

Examineurs :

M. Achille Tchalla, PUPH, Gériatrie et Biologie du Vieillissement, CHU Dupuytren

Mme. Anne-Laure Fauchais, PUPH, Médecine interne, CHU Dupuytren

Mme. Fatouma Toure, PUPH, Néphrologie, CHU Dupuytren

M. Edouard Desvaux, PH, Médecine Interne, CHU Dupuytren



Faculté de Médecine

Année 2023

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 25/09/2023

Par Quentin Salabert

Etude pilote de l'impact d'une hypomagnésémie chez le sujet âgé hospitalisé dans un service de court séjour gériatrique au CHU de Limoges

Thèse dirigée par le Dr Edouard Desvaux

Examineurs :

M. Achille Tchalla, PUPH, Gériatrie et Biologie du Vieillissement, CHU Dupuytren

Mme. Anne-Laure Fauchais, PUPH, Médecine interne, CHU Dupuytren

Mme. Fatouma Toure, PUPH, Néphrologie, CHU Dupuytren

M. Edouard Desvaux, PH, Médecine Interne, CHU Dupuytren



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BUREAU-YNIESTA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2018 au 31-08-2022

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2022

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MERLE Louis du 01-09-2017 au 31-08-2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2023

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2021 au 31-08-2023

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2019 au 31.08.2023

VIROT Patrice du 01-09-2021 au 31-08-2023

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

A Charlotte,

A mes co internes et amis de Gériatrie, Polyclinique, Cardiologie et Néphrologie avec qui j'ai traversé ces années d'internat dans le rire, le partage et la bonne humeur.

A mes amis avec qui s'évader dans d'autres univers bien loin de la médecine contribue à un équilibre essentiel pour moi.

A ma famille qui m'a toujours soutenu et a permis que j'arrive jusqu'ici.

A Emma dont la présence rend la vie si douce et joyeuse.

Remerciements

Je remercie le Professeur Achille Tchalla qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Vous m'avez accompagné avec bienveillance depuis que j'ai rejoint la famille de la gériatrie. Soyez assuré de ma gratitude et de mon respect.

Je remercie le Pr Anne-Laure Fauchais de m'avoir chaleureusement accueillie au sein du service de Polyclinique où j'ai pu apprendre tôt dans mon internat la rigueur dans un environnement bienveillant. C'est un honneur de vous compter parmi mon jury de thèse.

Je remercie le Pr Fatouma Toure de m'avoir si bien intégré à la famille de la Néphrologie et d'avoir enseigné au quotidien et sans réserve sa belle spécialité au gériatre curieux que je suis. C'est un honneur de vous compter parmi mon jury de thèse.

Je remercie tous les médecins de Polyclinique, Cardiologie de Brive, Néphrologie et Gériatrie du CHU et de St Yrieix qui m'ont tant appris et ont fait de moi le médecin que je suis.

Je remercie le Docteur Edouard Desvaux d'avoir été le premier chef idéal pour un interne malgré la période difficile du COVID, me permettant de débiter mon internat dans les meilleures conditions. Je te remercie de m'avoir accompagné dans la réalisation de cette thèse. Ainsi, tu auras débuté et conclut mon internat.

Je remercie tous les paramédicaux qui ont jalonné mon internat et auprès de qui j'ai appris ; dans la bonne humeur ; énormément de choses très importantes que je ne retrouverai dans aucun livre.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



-Liste des abréviations

AJR : Apports Journaliers Recommandés

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DES : Diplôme d'Etat Spécialisé

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DMS : Durée Moyenne de Séjour

DREES : Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques

ECG : Electrocardiogramme

EHPAD : Etablissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

FA : Fibrillation Auriculaire

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

GABA : Gama-Aminobutyric Acid

IMC : Indice de Masse Corporel

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IV : Intra-Veineux

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton

MIG : Médecine Interne Gériatrique

MTEV : Maladie Thrombo-Embolique Veineuse

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

NO : Monoxyde d'Azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PUG : Post Urgence gériatrique

SSRG : Soins de Suite et de Réadaptation de la personne Âgée

UPSAV : Unité de Prévention, de Suivi et d'Analyse du Vieillissement

URCC : Unité de Réhabilitation Cognitivo-Comportementale

USLD : Unité de Soins de Longue Durée

Table des matières

Partie I : Introduction	21
I.1. Le patient Gériatrique :	21
I.1.1. Définitions :	21
I.1.1.1. Qu'est-ce qu'une personne âgée ?	21
I.1.1.2. Le Vieillissement :	21
I.1.1.3. Gérontologie :	21
I.1.1.4. Gériatrie :	21
I.1.2. Concept de fragilité en Gériatrie :	22
I.1.2.1. Modèle de Fried	22
I.1.2.2. Modèle de Rockwood :	23
I.1.3. Les syndromes gériatriques :	24
I.2. Epidémiologie :	25
I.2.1. Espérance de vie à la naissance en France :	25
I.2.2. Espérance de vie à 65 ans et 75 ans en France :	25
I.2.3. Espérance de vie sans incapacité en France :	25
I.2.4. Démographie actuelle et projection en France et en Nouvelle Aquitaine :	26
I.3. La filière gériatrique au CHU de Limoges :	27
I.4. Le Magnésium :	28
I.4.1. Homéostasie du magnésium chez l'Homme :	28
I.4.1.1. Généralités :	28
I.4.1.2. Apports en Magnésium :	28
I.4.1.3. Absorption intestinale :	28
I.4.1.4. Stockage osseux :	29
I.4.1.5. Régulation rénale :	29
I.5. Physiologie et physiopathologie du magnésium :	30
I.5.1. Magnésium et système cardio-vasculaire :	30
I.5.1.1. Physiologie :	30
I.5.1.2. Physiopathologie :	30
I.5.1.2.1. Maladie coronaire et infarctus du myocarde :	30
I.5.1.2.2. Insuffisance cardiaque :	31
I.5.1.2.3. Hypertension artérielle :	31
I.5.1.2.4. Calcification artérielle :	31
I.5.1.2.5. Arythmie :	32
I.5.1.2.6. Prééclampsie :	32
I.5.2. Magnésium et système nerveux :	32
I.5.2.1. Physiologie :	32
I.5.2.2. Physiopathologie :	33
I.5.2.2.1. Epilepsie :	33
I.5.2.2.2. Migraine :	33
I.5.2.2.3. Accidents vasculaires cérébraux (AVC) :	33
I.5.2.2.4. Dépression et Anxiété :	34
I.5.2.2.5. Insomnie :	34
I.5.2.2.6. Traumatismes crâniens :	34
I.5.3. Magnésium et système respiratoire :	35
I.5.3.1. Physiologie :	35

I.5.3.2. Physiopathologie :	35
I.5.3.2.1. Asthme :	35
I.5.3.2.2. Bronchopneumopathie obstructive (BPCO) :	35
I.5.3.2.3. Mucoviscidose :	36
I.5.4. Magnésium et système musculaire :	36
I.5.4.1. Physiologie :	36
I.5.4.2. Physiopathologie :	36
I.5.4.2.1. Crampes musculaires :	36
I.5.4.2.2. Magnésium et performance musculaire :	37
I.5.5. Magnésium et pancréas :	37
I.5.5.1. Physiologie :	37
I.5.5.2. Physiopathologie :	37
I.5.6. Magnésium et système immunitaire :	37
I.5.7. Magnésium et oncologie :	38
I.5.7.1. Physiologie :	38
I.5.7.2. Physiopathologie :	38
I.6. Hypomagnésémie en pratique clinique :	39
I.6.1. Définition :	39
I.6.2. Epidémiologie :	39
I.6.2.1. Prévalence de l'hypomagnésémie :	39
I.6.2.2. Apports en magnésium :	39
I.6.3. Manifestations cliniques d'une hypomagnésémie :	40
I.6.4. Etiologies de l'hypomagnésémie :	40
I.6.4.1. Défaut d'apport et/ou d'absorption gastro-intestinale :	40
I.6.4.2. Perte rénale :	41
I.6.4.3. Déplacement vers le milieu intra-cellulaire :	42
I.6.5. Traitement par Magnésium :	43
I.6.6. Hypomagnésémie et sujet âgé :	43
I.6.6.1. Epidémiologie :	43
I.6.6.2. Spécificités du sujet âgé :	44
I.6.6.3. Magnésium et vieillissement :	44
I.6.6.4. Impact de l'hypomagnésémie chez le sujet âgé :	45
Partie II : Etude.....	46
II.1. Introduction :	46
II.2. Matériel et Méthodes :	48
II.2.1. Schéma et population étudiée :	48
II.2.2. Données recueillies :	48
II.2.2.1. Recrutement des patients :	48
II.2.2.2. Données biologiques :	48
II.2.2.3. Données médicales :	49
II.2.3. Technique de dosage du magnésium sérique :	49
II.2.4. Considérations éthiques :	49
II.2.5. Analyse statistique :	49
II.2.6. Critère de jugement principal :	50
II.2.7. Critères secondaires :	50
II.3. Résultats :	51
II.3.1. Population :	51
II.3.2. Critère principal :	55

II.3.3. Critères secondaires :.....	55
II.3.3.1. Caractéristiques de la population en considérant la magnésémie corrigée à l'albumine :	55
II.3.3.2. Autres critères secondaires :.....	57
On ne retrouve pas de différence significative de durée de séjour entre les deux groupes	58
II.4. Discussion :	60
II.4.1. Commentaire des résultats :.....	60
II.4.2. Limites de l'étude :.....	62
II.4.3. Points forts de l'étude :.....	62
II.4.4. Ouvertures :.....	63
Conclusion	64
Références bibliographiques	65
Serment d'Hippocrate.....	84

Table des illustrations

Figure 1 : Diagramme de flux de la cohorte	51
--	----

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée	52
Tableau 2 : Thérapeutiques et valeurs biologiques à l'entrée	53
Tableau 3 : Mortalité en court séjour gériatrique	55
Tableau 4 : Thérapeutiques et valeurs biologiques à l'entrée en considérant la magnésémie corrigée	56
Tableau 5 : Mortalité en court séjour Gériatrique en considérant la magnésémie corrigée : ..	57
Tableau 6 : Réhospitalisation et taux de transfert en SSR	57
Tableau 7 : Durées de séjour	58
Tableau 8 : Syndromes gériatriques durant l'hospitalisation	59

Partie I : Introduction

I.1. Le patient Gériatrique :

I.1.1. Définitions :

I.1.1.1. Qu'est-ce qu'une personne âgée ?

A quel âge devient-on « vieux » ou « âgé » ? Il n'existe aucune définition ou d'âge limite consensuel pour définir un sujet comme « âgé ». En fait, plusieurs sondages ont posé la question en France, et les réponses dépendent de la génération des personnes interrogées et de leur classe sociale. (1)

Par convention sociale, certains fixent cette limite à l'âge de 65 ans qui correspond à une époque révolue qui coïncidait avec la cessation d'activité professionnelle.

En fait, cet âge limite ne peut être que subjectif. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), cet âge est de 65 ans. Pour bénéficier de l'Allocation personnalisée d'autonomie en France, il faut être âgé d'au moins 60 ans. Dans nos services hospitaliers de gériatrie, l'âge d'admission est fixé à 75 ans avec une moyenne de plus de 80 ans.

Plus qu'une limite d'âge, être un sujet âgé correspond à une période de la vie où se manifeste les conséquences du vieillissement.(2)

I.1.1.2. Le Vieillissement :

D'après le référentiel de Gériatrie pour le concours de l'internat :

Le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme mûr. (3)

Ce vieillissement résulte des effets intriqués de facteurs génétiques, environnementaux et de facteurs aléatoires que rencontreront les sujets au cours de leur vie. Ce processus de vieillissement est lent et progressif, et doit bien être distingué des manifestations des maladies. En effet, le vieillissement et ses conséquences peuvent favoriser le développement de maladie chronique ou de décompensation aigue, mais il n'en est jamais la cause. (2,4)

I.1.1.3. Gérontologie :

La gérontologie correspond aux champs d'étude du vieillissement humain dans tous ses aspects, incluant de nombreux domaines scientifiques comme la sociologie, l'économie, l'anthropologie, la médecine, la biologie etc ... (5)

I.1.1.4. Gériatrie :

La gériatrie est définie comme la médecine des personnes âgées et est donc une facette du domaine plus vaste qu'est la gérontologie. En France, c'est une spécialité médicale depuis 2004 et est validée depuis 2017 par un diplôme d'étude spécialisée (DES).

La gériatrie est une discipline transversale et le gériatre s'attache à prendre en charge son patient âgé dans sa globalité. Cette prise en charge globale peut être réalisée dans le cadre d'hospitalisations programmées, d'intervention directement au domicile, lors de consultation ou encore lors d'hospitalisation non programmée.

Par exemple, l'hospitalisation non programmée d'un sujet âgé est la conséquence d'une décompensation aiguë d'un organe ; ou de plusieurs ; précipitée par un facteur ou stress déclenchant dans un contexte de réserve fonctionnelle limitée par le vieillissement physiologique et le poids des pathologies chroniques. Le gériatre s'attache donc ; dans ce contexte ; à corriger ce facteur précipitant, mais recherche également à corriger tous les facteurs favorisants ayant pu mener à cet état de décompensation pour éviter les récives.(5)

Ce raisonnement gériatrique est illustré par le modèle de JP. Bouchon.(6)

Mais le gériatre peut également jouer un rôle de prévention primaire en s'attachant ; lors de consultations à l'hôpital ou au domicile du patient ; à dépister et empêcher l'apparition de ces facteurs précipitants et favorisants avant qu'ils ne mènent à une hospitalisation.

I.1.2. Concept de fragilité en Gériatrie :

Le concept de fragilité est un concept majeur en gériatrie existant depuis plus de 30 ans dans la littérature scientifique.(7,8) Cependant, il n'en existe pas de définition consensuelle.

La société française de gériatrie et de gérontologie en propose la définition suivante :

« La fragilité est un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux. Le syndrome de fragilité est un marqueur de risque de mortalité et d'événements péjoratifs, notamment d'incapacités, de chutes, d'hospitalisation et d'entrée en institution. L'âge est un déterminant majeur de fragilité mais n'explique pas à lui seul ce syndrome. La prise en charge des déterminants de la fragilité peut réduire ou retarder ses conséquences. Ainsi, la fragilité s'inscrirait dans un processus potentiellement réversible »(8)

La controverse concerne surtout les critères cliniques qui permettent de définir un sujet comme « fragile ». Il existe deux principaux modèles.

I.1.2.1. Modèle de Fried

Ce modèle a été fondé à partir des résultats d'une étude épidémiologie longitudinale prospective(7) Nord-Américaine dont le but était d'identifier des facteurs de risque indépendant et prédictifs de mortalité, d'entrée en institution et de perte d'indépendance fonctionnelle ; chez des sujets âgés vivant à domicile et en bonne santé à l'inclusion.

Les facteurs identifiés ; appelés critères de fragilité de Fried ; sont les suivants(7,9) :

- Perte de poids : Cette perte de poids est considérée comme significative si elle est de plus de 4.5 Kg sur une durée de 12 mois ou moins, et si elle ne s'inscrit pas

dans un processus volontaire de perte de poids comme un contexte de régime ou d'activité physique.

- Fatigue subjective : La question suivante, issue de l'échelle de dépression CES-D ; est posée au patient : « Durant la semaine écoulée, j'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort ». Le patient a le choix entre 4 réponses. : 1 : Jamais ou très rarement ; 2 : Occasionnellement ; 3 : Assez souvent ; 4 : Fréquemment ou tout le temps. En cas de réponse 3 ou 4, le critère de « fatigue subjective » est considéré comme rempli.
- Faible activité physique : Ce critères est déterminé par la passation de la version courte du questionnaire Minnesota Leisure Time Activité (échelle d'activités de loisirs du Minnesota)(10) à l'issu duquel est calculé une dépense calorique hebdomadaire. Le critère est rempli si cette dépense hebdomadaire est inférieure à 383 kcal pour les hommes et inférieur à 274 kcal pour les femmes
- Vitesse de marche lente : établie par le test de vitesse de marche sur 4 mètres. Si cette vitesse est inférieure à 1m/s, le critère est rempli.
- Force de préhension : Mesurée par la réalisation d'un *grip test* avec l'emploi d'un dynamomètre. Les seuils de positivités sont établis en fonction du sexe et de l'indice de masse corporel (IMC) et sont entre 17 et 21 Kg chez les femmes et entre 29 et 32 Kg chez les hommes.

A l'aide de ces critères, les personnes âgées sont classées en 3 catégories : non fragile ou robuste (0 critère), pré-fragile (1 ou 2 critères) et fragile (3 critères ou plus)

Pour rappel, ces critères ont été établis chez des personnes âgées vivant à domicile et en bonne santé

Un sujet robuste a un risque de décès toute cause de 4.2% dans les 18 mois. 40.1% des sujets robustes deviendront pré-fragiles dans les 18 mois.(11)

Un sujet pré-fragile a un risque de décès toute cause de 4.9% dans les 18 mois. 11.9% d'entre eux redeviennent robuste tandis que 24.9% d'entre eux deviendront fragile dans les 18 mois.(11)

Enfin, un sujet fragile a un risque de décès toute cause de 13.1% dans les 18 mois, avec 23% des patients qui passent dans cette période dans la catégorie pré-fragile.(11)

Ces différentes trajectoires au cours du temps au sein des niveaux de fragilité d'un sujet âgé en fonction de son état de fragilité initial selon les critères de Fried ont également été étudiées en France, notamment en Haute Vienne par l'étude FREEDOM. (12)

I.1.2.2. Modèle de Rockwood :

A partir des données d'une étude canadienne sur le vieillissement et la santé(13), Rockwood et al ont élaboré ce modèle pour refléter la fragilité du patient par le calcul d'un *Frailty index* allant de 0 (aucune fragilité) à 1 (grande fragilité). Ce calcul inclue une soixantaine de variables se basant sur les déficits et comorbidités du patient.(14)

Un nouvel index plus simple basé sur l'étude d'une trentaine de variables a ensuite été établi par ces mêmes auteurs.(15)

Ces deux index de fragilité ont démontré de bonnes performances en tant que facteurs prédictifs de mortalité, d'entrée en institution, d'utilisation des services de santé et de perte d'indépendance fonctionnelle.

Par la suite a été développée une échelle plus simple, la *Clinical frailty scale* qui stratifie le sujet âgé en 7 catégories à l'issue d'une évaluation gériatrique standardisée multidimensionnelle. Elle a également fait la preuve de ses performances de facteurs prédictifs des critères cités plus haut.(16)

Ce modèle a l'avantage de pouvoir s'appliquer à tous les sujets âgés ; notamment dépendants ; et de prendre en compte des dimensions psychologiques et sociales du sujet âgé, ce qui n'est pas le cas du modèle de Fried qui n'évalue que des critères physiques chez des sujets âgés vivant à domicile et en bonne santé à l'inclusion.

Depuis, de nombreux autres outils pour définir la fragilité ont été développés. Une revue de la littérature en a identifié 29.(17)

L'intérêt de définir la fragilité réside dans le fait que c'est un état réversible. Sans action, le sujet âgé fragile est à risque de devenir dépendant et de perdre en indépendance fonctionnelle. En revanche, le sujet fragile peut ; en cas d'intervention efficace ; retrouver un état pré fragile voir parfois robuste lui permettant alors de préserver son autonomie et son indépendance fonctionnelle.

Le rôle du médecin gériatre est donc d'évaluer cet état de fragilité et surtout d'en identifier les causes notamment réversibles pour les corriger. L'évaluation gériatrique standardisée ; qui permet l'évaluation de cette fragilité ; permet une stratification plus précise des risques encourus lors de la nécessité de mise en place de traitements complexes comme en oncologie, chirurgie ou cardiologie interventionnelle par exemple.(18)

I.1.3. Les syndromes gériatriques :

Un syndrome gériatrique est un état pathologique qui répond à plusieurs critères(4,19) :

- Il est exclusif au sujet âgé ou beaucoup plus prévalent chez le sujet âgé comparativement à l'adulte plus jeune
- Il résulte de l'atteinte de plusieurs organes, découlant d'une origine plurifactorielle
- Il aboutit à des conséquences délétères comme une augmentation de la mortalité, morbidité, perte d'indépendance fonctionnelle, et/ou une baisse de la qualité de vie.
- Il nécessite une prise en charge multidisciplinaire

Ces syndromes gériatriques sont : Les troubles de la marche et les chutes ; la dénutrition protéino-énergétique ; les complications du décubitus ; l'incontinence ; la confusion mentale ; les troubles neurocognitifs ; la perte d'autonomie.

L'exemple de la chute est probant : elle est plus prévalente chez le sujet âgé, elle est favorisée par de nombreux facteurs comme des troubles neurocognitifs, la dénutrition, des pathologies articulaires, musculaires, certains traitements etc ... et elle est responsable d'une importante morbi-mortalité chez le sujet âgé.(20)

Cette liste de syndromes gériatriques n'est pas exhaustive et évolue au fil de l'enrichissement de la littérature scientifique.

