



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'impact de la magnésémie post-greffe sur le pronostic rénal après une première transplantation rénale : expérience amiénoise

Quentin de Berny

► **To cite this version:**

Quentin de Berny. Évaluation de l'impact de la magnésémie post-greffe sur le pronostic rénal après une première transplantation rénale : expérience amiénoise. *Urologie et Néphrologie*. 2021. dumas-03544011

**HAL Id: dumas-03544011**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03544011v1>**

Submitted on 26 Jan 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE**

**FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

ANNEE 2021

THESE n° 2021 – 185

**Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**

Spécialité : Néphrologie

**Evaluation de l'impact de la magnésémie post-greffe sur le pronostic rénal après une première transplantation rénale : expérience Amiénoise.**

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2021

**Quentin de BERNY**

**Président du jury :** Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN

**Membres du jury :** Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

Monsieur le Professeur Said KAMEL

Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT

Monsieur le Docteur Rafik MESBAH

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Ophélie FOURDINIER

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	13
<b>INTRODUCTION</b> .....	14
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	19
<b>1- Population de l'étude</b> .....	19
<b>2- Recueil des données</b> .....	19
<b>3- Calcul et estimation des données et définition des variables catégorielles</b> .....	20
<b>4- Critères de jugement</b> .....	20
<b>5- Analyses statistiques</b> .....	21
<b>RESULTATS</b> .....	22
<b>1- Caractéristiques de la population de l'étude</b> .....	22
<b>2- Caractéristiques de la greffe</b> .....	25
<b>3- Evolution de la cohorte au cours du suivi</b> .....	26
<b>4- Analyse des facteurs de risque de décès, de perte du greffon ou de dégradation rapide du DFG dans la cohorte.</b> .....	30
<b>5- Analyse après appariement sur le DFG initial et le traitement immunosuppresseur</b> .....	31
<b>6- Evolution de la magnésémie à un an post-greffe, supplémentation en magnésium et prise d'IPP</b> .....	31
<b>7- Impact des inhibiteurs de calcineurine sur la magnésémie</b> .....	32
<b>8- Impact du DFG initial sur la magnésémie</b> .....	33
<b>DISCUSSION</b> .....	34
<b>CONCLUSION</b> .....	39
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	40
<b>RESUME</b> .....	54
<b>ABSTRACT</b> .....	55

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ABM : agence de biomédecine

ADN : acide désoxyribonucléique

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire alimentation Environnement travail

ARN : acide ribonucléique

ATP : adénosine triphosphate

AVC : accident vasculaire cérébral

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration

CRP : C reactive protein

DFG : débit de filtration glomérulaire

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

DFG M4 : débit de filtration glomérulaire au 4<sup>e</sup> mois post-greffe

DFG 1A : débit de filtration glomérulaire à 1 an post-greffe

DFG 2A : débit de filtration glomérulaire à 2 ans post-greffe

DFG 3A : débit de filtration glomérulaire à 3 ans post-greffe

DFG 4A : débit de filtration glomérulaire à 4 ans post-greffe

DFG 5A : débit de filtration glomérulaire à 5 ans post-greffe

DSA : donor specific antibody

Fe Mg : fraction d'excrétion urinaire du Magnésium

HDJ : hôpital de jour

HTA : hypertension artérielle

INCA 3 : Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

Mg : magnésium

MgU : magnésurie

MRC : maladie rénale chronique

NAHNES : NAational Health and Nutrition Examination Survey

NO : Nitric oxyde

PAI : plasminogen activator inhibitor

PTH : parathormone

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone

TRPM 6 : transient receptor melastatin 6

VCAM : vascular cell adhesion molecule

## INTRODUCTION

Le magnésium (Mg) est le quatrième cation de l'organisme humain. Il a principalement un tropisme osseux (environ 60-70%); toutefois, la masse osseuse est assez pauvre en magnésium comparé au calcium ou au phosphate puisqu'elle ne contient que 0,6 à 0,7% de magnésium (1, 2). Ce réservoir osseux est mobilisable jusqu'aux deux tiers en cas de carence prolongée d'apport en magnésium (3, 4). Le reste du magnésium de l'organisme (40%) est intracellulaire, ce qui en fait le deuxième cation intracellulaire après le potassium et le premier cation divalent intracellulaire (5). On trouve seulement moins de 1% du magnésium total dans le sang. Le magnésium plasmatique total est représenté sous sa forme libre ionisée (55-70%), sa forme liée aux protéines (20-30%) et sa forme complexée aux anions tels que sulfate, phosphate ou bicarbonate (5-15%) (5).