I.2. Epidémiologie :

I.2.1. Espérance de vie à la naissance en France :

D'après les dernières données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), l'espérance de vie à la naissance en France des femmes en 2022 est de 85.23 ans. Pour les hommes, elle est de 79.35 ans.(21)

On note une baisse significative de cette espérance de vie à la naissance en 2020, qui est depuis en nouvelle augmentation mais sans avoir rattrapé les valeurs de 2019. Cela correspond à la période de pandémie de Sars Cov2.(21)

I.2.2. Espérance de vie à 65 ans et 75 ans en France :

Toujours d'après les dernières données de l'INSEE, l'espérance de vie à 65 ans en France des femmes en 2022 est de 23.1 ans. Elle est de 19.3 ans pour les hommes. La même baisse que pour l'espérance de vie à la naissance est retrouvée en 2020, pour les mêmes raisons.(21)

L'espérance de vie à 75 ans en France en 2022 est de 14.86 ans pour les femmes. Elle est de 12.17 ans pour les hommes.(21)

I.2.3. Espérance de vie sans incapacité en France :

« L'espérance de vie sans incapacité correspond au nombre d'années que peut espérer vivre une personne sans être limitée dans ses activités quotidiennes. Elle est établie à partir de données exhaustives de mortalité complétées d'une question posée à un échantillon de 16 000 ménages. »(22)

D'après les données de la Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques (DREES) en France (22) :

L'espérance de vie sans incapacité à la naissance pour les femmes était de 64.5 ans en 2019, 65.3 ans en 2020 et 67 ans en 2021.

Pour les hommes, elle était de 63.7 ans en 2019, 63.9 ans en 2020 et 65.6 ans en 2021.

On note une augmentation brutale de cette espérance de vie sans incapacité durant la pandémie de Sars Cov2. Cela pourrait s'expliquer par des biais épidémiologiques notamment par l'instauration d'un confinement imposé limitant les situations où peuvent se manifester les incapacités des sujets.

En 2021, l'espérance de vie sans incapacité à 65 ans est de 11.3 ans pour les femmes et 12.6 pour les hommes.

La tendance actuelle est à une augmentation plus rapide de l'espérance de vie sans incapacité que l'espérance de vie.

I.2.4. Démographie actuelle et projection en France et en Nouvelle Aquitaine :

En France en 2021, les 65 ans et plus correspondent à presque 21% de la population totale. Selon le scénario centrale des projections de l'Insee, ils correspondront à plus de 27% de la population en 2050.(23)

En fait, cette augmentation concerne principalement la tranche des 75 ans et plus. Tandis que la tranche des 65-74 ans concerne en 2021 11.2% de la population (7 555 000 individus), cette proportion sera de 10.9% (7 575 000 individus) en 2050. En revanche, la part des 75-84 ans passe de 6.1% (4 124 000 individus) en 2021 à 9.9% (6 876 000 individus) en 2050 et la tranche des 85 ans et plus passe de 3.4% (2 286 000 individus) en 2021 à 6.4% (4 452 000 individus) en 2050.(24)

La proportion des 75 ans et plus passe donc de 9.5% à 16.3% entre 2021 et 2050. Cela correspond à 6 410 000 personnes en 2021 et à 11 328 000 de personnes en 2050.

Sur le plan régional, en termes de proportion de sujets de 75 ans et plus, au 1^{er} janvier 2023, la Nouvelle Aquitaine est en 2^{ème} position à égalité avec la Corse avec 12.1%, derrière la région PACA qui comptabilise une proportion de 75 ans et plus de 12.2%.(25)

Au sein de la Nouvelle Aquitaine. La creuse est le département qui a la plus forte proportion de 75 ans et plus, à 15.3%. La Dordogne est en 2^{ème} position avec 14.8%. La Haute Vienne est en 6^{ème} position à égalité avec la Charente avec une proportion de 12.8%.(25)

Les projections de l'évolution de la part des 65 ans et plus en Nouvelle Aquitaine selon le scénario central de l'INSEE sont les suivantes :(25)

- La Corrèze passerait d'une proportion de 27% en 2018 à 37% en 2070
- La Creuse passerait d'une proportion de 30% en 2018 à 43% en 2070
- Pour la Haute Vienne, on passerait d'une proportion de 25% en 2018 à 33% en 2070

Comme au niveau national, cette augmentation concerne principalement la tranche des 75 ans et plus.

I.3. La filière gériatrique au CHU de Limoges :

Au CHU de Limoges, la filière gériatrique est composée des entités suivantes :

- Un court séjour gériatrique divisé en 2 secteurs distincts :
 - o Le Post Urgence Gériatrique (PUG) qui compte 20 lits et deux médecins. Les patients pris en charge sont des sujets âgés de 75 ans et plus, polypathologiques, arrivés via les urgences du CHU.
 - o La Médecine Interne Gériatrique (MIG) qui compte également 20 lits et deux médecins. En plus des patients âgés issus des urgences, la MIG est le lieu privilégié des hospitalisations directes ; via le domicile des patients.
- Un secteur d'hospitalisation de jour situé au 4^{ème} étage de Dupuytren 1 avec une capacité de 6 patients par jour mobilisant un praticien.
- Un service de Soins de Suite et de Réadaptation Gériatrique (SSRG) qui comporte une centaine de lits, divisé en plusieurs secteurs d'environ 18 lits par praticien. Ce service accueille les patients âgés depuis le court séjour gériatrique mais aussi depuis d'autres services de l'hôpital. Ce service se situe sur le site de l'hôpital de Jean Rebeyrol
- Le site de Jean Rebeyrol comprend également une Unité de Réhabilitation Cognitivo-Comportementale (URCC) de 10 lits
- Des Etablissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) avec environ 258 lits sur le site de Chastaingt et 80 lits sur le site de Jean Rebeyrol.
- Une Unité de Soins de Longue Durée (USLD) d'une capacité de 164 lits et 80 lits sur le site de Jean Rebeyrol
- Une équipe mobile extrahospitalière nommée Unité de Prévention, de Suivi et d'Analyse du Vieillissement (UPS AV)
- Une équipe mobile intra hospitalière

I.4. Le Magnésium :

Le magnésium est un métal alcalino-terreux de numéro atomique 12. Son symbole est Mg. Sa masse atomique est de 24.305 g/mmol. Sa forme ionique est un cation bivalent.

I.4.1. Homéostasie du magnésium chez l'Homme :

I.4.1.1. Généralités :

Le magnésium est le 4^{ème} cation le plus abondant dans l'organisme humain après le Sodium, le Potassium et le Calcium. Dans le secteur intra-cellulaire, c'est le 2^{ème} cation le plus abondant après le Potassium.(26–28)

L'organisme contient environ 24g de Magnésium. 50 à 60% du Magnésium total se situe dans l'os. Entre 30 à 50% est en intra-cellulaire. Enfin, seulement 1% est contenu dans le volume extra-cellulaire, appelé alors Magnésium sérique.(26–28)

Le Magnésium sérique existe sous 3 formes : 55 à 70% sous forme ionisée, libre ; 30% est liée aux protéines du sérum dont l'albumine principalement ; 5 à 15% existe sous forme complexée à des anions.(26–28)

Le Magnésium intervient dans le fonctionnement de plus de 600 enzymes(26)

Le système de régulation de l'homéostasie du Magnésium n'est pas encore complètement élucidé.

Cette homéostasie dépend d'un équilibre entre les apports, l'absorption intestinale, le stockage sous forme d'hydroxyapatite dans l'os et de la régulation rénale.

I.4.1.2. Apports en Magnésium :

En France, les apports en Magnésium sont jugés satisfaisant chez l'adulte à partir de 380 mg/j pour l'homme et 300 mg/j pour la femme.(29)

Les principales sources alimentaires de magnésium(30) sont les oléagineux, le chocolat, le café, les céréales complètes, les mollusques et crustacés ainsi que certaines eaux minérales.

I.4.1.3. Absorption intestinale :

En situation physiologique, les intestins permettent l'absorption de 30 à 50% du magnésium ingéré. La majeure partie de cette absorption est réalisée dans l'iléon et le jéjunum via un passage paracellulaire. Cela est permis par un gradient électrochimique favorable entre la lumière digestive et le secteur trans-épithélial ce qui ne semble pas être le cas dans le duodénum où l'absorption du magnésium est donc très limitée. Il semble qu'il existe un système particulier de jonction serrée entre les cellules favorisant ce passage paracellulaire dont la composition exacte reste à élucider.

En plus du passage paracellulaire, on retrouve des canaux transcellulaires dans le caecum et le côlon qui permettent une régulation plus fine de l'absorption.

Ces canaux les plus étudiés sont les TRPM6 et TRPM7 qui permettant un passage du Magnésium de la lumière intestinale vers le milieu intra-cellulaire des entérocytes. Ensuite, le passage du milieu intra-cellulaire vers le sang se fait via un échangeur CNNM4 situé au niveau de la membrane basale de la cellule et dépend du gradient de Sodium.

En cas de diminution des apports, la capacité d'absorption du tube digestif peut monter jusqu'à 80% du magnésium ingéré. Aucune protéine précise de régulation de l'absorption digestive du magnésium n'a été pour le moment identifiée.(26)

I.4.1.4. Stockage osseux :

Pour rappel, 50 à 60% du magnésium total de l'organisme est stocké dans le squelette. Le Magnésium à la surface de l'os est en échange continu avec le magnésium sérique.

Au sein de l'os, le Magnésium se lie à la surface des cristaux d'hydroxyapatite et augmente la solubilité du phosphore et du calcium permettant de moduler la formation de ces cristaux. Le magnésium osseux permet également la stimulation des ostéoblastes et inhibe la libération de cytokines pro-inflammatoires tel que l'interleukine 1 bêta, le TNF alpha ou encore la substance P.(26)

I.4.1.5. Régulation rénale :

Environ 2.4 g de magnésium est filtré par les glomérules chaque jour, et 95 à 99% de ce dernier est réabsorbé, permettant l'élimination d'environ 100 mg par jour via les urines.

D'abord, le tubule proximal permet ; majoritairement dans sa partie distale ; la réabsorption de 10 à 25% du magnésium par un passage paracellulaire permis par l'établissement d'un gradient électro-chimique favorable par le passage transcellulaire du sodium et de l'eau via respectivement l'échangeur Sodium proton NHE3 et l'aquaporine 1. Il est supposé l'existence de transporteurs actifs du magnésium qui ne sont pour le moment que très mal connus.

L'anse de Henlé permet la réabsorption dans sa branche ascendante de 50 à 70% du magnésium, via un passage paracellulaire qui dépend du voltage trans épithélial, lui-même déterminé par le cotransporteur $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ appelé NKCC2.

Enfin, le tube contourné distal permet la réabsorption d'environ 10% du magnésium via ; cette fois ; une régulation bien plus fine par le biais d'un système de transport transcellulaire.

C'est le canal TRPM6 qui permet le passage du Magnésium urinaire vers le secteur intracellulaire. C'est ensuite un probable mais non identifié échangeur Magnésium/Sodium qui permet son passage dans le sang.

L'activité de ce transporteur dépend du gradient de voltage induit par la concentration de potassium régulée par de nombreux transporteurs.

De nombreux facteurs peuvent réguler l'activité du TRPM6 comme l'EGF ou encore l'insuline. Par exemple, l'insuline augmente l'insertion membranaire de ce récepteur et donc son activité.(26)

I.5. Physiologie et physiopathologie du magnésium :

I.5.1. Magnésium et système cardio-vasculaire :

I.5.1.1. Physiologie :

Le magnésium joue un rôle majeur dans le fonctionnement du cardiomyocyte en intervenant sur le potentiel d'action de ce dernier.

Le potentiel d'action du cardiomyocyte se découpe en 5 phases :

- La phase 0 est une dépolarisation rapide de la cellule par une entrée rapide de Sodium
- La phase 1 est une repolarisation rapide par la sortie des ions Potassium
- La phase 2 est une phase de plateau avec une entrée progressive du Calcium dans la cellule
- La phase 3 est une repolarisation avec restauration du potentiel de membrane
- La phase 4 est une phase stable avec un potentiel de membrane à -90 mV.

Le magnésium joue un rôle durant la phase 2 où il inhibe un canal du calcium permettant d'éviter une surcharge rapide en calcium qui serait toxique pour la cellule. Dans la phase 3, le Magnésium inhibe certains canaux du potassium permettant d'éviter une repolarisation trop rapide. Le magnésium permet donc de diminuer l'excitabilité de la conduction électrique et possède une action antiarythmique.(26)

Au niveau vasculaire, le magnésium joue un rôle de vasodilatateur et ce indépendamment de l'activité du Monoxyde d'Azote (NO). De plus, une hypomagnésémie est responsable d'un stress oxydatif en regard des cellules endothéliales, ces dernières se trouvant alors dans un état d'inflammation par activation de cytokines inflammatoires. Au long terme, cet état est pourvoyeur d'athérosclérose, de calcification vasculaire et d'un état pro-thrombogène.(26)

I.5.1.2. Physiopathologie :

I.5.1.2.1. Maladie coronaire et infarctus du myocarde :

Dans la littérature, des études prospectives ont comparé le risque de développer certaines pathologies cardiovasculaires en fonction de leurs apports en magnésium dans leur alimentation. Un apport relativement plus faible en magnésium est associé à une augmentation du risque de maladie coronaire(31), d'athérosclérose(32) et de syndrome métabolique(33) , mais aussi à une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire.(34)

Une hypomagnésémie est associée à une plus forte mortalité chez les patients atteints de maladie coronarienne.(35)

Une hypomagnésémie est associée à une augmentation de l'épaisseur de la carotide.(36)

Une hypomagnésémie est associée à une augmentation du risque de mort subite.(37)

L'hypomagnésémie est associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde. (38)

Plusieurs études anciennes ont montré une réduction de la mortalité lors d'un infarctus du myocarde dans le groupe ayant reçu des injections de magnésium.(39,40)

Cependant, ces résultats ont été contredits par des études plus grandes, randomisées et en double aveugle, qui n'ont retrouvé aucun bénéfice de cette thérapeutique sur la mortalité lors d'un infarctus du myocarde.(41,42)

I.5.1.2.2. Insuffisance cardiaque :

Des études retrouvent une association entre l'hypomagnésémie et la présence d'une insuffisance cardiaque. De plus, cette hypomagnésémie semble associée à un plus mauvais pronostic dans cette maladie.(43,44)

Une revue de la littérature de 2022(45) a évalué l'association entre le taux de magnésium sérique et la mortalité toute cause chez le patient insuffisance cardiaque avec une Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) altérée. Le taux de ré-hospitalisation pour décompensation cardiaque et la prévalence des arythmies ventriculaires a également été étudiées. 8 études ont été incluse soit plus de 13 500 patients. La moitié des études incluses concluent que l'hypomagnésémie est un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire toute cause. En revanche, aucun lien significatif n'a été retrouvé entre l'hypomagnésémie et la réadmission pour décompensation cardiaque ou la prévalence des arythmies ventriculaires dans les études incluses.

I.5.1.2.3. Hypertension artérielle :

Une hypomagnésémie semble associée à des tensions artérielles plus élevées.(46,47)

De nombreuses études ont étudié l'effet d'une supplémentation en Magnésium sur le contrôle tensionnel. Les résultats de ces différentes études sont contradictoires.(48–52)

En 2006, une revue Cochrane a observé une réduction significative de la tension artérielle diastolique dans le groupe supplémenté en magnésium. Cet effet n'a pas été démontré sur la systolique.(53)

Une méta-analyse de 2013 retrouve ce même effet mais seulement dans le sous-groupe des sujets hypertendus malgré un traitement anti-hypertenseur déjà en place.(54)

Le niveau de preuve de ces études n'a pas permis de déboucher sur d'éventuelles recommandations dans la prise en charge de l'hypertension artérielle par l'apport de magnésium.

I.5.1.2.4. Calcification artérielle :

La calcification des artères est très fréquemment retrouvée chez le patient porteur d'une maladie rénale chronique et contribuerait fortement à la mortalité de cette population.(55,56)

Cette calcification vasculaire est la conséquence d'un déséquilibre de l'homéostasie phospho-calcique, notamment avec l'apparition d'une hyperphosphorémie que l'on retrouve chez le patient insuffisant rénal chronique sévère et chez le patient hémodialysé.

Des taux sériques bas de magnésium sont associés aux calcifications artérielles chez le patient hémodialysé.(57)

Chez le patient hémodialysé, un taux plus élevé de magnésium sérique est associé à une meilleure survie.(58)

Cet effet protecteur du magnésium envers la calcification des artères serait dû à l'effet pro-ostéoblastique de ce dernier ainsi qu'à la capacité de limiter la formation et le dépôt des complexes phosphocalciques et donc la formation de cristaux d'hydroxyapatite.(59,60)

Une étude randomisée de 2010 a comparé l'efficacité et la tolérance d'un traitement par acétate de calcium combiné à du carbonate de magnésium versus Sevelamer dans la chélation du phosphore chez le patient hémodialysé. Les résultats montrent une non-infériorité que ce soit en efficacité et en tolérance.(61)

I.5.1.2.5. Arythmie :

Des études des années 80 ont montré un bénéfice du magnésium intra-veineux dans le traitement des torsades de pointe et cet effet n'a pour le moment pas été contredit bien que cela concerne des études sur de très petits échantillons.(62)

Une étude de 2014 a montré un effet bénéfique de la supplémentation orale en magnésium sur la diminution de la fréquence de battements ectopiques symptomatiques à l'Holter ECG. Mais cette étude étudiait un échantillon de petite taille.(63)

Des méta analyses ont montré qu'une supplémentation en magnésium pouvait prévenir des passages en Fibrillation Auriculaire (FA) lors de chirurgies cardiaques notamment une méta-analyse récente de 2017. Cependant, elle ne retrouve pas de résultat significatif pour prévenir les autres troubles du rythme.(64)

I.5.1.2.6. Prééclampsie :

Le traitement par sulfate de magnésium intra-veineux réduit le risque d'éclampsie de 50% tout en réduisant la mortalité maternelle. De plus, il semble aussi efficace que le diazépam ou la Phénytoïne pour prévenir les convulsions dans la prééclampsie.(65,66)

Le mécanisme d'action du magnésium permettant cet effet n'est pas bien élucidé. Il semblerait qu'il soit lié à l'action vasodilatatrice du magnésium et à une probable propriété anticonvulsivante. (67)

Ce traitement est donc recommandé dans la plupart des Pays dans le traitement et la prévention de l'éclampsie.(68)

I.5.2. Magnésium et système nerveux :

I.5.2.1. Physiologie :

La concentration neuronale en magnésium joue un rôle majeur dans la régulation de l'excitabilité du récepteur de la N-méthyl-D-Aspartate (NMDA), impliqué dans la transmission synaptique, la plasticité cérébrale, l'apprentissage et la mémoire. Ce récepteur est activé par sa lésion avec le glutamate. Un faible taux de magnésium extra-cellulaire est associé à une hyperactivation de ces récepteurs entraînant une hyperexcitabilité du neurone. Le magnésium joue en effet un rôle d'inhibiteur de ces récepteurs NMDA. (69–72)

Le magnésium joue également un rôle de régulateur dans le fonctionnement des récepteurs gama-aminobutyric acid (GABA), (73–76) bien que le mécanisme exact ne soit pas totalement élucidé. (77) Une hypomagnésémie est associée à une inhibition des récepteurs GABA entraînant également une hyperexcitabilité du neurone. (75)

I.5.2.2. Physiopathologie :

I.5.2.2.1. Epilepsie :

Compte tenu de l'hyperexcitabilité neuronale induit par une hypomagnésémie, plusieurs études se sont intéressées au lien entre un tel état et l'épilepsie.

Les causes génétiques ou acquises connues d'hypomagnésémie sont corrélées à une plus forte prévalence de l'épilepsie. (78–80)

Aussi, on retrouve dans la littérature plusieurs *case report* de crises d'épilepsie dont la seule étiologie retrouvée est une hypomagnésémie profonde, avec résolution des crises après supplémentation.(81)

Enfin, plusieurs études ont retrouvé des magnésémies plus basses chez les patients épileptiques comparativement aux patients non épileptiques.(82,83)

Cependant ; en dehors d'une hypomagnésémie profonde ; il n'y a pas de preuve formelle de l'efficacité d'un apport en magnésium pour prévenir ou traiter une crise d'épilepsie sauf dans l'éclampsie.(68)

I.5.2.2.2. Migraine :

Le Magnésium pourrait être impliquée dans la migraine par son action inhibitrice de production du NO dont l'augmentation entraîne une vasodilatation locale. Une hypomagnésémie favoriserait l'augmentation du NO. (84–87) De plus, l'implication de l'hypomagnésémie dans la migraine pourrait être expliqué par l'hyperexcitabilité des récepteurs NMDA induite par cet état. (88–90)

Il existe une corrélation entre l'état migraineux et un faible taux de magnésium dans le liquide céphalo-rachidien.(91,92)

Il n'a pas été démontré de bénéfice d'un traitement par magnésium per os ou Intra-Veineux (IV) dans la crise migraineuse. (93)

En revanche, une revue de la littérature de 2018 a montré qu'une supplémentation per os en magnésium était corrélée avec une réduction significative de la fréquence et de l'intensité des crises migraineuses sans effet secondaire majeur.(94)

L'instauration d'une supplémentation en magnésium chez le patient migraineux ne fait pas l'objet de recommandations officielles en France par les sociétés savantes pour le moment.

I.5.2.2.3. Accidents vasculaires cérébraux (AVC) :

L'hypothèse d'un effet délétère d'une hypomagnésémie dans l'AVC ischémique se base sur l'hypothèse que le magnésium permet de contrer la toxicité cellulaire du calcium libéré au cours de l'hypoxie cellulaire ; mais également sur l'action vasodilatatrice du Magnésium.(95)

L'AVC semble associé à une chute du magnésium sérique.(96)

L'étude clinique IMAGE a étudié l'efficacité d'un bolus de magnésium dans les 12 heures qui suivent l'apparition d'un AVC ischémique suivi d'une dose d'entretien pendant 24 heures, chez 2500 patients. Le seul effet bénéfique sur la mortalité et l'incapacité à 3 mois a été démontré dans le sous-groupe des patients traités dans les 3 premières heures. (97)

Une seconde étude sortie en 2015, FAST MAG, a étudié l'efficacité d'une injection précoce ; dans l'heure suivant l'AVC ; de sulfate de Magnésium. Les résultats n'ont pas été significatifs. (98)

Plusieurs études ont étudié le bénéfice d'un traitement intra-veineux par Sulfate de Magnésium dans l'hémorragie subarachnoïdienne post rupture d'anévrisme. En effet, l'ischémie cérébrale retardée qui en résulte ; via une vasoconstriction : est la principale cause de décès et d'incapacité chez les patients qui ont survécu aux 24 premières heures.(99) De plus, il a été retrouvé une grande prévalence de l'hypomagnésémie chez ces patients.(100,101) Cependant, aucune de ces études ; dont la plus récente est de 2012 ; n'a montré de bénéfice d'un tel traitement sur la survie et/ou sur l'incapacité.(102–104)

I.5.2.2.4. Dépression et Anxiété :

Plusieurs études ont recherché un lien entre le syndrome dépressif et l'hypomagnésémie compte tenu de son effet sur les récepteurs NMDA. Les résultats de ces études sont contradictoires.(105–108)

Une méta-analyse de 2015 d'études descriptive a retrouvé une association significative entre hypomagnésémie et dépression. En revanche, cette association n'est plus significative quand on ne garde que les études de cohorte et cas témoins de meilleure niveau de preuve.(109)

Une méta-analyse de 2017 a compilé les résultats de 18 études sur l'efficacité d'une supplémentation en magnésium dans le traitement de l'anxiété. Il ressort de ce travail un effet positif de la supplémentation sur l'anxiété. Mais ces résultats doivent être confirmés par des études randomisées en double aveugle pour aboutir à d'éventuelles recommandations.(110)

I.5.2.2.5. Insomnie :

Une revue de la littérature de 2021 a analysé les résultats de 3 essais randomisés ayant étudiés l'efficacité d'une supplémentation orale en magnésium sur le temps d'endormissement. Ces 3 essais n'ont pas montré de résultats significatifs.(111)

Une autre revue de la littérature réalisée en 2022 a compilé les études observationnelles et interventionnelles sur le sujet. Les études observationnelles révèlent une association significative entre une hypomagnésémie et une qualité de sommeil inférieure. En revanche, les études interventionnelles étudiant l'efficacité d'une supplémentation en magnésium sur la qualité de sommeil n'ont pas montrés de bénéfices significatifs.(112)

I.5.2.2.6. Traumatismes crâniens :

Devant l'activité antioxydante du magnésium, l'hypothèse d'un bénéfice d'une supplémentation en magnésium après un traumatisme crânien a été émise.(113,114)

Des taux de magnésium sérique plus faibles ont été retrouvés chez les traumatisés crâniens.(115,116)

De plus, la supplémentation en Magnésium a montré un bénéfice sur les fonctions sensitivo-motrices post traumatisme crânien lors d'expérimentations animales.(117,118)

C'est dans ce sens qu'a été menée en 2007 une étude randomisée de phase 3 qui a étudié l'impact d'une supplémentation en magnésium post traumatisme crânien sur la mortalité à 6 mois, sur la prévention d'épilepsie et sur l'amélioration de tests neuropsychologiques. (119)

Cette étude a retrouvé des résultats significatifs mais en faveur d'un effet délétère de la supplémentation en magnésium sur ces 3 critères.

Enfin, une méta-analyse ; réalisée en 2008 ; d'études interventionnelles étudiant l'effet neuroprotecteur d'une supplémentation en magnésium après un traumatisme crânien n'a pas retrouvé de bénéfice d'un tel traitement.(120)

I.5.3. Magnésium et système respiratoire :

I.5.3.1. Physiologie :

Le Magnésium impacterait le système respiratoire à 3 niveaux : Il aurait un puissant effet vasodilatateur et bronchodilatateur ; il régulerait la libération d'acétylcholine et d'histamine et enfin, il posséderait une activité anti-inflammatoire. En fait, l'effet bronchodilatateur est mal élucidé et les autres effets supposés sont extrapolés d'études sur d'autres organes.(121–130)

I.5.3.2. Physiopathologie :

I.5.3.2.1. Asthme :

Certaines études ont retrouvé une magnésémie et un taux de magnésium intra-érythrocytaire abaissé chez le patient asthmatique.(124,131,132) Mais on retrouve d'autres études contradictoires.(133,134)

Une revue de la littérature de 2007 a compilé les résultats de 25 études randomisés sur l'effet d'un traitement par magnésium nébulisé ou intra-veineux chez le patient asthmatique en dehors des crises. Elle ne retrouve pas d'effet significativement positif sur les critères principaux qui comprenaient le taux d'admission hospitalier et l'amélioration des fonctions respiratoires mesurées.(135)

Cependant, une étude plus récente ; de 2013 ; randomisée et ayant incluse 508 enfants, a démontré un effet significatif bénéfique de l'inhalation de sulfate de Magnésium associée au traitement standard sur le score de sévérité de la crise d'asthme chez l'enfant. Cependant, cet effet bénéfique reste très modeste. (136)

I.5.3.2.2. Bronchopneumopathie obstructive (BPCO) :

Chez le patient BPCO, une magnésémie diminuée est corrélée avec une évolution vers des stades plus sévères de la maladie.(137,138)

Devant l'activité bronchodilatatrice supposée du magnésium, différentes études ont étudié l'efficacité d'une supplémentation en traitement de fond tandis que d'autres ont étudié l'efficacité d'un traitement par nébulisation ou en intra-veineux dans la décompensation aigue.(139–142)

Aucun consensus ne ressort de ces études qui sont contradictoires.

I.5.3.2.3. Mucoviscidose :

Un déficit en magnésium est significativement retrouvé plus fréquemment chez les patients atteints de mucoviscidose.(143,144) Ces patients sont traités par des DNase-I humaines recombinantes permettant de dégrader le mucus trop visqueux. Cette enzyme nécessite l'intervention du magnésium pour fonctionner et l'efficacité de ce traitement semble corrélée au niveau de magnésémie du patient. (145,146)

Devant cette hypothèse, un essai randomisé réalisé en 2012 et ayant inclus 44 patients âgés de 7 à 19 ans, mené en double aveugle contre placebo, a étudié l'effet d'une supplémentation orale en magnésium sur la force des muscles respiratoires et sur la sévérité de la maladie. Les résultats montrent une augmentation de la pression inspiratoire maximale et de la pression expiratoire maximale qui en étaient les critères principaux.(147)

Enfin, une revue de la littérature réalisée en 2016 a compilé les résultats issus de 25 documents scientifiques sur le lien entre magnésium et mucoviscidose. Les résultats retrouvent : une plus forte prévalence de l'hypomagnésémie dans cette maladie, d'autant plus que la maladie est évoluée ; une concentration en magnésium dans la sueur qui reste normale ; enfin, la maladie pourrait entraîner des troubles de l'homéostasie du magnésium en perturbant le bon fonctionnement intestinal.(148)

L'effet thérapeutique du magnésium dans cette maladie sur des critères cliniques forts reste à démontrer.

I.5.4. Magnésium et système musculaire :

I.5.4.1. Physiologie :

Dans la cellule musculaire au repos, la concentration en magnésium est 10 000 fois plus importante que celle du calcium. Le Magnésium occupe alors les sites de liaisons du calcium. Pendant la contraction musculaire, le calcium est libéré dans la cellule depuis le réticulum sarcoplasmique et va remplacer le magnésium sur les sites de liaison. En cas de déficit en magnésium, cette différence de rapport magnésium/calcium au repos n'est plus aussi élevée, et certains récepteurs se lient directement au calcium avant la libération du calcium depuis le réticulum sarcoplasmique, entraînant un état d'hypercontractibilité responsable en clinique des crampes et des spasmes notamment.(149–151)

I.5.4.2. Physiopathologie :

I.5.4.2.1. Crampes musculaires :

La présence de crampes récurrentes est corrélée avec la présence d'une hypomagnésémie sévère et/ou chronique.(152,153)

Dans la littérature, on retrouve une méta-analyse Cochrane de 2012 ; actualisée en 2020 ; compilant les résultats des études portant sur l'efficacité d'un traitement par magnésium per os sur l'occurrence des crampes. Il n'y a pas d'efficacité significative démontrée d'après cette méta-analyse. (154)

I.5.4.2.2. Magnésium et performance musculaire :

Une méta-analyse de 2017 a analysé les résultats de 14 études randomisées qui évaluaient l'impact d'une supplémentation orale en magnésium sur les performances sportives de 3 catégories de population : Les athlètes ou individus pratiquant une activité sportive régulière ; les individus en bonne santé mais sans entraînement sportif ; et un dernier groupe regroupant les patient âgés et alcooliques. Les résultats suggèrent un bénéfice significatif de cette supplémentation sur les performances sportives uniquement dans le groupe composé des personnes âgées ou alcooliques.(155)

I.5.5. Magnésium et pancréas :

I.5.5.1. Physiologie :

Le magnésium est impliqué dans la fonction exocrine et endocrine du pancréas.(156–159)

Sur le plan de la fonction endocrine, le magnésium joue un rôle majeur dans la transduction du signal du récepteur à l'insuline au niveau du récepteur de la tyrosine kinase. Ainsi, une hypomagnésémie entraînerait un défaut de transduction et entraînerait une insulino-résistance.(160–166)

I.5.5.2. Physiopathologie :

Une hypomagnésémie est plus fréquemment retrouvée chez les patients diabétiques de type 2. (167–169)

Chez l'animal, plusieurs études ont montré des effets bénéfiques importants de la supplémentation en magnésium sur le contrôle glycémique et la réduction de l'hémoglobine glyquée. (170,171)

Une méta-analyse d'études observationnelles chez l'Homme de 2011 a retrouvé une association inverse entre l'apport en magnésium et le risque de développer un diabète de type 2. Cependant, de nombreux facteurs confondants sont retrouvés comme l'IMC, le niveau socio-économique etc ...(172)

Une méta analyse de 2017 a compilé 12 études étudiant l'effet d'une supplémentation en magnésium sur l'insulino-résistance chez le diabétique de type 2. Les résultats montrent un effet bénéfique sur certains paramètres évaluant l'insulino-résistance.(173)

D'autres études interventionnelles avec un niveau de preuve élevé sont nécessaires pour confirmer ces effets bénéfiques et mener à d'éventuelles recommandations.

I.5.6. Magnésium et système immunitaire :

L'impact direct du magnésium sur la physiologie du système immunitaire humain est encore mal connu. La physiopathologie l'est par conséquent tout autant.

Chez le poulet, une délétion du gène codant pour le canal cellulaire du magnésium TRPM7 des lymphocytes B DT40 entraîne leur destruction précoce. L'effet est contrebalancé en cultivant ces cellules mutées dans un milieu riche en magnésium.(174)

Chez la souris, une mutation de ce même récepteur sur les cellules T entraîne un blocage de leur développement avec pour conséquence un déficit en lymphocyte T CD4 et CD4-CD8 dans le thymus.(175)

Chez l'Homme, une mutation d'un gène codant pour le canal MagT1 entraîne une immunodéficience à la suite d'une diminution du taux de lymphocytes T CD4.(176)

Le magnésium semble donc jouer un rôle important dans le bon fonctionnement du système immunitaire de l'Homme mais la recherche n'est pas encore suffisamment avancée pour en tirer des conclusions définitives.

I.5.7. Magnésium et oncologie :

I.5.7.1. Physiologie :

Le magnésium est un co-facteur essentiel dans le bon fonctionnement d'enzymes clés du système de synthèse et de réparation de l'ADN chez l'Homme mais également dans la synthèse des protéines. Une augmentation des concentrations intra-cellulaire en magnésium entraîne une augmentation de la production de protéine par la cellule.(177–182)

Du fait de ces effets, le magnésium joue un rôle important dans la régulation du cycle de la cellule.

I.5.7.2. Physiopathologie :

Dans certains cancers, on retrouve une surexpression des récepteurs TRPM7 du magnésium avec un taux de magnésium intra-cellulaire plus important que la normale. Cela suggère que ce récepteur pourrait jouer un rôle dans la croissance tumorale, notamment par l'activité de stabilisation de l'ADN et des télomères du magnésium.(183–187)

En revanche, il semble qu'un faible taux de magnésium dans la cellule soit associée à une augmentation du risque de transformation en cellule tumorale sans doute par une augmentation du stress oxydatif et une augmentation des erreurs au sein de l'ADN.(188)

Des études épidémiologiques ont trouvé une corrélation entre des apports faibles en magnésium et une augmentation du risque de cancer du côlon. Mais les biais inhérents à ce type d'étude ne permettent pas d'établir de lien de causalité. (189–191)

Une même corrélation a été retrouvée dans le cancer du poumon par une étude(192), mais contredite par d'autres.(193,194)

Aussi, Il existerait une corrélation entre l'augmentation du risque de leucémie lymphoblastique T et la carence en magnésium.(195)

I.6. Hypomagnésémie en pratique clinique :

I.6.1. Définition :

La définition de l'hypomagnésémie varie en fonction des études et des laboratoires. Dans la littérature la plus récente, la majorité des papiers s'accordent sur une hypomagnésémie définie par un taux sérique inférieur à 0.7 mmol/L soit 17 mg/L. L'hypomagnésémie sévère est définie par un taux sérique inférieur à 0.4 mmol/L, soit 10 mg/L. (27,196–198)

A titre d'exemple, cette valeur est fixée à 18 mg/L au laboratoire du CHU de Limoges.

I.6.2. Epidémiologie :

I.6.2.1. Prévalence de l'hypomagnésémie :

La prévalence de l'hypomagnésémie varie fortement en fonction des études, du lieu de mesure et de l'âge des patients. L'incidence en population générale est estimée autour des 2%. (199) En hospitalisation aigue, elle est estimée entre 11% et 30% selon les études. (200,201) Une incidence plus élevée entre 20 et 40% est retrouvée dans des unités de soins intensifs Américaines. (202,203) Une prévalence de 4.4% a été retrouvée dans l'équivalent d'une unité de SSR gériatrique en Ecosse, bien que cette étude date des années 90. (204)

Une étude américaine menée au sein d'un service de soins continus de chirurgie aux Etats-Unis a montré que parmi leurs patients avec une hypomagnésémie constatée par un dosage habituel (20%), seulement 18% d'entre eux avait « réellement » une hypomagnésémie en regard du dosage de la fraction ionisée du magnésium sérique soit une prévalence de 3.5% au lieu de 20%. (203)

Cela peut s'expliquer par le fait que 30% du magnésium sérique est lié aux protéines sériques et principalement à l'albumine. Dans ce cas, on comprend qu'une hypoalbuminémie ; fréquente dans certaines situations pathologiques ; entraîne une sous-estimation de la magnésémie. En fait, le raisonnement est le même que pour la calcémie, et le dosage de la fraction ionisée de la magnésémie serait un reflet plus précis de la concentration active du magnésium sérique.

Cependant, le dosage du magnésium ionisé n'est pas réalisé en routine dans la plupart des laboratoires.

Tout comme il existe une formule de correction de la calcémie à l'albumine ; qui est rentrée dans la pratique quotidienne malgré ses limites ; il existe une formule de correction de la magnésémie à l'albumine. Cette dernière a été proposée en 1985, soit après celle de la calcémie :

Magnésémie corrigée ($Mg^{2+} c$) = Magnésémie mesurée (Mg^{2+}) + 0.005 x (40 – Albuminémie) avec Mg^{2+} et $Mg^{2+} c$ en mmol/L et Albumine en g/L (205)

I.6.2.2. Apports en magnésium :

Aux Etats-Unis, 2 Américains sur 3 ont des apports en magnésium en deçà des apports journaliers recommandés (AJR) qui sont de 320 and 420 mg pour un adulte de sexe respectivement féminin et masculin. Chez 45% de ces sujets, les apports étaient inférieurs à 70% des AJR et inférieurs à 50% des AJR chez 19% des sujets. (196,206,207)

Des résultats similaires ont été obtenus chez les Européens. (208) En France, les apports en Magnésium sont jugés satisfaisant chez l'adulte à partir de 380 mg/j pour l'homme et 300 mg/j pour la femme. (29)

En fait, ces apports insuffisants pourraient s'expliquer par l'évolution du régime. Ce dernier est devenu riche en aliments raffinés et transformés qui ont une teneur très faible en magnésium. De plus, certains types de cuisson comme le fait de bouillir un aliment entraîne une déperdition importante en magnésium.(196)

Pour rappel, Les principales sources alimentaires de magnésium sont les oléagineux, le chocolat, le café, les céréales complètes, les mollusques et crustacés ainsi que certaines eaux minérales.(30)

I.6.3. Manifestations cliniques d'une hypomagnésémie :

Les conséquences prouvées ou fortement suspectées d'une hypomagnésémie affectent de nombreux systèmes :(26–28,209,210)

- Le système cardio vasculaire, en favorisant ou entretenant une hypertension artérielle, en augmentant l'incidence des intoxications aux digitaliques, en favorisant les arythmies ventriculaires, supra ventriculaires et les torsades de pointe ; et en entraînant des modification ECG telle qu'un élargissement des QRS, un allongement de l'espace PR, une inversion des ondes T et l'apparition d'ondes U.
- Le système Neurologique et Neuro-musculaire, en favorisant l'apparition de crampes, faiblesses et spasmes musculaires pouvant aller jusqu'à la tétanie, en entraînant des vertiges, des crises d'épilepsie, et enfin l'hypomagnésémie pourrait entraîner des syndromes dépressifs et des états psychotiques.
- Le système endocrinien, en augmentant l'insulinorésistance, favorisant le développement d'un diabète de type 2, entraînant de véritable hypoparathyroïdie acquise, et en favorisant l'ostéoporose et l'ostéomalacie.
- L'hypomagnésémie entraîne des désordres électrolytiques en favorisant l'apparition d'une hypokaliémie, une hypocalcémie et une hypophosphorémie.

Comme exposé précédemment, l'implication d'une hypomagnésémie est suspectée dans de nombreux autres processus pathologiques mais nécessite des preuves plus solides.

I.6.4. Etiologies de l'hypomagnésémie :

Les causes d'hypomagnésémie sont nombreuses. On peut les classer en 3 catégories.

I.6.4.1. Défaut d'apport et/ou d'absorption gastro-intestinale :

Les carences d'apport peuvent se retrouver chez le sujet dénutri, dans l'anorexie mentale, durant une alimentation parentérale exclusive et prolongée ou encore chez le patient alcoolique.

Les défauts d'absorption sont retrouvés dans certains états pathologiques comme des diarrhées profuses, des vomissements, dans l'insuffisance pancréatique exocrine, dans les entéropathies incluant la maladie cœliaque et la maladie de Crohn , après une résection

étendue du grêle, après une chirurgie bariatrique par *by pass*, dans la brûlure étendue et dans des contextes de fistule digestive.(26–28,210)

De nombreux médicaments sont également incriminés : Les laxatifs, certains antibiotiques, certains anti cancéreux, la Metformine et les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP).(26–28,210)

Pour les IPP, Une méta analyse de 2019 d'études observationnelles incluant 131 507 patients a trouvé un odds ratio de 1.83 (95% CI [1.26 ; 2.67] ; P = 0.002) entre le traitement par IPP et la présence d'une hypomagnésémie. (211)

Il semble y avoir un effet de dose et cette association semble d'autant plus forte que le patient reçoit le traitement depuis longtemps.(211–215)

I.6.4.2. Perte rénale :

Les étiologies d'hypomagnésémie par perte rénale peuvent être de cause congénitale ou acquises.