Le magnésium joue principalement un rôle énergétique (formation du complexe Mg-ATP, tropisme mitochondrial), de régulation des flux ioniques (régulation de la pompe Na-K ATPase et des canaux calciques), et structurel (synthèse des acides nucléiques ADN et ARN, os, protéines) (6, 7). Il intervient dans de nombreux carrefours métaboliques, étant le cofacteur de plus de 300 systèmes enzymatiques (6, 7).

Le métabolisme du magnésium a été étudié dans les années 1950 et 1960 chez l'animal et l'homme à l'aide de travaux de physiologie basés principalement sur le radio-isotope  $Mg^{28}$  (8, 9, 10).

Le magnésium est principalement absorbé au niveau de la partie distale de l'intestin grêle et très peu au niveau colique (10). Dans l'étude de Graham *et al.* (10), l'absorption digestive du magnésium était de 44,3% en cas de régime normal, 75,8% en cas de régime pauvre en magnésium et 23,7% en cas de régime riche en magnésium. Fine *et al.* (11) ont étudié l'absorption nette de magnésium chez 8 sujets sains en leur administrant des quantités croissantes de magnésium. Ils ont mis en évidence une absorption nette du magnésium curviligne pour des faibles apports en magnésium puis linéaire pour des apports en magnésium importants (11). Cela atteste de deux mécanismes différents d'absorption digestive, l'un étant constant (calculé à environ 7% d'absorption digestive) via un mécanisme

actif transcellulaire, l'autre étant croissant concomitamment à l'augmentation d'ingestion du magnésium via un mécanisme passif paracellulaire selon un gradient de concentration (11).

Les études de physiologie rénale concernant le magnésium ont été permises par les techniques de microponction sur néphron unique développées à partir des années 1920 puis perfectionnées au fil des décennies (12). Le magnésium plasmatique est filtré par le rein à 70-80%. La part filtrée est ensuite réabsorbée à 80-95% : 10-20% par le tube contourné proximal (TCP) (13), 50-70% au niveau de l'anse de Henlé (12, 13, 14) et 1-10% par le tube contourné distal (TCD) (15). L'absorption est donc majoritaire au niveau de l'anse de Henlé et se fait de façon passive paracellulaire selon un gradient électrique trans-épithélial. (12, 13, 14).

Les apports quotidiens en magnésium recommandés par le *Comité Scientifique Américain d'évaluation des références des apports nutritionnels* sont de 400 à 420 mg chez l'homme adulte et de 310 à 320 mg chez la femme adulte (en dehors des périodes de grossesse ou d'allaitement) (16). La carence d'apport en magnésium est très fréquente comme l'atteste la cohorte épidémiologique nord-américaine *NAtional Health and Nutrition Examination Survey* (NAHNES III, 1999-2000) (17). La consommation moyenne en magnésium est évaluée entre 286 et 290 mg par jour, soit une carence d'apport estimée chez environ trois quarts des Américains (17). En France, l'étude *Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 3* (INCA 3) menée par l'*Agence Nationale de Sécurité Sanitaire alimentation Environnement travail* (ANSES) en 2014-2015 sur la population française âgée de 18 à 79 ans révélait une consommation quotidienne moyenne en magnésium à 341,2 mg (hommes : 381,6 mg – femmes : 303,2 mg) et une consommation médiane à 328,7 mg (hommes : 364,7 mg – femmes : 290,9 mg) (18). Plus de la moitié des français présentait donc une carence d'apport quotidien en magnésium.