Parmi les étiologies congénitales, on retrouve certaines tubulopathies comme le syndrome de Gitelman, le syndrome de Bartter, l'hypercalcémie familiale avec hypocalciurie, l'hypomagnésémie familiale avec hypercalciurie. (26–28,210)

Parmi les causes acquises, on retrouve un diabète sucré mal contrôlé, une hypercalcémie, l'alcoolisme chronique, le syndrome de levé d'obstacle, la reprise de diurèse après une nécrose tubulaire aiguë.(26–28,210)

Enfin, on retrouve de nombreux médicaments inducteurs d'une perte rénale en magnésium :

Traitements cardio-vasculaires :

- Les diurétiques thiazidiques sont associés à un risque d'hypomagnésémie multiplié par 2 à 3 avec un effet dose-dépendant. Il semblerait que ces médicaments entraînent indirectement une diminution de l'activité du canal TRPM6.(28,216,217)
- Les diurétiques de l'anse sont suspectés d'induire des hypomagnésémies sur des hypothèses physiologiques mais les études descriptives retrouvent en fait un effet hypermagnésémiant.(28,217)
- Les diurétiques épargneurs du potassium n'ont jamais été associés avec l'hypomagnésémie(217)
- La Digoxine via son action sur une sous unité de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase que l'on retrouve dans le tube contourné distale entraîne une hypermagnésurie avec parfois des hypomagnésémies.(28,218,219)

Anti-cancéreux :

- Les sels de platine avec un effet dose dépendant. Une hypomagnésémie est retrouvée chez 90% des patients traités par Cisplatine en l'absence de mesure préventive prise. Il semblerait que le mécanisme de la perte rénale soit prépondérant mais une perte digestive est également suspectée. Ces mécanismes sont mal élucidés.(28,220–222)
- Les anticorps Monoclonal EGFR (antibody epidermal growth factor receptor) incluant le Panitumumab, Cetuximab et Bevacizumab sont associés à une hypomagnésémie avec pour hypothèse l'induction d'une baisse d'expression indirecte des canaux TRPM6 rénaux.(223–228) Une méta analyse de 25 essais randomisés incluant 16 400 patients a retrouvé une incidence d'hypomagnésémie de 34% chez la patients traités.(224)

Les inhibiteurs de la Calcineurine :

- Cette catégorie inclue le Ciclosporine et le Tacrolimus utilisés comme immunosuppresseur dans la plupart des greffes d'organe. Le Tacrolimus est plus pourvoyeur d'hypomagnésémie que la Ciclosporine. Ils réduisent l'expression des canaux TRPM6 au niveau rénal.(229–232) Cette hypomagnésémie induite par ces traitements post transplantation est corrélée avec l'apparition d'un diabète de type 2 post transplantation qui grève la survie du patient et du greffon.(233–237)

Antimicrobiens :

- Les Aminoglycosides par effet de classe en entraînant un syndrome de Bartter like. Le risque d'hypomagnésémie augmente avec l'augmentation de la dose et de la durée de traitement et peut persister à distance de l'arrêt du traitement.(238–243)
- l'Amphotericin B ; un antifongique ; entrainerait une hypomagnésémie chez 75% des patients traités en perturbant le bon fonctionnement du tube contourné distal. Cet effet est réversible mais peut persister à distance de l'arrêt du traitement.(244–247)
- Le Pentamidine ; utilisé en prévention des pneumonies à Pneumocystis Jirovecii ; a été associé à de nombreux cas d'hypomagnésémie par perte rénale sans que le mécanisme soit élucidé.(248–250)
- Le Foscarnet ; principalement utilisé dans le traitement des virémies à CMV (Cytomégalovirus) de l'immunodéprimé ; a été associé à une hypomagnésémie. Il entrainerait une fuite rénale mais a également un effet chélateur des ions divalents.(251–253)

I.6.4.3. Déplacement vers le milieu intra-cellulaire :

Une hypomagnésémie par transfert du milieu extra-cellulaire vers le milieu intra-cellulaire peut se rencontrer dans certains états pathologique comme la décompensation d'un diabète, le *hungry bone syndrome* après une para-thyroïdectomie, dans la thyrotoxicose sévère, dans la

cirrhose hépatique et en cas de correction d'une acidose métabolique par agents alcalinisant.(27,28,210)

De plus, certaines thérapeutiques seraient en cause comme l'insuline(254,255) ; la Metformine(256), les aérosols de théophylline, salbutamol et terbutaline(238,257) ; l'épinéphrine(258,259) et le teriparatide.(260)

I.6.5. Traitement par Magnésium :

A l'heure actuelle, les preuves du bénéfice d'un traitement par magnésium n'ont été établies que dans certaines situations :

- Hypomagnésémie et ses manifestations cliniques
- Prévention et traitement de la Torsade de pointe
- Pré éclampsie
- En prévention de la fréquence et de l'intensité des crises migraineuses bien que pour le moment cela ne fasse pas l'objet de recommandations officielles en France par les sociétés savantes.

Le magnésium existe sous une forme intra-veineuse et une forme per os.

La forme intra-veineuse est le sulfate de Magnésium. Selon le résumé des caractéristiques du produit, les indications d'un tel traitement sont les suivantes :

- Traitement curatif des torsades de pointes
- Traitement des hypokaliémies aiguës associées à une hypomagnésémie
- Apports magnésiens lors de la rééquilibration hydroélectrolytique
- Apports magnésiens en nutrition parentérale
- Traitement préventif et curatif de la crise d'éclampsie

La forme per os existe sous diverses galéniques. Aucune n'est remboursée par la sécurité sociale. Selon le résumé des caractéristiques du produit, les indications de la supplémentation per os sont les suivantes :

- Nervosité, irritabilité, anxiété légère, fatigue passagère, troubles mineurs du sommeil
- Crampes musculaires, fourmillements

I.6.6. Hypomagnésémie et sujet âgé :

I.6.6.1. Epidémiologie :

En population générale, une étude descriptive réalisée aux pays bas retrouve une prévalence de 1.9% d'hypomagnésémie chez les plus de 75 ans.(199) Dans un Hôpital au Népal, une prévalence de 26% d'hypomagnésémie est retrouvée en hospitalisation aigue chez les plus

de 80 ans(201). Dans un service se rapprochant d'un SSR gériatrique en Ecosse, une incidence de 4.4% d'hypomagnésémie a été retrouvée. Cette étude date des années 90.(204)

A ce jour et en regard de la revue de la littérature, il est difficile d'établir une prévalence d'hypomagnésémie chez le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatrique en France.

I.6.6.2. Spécificités du sujet âgé :

Tandis que l'âge est souvent associé à une diminution du stock total de magnésium(261), la magnésémie, elle, reste constante.(262,263) Une magnésémie anormale est donc associée à un état pathologique. Cependant, les concentrations intra-cellulaires en magnésium semblent diminuer avec l'avancée en âge en l'absence de toute pathologie. (261)

La magnésémie n'est pas toujours le reflet de la concentration intra-cellulaire en magnésium et elle peut être normale en présence d'un réel déficit intra-cellulaire avec manifestations cliniques.(198)

L'âge est un facteur de risque indépendant d'insuffisance d'apport en magnésium.(264–269) tandis que les besoins journaliers eux ne changent pas avec l'âge.

Plusieurs conditions peuvent concourir à une fréquence plus élevée de l'hypomagnésémie chez nos patients gériatriques :

- Des états de dénutrition plus fréquents que chez l'adulte jeune(270)
- Une diminution physiologique de l'absorption intestinale. (198,263,271)
- Une diminution de la réabsorption rénale du magnésium sur diminution des capacités de réabsorption tubulaire avec l'avancée en âge. (262,271,272)
- Une polymédication plus importante et plus fréquente avec des médicaments interférant avec la physiologie digestive et rénale du magnésium.
- Des comorbidités plus fréquentes et plus nombreuses, intriquées pouvant également interférer avec l'homéostasie du magnésium.

I.6.6.3. Magnésium et vieillissement :

Une carence en magnésium pourrait accentuer le processus physiologique du vieillissement. En effet, le magnésium joue un rôle anti-oxydant. Une carence favoriserait alors le développement d'un stress oxydatif avec production de médiateurs de l'inflammation qui contribuerait alors à un état d'inflammation chronique à bas bruit du sujet âgé appelé « inflammaging ». (273–279)

De plus, l'activité anti-inflammatoire et vasodilatatrice du magnésium au niveau vasculaire, et son activité protectrice quant au développement d'une insulino-résistance et donc d'un diabète de type 2, sont autant de leviers limitant le vieillissement vasculaire qui joue un rôle prépondérant dans un vieillissement réussi. En cas d'hypomagnésémie, ce facteur protecteur disparaît ou du moins s'atténue.

Étant donné le rôle majeur prouvé du magnésium dans la stabilité de l'ADN et de la réparation de ses lésions, ce dernier pourrait prévenir ou ralentir le raccourcissement des télomères qui est une composante majeure du vieillissement physiologique.

I.6.6.4. Impact de l'hypomagnésémie chez le sujet âgé :

L'hypomagnésémie pourrait être impliquée dans plusieurs syndromes gériatriques. En effet, on a précédemment montré que l'hypomagnésémie était suspectée d'entraîner des conséquences négatives sur la cognition et le sommeil avec cependant un niveau de preuve faible ne permettant pas de conclure formellement. De plus, étant donné son rôle pro-ostéoblastique et son rôle dans le bon fonctionnement de la cellule musculaire, une hypomagnésémie pourrait être un facteur de risque de chute, et/ou un facteur de gravité entraînant une plus grande propension à la fracture qui nécessiterait alors d'être systématiquement recherchée pour être prévenue ou corrigée, tout comme la vitamine D ou la calcémie.

Mais il existe peu d'études ayant étudiées le lien entre hypomagnésémie et syndrome gériatrique. Une étude rétrospective Sud-Américaine a retrouvé que les sujets âgés hospitalisés en service aigue présentant une hypomagnésémie ont un risque six fois plus élevé de développer un syndrome confusionnel aigu. (280)

Une étude de 2020 menée au sein de deux services de médecine polyvalente en Italie a montré que l'hypomagnésémie était un marqueur indépendant de mortalité intra-hospitalière chez ses patients. Cette étude n'a cependant pas été menée spécifiquement chez le sujet âgé de court séjour gériatrique bien qu'elle comprenait une population majoritairement âgée. (281)

En regard de la littérature, il existe une absence de données sur la prévalence et l'impact de l'hypomagnésémie chez un patient hospitalisé en service de médecine aigue gériatrie en France et en Europe. L'étude proposée dans cette thèse serait un travail pilote sur l'impact que peut avoir la découverte d'une hypomagnésémie lors d'une hospitalisation en médecine aigue gériatrique.

Partie II : Etude

II.1. Introduction :

Le magnésium est le 4^{ème} cation le plus abondant après le Sodium, le Potassium et le Calcium, et est le 2^{ème} cation intra-cellulaire le plus abondant après le Potassium. Il intervient dans le fonctionnement de plus de 600 enzymes.(27,282)

L'homéostasie du magnésium corporel est un équilibre entre les apports alimentaires, l'absorption intestinale, l'excrétion rénale ainsi que la régulation entre la forme de stockage dans les os et la concentration intra et extra-cellulaire. La physiologie du Magnésium n'est pas totalement élucidée.(26)

Aux Etats-Unis, 2 Américains sur 3 ont des apports en magnésium en deçà des apports journaliers recommandés (AJR) qui sont de 320 et 420 mg pour un adulte de sexe respectivement féminin et masculin. Chez 45% de ces sujets, les apports étaient inférieurs à 70% des AJR et inférieurs à 50% des AJR chez 19% des sujets. Des résultats similaires ont été obtenus chez les Européens. (26,193,203-205)

Le seuil d'hypomagnésémie varie selon les études. La littérature récente fixe ce seuil à 0.7 mmol/L soit 17 mg/L. L'hypomagnésémie sévère est définie par un seuil inférieur à 0.4 mmol/L soit 10 mg/L. (27,196–198)

L'hypomagnésémie n'est pas une anomalie rare. En effet, son incidence en population générale est estimée autour des 2%.(199) En hospitalisation aigue ; non spécifiquement gériatrique ; elle est estimée entre 11% et 30% selon les études.(200,201). Elle semble plutôt autour des 30% chez les patients gériatriques. Une incidence plus élevée entre 20 et 40% est retrouvée dans des unités de soins intensifs Américaines. (202,203) Une prévalence de 4.4% a été retrouvée dans l'équivalent d'une unité de SSR gériatrique en Ecosse.(204)

Les effets de l'hypomagnésémie sont décrits par de nombreuses études. Elle est associée à des atteintes cardio-vasculaires (troubles du rythme, Hypertension Artérielle (HTA,) syndrome métabolique, éclampsie), des troubles endocrinologiques (augmentation risque de Diabète de type 2 (DT2), dysrégulation de la Parathormone), des troubles psychiatriques(102-109) (dépression, psychose et insomnie) ; des troubles électrolytiques (Hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphatémie) et des troubles Neuromusculaires(75-91,149-152) (Crampes musculaires, faiblesse musculaire, tétanie, vertige, ataxie, convulsions), et même à une augmentation de la mortalité intra-hospitalière. (281)

Le vieillissement « normal » est associé à une diminution du magnésium total et du magnésium intra-cellulaire, sans retentissement sur le taux sérique. Cependant, chez de nombreux sujets âgés, notamment fragiles et dépendants, de nombreux facteurs concourent à l'apparition d'une hypomagnésémie : Une baisse des apports alimentaires, une réduction de l'absorption digestive et une augmentation de l'excrétion urinaires.(196,263) Ces trois

composantes sont accentuées par la polyopathie et la polymédication que l'on retrouve chez de nombreux sujets âgés hospitalisés dans les services de court séjour gériatrique. (283)

Parmi ces thérapeutiques inductrices d'hypomagnésémie, on y retrouve de nombreux traitements (23 ;25,207-250) dont certains retrouvés fréquemment chez le sujet âgé hospitalisés en court séjour gériatrique comme, de manière non exhaustive : l'insuline, la Metformine, les Béta-2-mimétiques et anticholinergiques inhalés, les inhibiteurs de la pompe à proton, les laxatifs et les diurétiques.

Enfin, la plupart des études sur le magnésium ne prennent en compte ni la magnésémie corrigée à l'albumine, ni le magnésium ionisé, reflet plus précis du magnésium actif. Pourtant, le magnésium sérique est pour une fraction non négligeable liée à l'albumine sérique et on surestime probablement la prévalence de l'hypomagnésémie chez les populations avec des albumines abaissées, situation très fréquente en court séjour gériatrique. (203)

Enfin, la découverte d'une hypomagnésémie en gériatrie pourrait entraîner des conséquences importantes, en étant par exemple associée à une augmentation du risque de syndrome confusionnel aigu en service hospitalier aigu (280) et même à une surmortalité (281)

En regard de la littérature, il existe une absence de données sur la prévalence et l'impact de l'hypomagnésémie chez un patient hospitalisé en service de médecine aiguë gériatrie en France et en Europe.

II.2. Matériel et Méthodes :

II.2.1. Schéma et population étudiée :

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective et monocentrique au sein des services de post urgence gériatrique et de médecine interne gériatrique du CHU de Limoges.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact de la découverte d'une hypomagnésémie au cours du séjour hospitalier de ces patients sur la mortalité intra-hospitalière en court séjour gériatrique.

Les objectifs secondaires seront d'étudier l'impact d'une hypomagnésémie sur la durée de séjour, le taux de réhospitalisation à 1,3 et 6 mois, d'étudier le lien entre l'hypomagnésémie et la présence de certains troubles ioniques, de certains traitements et de la présence de certains syndromes gériatriques au cours du séjour.

Enfin, ces liens seront étudiés en prenant en compte la magnésémie corrigée à l'albumine.

Les patients inclus sont les patients de 75 ans et plus ayant bénéficié d'un dosage de la magnésémie durant leur hospitalisation au CHU de Limoges entre le 01/06/2019 et le 31/10/2022 inclus.

Les critères d'exclusion sont : Un âge inférieur à 75 ans, l'absence de dosage du magnésium, la présence d'une hypermagnésémie.

Pour les patients ayant bénéficié de plusieurs dosages de la magnésémie au cours de leur séjour hospitalier, seul le premier dosage en court séjour a été pris en compte.

II.2.2. Données recueillies :

II.2.2.1. Recrutement des patients :

Les patients ont été recrutés via une demande réalisée auprès du laboratoire de pharmacologie du CHU de Limoges qui a établis informatiquement la liste de tous les dosages du magnésium sérique réalisés entre le 01/06/2019 et le 31/10/2022 au sein des Unités Fonctionnelles (UF) de la Médecine Interne Gériatrique (MIG) et du Post Urgence Gériatrique (PUG)

II.2.2.2. Données biologiques :

Les données biologiques ont été recueillies depuis le logiciel du CHU de Limoges (Cyberlab) à partir du dossier informatisé des patients. Ces données comportent : La kaliémie, phosphorémie, calcémie, créatinémie, clairance de la créatine utilisant la formule CKD-EPI, l'hémoglobine et l'albumine. Ces données biologiques ont été recueillies sur la biologie réalisée à l'admission du patient.

Le seuil d'hypomagnésémie est fixé à 17 mg/L et celui de l'hypermagnésémie à 26 mg/L comme décrit dans la littérature. Les seuils proposés par le laboratoire du CHU de Limoges n'ont pas été retenus (18-23 mg/L) pour être en accord avec la littérature.(27,196–198)

La calcémie considérée dans cette étude est celle après correction à l'albuminémie.

Les seuils de normalité de la kaliémie (3.7-5.4 mmol/L), calcémie (2.1-2.6 mmol/L), et de la phosphorémie (0.87-1.45 mmol/L) sont celles fixées par le laboratoire du CHU de Limoges.

II.2.2.3. Données médicales :

Les antécédents des patients ont été recueillis depuis l'observation médicale de leur hospitalisation et l'étude de leur dossier médical à partir du logiciel Crossway. A partir de ces antécédents a été établi le score de Charlson indexé à l'âge du patient. (283–285)

La mortalité intra-hospitalière comptabilise les patients décédés durant leur séjour en court séjour gériatrique au sein du CHU de Limoges. Cette information a été recueillie depuis le dossier médical Crossway du patient.

Le Taux de transfert en service de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) a été établi en prenant en compte les transferts vers d'autres SSR que celui du CHU de Limoges. Cette information était disponible dans l'observation médicale de l'hospitalisation du patient.

Les taux de réhospitalisation à 1,3 et 6 mois ont été calculés en prenant en compte les réhospitalisations au sein du CHU de Limoges car notifiées sur le dossier médical Crossway. D'éventuelles réhospitalisations dans d'autres hôpitaux n'ont pas pu être prises en compte.

Les traitements des patients ont été recueillis depuis leur observation médicale du séjour. Cela correspond à leur traitement à l'entrée.

Le lieu de résidence du patient a été recueilli depuis l'observation médicale du patient. Il correspond au lieu de vie avant l'hospitalisation. Ce lieu peut être un Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD), le domicile ou le foyer logement.

Les syndromes gériatriques recueillis sont le syndrome confusionnel aigu, la chute, la déshydratation, le globe vésical, la constipation/fécalome et la dénutrition. Ils ont été recueillis à partir du motif d'hospitalisation noté sur l'observation médicale.

Pour la dénutrition, la période de l'étude était composée d'une période antérieure aux recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé (HAS) 2021 et d'une période postérieure où les nouveaux critères étaient appliqués. Le diagnostic de dénutrition était retenu sur la présence dans le dossier d'une dénutrition notifiée par le praticien en charge du patient.

II.2.3. Technique de dosage du magnésium sérique :

La méthode de dosage de la magnésémie par le laboratoire du CHU de Limoges est une technique analytique à plasma à couplage inductif couplée à spectromètres à émission atomique soit ICP-OES.

II.2.4. Considérations éthiques :

Cette étude a reçu l'aval du comité d'éthique du CHU de Limoges, enregistré au numéro 40-2023-06

II.2.5. Analyse statistique :

Les comparaisons entre proportions ont été effectuées avec le test du Chi². Quand les effectifs étaient insuffisants, le coefficient de correction de Yates a été appliqué.

Les comparaisons entre moyennes ont été réalisées avec le test t de Student

Le seuil de significativité pour toutes les analyses est fixé à $p < 0.05$

II.2.6. Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal de cette étude est la comparaison de la mortalité au sein du service d'hospitalisation de court séjour gériatrique, entre le groupe hypomagnésémie et le groupe normomagnésémie.

II.2.7. Critères secondaires :

Les critères secondaires de cette étude comportent :

- Le Taux de réhospitalisation à 1, 3 et 6 mois de l'hospitalisation initiale
- Le taux de transfert en SSR
- La durée de séjour en court séjour en jours
- L'association avec d'autres anomalies biologiques du Potassium, Calcium corrigé à l'albumine, Phosphore, Hémoglobine et Débit de filtration Glomérulaire concomitantes au dosage de la Magnésémie.
- L'association avec certains syndromes gériatriques présentés durant le séjour : La chute, le globe vésical, la constipation, la déshydratation, la dénutrition et le syndrome confusionnel aigu
- Enfin, le critère principal et les critères secondaires précédemment décrits seront étudiés en prenant en compte la magnésémie corrigée à l'albuminémie selon la formule suivante :

$Mg^{2+}_c = Mg^{2+}_{mesurée} + 0.005 \times (40 - Albuminémie)$ avec Mg^{2+} en mmol/L et Albuminémie en g/L(205)

II.3. Résultats :

II.3.1. Population :

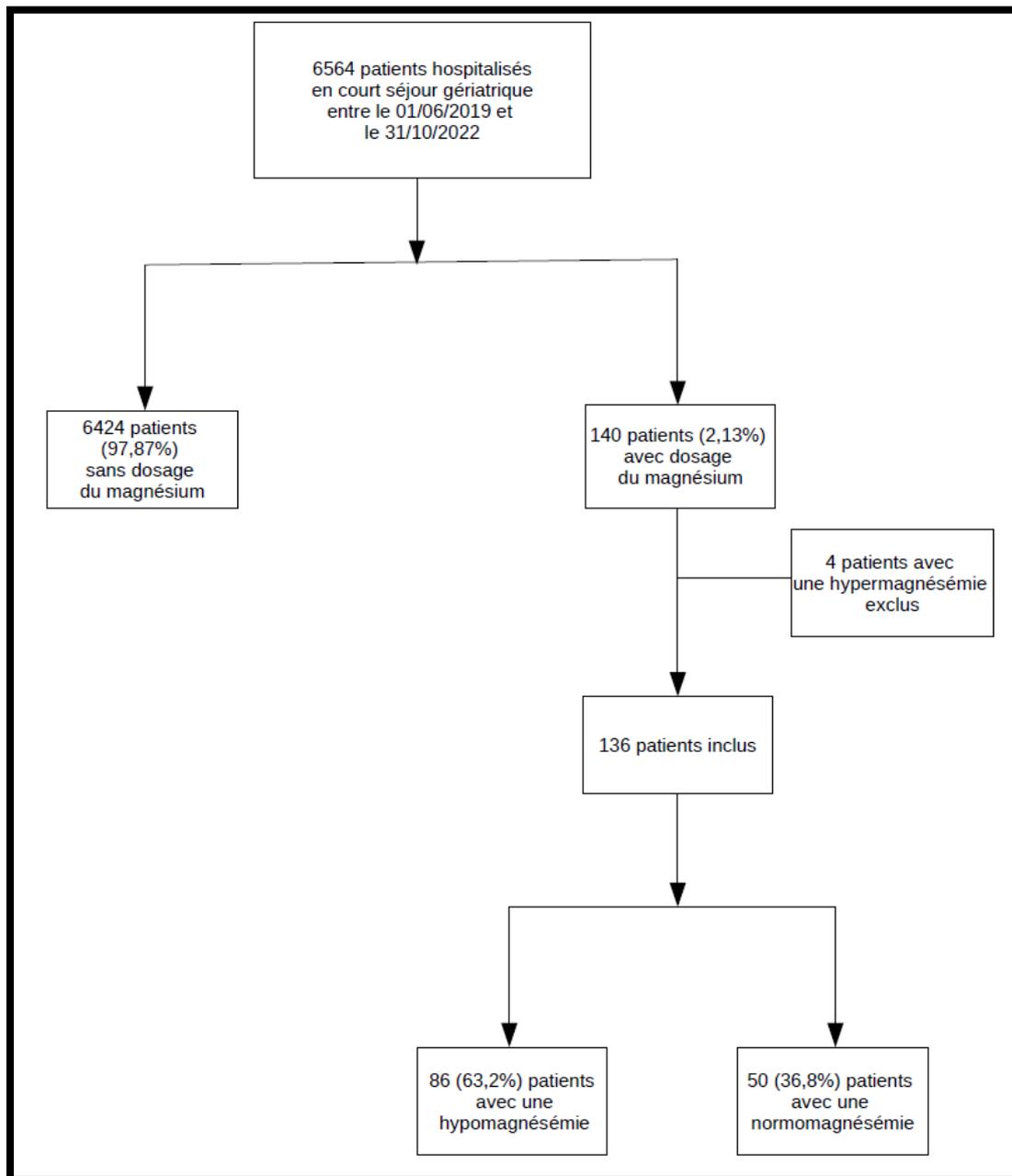


Figure 1 : Diagramme de flux de la cohorte

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

*Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes **Insuffisance rénale chronique ***Broncho-pneumopathie chronique obstructive ****Maladie thrombo-embolique veineuse

	Normomagnésémie 36.8% (n=50)	Hypomagnésémie 63.2% (n=86)	Total N= 136	Valeur P
Sexe, % (n)				
- Femme	40% (20)	63.95% (55)	55.15% (75)	
- Homme	60% (30)	36.05% (31)	44.85% (61)	
Age, moyenne en année (écart type)	87.1 (5.97)	85.12 (5.35)	85.8 (5.6)	0.056
Score de Charlson, moyenne (écart type)	7.87 (1.99)	7.69 (2.29)	7.75 (2.18)	0.624
Lieu de vie, % (n)				
- Domicile ou Foyer logement	88% (44)	88.37% (76)	88.2% (120)	
- EHPAD*	12% (6)	11.63% (10)	11.8% (16)	
Nombre de médicaments sur l'ordonnance d'entrée, % (n)				
- Supérieur ou égal à 5	90% (45)	87.21% (75)	88.2% (120)	0.63
- Supérieur ou égal à 10	46% (23)	45.35% (39)	45.6% (62)	0.94
Antécédents, % (n)				
- Hypertension artérielle	72% (36)	77.91% (67)	75.74% (103)	0.44
- IRC** stade III ou plus	48% (24)	38.37% (33)	41.91% (57)	0.27
- Anxio-dépression	30% (15)	34.88% (30)	33.1% (45)	0.56
- Troubles Neurocognitifs	34% (17)	30.23% (26)	31.62% (43)	0.65
- Diabète	26% (13)	33.72% (29)	30.89% (42)	0.35
- Insuffisance cardiaque	38% (19)	24.42% (21)	29.41% (40)	0.094
- Fibrillation auriculaire	36% (18)	24.42% (21)	28.68% (39)	0.15
- Accident vasculaire cérébral	26% (13)	13.96% (12)	18.38% (25)	0.08
- Syndrome coronarien aigu	22% (11)	16.28% (14)	18.38% (25)	0.41
- BPCO***/Asthme	14% (7)	16.28% (14)	15.44% (21)	0.13
- IRC stade IV ou plus	10% (5)	11.63% (10)	11.02% (15)	0.77
- Cancer solide moins de 6 mois	12% (6)	8.14% (7)	9.56% (13)	0.66
- Ostéoporose	10% (5)	6.98% (6)	8.1% (11)	0.77
- Artériopathie membres inférieurs	4% (2)	9.3% (12)	7.35% (10)	0.42
- Epilepsie	2% (1)	6.98% (6)	5.15% (7)	0.39
Motifs d'Hospitalisation, % (n)				
- Sepsis	52% (26)	54.65% (47)	53.68% (73)	0.76
- Décompensation cardiaque	18% (9)	26.74% (23)	23.53% (32)	0.25
- MTEV****	2.33% (2)	4.65% (4)	4.41% (6)	1
- Syndrome coronarien aigu	6% (3)	2.33% (2)	3.68% (5)	0.53
- Accident vasculaire cérébral	6% (3)	1.16% (1)	2.94% (4)	0.28
- Décompensation BPCO**	6% (3)	1.16% (1)	2.94% (4)	0.28

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux groupes en dehors du sexe. Le groupe hypomagnésémie était principalement composé de femme à 64% contre 40% dans le groupe normomagnésémie.

L'âge moyen était de 85 ans avec un score de comorbidité de Charlson moyen à 7,75. Les antécédents étaient principalement cardiovasculaires (HTA, insuffisance cardiaque, diabète) et environ un tiers avait des troubles neurocognitifs connus. Environ 42% avaient une insuffisance rénale chronique connue.

Les patients venaient en grande majorité du domicile (88%), le motif d'hospitalisation pour plus de la moitié était un sepsis.

Tableau 2 : Thérapeutiques et valeurs biologiques à l'entrée

*DFG = débit de filtration glomérulaire

	Normomagnésémie (N=50)	Hypomagnésémie (N=86)	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P Value
Thérapeutiques à l'entrée, % (n)					
- Diurétique de l'anse	74% (37)	30.23% (26)	0.51	[0,25-1.05]	0.065
- Diurétique thiazidique	18% (9)	26,74% (23)	1,66	[0,7-3,94]	0,25
- Diurétique épargneur du potassium	10% (5)	6.98% (6)	0.68	[0.2-2.35]	0.77
- Inhibiteur de la pompe à proton	44% (22)	53.49% (46)	1.46	[0.72-2.94]	0.29
- Metformine	10% (5)	17.44% (15)	1.9	[0.65-5.59]	0.24
- Insuline	16% (8)	10.47% (9)	0.61	[0.22-1.7]	0.35
- Laxatifs	26% (13)	24.42% (21)	0.92	[0.41-2.05]	0.84
Biologie à l'entrée, % (n)					
- Hypokaliémie	42% (21)	39.53% (34)	0.9	[0.44-1.83]	0.78
- Hyperkaliémie	0% (0)	1.16% (1)			
- Hypophosphorémie	38.78% (19/49)	44.7% (38/85)	1.28	[0.63-2.62]	0.5
- Hyperphosphorémie	10.2% (5/49)	15.29% (13/85)	1.59	[0.53-4.76]	0.41
- Hypocalcémie	2.04% (1/49)	11.63% (10)	6.45	[0.8-52]	0.097
- Hypercalcémie	16.32% (8/49)	18.6% (16)	1.2	[0.47-3.04]	0.7
- Anémie	64% (32)	77.91% (67)	1.98	[0.92-4.28]	0.08
- DFG* < 60 mL/min	58% (29)	50% (43)	0.72	[0.36-1.45]	0.37
- DFG* < 30 mL/min	26% (13)	19.77% (17)	0.7	[0.31-1.6]	0.4
- DFG* < 15 mL/min	8% (4)	9.3% (8)	1.18	[0.34-4.14]	1

Dans le groupe hypomagnésémie :

- On retrouve moins de diurétique de l'anse (30% versus 74%) mais plus de diurétique thiazidique (26% versus 18%).
- On retrouve plus de Metformine (17.5% versus 10%) mais moins d'insuline (10.5% versus 16%)
- On retrouve plus d'inhibiteur de la pompe à proton (53% versus 44%).

Ces résultats sont non significatifs entre les deux groupes.

Dans le groupe hypomagnésémie :

- On retrouve plus d'hypocalcémie (11,63% versus 2,04%)
- On retrouve plus d'hyperphosphorémie (15.3% versus 10.2%)
- On retrouve plus d'anémie (78% versus 64%)
- On retrouve une fonction rénale moins altérée à l'entrée (58% versus 50% pour le DFG < 60 mL/min et 26% versus 19.8% pour le DFG < 30 mL/min)

Ces résultats sont non significatifs entre les deux groupes

Dans le groupe hypomagnésémie, il manquait une donnée concernant la phosphorémie. Dans le groupe normomagnésémie, il manquait une donnée concernant la phosphorémie et la calcémie.

II.3.2. Critère principal :

Tableau 3 : Mortalité en court séjour gériatrique

	Normomagnésémie (N=50)	Hypomagnésémie (N=86)	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P Value
Mortalité intra-hospitalière, % (n)	18% (9)	11.63% (10)	0.6	[0,23-1,59]	0,3

On retrouve une mortalité plus élevée dans le groupe normomagnésémie (18% versus 11.6%) de manière non significative.

II.3.3. Critères secondaires :

II.3.3.1. Caractéristiques de la population en considérant la magnésémie corrigée à l'albumine :

Sur le plan des caractéristiques principales :

- On retrouve une population significativement plus jeune dans le groupe en hypomagnésémie corrigée (84.55 ans versus 87 ans, $p = 0.01$)
- On retrouve un antécédent de diabète plus fréquemment dans le groupe en hypomagnésémie corrigée (39% versus 23.6%, OR = 2.07). Ce résultat est à la limite de la significativité avec un $p = 0.052$
- Il n'y a pas de différence significative concernant les autres caractéristiques de la population

Tableau 4 : Thérapeutiques et valeurs biologiques à l'entrée en considérant la magnésémie corrigée

*DFG = Débit de Filtration Glomérulaire

	Normomagnésémie corrigée (N=72)	Hypomagnésémie corrigée (N=64)	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P Value
Thérapeutiques à l'entrée, % (n)					
- Diurétique De l'anse	43% (31)	28.13% (18)	0.52	[0.25-1.07]	0.07
- Diurétique thiazidique	15.28% (11)	32.81% (21)	2.71	[1.18-6.2]	0.016
- Diurétique épargneur du potassium	11.11% (8)	10.94% (7)	0.98	[0.33-2.87]	0.97
- Inhibiteur de la pompe à proton	37.5% (27)	64.01% (41)	2.97	[1.48-5.97]	0.002
- Metformine	9.72% (7)	20.31% (13)	2.37	[0.88-6.37]	0.082
- Insuline	11.11% (8)	14.06% (9)	1.31	[0.47-3.63]	0.6
- Laxatifs	26.39% (19)	23.44% (15)	0.85	[0.39-1.86]	0.69
Biologie à l'entrée, % (n)					
- Hypokaliémie	41.67% (30)	39.06% (25)	0.9	[0.45-1.79]	0.76
- Hyperkaliémie	0% (0)	1.56% (1)			
- Hypophosphorémie	38.57% (27)	47.62% (30)	1.45	[0.73-2.89]	0.29
- Hyperphosphorémie	8.57% (6)	19.05% (12)	2.51	[0.88-7.15]	0.08
- Hypocalcémie	1.41% (1)	15.63% (10)	13.15	[1.63-105.88]	0.0024
- Hypercalcémie	21.13% (15)	14.06% (9)	0.61	[0.25-1.51]	0.28
- Anémie	65.28% (47)	81.25% (52)	2.3	[1.04-5.08]	0.036
- DFG* < 60 mL/min	54.17% (39)	51.56% (33)	0.9	[0.46-1.77]	0.76
- DFG* < 30 mL/min	22.22% (16)	21.88% (14)	0.98	[0.43-2.21]	0.96
- DFG* < 15 mL/min	6.94% (5)	10.94% (7)	1.65	[0.5-5.48]	0.41

On retrouve de manière significative plus fréquemment un traitement par diurétique thiazidique dans le groupe en hypomagnésémie corrigée (32.8% versus 15.3%, OR = 2.71, p = 0.016).

On retrouve de manière significative plus fréquemment un traitement par inhibiteur de la pompe à proton dans le groupe en hypomagnésémie corrigée (64% versus 37.5%, OR = 2.97, p = 0.002)

On retrouve moins fréquemment un traitement par diurétique de l'anse dans le groupe hypomagnésémie corrigée (28.1% versus 43%). Ce résultat n'est pas significatif.

On retrouve plus fréquemment un traitement par Metformine dans le groupe hypomagnésémie corrigée (20.31% versus 9.72%). Ce résultat n'est pas significatif.

On retrouve de manière significative plus d'hypocalcémie à l'entrée dans le groupe hypomagnésémie corrigée (15.6% versus 1.4%, OR = 13.15, p = 0.0024). Cependant, les échantillons sont de petite taille avec 1 patient ayant présenté une hypocalcémie à l'entrée dans le groupe avec une magnésémie corrigée normale et 10 patients dans le groupe avec un hypomagnésémie corrigée.

On retrouve significativement plus d'anémie à l'entrée dans le groupe hypomagnésémie corrigée (81.25% versus 65.3%, OR = 2.3, p = 0.036).

On ne retrouve pas de différence significative de kaliémie et de la phosphorémie à l'entrée entre les deux groupes.

On ne retrouve pas de différence significative de valeur de débit de filtration glomérulaire CKD EPI à l'entrée entre les deux groupes.

II.3.3.2. Autres critères secondaires :

Tableau 5 : Mortalité en court séjour Gériatrique en considérant la magnésémie corrigée :

	Normomagnésémie Corrigée (N=72)	Hypomagnésémie corrigée (N=64)	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P Value
Mortalité intra-hospitalière, % (n)	15.28% (11)	12.5% (8)	0.79	[0.3-2.11]	0.64

On ne retrouve pas de différence significative de mortalité entre les deux groupes en corrigeant la magnésémie à l'albumine.

Tableau 6 : Réhospitalisation et taux de transfert en SSR

	Normomagnésémie (N=50)	Hypomagnésémie (N=86)	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P Value
Réhospitalisation à 1 mois, % (n)	5,13% (2)	19,72% (14)	4,54	[1,09-18,94]	0,038
Réhospitalisation dans les 3 mois, % (n)	15,38% (6)	28,16% (20)	2,16	[0,79-5,94]	0,13
Réhospitalisation dans les 6 mois, % (n)	46,15% (18)	56,34% (40)	1,51	[0,69-3,31]	0,31
Transfert en SSR, % (n)	36,59% (15)	48,68% (37)	1,64	[0,75-3,57]	0,21
	Normomagnésémie Corrigée (N=72)	Hypomagnésémie corrigée (N=64)	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P Value
Réhospitalisation à 1 mois, % (n)	8.77% (5)	20.75% (11)	2.72	[0.88-8.44]	0.075
Réhospitalisation dans les 3 mois, % (n)	19.3% (11)	28.3% (15)	1.51	[0.62-3.69]	0.37
Réhospitalisation dans les 6 mois, % (n)	47.37% (27)	58.49% (31)	1.57	[0.74-3.34]	0.24
Transfert en SSR, % (n)	42.62% (26)	46.43% (26)	1.17	[0.56-2.43]	0.68

On retrouve de manière significative un taux de réhospitalisation à 1 mois plus élevé dans le groupe en hypomagnésémie (19.72% versus 5.13%, OR = 4.54, p = 0.038). On constate ce résultat dans le groupe en hypomagnésémie corrigée (20.8% versus 8.8%, OR = 2.72, p = 0.075) de manière non significative.

On retrouve un taux de réhospitalisation à 3 mois plus élevé dans le groupe en hypomagnésémie (28.2% versus 15.4%, OR = 2.16) de manière non significative. On constate ce résultat dans le groupe en hypomagnésémie corrigée (28.3% versus 19.3%, OR = 1.51) de manière non significative.

On retrouve un taux de réhospitalisation à 6 mois plus élevé dans le groupe en hypomagnésémie (56.3% versus 46.2%, OR = 1.51) de manière non significative. On constate ce résultat dans le groupe hypomagnésémie corrigée (58.5% versus 47.4%, OR = 1.57) de manière non significative.

On retrouve un taux de transfert en SSR plus élevé dans le groupe en hypomagnésémie (48.7% versus 36.6%, OR = 1.64) de manière non significative. On ne retrouve pas cette différence en considérant la magnésémie corrigée.

Tableau 7 : Durées de séjour

	Normomagnésémie (N=50)	Hypomagnésémie (N=86)	Différence entre les 2 moyennes	Intervalle de confiance de la différence	P Value
Moyenne de séjour en court séjour gériatrique, jours (écart type)	17,38 (14.05)	16,91 (10.1)	-0,47	[-4,91 ; 3,97]	0,835
	Normomagnésémie Corrigée (N=72)	Hypomagnésémie corrigée (N=64)	Différence entre les 2 moyennes	Intervalle de confiance de la différence	P Value
Moyenne de séjour en court séjour gériatrique, jours (écart type)	17.21 (12.66)	16.94 (10.51)	-0.27	[-4.2 ; 3.67]	0.89

On ne retrouve pas de différence significative de durée de séjour entre les deux groupes

Tableau 8 : Syndromes gériatriques durant l'hospitalisation

	NormoMagnésémie (N=50)	HypoMagnésémie (N=86)	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P Value
Syndrome Confusionnel aigu, % (n)	50% (25)	50% (43)	1	[0,5-2,01]	1
Chute, % (n)	36% (18)	32,56% (28)	0,68	[0,41-1,79]	0,68
Déshydratation, % (n)	50% (25)	48,84% (42)	0,95	[0,47-1,91]	0,9
Globe vésical, % (n)	26% (13)	16,28% (14)	0,55	[0,23-1,29]	0,17
Constipation/Fécalome, % (n)	36% (18)	22,1% (19)	0,5	[0,23-1,08]	0,08
Dénutrition, % (n)	80% (40)	86,05% (74)	1,54	[0,61-3,88]	0,36
Dénutrition sévère, % (n)	44% (22)	59,3% (51)	1,85	[0,91-3,74]	0,084
	NormoMagnésémie corrigée (N=72)	HypoMagnésémie corrigée (N=64)	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	P Value
Syndrome Confusionnel aigu, % (n)	48.61% (35)	51.56% (33)	1.13	[0.58-2.22]	0.73
Chute, % (n)	34.72% (25)	32.81% (21)	0.92	[0.45-1.88]	0.81
Déshydratation, % (n)	50% (36)	48.44% (31)	0.94	[0.48-1.84]	0.86
Globe vésical, % (n)	22.22% (16)	17.19% (11)	0.73	[0.31-1.72]	0.46
Constipation/Fécalome, % (n)	37.5% (27)	15.63% (10)	0.31	[0.14-0.71]	0.004
Dénutrition, % (n)	83.33% (60)	84.38% (54)	1.08	[0.43-2.7]	0.87
Dénutrition sévère, % (n)	48.61% (35)	59.38% (38)	1.55	[0.79-3.06]	0.21

On retrouve moins de globe vésical dans le groupe en hypomagnésémie (16.3% versus 26%). Ce résultat n'est pas significatif. Cette différence est moindre en prenant en compte la magnésémie corrigée (17.2% versus 22.2%)

On retrouve moins de constipation dans le groupe en hypomagnésémie (22.1 versus 36%). Ce résultat n'est pas significatif. Cette différence devient significative en prenant en compte la magnésémie corrigée (15.6% versus 37.5%)

On retrouve plus de dénutrition (86% versus 80%) et plus de dénutrition sévère (59.3% versus 44%) dans le groupe en hypomagnésémie. Ces résultats ne sont pas significatifs.