En pratique, le statut en magnésium est évalué principalement par la magnésémie plasmatique totale, qui est le marqueur le plus facile d'utilisation et donc majoritairement étudié dans les travaux sur le magnésium. Néanmoins, la magnésémie plasmatique est un mauvais reflet du stock global en magnésium (19).

Les principales techniques de mesure de la magnésémie plasmatique comprennent la spectrométrie d'absorption atomique, la potentiométrie et les techniques avec capteurs optiques (colorimétrique/enzymatique, fluorescence) (7). La spectrométrie d'absorption atomique est une des plus anciennes techniques de mesure et comprend la spectrométrie de flamme. Cette technique consiste à brûler l'échantillon d'intérêt par un mélange de gaz d'air et d'acétylène afin d'analyser quantitativement la longueur d'onde spécifique émise par

l'élément étudié et d'en déterminer la concentration. La spectrométrie d'émission atomique couplée au plasma donne des résultats comparables à la spectrométrie d'absorption classique avec l'avantage d'avoir moins de temps de préparation et d'analyse et de permettre l'étude concomitante de plusieurs éléments du plasma (20). Cette technique offre une bonne précision applicable à tout type d'échantillon biologique. Les inconvénients comprennent la destruction de l'échantillon, la calibration instrumentale et le coût de la technique. A noter également que cette technique dose la magnésémie totale mais ne permet pas de distinguer la forme ionisée libre et la forme complexée du magnésium. La potentiométrie est une technique plus récente, introduite au début des années 1990, utilisant une électrode iono-sélective formant un complexe électro-chimique (21, 22). Cette technique a l'avantage de pouvoir mesurer le magnésium sous ses différentes formes : la magnésémie plasmatique totale, le magnésium ionisé ainsi que le magnésium cytosolique (23). Le principal désavantage de cette technique est le manque de spécificité de l'électrode. Les autres techniques existantes sont les méthodes colorimétriques basées sur la fixation du magnésium à un chromophore, la méthode enzymatique avec une activité Mg dépendante, et les méthodes utilisant des sondes fluorescentes.

Les normes de la magnésémie plasmatique totale ont été fixées entre 0,75 et 0,995 mmol/L selon la distribution normale de la magnésémie dans la cohorte NAHNES I (24). Néanmoins, ces normes ne font pas consensus et sont critiquées ou remises en question par certains auteurs (25). En fonction des laboratoires, la limite inférieure varie entre 0,7 et 0,8 mmol/L tandis que la limite supérieure est généralement fixée à 1 mmol/L.

Dans la littérature, il est retrouvé que l'hypomagnésémie est associée à un risque d'athérosclérose (26), d'hypertension artérielle (HTA) (27, 28, 29), de diabète (30, 31) et de dysfonction endothéliale (32). En 2013, une étude internationale incluant 142 555 patients en hémodialyse avait retrouvé un risque accru de mortalité en cas d'hypomagnésémie (33). Dans une autre étude publiée également en 2013, sur 1650 patients avec insuffisance rénale chronique, l'hypomagnésémie était associée à un sur-risque de mortalité en analyse multivariée (34).

Les mécanismes physiopathologiques soupçonnés expliquant l'HTA en cas d'hypomagnésémie sont :

- un effet vasodilatateur du magnésium (35) *via* une action antagoniste calcique (36, 37), une augmentation de la sécrétion de monoxyde d'azote (NO) (38), une diminution du tonus sympathique (39) et une augmentation de la sécrétion de prostacycline (PGI<sub>2</sub>) (37) ;

- un effet de blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) par le magnésium *via* une inhibition de l'angiotensine II associée à une diminution de sécrétion d'aldostérone et à une baisse de la pression artérielle (40), avec une corrélation inverse entre l'activité rénine plasmatique et la magnésémie (41).