II.4. Discussion :

II.4.1. Commentaire des résultats :

On ne retrouve pas de surmortalité intra-hospitalière dans le groupe en hypomagnésémie dans cette étude. Cette surmortalité a été retrouvée de manière significative dans une étude Italienne récente.(281). Cette différence peut s'expliquer par la population étudiée qui diffère entre les deux études. Bien que la répartition des âges soient identiques, l'étude Italienne comporte des patients non uniquement gériatriques avec une moyenne d'âge plus jeune de 81.7 ans et moins comorbides. Enfin, cette étude a inclus 6980 patients ce qui permet une puissance statistique nettement supérieure. De plus, le seuil d'hypomagnésémie a été fixé à 16 mg/L dans leur étude contre 17 mg/L dans ce travail de thèse.

La grande variabilité des valeurs seuils définissant une hypomagnésémie entre les études et les laboratoires est une limite vis-à-vis de la littérature portant sur l'hypomagnésémie.

Durant la période de l'étude, on dénombre le passage d'environ 6564 patients en court séjour gériatrique parmi lesquels 140 patients ont bénéficié d'un dosage du magnésium soit 2.13% des patients. Cela semble très peu quand on considère l'impact d'une hypomagnésémie décrit dans la littérature et dans cette étude. Dans la littérature la prévalence de l'hypomagnésémie serait entre 10 et 30%, notre échantillon ne représente que 2% de la population faisant suspecter un nombre non négligeable de patient ayant une hypomagnésémie non dépistée en pratique quotidienne. (200, 201). Ce taux de dosage du magnésium est à comparer à celui du calcium ou du phosphore qui semblent bien plus ancrés dans la pratique clinique quotidienne. Dans cette étude, la prévalence retrouvée de l'hypomagnésémie est importante car elle est de 60% bien qu'il existe un biais car les dosages de la magnésémie ont été orientés par un contexte clinique évocateur.

Les motivations qui ont poussé à doser le magnésium chez cette proportion restreinte de patient sont souvent des hypokaliémies réfractaires ou des états de dénutrition sévère motivant un avis auprès des Nutritionnistes. Ces derniers font alors réalisés le dosage du magnésium. Cela pourrait expliquer le taux important de dénutrition (84%) et de dénutrition sévère (55%) au sein de la population étudiée.

La population étudiée semble très comorbide, présentant un score de Charlson indexé à l'âge de 7.74, une polymédication avec plus de 4 molécules dans 87% des cas, et plus de 9 molécules dans 45% des cas, une dénutrition dans 84% des cas et sévère dans 55% des cas. C'est une population venant très majoritairement du domicile (88.6%).

On retrouve une mortalité intra-hospitalière autour des 14% dans cette étude. Le taux de décès moyen en court séjour gériatrique au CHU de Limoges au cours de la période étudiée de 7.3%. La durée moyenne de séjour en court séjour dans cette étude est de 17.27 jours. Sur cette même période, elle est de 11.985 jours en court séjour gériatrique. La population de cette étude est donc composée de patients très poly-morbides avec pour conséquences un taux de mortalité 2 fois plus élevé et une durée de séjour moyenne plus longue.

Les années 2020 à 2022 sont particulières car elles correspondent à la période de pandémie à Sars Cov 2 avec une surreprésentation du sepsis comme motif d'hospitalisation et de

l'anorexie induite par cette maladie avec pour conséquence un état de dénutrition plus marqué ou mieux évalué devant l'établissement de recommandations sur le dépistage et la prise en charge de la dénutrition dans ce contexte spécifique. Cela a pu inciter à plus de dosages du magnésium sérique. Cela limite la comparabilité avec les études antérieures au Sars Cov 2.

L'hypomagnésémie est significativement corrélée à un taux de réhospitalisation à 1 mois 2 à 3 fois plus élevé. On retrouve également une augmentation du taux de réhospitalisation à 3 et 6 mois dans le groupe hypomagnésémie mais de manière non significative. Nous n'avons pas trouvé de résultats similaires dans la littérature. Il pourrait être intéressant de confirmer par d'autres études ce résultats car la réhospitalisation est un marqueur pronostic important chez le sujet âgé chez qui chaque hospitalisation est le risque d'une perte d'indépendance fonctionnelle supplémentaire en plus d'un coût élevé pour la société. Ainsi, devant la découverte d'une hypomagnésémie, il pourrait être intéressant de discuter d'une évaluation plus précise du retour à domicile avec une évaluation gériatrique programmée précoce qui permettrait de diminuer ce taux de réhospitalisation. Il serait intéressant de proposer une étude qui validerait une telle prise en charge.

On retrouve plus souvent chez les patients en hypomagnésémie la présence d'une hypophosphorémie, d'une hypocalcémie et d'une anémie à l'entrée ainsi que la présence d'un traitement par inhibiteur de la pompe à proton, Metformine et Diurétique Thiazidique bien que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs. Il existe probablement un manque de puissance de l'étude qui est en accord sur l'association entre hypomagnésémie et IPP retrouvée dans la littérature. (211). Il serait intéressant de confirmer ces tendances avec des études plus puissantes afin de proposer un dépistage ciblé en fonction des thérapeutiques usuels du patient.

L'hypokaliémie n'est pas retrouvée comme associée à l'hypomagnésémie dans cette étude. Cela peut s'expliquer par de nombreux biais. Par exemple, en pratique clinique, en cas de découverte d'une hypokaliémie, cette dernière est souvent supplémentée et associée à du sulfate de magnésium notamment en cas de signe à l'électrocardiogramme (ECG). Notre dosage de magnésium n'est alors pas réalisé ou bien réalisé après la supplémentation.

Un antécédent d'insuffisance rénale chronique stade III et un traitement par diurétique de l'anse sur l'ordonnance d'entrée sont associés à moins d'hypomagnésémie. Cet effet des diurétiques de l'anse est décrit dans la littérature scientifique.(28,217)

La fonction rénale des patients de cette étude est très fréquemment altérée avec 42% des patients présentant une insuffisance rénale chronique stade 3 ou plus et 11% un stade 4 ou plus.

Dans cette étude, nous n'avons pas pu évaluer l'insuffisance rénale aigue du fait de son aspect rétrospectif et de l'absence de donnée sur la diurèse des patients qui est difficilement évaluable chez le sujet âgé d'autant plus lors de l'existence de troubles neurocognitifs (30% dans cette population). La créatinémie seule et/ou le DFG ne sont pas en mesure de rendre compte correctement de la fonction rénale lors d'une insuffisance rénale aigue. De plus, l'impact d'une insuffisance rénale aigue sur la magnésémie doit varier en fonction de l'étiologie

même de l'insuffisance rénale aiguë. Pour évaluer un tel impact entre hypomagnésémie et insuffisance rénale aiguë, il faudrait mener une étude spécifique en récoltant les informations nécessaires à l'établissement de la classification KDIGO associée à l'étiologie de l'insuffisance rénale aiguë.

Le fait de corriger la magnésémie à l'albuminémie entraîne la correction de 22 patients du groupe hypomagnésémie vers le groupe normomagnésémie sans modification du nombre d'hypomagnésémie considérée comme sévère. De nombreux résultats sont différents entre ceux obtenus en comparant les magnésémies non corrigées et ceux obtenus en comparant les magnésémies corrigées à l'albumine. Il semble important de prendre en compte que la population du court séjour gériatrique est souvent dénutrie et/ou inflammatoire, avec pour conséquence une hypoalbuminémie fréquente. Dans ce contexte, ne pas considérer la magnésémie corrigée revient probablement à surestimer la fréquence de l'hypomagnésémie, menant donc à des traitements inutiles. A ce jour, l'état de la littérature ne permet pas de préférer l'hypomagnésémie mesurée à l'hypomagnésémie corrigée.

II.4.2. Limites de l'étude :

Les limites de cette étude sont :

- L'absence de calcul a priori du nombre de sujet nécessaire pour le critère principal, difficile à établir compte tenu de l'absence de donnée probante sur la prévalence de l'hypomagnésémie d'autant plus dans cette population particulière des seuls patients ayant bénéficié du dosage du magnésium sérique.
- Le statut rétrospectif et unicentrique de l'étude
- Un manque de puissance statistique étant donné le faible effectif de cette étude rétrospective unicentrique avec un faible taux de dosage de la magnésémie au sein de la population étudiée
- Le biais important de sélection, l'échantillon inclus ne représentant que les patients ayant bénéficié d'un dosage du magnésium sérique soit 2.13% des patients hospitalisés sur la période de l'étude.
- L'absence d'analyse multivariée par manque d'effectif ne permettant pas d'exclure certains biais de confusions.

II.4.3. Points forts de l'étude :

Les points forts de cette étude sont :

- Des résultats statistiquement significatifs sur un critère clinique important qu'est le taux de réhospitalisation à 1 mois.
- La population des courts séjours gériatriques est souvent exclue des études et les résultats de ces dernières sont souvent difficilement applicable à ce type de

population. La population décrite dans cette étude permet de se rapprocher de la population des séjours gériatriques.

- La base pour mener d'autres études ciblant des problématiques soulevées par ce travail avec des études plus spécifiques et de meilleure puissance statistique.

II.4.4. Ouvertures :

De nombreux points soulevés par les résultats de cette étude mériteraient d'être approfondis via un travail similaire mais multicentrique et comportant un effectif plus important.

Aussi, il serait nécessaire d'établir précisément la prévalence de l'hypomagnésémie dans la population gériatrique Française hospitalisée en court séjour, ce qui permettrait d'élaborer des études prospectives plus poussées par la suite.

A partir de cette cohorte de patient, on pourrait étudier de manière bien plus efficace le lien entre l'hypomagnésémie et des critères forts comme la mortalité, le taux de réhospitalisation ou encore la durée de séjour.

On pourrait également étudier le lien entre l'hypomagnésémie et certains syndromes gériatriques comme la chute, où l'hypomagnésémie pourrait hypothétiquement jouer le rôle de facteur précipitant.

Il semble important de garder en tête que le magnésium sérique n'est pas un bon reflet du magnésium sérique actif et du magnésium intra-cellulaire et qu'il peut être sous-estimé en cas d'hypoalbuminémie. Il serait alors intéressant de comparer dans les études le magnésium mesuré au magnésium corrigé et ionisé afin de déterminer la meilleure façon de définir une hypomagnésémie.

Si de telles études se révèlent positives, la recherche d'une hypomagnésémie dans la pratique clinique devrait alors se faire de manière bien plus fréquente qu'elle ne l'est aujourd'hui. De plus, ces études pourraient permettre de cibler la population à risque d'hypomagnésémie et ainsi éviter un dosage systématique coûteux.

Enfin, en cas de confirmation d'un lien entre une hypomagnésémie avec des critères cliniques forts comme la mortalité, la chute ou le taux de réhospitalisation, il faudra étudier l'impact d'une supplémentation en magnésium sur ces critères.

Conclusion

Cette étude n'a pas retrouvé de différence significative en termes de mortalité en court séjour gériatrique entre les patients ayant une hypomagnésémie de ceux ayant une normomagnésémie.

Cependant, elle met en exergue le nombre de dosage très faible de la magnésémie au sein de cette population malgré un impact significatif d'une hypomagnésémie sur le taux de réhospitalisation à 1 mois associée à une prévalence probablement élevée.

En corrigeant le magnésium avec l'albumine il a été retrouvé une prévalence plus faible de l'hypomagnésémie sans surmortalité significative. Cependant, les patients étaient de façon significative plus souvent sous traitement diurétique de type thiazidique ainsi que sous inhibiteur de la pompe à protons. De même cette hypomagnésémie corrigée était plus souvent associée à une hypocalcémie, une hyperphosphorémie et une anémie de façon significative.

Enfin, cette étude pilote soulève de nombreuses pistes intéressantes à étudier avec des études dédiées.

Des études prospectives et multicentriques sont nécessaires pour étudier avec plus de précision et de puissance statistique la prévalence et l'impact de l'hypomagnésémie chez cette population particulière qu'est le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatrique.

Ces travaux permettraient ainsi de confirmer ces liens et de valider des prises en charge ultérieure.

Références bibliographiques

1. Ennuyer B. À quel âge est-on vieux ? La catégorisation des âges : ségrégation sociale et réification des individus. *Gérontologie Société*. 2011;34 / 138(3):127-42.
2. Gériatrie - Réussir les ECNI 2018. In: 4^{ème} édition du collège national français des enseignants-chercheurs de gériatrie. Elsevier Masson; 2018. p. 3-4.
3. Vieillesse normale. In: Gériatrie, Réussir ses ECNi. 4^{ème} Edition. p. 3. (Collège des enseignants de Gériatrie).
4. J.Belmin, P.Chassagne, P.Friocourt. Gériatrie pour le praticien. 3^{ème} Edition. Elsevier Masson; 2019. 1043 p.
5. Gériatrie - Réussir les ECNI 2018. In: 4^{ème} édition du collège national français des enseignants-chercheurs de gériatrie. Elsevier Masson; 2018. p. 4.
6. 1 2 3 Ou Comment Tenter D'être Efficace En Gériatrie ? Vol. 34. N.p., 1984. Print.
7. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. mars 2001;56(3):M146-156.
8. Fragilité. In: Gériatrie pour le praticien. 3^{ème} Edition. Elsevier Masson; 2019.
9. Identification de la fragilité. In: Gériatrie pour le praticien. 3^{ème} Edition. Elsevier Masson; 2019. p. 1016.
10. Taylor HL, Jacobs DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chronic Dis*. 1978;31(12):741-55.
11. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med*. 27 févr 2006;166(4):418-23.
12. Tchalla A, Cardinaud N, Gayot C, Dumoitier N, Druet-Cabanac M, Laroche ML, et al. Patterns, predictors, and outcomes of frailty trajectories in community-dwelling older adults: Results from the FREEDOM Cohort Study. *Arch Gerontol Geriatr*. 8 juin 2023;114:105101.
13. Hogan DB, MacKnight C, Bergman H, Steering Committee, Canadian Initiative on Frailty and Aging. Models, definitions, and criteria of frailty. *Aging Clin Exp Res*. juin 2003;15(3 Suppl):1-29.
14. Mitnitski AB, Song X, Rockwood K. The estimation of relative fitness and frailty in community-dwelling older adults using self-report data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. juin 2004;59(6):M627-632.
15. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan DB. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet Lond Engl*. 16 janv 1999;353(9148):205-6.
16. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunanathan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc*. nov 2011;59(11):2129-38.

17. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med.* 1 juin 2016;31:3-10.
18. Fragilité. In: *Gériatrie pour le praticien*. 3^{ème} Edition. Elsevier Masson; 2019. p. 40-5.
19. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric Syndromes: Clinical, Research and Policy Implications of a Core Geriatric Concept. *J Am Geriatr Soc.* mai 2007;55(5):780-91.
20. Troubles de la marche et chutes. In: *Gériatrie pour le praticien*. 3^{ème} Edition. Elsevier Masson; 2019. p. 72-82.
21. INSEE. Espérance de vie à divers âges, données annuelles de 1994 à 2022 [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2416631>
22. Thomas Deroyon (DREES) (2021, octobre). En 2020, l'espérance de vie sans incapacité à 65 ans est de 12,1 ans pour les femmes et de 10,6 ans pour les hommes. *Études et résultats*, 1213.
23. Insee, estimations de population, projections de populations 2021-2070.
24. Insee, estimations de population et scénario central des projections de population 2021-2070.
25. Insee, Les projections de population régionales et départementales en France [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/6537099>
26. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.00012.2014>
27. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg.* 2 janv 2019;74(1):41-7.
28. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect.* août 2021;9(4):e00829.
29. ANSES. Les références nutritionnelles en vitamines et minéraux, avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective. 2021.
30. Ciqual, table de composition nutritionnelle des aliments, site internet de l'ANSES [Internet]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
31. Abbott RD, Ando F, Masaki KH, Tung KH, Rodriguez BL, Petrovitch H, et al. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). *Am J Cardiol.* 15 sept 2003;92(6):665-9.
32. Liao F, Folsom AR, Brancati FL. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J.* sept 1998;136(3):480-90.
33. He K, Liu K, Daviglius ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, et al. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation.* 4 avr 2006;113(13):1675-82.

34. Zhang W, Iso H, Ohira T, Date C, Tamakoshi A, JACC Study Group. Associations of dietary magnesium intake with mortality from cardiovascular disease: the JACC study. *Atherosclerosis*. avr 2012;221(2):587-95.
35. Ford ES. Serum magnesium and ischaemic heart disease: findings from a national sample of US adults. *Int J Epidemiol*. août 1999;28(4):645-51.
36. Hashimoto T, Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Metoki H, et al. Serum magnesium, ambulatory blood pressure, and carotid artery alteration: The ohasama study. *Am J Hypertens*. déc 2010;23(12):1292-8.
37. Peacock JM, Ohira T, Post W, Sotoodehnia N, Rosamond W, Folsom AR. Serum Magnesium and Risk of Sudden Cardiac Death in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J*. sept 2010;160(3):464-70.
38. Singh RB, Pella D, Neki NS, Chandel JP, Rastogi S, Mori H, et al. Mechanisms of acute myocardial infarction study (MAMIS). *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. oct 2004;58 Suppl 1:S111-115.
39. Magnesium therapy in acute myocardial infarction--a double-blind study - PubMed [Internet]. [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6399346/>
40. Rasmussen HS, McNair P, Norregard P, Backer V, Lindeneg O, Balslev S. Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. *Lancet Lond Engl*. 1 févr 1986;1(8475):234-6.
41. Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial Investigators. Early administration of intravenous magnesium to high-risk patients with acute myocardial infarction in the Magnesium in Coronaries (MAGIC) Trial: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 19 oct 2002;360(9341):1189-96.
42. Li J, Zhang Q, Zhang M, Egger M. Intravenous magnesium for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2007;2007(2):CD002755.
43. Kunutsor SK, Khan H, Laukkanen JA. Serum magnesium and risk of new onset heart failure in men: the Kuopio Ischemic Heart Disease Study. *Eur J Epidemiol*. oct 2016;31(10):1035-43.
44. Dyckner T, Wester PO. Magnesium deficiency in congestive heart failure. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1984;54 Suppl 1:119-23.
45. Voultsov P, Bazmpani MA, Papanastasiou CA, Papadopoulos CE, Efthimiadis G, Karvounis H, et al. Magnesium Disorders and Prognosis in Heart Failure: A Systematic Review. *Cardiol Rev*. 1 déc 2022;30(6):281-5.
46. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mai 1996;27(5):1065-72.
47. Joffres MR, Reed DM, Yano K. Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Am J Clin Nutr*. févr 1987;45(2):469-75.
48. Cappuccio FP, Markandu ND, Beynon GW, Shore AC, Sampson B, MacGregor GA. Lack of effect of oral magnesium on high blood pressure: a double blind study. *Br Med J Clin Res Ed*. 27 juill 1985;291(6490):235-8.