Les mécanismes physiopathologiques soupçonnés expliquant l'athérosclérose en cas d'hypomagnésémie sont une majoration de l'adhésion des cellules monocytoïdes impliquées dans la plaque d'athérome *via* une augmentation de Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) et Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) (42). On note également une augmentation de la transcription du facteur nucléaire Kappa B (NFkB), régulateur de l'inflammation et de l'athérogénèse (43). L'hypomagnésémie engendre également un climat inflammatoire avec une sécrétion cytokinique importante de RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) Interleukine (IL) 1, IL-8, PDGF (platelet-derived growth factor) favorisant l'athérosclérose (43). On note aussi un remaniement important de la matrice extra-cellulaire avec l'augmentation des métalloprotéinases MMP-2 et MMP-9 et la diminution de leurs inhibiteurs tel que TIMP-2 (Tissu inhibitor of metalloproteinases) (43, 44).

Le principal mécanisme physiopathologique liant diabète et hypomagnésémie est l'insulinorésistance (45, 46). Le magnésium agit sur les cellules  $\beta$  pancréatiques des îlots de Langerhans en améliorant l'affinité du récepteur de l'insuline à l'ATP et donc en majorant son activité tyrosine kinase (47, 48), maintenant l'insulinosensibilité.

La supplémentation en magnésium semble améliorer le contrôle glycémique (49, 50), l'HTA (51, 52) et permettrait la prévention des calcifications vasculaires (53, 54).

Des études se sont également intéressées au lien entre fonction rénale et magnésémie dans la population générale. L'étude HANDLS a mis en évidence un déclin plus rapide du débit de filtration glomérulaire en cas d'apports faibles en magnésium (55). Les résultats de l'étude ARIC suggéraient une association entre hypomagnésémie et incidence de la maladie rénale chronique (56), ce qu'a confirmé une analyse post-hoc de l'étude PREVEND (57). La significativité du résultat persistait dans l'étude ARIC après analyse multivariée comprenant un ajustement sur le diabète, le traitement antihypertenseur et le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé initial ; ceci suggérait un effet du magnésium indépendant de ses propres conséquences cardiovasculaires (56). Dans une étude incluant une population avec diabète de type 2, une magnésémie basse était également associée à un déclin plus rapide de la fonction rénale (58).

En transplantation rénale, l'hypomagnésémie post-greffe est fréquente. Sa prévalence varie entre 5,3 et 43% selon les études et selon la définition utilisée de l'hypomagnésémie (59, 60, 61, 62, 63). L'hypomagnésémie se développe dans les semaines après la transplantation rénale avec un nadir aux alentours de deux mois post-greffe (64), également retrouvé dans le cadre de la transplantation hépatique (65). Dans l'étude de Van de Cauter (66), l'hypomagnésémie persistait plusieurs années après transplantation ; elle était présente chez 22,4% des transplantés rénaux à cinq ans post-greffe.

Le *primum movens* semble lié aux pertes urinaires engendrées par les inhibiteurs de calcineurine (67, 68, 69). D'autres facteurs favorisants sont suspectés, à savoir les pertes digestives sur diarrhées et les pertes urinaires liées à l'insulinorésistance sur terrain diabétique (70). En effet, l'insuline favorise la réabsorption du magnésium au niveau de l'anse ascendante large corticale de Henlé et au niveau du TCD (71, 72). En revanche, bien que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) soient associés à l'hypomagnésémie dans la population générale (73, 74, 75), cela n'est pas aussi bien démontré chez le transplanté rénal (76). Douwes *et al.* ont récemment retrouvé une association dose-dépendante entre IPP et hypomagnésémie chez les transplantés rénaux (77). La prise d'IPP était par ailleurs associée à une diminution de la magnésurie des 24h, probable conséquence de la baisse d'absorption digestive du magnésium (77).

Plusieurs études ont mis en évidence des associations entre l'hypomagnésémie post-transplantation et le diabète post-transplantation (78), la néphrotoxicité liée à la ciclosporine (63) et les épisodes infectieux (79).

En revanche, peu d'études se sont intéressées à l'association entre la survie du greffon ou l'évolution du DFG et la magnésémie post-greffe. Holzmacher *et al.* (63) ont mis en évidence une diminution de la survie du greffon et un déclin plus rapide du DFG en cas d'hypomagnésémie post-greffe sur une population de 60 patients. A notre connaissance, il n'y a pas eu d'autre étude ayant permis de confirmer ces résultats.

Le but de notre étude était d'étudier le pronostic rénal selon la magnésémie post-greffe en s'intéressant à la survie du greffon et à l'évolution du DFG. Les critères secondaires comportaient l'étude de l'excrétion urinaire du magnésium pour préciser le mécanisme de l'hypomagnésémie, l'analyse de l'évolutivité de la magnésémie et l'effet de la supplémentation en magnésium avec un recul d'un an post-greffe, ainsi que l'analyse de l'impact des IPP et des anticalcineurines sur la magnésémie post-greffe.

## **PATIENTS ET METHODES**

### **1- Population d'étude**

Nous avons conduit une étude descriptive analytique à partir d'une cohorte rétrospective monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens. Ont été inclus tous les patients ayant bénéficié d'une première greffe rénale au CHU d'Amiens entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2014 et d'un dosage de la magnésémie plasmatique totale à quatre mois post-greffe.

### **2- Recueil des données**

Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été collectées à la transplantation rénale et le jour du diagnostic (défini comme le jour du dosage de la magnésémie à quatre mois post-greffe) à partir des dossiers médicaux informatisés et de la base de données de l'agence de biomédecine « CRISTAL ».

Les données recueillies étaient :

- les données démographiques : âge, sexe
- les antécédents personnels cardiovasculaires : HTA, diabète, tabagisme, dyslipidémie, accident vasculaire cérébral (AVC), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et coronaropathie, néphropathie pré-existante, diabète *de novo* après transplantation (NODAT New Onset Diabetes mellitus After Transplantation) dans les quatre premiers mois post-greffe
- les caractéristiques de la transplantation rénale : type de donneur avec ses caractéristiques (sexe, poids, taille, indice de masse corporelle - IMC, dernière créatinine), diurèse résiduelle du receveur, type d'épuration extra-rénale le jour de la transplantation en cas de greffe non préemptive, ancienneté de la dialyse, temps d'ischémie, DSA (Donnor Specific Antibody), modalités de traitement immunosuppresseur, caractères morphologiques du receveur le jour de la transplantation
- les données cliniques au diagnostic : taille, poids, IMC, pression artérielle

- les données biologiques au diagnostic : examens biochimiques (magnésémie plasmatique totale, magnésium érythrocytaire, créatininémie, calcémie, phosphatémie, PTH (parathormone), 25OH vitamine D, uricémie, albuminémie, magnésurie, créatininurie, protéinurie en mg/mmol de créatininurie et/ou en mg/jour, LDL-cholestérol, glycémie veineuse à jeun) ; examens pharmacologiques (taux résiduel d’immunosuppresseur), examens hématologiques (hémoglobine)
- les données thérapeutiques au diagnostic avec le recueil des traitements diurétiques, bloqueur du SRAA, supplémentation en vitamine D, calcimimétique, IPP et traitements à base d’insuline, supplémentation en magnésium
- les données biologiques à un an de greffe avec le dosage du magnésium plasmatique et érythrocytaire, magnésurie et de la créatininurie, la créatininémie annuelle sur les cinq années de suivi
- la présence ou non d’un NODAT à cinq ans de greffe.

### 3- Calcul et estimation de données et définition des variables catégorielles

Le DFG a été estimé (DFGe) selon la formule CKD-EPI du calculateur de la *Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation*.

La fraction d’excrétion urinaire du magnésium a été calculée comme suit :

$$\frac{\text{Magnésurie (mmol/L)}}{0,7 \times \text{Magnésémie (mmol/L)}} \times \frac{\text{Créatininémie (mmol/L)}}{\text{Créatininurie (mmol/L)}}$$

La magnésémie plasmatique a été multipliée par 0,7 pour obtenir le magnésium ultrafiltrable.

L’hypomagnésémie était définie par une magnésémie plasmatique totale strictement inférieure à 0,7 mmol/L.

La diurèse résiduelle était définie par une diurèse supérieure ou égale à 500 ml/jour avant la greffe rénale.