49. Ferrara LA, Iannuzzi R, Castaldo A, Iannuzzi A, Dello Russo A, Mancini M. Long-term magnesium supplementation in essential hypertension. *Cardiology*. 1992;81(1):25-33.
50. Itoh K, Kawasaki T, Nakamura M. The effects of high oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and related variables in apparently healthy Japanese subjects. *Br J Nutr*. nov 1997;78(5):737-50.
51. Kawasaki T, Itoh K, Kawasaki M. Reduction in blood pressure with a sodium-reduced, potassium- and magnesium-enriched mineral salt in subjects with mild essential hypertension. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. déc 1998;21(4):235-43.
52. Widman L, Wester PO, Stegmayr BK, Wirell M. The dose-dependent reduction in blood pressure through administration of magnesium. A double blind placebo controlled cross-over study. *Am J Hypertens*. janv 1993;6(1):41-5.
53. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Cook JV, Beyer FR, Ford GA, et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 juill 2006;(3):CD004640.
54. Rosanoff A, Plesset MR. Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis. *Magnes Res*. 2013;26(3):93-9.
55. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 3 juill 2007;116(1):85-97.
56. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol JASN*. juill 2006;17(7):2034-47.
57. Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, Tsuchida T, Yamakawa T, Shioi A, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcification and lower serum magnesium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. oct 2007;68(4):222-7.
58. Ishimura E, Okuno S, Yamakawa T, Inaba M, Nishizawa Y. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnes Res*. déc 2007;20(4):237-44.
59. Kircelli F, Peter ME, Sevinc Ok E, Celenk FG, Yilmaz M, Steppan S, et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. févr 2012;27(2):514-21.
60. Cheng PT, Grabher JJ, LeGeros RZ. Effects of magnesium on calcium phosphate formation. *Magnesium*. 1988;7(3):123-32.
61. de Francisco ALM, Leidig M, Covic AC, Ketteler M, Benedyk-Lorens E, Mircescu GM, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant*. nov 2010;25(11):3707-17.
62. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, Benhorin J, Keren A, Gottlieb S, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation*. févr 1988;77(2):392-7.

63. De Falco CNML, Darrieux FC da C, Grupi C, Sacilotto L, Pisani CF, Lara S, et al. Late outcome of a randomized study on oral magnesium for premature complexes. *Arq Bras Cardiol.* déc 2014;103(6):468-75.
64. Fairley JL, Zhang L, Glassford NJ, Bellomo R. Magnesium status and magnesium therapy in cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis focusing on arrhythmia prevention. *J Crit Care.* déc 2017;42:69-77.
65. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 10 nov 2010;2010(11):CD000025.
66. McDonald SD, Lutsiv O, Dzaja N, Duley L. A systematic review of maternal and infant outcomes following magnesium sulfate for pre-eclampsia/eclampsia in real-world use. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* août 2012;118(2):90-6.
67. Euser AG, Cipolla MJ. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke.* avr 2009;40(4):1169-75.
68. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet Lond Engl.* 10 juin 1995;345(8963):1455-63.
69. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci.* juin 2013;14(6):383-400.
70. Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature.* 2 févr 1984;307(5950):462-5.
71. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB. Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature.* 17 mai 1984;309(5965):261-3.
72. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol.* juin 2001;11(3):327-35.
73. Hübner CA, Holthoff K. Anion transport and GABA signaling. *Front Cell Neurosci.* 24 oct 2013;7:177.
74. Iseri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J.* juill 1984;108(1):188-93.
75. Möykkynen T, Uusi-Oukari M, Heikkilä J, Lovinger DM, Lüddens H, Korpi ER. Magnesium potentiation of the function of native and recombinant GABA(A) receptors. *Neuroreport.* 20 juill 2001;12(10):2175-9.
76. Effect of changing extracellular levels of magnesium on spontaneous activity and glutamate release in the mouse neocortical slice. - PMC [Internet]. [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1854541/>
77. Nicholls DG, Sihra TS. Synaptosomes possess an exocytotic pool of glutamate. *Nature.* 19 juin 1986;321(6072):772-3.
78. Gupta SK, Manhas AS, Gupta VK, Bhatt R. Serum magnesium levels in idiopathic epilepsy. *J Assoc Physicians India.* juin 1994;42(6):456-7.

79. Oladipo OO, Ajala MO, Okubadejo N, Danesi MA, Afonja OA. Plasma magnesium in adult Nigerian patients with epilepsy. *Niger Postgrad Med J*. déc 2003;10(4):234-7.
80. Sinert R, Zehtabchi S, Desai S, Peacock P, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium and calcium levels in adult patients with seizures. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(3):317-26.
81. Chen BB, Prasad C, Kobrzynski M, Campbell C, Filler G. Seizures Related to Hypomagnesemia: A Case Series and Review of the Literature. *Child Neurol Open*. 2016;3:2329048X16674834.
82. Fisher RS, Kaplan PW, Krumholz A, Lesser RP, Rosen SA, Wolff MR. Failure of high-dose intravenous magnesium sulfate to control myoclonic status epilepticus. *Clin Neuropharmacol*. déc 1988;11(6):537-44.
83. Pandey M, Gupta A, Baduni N, Vijfdar H, Sinha S, Jain A. Refractory status epilepticus - magnesium as rescue therapy. *Anaesth Intensive Care*. sept 2010;38(5):962.
84. Seçil Y, Unde C, Beckmann YY, Bozkaya YT, Ozerkan F, Başoğlu M. Blood pressure changes in migraine patients before, during and after migraine attacks. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2010;10(3):222-7.
85. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther*. nov 2008;120(2):157-71.
86. Pearson PJ, Evora PR, Seccombe JF, Schaff HV. Hypomagnesemia inhibits nitric oxide release from coronary endothelium: protective role of magnesium infusion after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. avr 1998;65(4):967-72.
87. Chandler LJ, Guzman NJ, Sumners C, Crews FT. Magnesium and zinc potentiate ethanol inhibition of N-methyl-D-aspartate-stimulated nitric oxide synthase in cortical neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. oct 1994;271(1):67-75.
88. Gorji A, Scheller D, Straub H, Tegmeier F, Köhling R, Höhling JM, et al. Spreading depression in human neocortical slices. *Brain Res*. 6 juill 2001;906(1-2):74-83.
89. Lauritzen M, Strong AJ. 'Spreading depression of Leão' and its emerging relevance to acute brain injury in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*. mai 2017;37(5):1553-70.
90. Parsons AA. Cortical spreading depression: its role in migraine pathogenesis and possible therapeutic intervention strategies. *Curr Pain Headache Rep*. oct 2004;8(5):410-6.
91. Low brain magnesium in migraine - PubMed [Internet]. [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2584000/>
92. Blood magnesium levels in migraine - PubMed [Internet]. [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1860136/>
93. Choi H, Parmar N. The use of intravenous magnesium sulphate for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med*. févr 2014;21(1):2-9.
94. von Luckner A, Riederer F. Magnesium in Migraine Prophylaxis-Is There an Evidence-Based Rationale? A Systematic Review. *Headache*. févr 2018;58(2):199-209.

95. Eimerl S, Schramm M. The quantity of calcium that appears to induce neuronal death. *J Neurochem.* mars 1994;62(3):1223-6.
96. Altura BT, Memon ZI, Zhang A, Cheng TP, Silverman R, Cracco RQ, et al. Low levels of serum ionized magnesium are found in patients early after stroke which result in rapid elevation in cytosolic free calcium and spasm in cerebral vascular muscle cells. *Neurosci Lett.* 11 juill 1997;230(1):37-40.
97. Muir KW, Lees KR, Ford I, Davis S, Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 7 févr 2004;363(9407):439-45.
98. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, Stratton SJ, Pratt FD, Hamilton S, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N Engl J Med.* 5 févr 2015;372(6):528-36.
99. Dorsch NW. Cerebral arterial spasm--a clinical review. *Br J Neurosurg.* 1995;9(3):403-12.
100. van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJE. Electrocardiographic abnormalities and serum magnesium in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* mars 2004;35(3):644-8.
101. van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JWB, Tulleken CAF, Rinkel GJE. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* févr 2003;52(2):276-81; discussion 281-282.
102. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CMF, van Gijn J, Vermeulen M, et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke.* mai 2005;36(5):1011-5.
103. Wong GKC, Poon WS, Chan MTV, Boet R, Gin T, Ng SCP, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke.* mai 2010;41(5):921-6.
104. Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HAJM, Boiten J, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 7 juill 2012;380(9836):44-9.
105. American Journal of Psychiatry | Vol 78, No 4 [Internet]. [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://ajp.psychiatryonline.org/toc/ajp/78/4>
106. Pittenger C, Sanacora G, Krystal JH. The NMDA receptor as a therapeutic target in major depressive disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* avr 2007;6(2):101-15.
107. Enya M, Kanoh Y, Mune T, Ishizawa M, Sarui H, Yamamoto M, et al. Depressive state and paresthesia dramatically improved by intravenous MgSO₄ in Gitelman's syndrome. *Intern Med Tokyo Jpn.* mai 2004;43(5):410-4.
108. Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses.* 2006;67(2):362-70.

109. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Mao MA, Srivali N, Ungprasert P, Varothai N, et al. Hypomagnesaemia linked to depression: a systematic review and meta-analysis: Hypomagnesaemia linked to depression. *Intern Med J.* avr 2015;45(4):436-40.
110. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. *Nutrients.* 26 avr 2017;9(5):429.
111. Mah J, Pitre T. Oral magnesium supplementation for insomnia in older adults: a Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Complement Med Ther.* 17 avr 2021;21(1):125.
112. Arab A, Rafie N, Amani R, Shirani F. The Role of Magnesium in Sleep Health: a Systematic Review of Available Literature. *Biol Trace Elem Res.* janv 2023;201(1):121-8.
113. Cernak I, Savic VJ, Kotur J, Prokic V, Veljovic M, Grbovic D. Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma.* janv 2000;17(1):53-68.
114. The effect of magnesium on oxidative neuronal injury in vitro - PubMed [Internet]. [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9422349/>
115. Kahraman S, Ozgurtas T, Kayali H, Atabey C, Kutluay T, Timurkaynak E. Monitoring of serum ionized magnesium in neurosurgical intensive care unit: preliminary results. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* août 2003;334(1-2):211-5.
116. Chanimov M, Berman S, Gofman V, Weissgarten Y, Averbukh Z, Cohen ML, et al. Total cell associated electrolyte homeostasis in rat spinal cord cells following apparently irreversible injury. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* févr 2006;12(2):BR63-67.
117. DeGraba TJ, Pettigrew LC. Why do neuroprotective drugs work in animals but not humans? *Neurol Clin.* mai 2000;18(2):475-93.
118. Hoane MR. Assessment of cognitive function following magnesium therapy in the traumatically injured brain. *Magnes Res.* déc 2007;20(4):229-36.
119. Temkin NR, Anderson GD, Winn HR, Ellenbogen RG, Britz GW, Schuster J, et al. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* janv 2007;6(1):29-38.
120. Arango MF, Bainbridge D. Magnesium for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 oct 2008;(4):CD005400.
121. Britton J, Pavord I, Richards K, Wisniewski A, Knox A, Lewis S, et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet Lond Engl.* 6 août 1994;344(8919):357-62.
122. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Kim DH, Margolis HG. Dietary magnesium, potassium, sodium, and children's lung function. *Am J Epidemiol.* 15 janv 2002;155(2):125-31.
123. Hirota K, Sato T, Hashimoto Y, Yoshioka H, Ohtomo N, Ishihara H, et al. Relaxant effect of magnesium and zinc on histamine-induced bronchoconstriction in dogs. *Crit Care Med.* juin 1999;27(6):1159-63.
124. Okayama H, Aikawa T, Okayama M, Sasaki H, Mue S, Takishima T. Bronchodilating effect of intravenous magnesium sulfate in bronchial asthma. *JAMA.* 27 févr 1987;257(8):1076-8.

125. Histamine release by exocytosis from rat mast cells on reduction of extracellular sodium: a secretory response inhibited by calcium, strontium, barium or magnesium. - PMC [Internet]. [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1309368/>
126. Komaki F, Akiyama T, Yamazaki T, Kitagawa H, Nosaka S, Shirai M. Effects of intravenous magnesium infusion on in vivo release of acetylcholine and catecholamine in rat adrenal medulla. *Auton Neurosci Basic Clin*. oct 2013;177(2):123-8.
127. Pieper MP. The non-neuronal cholinergic system as novel drug target in the airways. *Life Sci*. 27 nov 2012;91(21-22):1113-8.
128. Rowe BH, Camargo CA. The role of magnesium sulfate in the acute and chronic management of asthma. *Curr Opin Pulm Med*. janv 2008;14(1):70-6.
129. Scanlan BJ, Tuft B, Elfrey JE, Smith A, Zhao A, Morimoto M, et al. Intestinal inflammation caused by magnesium deficiency alters basal and oxidative stress-induced intestinal function. *Mol Cell Biochem*. déc 2007;306(1-2):59-69.
130. Weglicki WB, Mak IT, Phillips TM. Blockade of cardiac inflammation in Mg²⁺ deficiency by substance P receptor inhibition. *Circ Res*. mai 1994;74(5):1009-13.
131. Magnesium concentration in acute asthmatic children - PubMed [Internet]. [cité 16 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23429727/>
132. Emelyanov A, Fedoseev G, Barnes PJ. Reduced intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients. *Eur Respir J*. janv 1999;13(1):38-40.
133. de Valk HW, Kok PT, Struyvenberg A, van Rijn HJ, Haalboom JR, Kreukniet J, et al. Extracellular and intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients. *Eur Respir J*. sept 1993;6(8):1122-5.
134. Kazaks AG, Uriu-Adams JY, Albertson TE, Stern JS. Multiple measures of magnesium status are comparable in mild asthma and control subjects. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma*. déc 2006;43(10):783-8.
135. Mohammed S, Goodacre S. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emerg Med J EMJ*. déc 2007;24(12):823-30.
136. Powell CVE, Kolamunnage-Dona R, Lowe J, Boland A, Petrou S, Doull I, et al. MAGNESium Trial In Children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial and economic evaluation of nebulised magnesium sulphate in acute severe asthma in children. *Health Technol Assess Winch Engl*. oct 2013;17(45):v-vi, 1-216.
137. Aziz HS, Blamoun AI, Shubair MK, Ismail MMF, DeBari VA, Khan MA. Serum magnesium levels and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Ann Clin Lab Sci*. 2005;35(4):423-7.
138. Bhatt SP, Khandelwal P, Nanda S, Stoltzfus JC, Fioravanti GT. Serum magnesium is an independent predictor of frequent readmissions due to acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. juill 2008;102(7):999-1003.
139. do Amaral AF, Rodrigues-Júnior AL, Terra Filho J, Vannucchi H, Martinez JAB. Effects of acute magnesium loading on pulmonary function of stable COPD patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. oct 2008;14(10):CR524-529.

140. Edwards L, Shirtcliffe P, Wadsworth K, Healy B, Jefferies S, Weatherall M, et al. Use of nebulised magnesium sulphate as an adjuvant in the treatment of acute exacerbations of COPD in adults: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. avr 2013;68(4):338-43.
141. Noura S, Bouida W, Grissa MH, Beltaief K, Trimech MN, Boubaker H, et al. Magnesium sulfate versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a randomized trial. *Am J Ther*. 2014;21(3):152-8.
142. Skorodin MS, Tenholder MF, Yetter B, Owen KA, Waller RF, Khandelwahl S, et al. Magnesium sulfate in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 13 mars 1995;155(5):496-500.
143. Orenstein SR, Orenstein DM. Magnesium deficiency in cystic fibrosis. *South Med J*. déc 1983;76(12):1586.
144. Gupta A, Eastham KM, Wrightson N, Spencer DA. Hypomagnesaemia in cystic fibrosis patients referred for lung transplant assessment. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. sept 2007;6(5):360-2.
145. Rosenecker J, Naundorf S, Rudolph C. Airway surface liquid contains endogenous DNase activity which can be activated by exogenous magnesium. *Eur J Med Res*. 22 juill 2009;14(7):304-8.
146. Sanders NN, Franckx H, De Boeck K, Haustraete J, De Smedt SC, Demeester J. Role of magnesium in the failure of rhDNase therapy in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. nov 2006;61(11):962-8.
147. Gontijo-Amaral C, Guimarães EV, Camargos P. Oral magnesium supplementation in children with cystic fibrosis improves clinical and functional variables: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr*. juill 2012;96(1):50-6.
148. Santi M, Milani GP, Simonetti GD, Fossali EF, Bianchetti MG, Lava SAG. Magnesium in cystic fibrosis--Systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. févr 2016;51(2):196-202.
149. Konishi M. Cytoplasmic free concentrations of Ca²⁺ and Mg²⁺ in skeletal muscle fibers at rest and during contraction. *Jpn J Physiol*. déc 1998;48(6):421-38.
150. Greising SM, Gransee HM, Mantilla CB, Sieck GC. Systems biology of skeletal muscle: fiber type as an organizing principle. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2012;4(5):457-73.
151. Dias JM, Szegedi C, Jóna I, Vogel PD. Insights into the regulation of the ryanodine receptor: differential effects of Mg²⁺ and Ca²⁺ on ATP binding. *Biochemistry*. 8 août 2006;45(31):9408-15.
152. Muscle cramps and magnesium deficiency: case reports. - PMC [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2146789/>
153. Hall RC, Joffe JR. Hypomagnesemia. Physical and psychiatric symptoms. *JAMA*. 25 juin 1973;224(13):1749-51.
154. Garrison SR, Korownyk CS, Kolber MR, Allan GM, Musini VM, Sekhon RK, et al. Magnesium for skeletal muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 sept 2020;9(9):CD009402.

155. Wang R, Chen C, Liu W, Zhou T, Xun P, He K, et al. The effect of magnesium supplementation on muscle fitness: a meta-analysis and systematic review. *Magnes Res.* 1 nov 2017;30(4):120-32.
156. Yago MD, Manas M, Singh J. Intracellular magnesium: transport and regulation in epithelial secretory cells. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 juill 2000;5:D602-618.
157. The role of magnesium in regulating CCK-8-evoked secretory responses in the exocrine rat pancreas - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8717426/>
158. Singh J, Wisdom DM. Second messenger role of magnesium in pancreatic acinar cells of the rat. *Mol Cell Biochem.* 1995;149-150:175-82.
159. Diederichs F. Ion homeostasis and the functional roles of SERCA reactions in stimulus-secretion coupling of the pancreatic beta-cell: A mathematical simulation. *Biophys Chem.* mai 2008;134(3):119-43.
160. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia.* mars 1967;3(1):47-9.
161. Murakami M, Ishizuka J, Sumi S, Nickols GA, Cooper CW, Townsend CM, et al. Role of extracellular magnesium in insulin secretion from rat insulinoma cells. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* sept 1992;200(4):490-4.
162. Curry DL, Joy RM, Holley DC, Bennett LL. Magnesium modulation of glucose-induced insulin secretion by the perfused rat pancreas. *Endocrinology.* juill 1977;101(1):203-8.
163. Gueux E, Rayssiguier Y. The effect of magnesium deficiency on glucose stimulated insulin secretion in rats. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* déc 1983;15(12):594-7.
164. Hepatic gluconeogenic enzymes, plasma insulin and glucagon response to magnesium deficiency and fasting - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6279807/>
165. Reis MA, Latorraca MQ, Carneiro EM, Boschero AC, Saad MJ, Velloso LA, et al. Magnesium deficiency improves glucose homeostasis in the rat: studies in vivo and in isolated islets in vitro. *Br J Nutr.* mai 2001;85(5):549-52.
166. Insulin secretion is decreased in non-diabetic individuals with hypomagnesaemia - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21488144/>
167. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16808892/>
168. Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S. Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* janv 2004;27(1):59-65.
169. Magnesium, the metabolic syndrome, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18274977/>

170. Suárez A, Pulido N, Casla A, Casanova B, Arrieta FJ, Rovira A. Impaired tyrosine-kinase activity of muscle insulin receptors from hypomagnesaemic rats. *Diabetologia*. nov 1995;38(11):1262-70.
171. Reis MA, Reyes FG, Saad MJ, Velloso LA. Magnesium deficiency modulates the insulin signaling pathway in liver but not muscle of rats. *J Nutr*. févr 2000;130(2):133-8.
172. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21868780/>
173. Morais JBS, Severo JS, de Alencar GRR, de Oliveira ARS, Cruz KJC, Marreiro D do N, et al. Effect of magnesium supplementation on insulin resistance in humans: A systematic review. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. juin 2017;38:54-60.
174. Schmitz C, Perraud AL, Johnson CO, Inabe K, Smith MK, Penner R, et al. Regulation of vertebrate cellular Mg²⁺ homeostasis by TRPM7. *Cell*. 25 juill 2003;114(2):191-200.
175. Jin J, Desai BN, Navarro B, Donovan A, Andrews NC, Clapham DE. Deletion of Trpm7 disrupts embryonic development and thymopoiesis without altering Mg²⁺ homeostasis. *Science*. 31 oct 2008;322(5902):756-60.
176. Second messenger role for Mg²⁺ revealed by human T-cell immunodeficiency - PubMed [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796205/>
177. Rubin AH, Terasaki M, Sanui H. Magnesium reverses inhibitory effects of calcium deprivation on coordinate response of 3T3 cells to serum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. sept 1978;75(9):4379-83.
178. Rubin H. Central role for magnesium in coordinate control of metabolism and growth in animal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. sept 1975;72(9):3551-5.
179. Major intracellular cations and growth control: Correspondence among magnesium content, protein synthesis, and the onset of DNA synthesis in BALB/c3T3 cells - PMC [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC383947/>
180. Evidence that intracellular magnesium is present in cells at a regulatory concentration for protein synthesis. - PMC [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC391336/>
181. Rubin H. The membrane, magnesium, mitosis (MMM) model of cell proliferation control. *Magnes Res*. déc 2005;18(4):268-74.
182. Grubbs RD. Effect of epidermal growth factor on magnesium homeostasis in BC3H1 myocytes. *Am J Physiol*. juin 1991;260(6 Pt 1):C1158-1164.
183. Free magnesium levels in normal human brain and brain tumors: 31P chemical-shift imaging measurements at 1.5 T. - PMC [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC52178/>
184. Guilbert A, Gautier M, Dhennin-Duthille I, Haren N, Sevestre H, Ouadid-Ahidouch H. Evidence that TRPM7 is required for breast cancer cell proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol*. sept 2009;297(3):C493-502.