Le retard de fonction du greffon était défini par une créatininémie supérieure à 250 µmol/l à J5 de la greffe ou le recours à l’épuration extra-rénale en post-greffe.

### 4- Critères de jugement

Les événements survenue d’un décès, retour en dialyse et évaluation de la fonction rénale (créatinine et DFG) étaient recueillis à 1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans post-greffe.

La variation annuelle du DFG était calculée par soustraction du DFGe initial (au quatrième mois) au DFGe à 5 ans, le tout divisé par 56 (nombre de mois entre quatrième mois et cinquième année) et multiplié par 12 (nombre de mois en un an).

Nous avons déterminé trois groupes en fonction de l'évolution de la fonction rénale : les « progressseurs rapides » ayant une baisse du DFG annuelle de plus de 5 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, les « progressseurs lents » ayant une baisse du DFG annuelle entre 1 et 5 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, les « non-progressseurs » ayant une baisse du DFG annuelle inférieure à 1 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Le critère de jugement principal était composite et comportait la variation moyenne annuelle du DFGe sur cinq ans supérieure à 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/an (progressseur rapide) ainsi que la survenue de décès ou le retour en dialyse.

## **5- Analyses statistiques**

La normalité était testée pour chaque variable par le test de Shapiro-Wilk. Les caractéristiques des patients étaient présentées en médiane [écart interquartile (IQR)] pour les variables continues et en nombre (fréquence) pour les variables binaires. Les comparaisons entre deux groupes ont été réalisées par le test de Mann-Whitney (variables continues) ou par le test du Khi-deux (variables binaires). Les comparaisons entre trois groupes ont été réalisées par le test de Kruskal-Wallis (variables continues) ou par le test du Khi-deux (variables binaires). L'étude de la corrélation entre la magnésémie et la variation annuelle du DFG a été effectuée par le test de Spearman.

Une méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la mortalité globale et la survie rénale. Un test du log-rank a été utilisé pour comparer les courbes de survie.

Les analyses univariées des événements ont été réalisées par construction d'une régression logistique pour la perte du greffon ou le déclin rapide du DFG.

Un double appariement un pour un sur deux variables confondantes a été réalisé, les données entre les deux groupes ont été analysées par un test de Wilcoxon.

Pour tous les tests, le seuil de significativité était  $p < 0,05$ . Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels XLSTAT<sup>®</sup> (version 2021.3.1, Addinsoft) et GraphPad Prism<sup>®</sup> (version 6, GraphPad Software, La Jolla, CA, USA).

## RESULTATS

### 1- Caractéristiques de la population d'étude

Trois cent trois patients ont été inclus dans cette étude. Après exclusion de patients avec de nombreuses données manquantes, nous retenons 295 patients analysables dont 113 patients (soit 38,3%) dans le groupe hypomagnésémie (Figure 1).

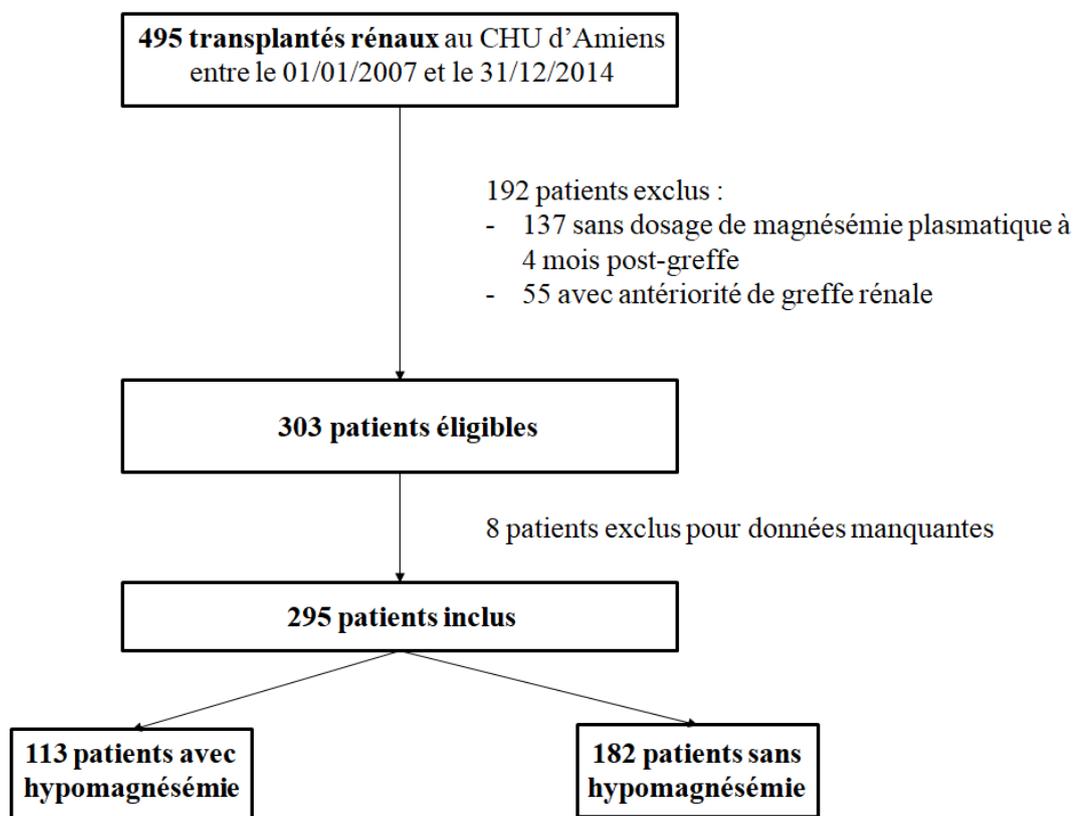
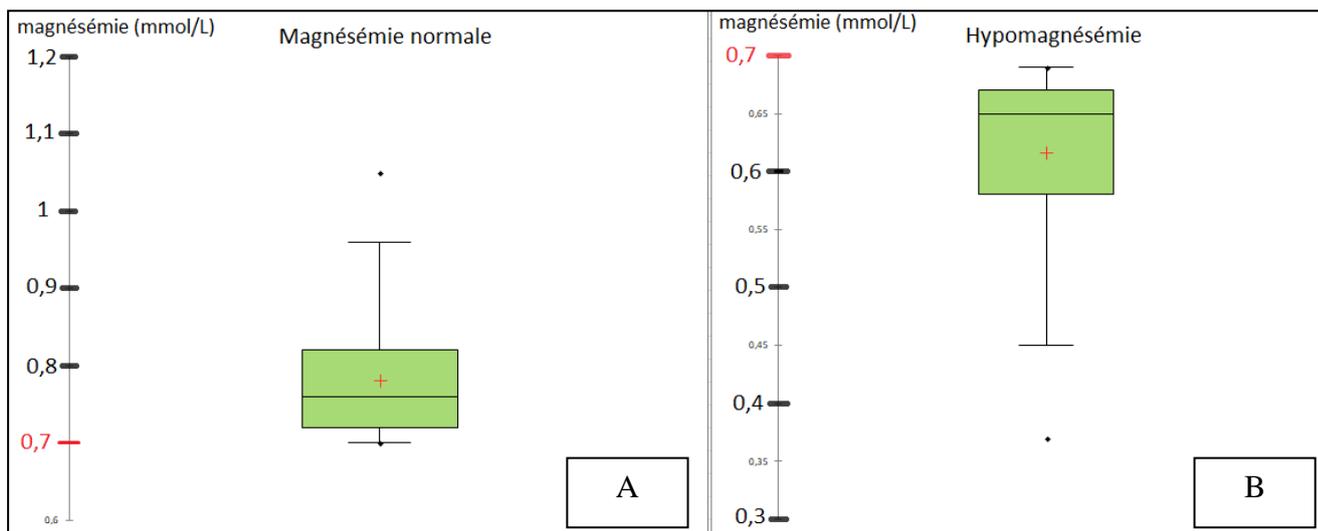


Figure 1. Diagramme de flux

La magnésémie plasmatique ne suivait pas une loi normale (Figure 2 et Figure I en Annexe).