185. Jiang J, Li MH, Inoue K, Chu XP, Seeds J, Xiong ZG. Transient receptor potential melastatin 7-like current in human head and neck carcinoma cells: role in cell proliferation. *Cancer Res.* 15 nov 2007;67(22):10929-38.
186. Kim BJ, Park EJ, Lee JH, Jeon JH, Kim SJ, So I. Suppression of transient receptor potential melastatin 7 channel induces cell death in gastric cancer. *Cancer Sci.* déc 2008;99(12):2502-9.
187. Mishra R, Rao V, Ta R, Shobeiri N, Hill CE. Mg²⁺- and MgATP-inhibited and Ca²⁺/calmodulin-sensitive TRPM7-like current in hepatoma and hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* oct 2009;297(4):G687-694.
188. Castiglioni S, Maier JAM. Magnesium and cancer: a dangerous liason. *Magnes Res.* sept 2011;24(3):S92-100.
189. Folsom AR, Hong CP. Magnesium intake and reduced risk of colon cancer in a prospective study of women. *Am J Epidemiol.* 1 févr 2006;163(3):232-5.
190. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA.* 5 janv 2005;293(1):86-9.
191. Magnesium intake and colorectal cancer risk in the Netherlands Cohort Study - PMC [Internet]. [cité 17 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360034/>
192. Mahabir S, Wei Q, Barrera SL, Dong YQ, Etzel CJ, Spitz MR, et al. Dietary magnesium and DNA repair capacity as risk factors for lung cancer. *Carcinogenesis.* mai 2008;29(5):949-56.
193. Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Epithelial Ca²⁺ and Mg²⁺ channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* janv 2005;16(1):15-26.
194. Takata Y, Shu XO, Yang G, Li H, Dai Q, Gao J, et al. Calcium intake and lung cancer risk among female nonsmokers: a report from the Shanghai Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* janv 2013;22(1):50-7.
195. Sahin G, Ertem U, Duru F, Birgen D, Yüksek N. High prevalence of chronic magnesium deficiency in T cell lymphoblastic leukemia and chronic zinc deficiency in children with acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma. *Leuk Lymphoma.* nov 2000;39(5-6):555-62.
196. Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in Aging, Health and Diseases. *Nutrients.* 30 janv 2021;13(2):463.
197. Folefack FK, Stoermann Chopard C. Dymagnésémies. *Rev Med Suisse.* 7 mars 2007;101:605-11.
198. Barbagallo M, Belvedere M, Dominguez LJ. Magnesium homeostasis and aging. *Magnes Res.* déc 2009;22(4):235-46.
199. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med.* mars 2013;126(3):256-63.

200. Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol.* mars 1983;79(3):348-52.
201. Gautam S, Khapung A. Prevalence of Hypomagnesemia among Elderly Patients attending a Tertiary Care Center: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc.* janv 2021;59(233):35-8.
202. Ryzen E, Wagers PW, Singer FR, Rude RK. Magnesium deficiency in a medical ICU population: *Crit Care Med.* janv 1985;13(1):19-21.
203. Yeh DD, Chokengarmwong N, Chang Y, Yu L, Arsenault C, Rudolf J, et al. Total and ionized magnesium testing in the surgical intensive care unit – Opportunities for improved laboratory and pharmacy utilization. *J Crit Care.* 1 déc 2017;42:147-51.
204. Martin BJ, Black J, McLelland AS. Hypomagnesaemia in elderly hospital admissions: a study of clinical significance. *Q J Med.* févr 1991;78(286):177-84.
205. Kroll MH, Elin RJ. Relationships between magnesium and protein concentrations in serum. *Clin Chem.* 1 févr 1985;31(2):244-6.
206. King DE, Mainous AG, Geesey ME, Woolson RF. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr.* juin 2005;24(3):166-71.
207. Department of Health and Human Services . US Department of Agriculture (2015) 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed. Department of Health and Human Services; Washington, DC, USA: 2020.
208. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, Bienkowski P, Yaltsewa N, Amessou M, et al. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients.* 28 nov 2020;12(12):3672.
209. collège universitaire des enseignants de néphrologie. *Néphrologie 7ème édition.* Ellipses. 2016. (Réussir l'ECN).
210. Rein et Magnésium. In: *Equilibre hydro-électrolytique (Physiologie - Physiopathologie - Pratique clinique)*. Lavoisier. Lavoisier; 2011. p. 169-78. (Médecine Sciences).
211. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: A meta-analysis of observational studies - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689852/>
212. Kieboom BCT, Kieft-de Jong JC, Eijgelsheim M, Franco OH, Kuipers EJ, Hofman A, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia in the general population: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* nov 2015;66(5):775-82.
213. Sharara AI, Chalhoub JM, Hammoud N, Harb AH, Sarkis FS, Hamadeh G. Low Prevalence of Hypomagnesemia in Long-term Recipients of Proton Pump Inhibitors in a Managed Care Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2016;14(2):317-21.
214. Atkinson NSS, Reynolds DJM, Travis SPL. « Lemonade Legs »: Why do Some Patients Get Profound Hypomagnesaemia on Proton-Pump Inhibitors? *Intest Res.* juill 2015;13(3):227-32.

215. Sivakumar J. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia and hypocalcaemia: case review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 25 déc 2016;8(4):169-74.
216. Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci.* 28 avr 2019;20(9):2094.
217. Kieboom BCT, Zietse R, Ikram MA, Hoorn EJ, Stricker BH. Thiazide but not loop diuretics is associated with hypomagnesaemia in the general population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* nov 2018;27(11):1166-73.
218. Abu-Amer N, Priel E, Karlish SJD, Farfel Z, Mayan H. Hypermagnesuria in Humans Following Acute Intravenous Administration of Digoxin. *Nephron.* 2018;138(2):113-8.
219. Zanolli L, Lentini P, Fatuzzo P. Digoxin and Hypermagnesuria. *Nephron.* 23 nov 2017;138(2):89-91.
220. Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer Treat Rev.* févr 1999;25(1):47-58.
221. Laurent G, Yernaux V, Nonclercq D, Toubreau G, Maldague P, Tulkens PM, et al. Tissue injury and proliferative response induced in rat kidney by cis-diamminedichloroplatinum (II). *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1988;55(3):129-45.
222. Vickers AEM, Rose K, Fisher R, Saulnier M, Sahota P, Bentley P. Kidney slices of human and rat to characterize cisplatin-induced injury on cellular pathways and morphology. *Toxicol Pathol.* 2004;32(5):577-90.
223. Electrolyte disorders associated with the use of anticancer drugs - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26939882/>
224. Wang Q, Qi Y, Zhang D, Gong C, Yao A, Xiao Y, et al. Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomized clinical trials. *Tumour Biol.* 28 déc 2014;36(5):3471-82.
225. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, Saleh M, Piperdi B, Cline-Burkhardt M, et al. SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* juin 2015;14(2):72-80.
226. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: systematic review and pooled analysis of randomized studies. *Expert Opin Drug Saf.* mai 2012;11 Suppl 1:S9-19.
227. Saloura V, Cohen EEW, Licitra L, Billan S, Dinis J, Lisby S, et al. An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 2014;73(6):1227-39.
228. Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17671655/>
229. Osorio JM, Bravo J, Pérez A, Ferreyra C, Osuna A. Magnesium in renal transplant recipients: relation with immunosuppression and posttransplant diabetes. *Transplant Proc.* oct 2010;42(8):2910-3.

230. De Waele L, Van Gaal PJ, Abramowicz D. Electrolytes disturbances after kidney transplantation. *Acta Clin Belg.* févr 2019;74(1):48-52.
231. Ledeganck KJ, De Winter BY, Van den Driessche A, Jürgens A, Bosmans JL, Couttenye MM, et al. Magnesium loss in cyclosporine-treated patients is related to renal epidermal growth factor downregulation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mai 2014;29(5):1097-102.
232. Nijenhuis T, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Downregulation of Ca(2+) and Mg(2+) transport proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *J Am Soc Nephrol JASN.* mars 2004;15(3):549-57.
233. Sinangil A, Celik V, Barlas S, Sakaci T, Koc Y, Basturk T, et al. New-Onset Diabetes After Kidney Transplantation and Pretransplant Hypomagnesemia. *Prog Transplant Aliso Viejo Calif.* mars 2016;26(1):55-61.
234. van der Burgh AC, Moes A, Kieboom BCT, van Gelder T, Zietse R, van Schaik RHN, et al. Serum magnesium, hepatocyte nuclear factor 1 β genotype and post-transplant diabetes mellitus: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1 janv 2020;35(1):176-83.
235. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as predictors of new-onset diabetes after transplantation - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19624560/>
236. Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21031543/>
237. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23891286/>
238. Atsmon J, Dolev E. Drug-induced hypomagnesaemia : scope and management. *Drug Saf.* 2005;28(9):763-88.
239. Landau D, Kher KK. Gentamicin-induced Bartter-like syndrome. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* déc 1997;11(6):737-40.
240. Wu B, Atkinson SA, Halton JM, Barr RD. Hypermagnesiuria and hypercalciuria in childhood leukemia: an effect of amikacin therapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* févr 1996;18(1):86-9.
241. Elliott C, Newman N, Madan A. Gentamicin effects on urinary electrolyte excretion in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2000;67(1):16-21.
242. Acquired Bartter syndrome following gentamicin therapy - PMC [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5131389/>
243. Chrispal A, Boorugu H, Prabhakar AT, Moses V. Amikacin-induced type 5 Bartter-like syndrome with severe hypocalcemia. *J Postgrad Med.* 2009;55(3):208-10.
244. Wade RL, Chaudhari P, Natoli JL, Taylor RJ, Nathanson BH, Horn D. Comparison of Adverse Events and Hospital Length of Stay Associated With Various Amphotericin B Formulations. *Pharm Ther.* mai 2013;38(5):278-87.

245. Le T, Kinh NV, Cuc NTK, Tung NLN, Lam NT, Thuy PTT, et al. A Trial of Itraconazole or Amphotericin B for HIV-Associated Talaromycosis. *N Engl J Med.* 15 juin 2017;376(24):2329-40.
246. Amphotericin B: side effects and toxicity - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19836985/>
247. Barton CH, Pahl M, Vaziri ND, Cesario T. Renal magnesium wasting associated with amphotericin B therapy. *Am J Med.* sept 1984;77(3):471-4.
248. Case report: pentamidine and polymorphic ventricular tachycardia revisited - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8475949/>
249. Gradon JD, Fricchione L, Sepkowitz D. Severe hypomagnesemia associated with pentamidine therapy. *Rev Infect Dis.* 1991;13(3):511-2.
250. Symptomatic hypocalcemia and hypomagnesemia with renal magnesium wasting associated with pentamidine therapy in a patient with AIDS - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2393042/>
251. A randomized, controlled trial of foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1656826/>
252. Jacobson MA. Review of the toxicities of foscarnet. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1992;5 Suppl 1:S11-17.
253. Foscarnet-induced severe hypomagnesemia and other electrolyte disorders - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8384030/>
254. Paolisso G, Barbagallo M. Hypertension, diabetes mellitus, and insulin resistance: the role of intracellular magnesium. *Am J Hypertens.* mars 1997;10(3):346-55.
255. Diabetes mellitus and electrolyte disorders - PMC [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4198400/>
256. Kurstjens S, de Baaij JHF, Bouras H, Bindels RJM, Tack CJJ, Hoenderop JGJ. Determinants of hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* janv 2017;176(1):11-9.
257. Intravenous theophylline-induced excretion of calcium, magnesium and sodium in patients with recurrent asthmatic attacks - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8197398/>
258. Joborn H, Akerström G, Ljunghall S. Effects of exogenous catecholamines and exercise on plasma magnesium concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf).* sept 1985;23(3):219-26.
259. Effect of intravenous epinephrine on serum magnesium and free intracellular red blood cell magnesium concentrations measured by nuclear magnetic resonance - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2187026/>
260. Hypomagnesemia During Teriparatide Treatment in Osteoporosis: Incidence and Determinants - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637622/>

261. Barbagallo M, Gupta RK, Dominguez LJ, Resnick LM. Cellular ionic alterations with age: relation to hypertension and diabetes. *J Am Geriatr Soc.* sept 2000;48(9):1111-6.
262. Yang XY, Hosseini JM, Ruddel ME, Elin RJ. Blood magnesium parameters do not differ with age. *J Am Coll Nutr.* août 1990;9(4):308-13.
263. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and aging. *Curr Pharm Des.* 2010;16(7):832-9.
264. Dietary magnesium intake in a national sample of US adults - PubMed [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12949381/>
265. Galan P, Preziosi P, Durlach V, Valeix P, Ribas L, Bouzid D, et al. Dietary magnesium intake in a French adult population. *Magnes Res.* déc 1997;10(4):321-8.
266. Vaquero MP. Magnesium and trace elements in the elderly: intake, status and recommendations. *J Nutr Health Aging.* 2002;6(2):147-53.
267. Dietary intake analysis in institutionalized elderly: a focus on nutrient density - PubMed [Internet]. [cité 18 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12486441/>
268. Padro L, Benacer R, Foix S, Maestre E, Murillo S, Sanviçens E, et al. Assessment of dietary adequacy for an elderly population based on a Mediterranean model. *J Nutr Health Aging.* 2002;6(1):31-3.
269. Hunt CD, Johnson LK. Magnesium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of metabolic magnesium balance data. *Am J Clin Nutr.* oct 2006;84(4):843-52.
270. Dénutrition protéinoénergétique. In: *Gériatrie pour le praticien.* 3^{ème} Edition. Elsevier Masson; 2019. p. 101-9.
271. Davidovic M, Trailov D, Milosevic D, Radosavljevic B, Milanovic P, Djurica S, et al. Magnesium, aging, and the elderly patient. *ScientificWorldJournal.* 29 juill 2004;4:544-50.
272. Sherwood RA, Aryanayagam P, Rocks BF, Mankikar GD. Hypomagnesium in the elderly. *Gerontology.* 1986;32(2):105-9.
273. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* juin 2000;908:244-54.
274. Blache D, Devaux S, Joubert O, Loreau N, Schneider M, Durand P, et al. Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure, inflammation and oxidant stress defense in aging rats. *Free Radic Biol Med.* 15 juill 2006;41(2):277-84.
275. Weglicki WB, Phillips TM. Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/neurogenic inflammation hypothesis. *Am J Physiol.* sept 1992;263(3 Pt 2):R734-737.
276. Mazur A, Maier JAM, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys.* 1 févr 2007;458(1):48-56.

277. Weglicki WB, Mak IT, Kramer JH, Dickens BF, Cassidy MM, Stafford RE, et al. Role of free radicals and substance P in magnesium deficiency. *Cardiovasc Res.* mai 1996;31(5):677-82.
278. Hans CP, Chaudhary DP, Bansal DD. Effect of magnesium supplementation on oxidative stress in alloxanic diabetic rats. *Magnes Res.* mars 2003;16(1):13-9.
279. Yang Y, Wu Z, Chen Y, Qiao J, Gao M, Yuan J, et al. Magnesium deficiency enhances hydrogen peroxide production and oxidative damage in chick embryo hepatocyte in vitro. *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med.* févr 2006;19(1):71-81.
280. Boccardi V, Ercolani S, Serra R, Bubba V, Piccolo A, Scamosci M, et al. Hypomagnesemia and incident delirium in hospitalized older persons. *Aging Clin Exp Res.* 2023;35(4):847-53.
281. Lorenzoni G, Swain S, Lanera C, Florin M, Baldi I, Iliceto S, et al. High- and low-inpatients' serum magnesium levels are associated with in-hospital mortality in elderly patients: a neglected marker? *Aging Clin Exp Res.* mars 2020;32(3):407-13.
282. Ph.Dequiedt. Equilibre hydro-électrolytique (Physiologie - Physiopathologie - Pratique clinique). Lavoisier; 2011. (Médecine Sciences).
283. Comorbidités et multimorbidité. In: *Gériatrie pour le praticien.* 3^{ème} Edition. Elsevier Masson; 2019. p. 46.
284. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* nov 1994;47(11):1245-51.
285. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Etude pilote de l'impact d'une hypomagnésémie chez le sujet âgé hospitalisé dans un service de court séjour gériatrique au CHU de Limoges

Introduction : Le magnésium est un ion essentiel et une hypomagnésémie peut contribuer à de nombreux états pathologiques. L'hypomagnésémie semble être une anomalie fréquente en milieu hospitalier. La population âgée hospitalisée en court séjour gériatrique est une population particulièrement fragile qui pourrait être plus exposée à l'hypomagnésémie et à ses effets délétères. L'objectif de cette étude est d'étudier l'impact de la découverte d'une hypomagnésémie chez le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatriques. **Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective uni centrique ayant inclus les patients âgés de plus de 75 ans hospitalisés en court séjour gériatrique au CHU de Limoges entre le 01/06/2019 et le 31/10/2022 et ayant bénéficié d'un dosage du magnésium, en excluant ceux présentant une hypermagnésémie. **Résultats :** 136 patients ont été inclus, 50(36.8%) présente une magnésémie normale et 86 (63.2%) présente une hypomagnésémie. Aucune différence significative de mortalité n'a été retrouvée entre les deux groupes. Un taux de réhospitalisation à 1 mois plus élevé dans le groupe hypomagnésémie a été retrouvé (5.13% versus 19.72 %, OR=4.54, p=0.038). En corrigeant la magnésémie à l'albumine, on retrouve une corrélation positive entre hypomagnésémie et traitement par thiazidique (15.28% versus 32.81%, OR=2.71, p=0.016), IPP (37.5% versus 64%, OR=2.97, p=0.002), hypocalcémie à l'entrée (1.41% versus 15.63%, OR=13.15, p=0.0024) et anémie à l'entrée (65.28% versus 81.25%, OR=2.3, p=0.036) **Conclusion :** Cette étude ne retrouve pas de surmortalité intra-hospitalière parmi les patients en hypomagnésémie. En revanche, on retrouve un taux de réhospitalisation à 1 mois significativement plus élevés. En corrigeant la magnésémie à l'albumine, on retrouve une corrélation positive entre une hypomagnésémie corrigée et un traitement par diurétique thiazidique et IPP et avec la présence d'une hypocalcémie et d'une anémie à l'entrée. La magnésémie n'est dosée que chez 2% des patients hospitalisés.

Mots-clés : Magnésium, hypomagnésémie, Sujets âgés, hospitalisation, mortalité

Pilot study of the impact of hypomagnesemia in elderly patients hospitalized in a short-stay geriatric department at Limoges University Hospital

Introduction : Magnesium is an essential ion and hypomagnesemia can contribute to many disease states. Hypomagnesemia appears to be a common anomaly in hospitals. The elderly population hospitalized in a short-stay geriatric department is a particularly fragile population which could be more exposed to hypomagnesemia and its deleterious effects. The objective of this study is to evaluate the impact of the discovery of hypomagnesemia in elderly subjects hospitalized in a short-stay geriatric department. **Method :** This is a single-center retrospective study which included patients aged over 75 years hospitalized in a short-stay geriatric department at the Limoges University Hospital between 06/01/2019 and 10/31/2022 and who benefited from a magnesium dosage, excluding those with hypermagnesemia. **Results :** 136 patients were included, 50 (36.8%) had normal magnesium and 86 (63.2%) had hypomagnesemia. No significant difference in mortality was found between the two groups. A higher 1-month rehospitalization rate in the hypomagnesemia group was found (5.13% versus 19.72%, OR=4.54, p=0.038). By correcting magnesium levels with albumin, we found a positive correlation between hypomagnesemia and thiazide treatment (15.28% versus 32.81%, OR=2.71, p=0.016), PPI (37.5% versus 64%, OR=2.97, p= 0.002), hypocalcemia at admission (1.41% versus 15.63%, OR=13.15, p=0.0024) and anemia at admission (65.28% versus 81.25%, OR=2.3, p=0.036). **Conclusion :** This study did not find excess intra-hospital mortality among patients with hypomagnesemia. On the other hand, we found a significantly higher rate of rehospitalization at 1 month. By correcting magnesemia with albumin, we found a positive correlation between corrected hypomagnesemia and treatment with thiazide diuretics and PPIs and with the presence of hypocalcemia and anemia at admission. Magnesemia is only measured in 2% of hospitalized patients.

Keywords : Magnesemia, hypomagnesemia, elderly, hospitalisation, mortality