**Figure 2. Distribution du magnésium**

- A. Groupe normomagnésémie
- B. Groupe hypomagnésémie

Les caractéristiques cliniques des patients au diagnostic sont présentées dans le Tableau 1. Les deux groupes étaient comparables sur les critères morphologiques et les comorbidités cardiovasculaires. L'âge médian était de 52,5 ans. La population était pour 59% des hommes. Plus de 90% de la cohorte présentaient un antécédent d'hypertension artérielle et près de 16% un diabète. Les principales néphropathies pré-existantes étaient les glomérulonéphrites, la néphropathie tubulo-interstitielle chronique et la polykystose rénale. La néphropathie diabétique était plus souvent retrouvée dans le groupe normomagnésémie (11,5% vs 3,6%,  $p = 0,02$ ). La pression diastolique était statistiquement plus élevée dans le groupe hypomagnésémie ( $p = 0,04$ ). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur la survenue d'un NODAT dans les quatre premiers mois de la greffe.

Concernant le traitement immunosuppresseur, une majorité de patients était sous tacrolimus dans le groupe hypomagnésémie (64,6% vs 33,5% dans le groupe normomagnésémie) et une majorité *de facto* de ciclosporine dans le groupe normomagnésémie (66,5% vs 35,4%), différence statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ). Le traitement par diurétique de l'anse était plus fréquent dans le groupe normomagnésémie (27,5% vs 14,2%,  $p = 0,008$ ). Il n'était pas noté d'autre différence significative entre les deux groupes concernant les autres thérapeutiques (Tableau 1).

**Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic.**

	<b>Total</b> (n = 295)	<b>HypoMg</b> (n = 113)	<b>NormoMg</b> (n = 182)	<b>p</b>
Age, ans	52,5 [41,4-61,8]	51,8 [42,3-62,1]	52,6 [40,7-60,7]	0,54
Sexe masculin, n (%)	173 (58,6)	61 (54,0)	112 (61,5)	0,20
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,2 [22,3-28,3]	24,8 [22-28,8]	25,2 [22,6-28,1]	0,58
PAS, mmHg	135 [125-145]	135 [125-149]	135 [130-145]	0,80
PAD, mmHg	80 [70-85]	80 [75-90]	80 [70-83]	<b>0,04</b>
<b><u>Comorbidités</u></b>				
HTA, n (%)	270 (91,5)	107 (94,7)	163 (89,6)	0,12
Diabète pré-greffe, n (%)	47 (15,9)	13 (11,5)	34 (18,7)	0,10
NODAT, n (%)	39 (15,7)	16 (16,0)	23 (15,5)	0,92
Dyslipidémie, n (%)	184 (62,3)	71 (62,8)	113 (62,1)	0,90
Autre antécédent CV, n (%)	125 (42,4)	46 (40,7)	79 (43,4)	0,65
Tabagisme actif, n (%)	56 (19,0)	16 (14,2)	40 (22,0)	0,10
<b><u>Néphropathie initiale</u></b>				
Néphropathie vasculaire, n (%)	27 (9,2)	11 (9,7)	16 (8,8)	0,78
Néphropathie diabétique, n (%)	25 (8,5)	4 (3,6)	21 (11,5)	<b>0,02</b>
PKRAD, n (%)	62 (21,0)	27 (23,9)	35 (19,2)	0,34
Glomérulonéphrite, n (%)	92 (31,2)	37 (32,7)	55 (30,2)	0,65
NTIC, n (%)	60 (20,3)	18 (15,9)	42 (23,1)	0,14
Indéterminée, n (%)	29 (9,8)	16 (14,6)	13 (7,1)	<b>0,049</b>
<b><u>Données thérapeutiques au diagnostic</u></b>				
Ciclosporine, n (%)	161 (54,6)	40 (35,4)	121 (66,5)	<b>&lt;0,0001</b>
Tacrolimus, n (%)	134 (45,4)	73 (64,6)	61 (33,5)	<b>&lt;0,0001</b>
Cellcept®, n (%)	248 (84,1)	95 (84,1)	153 (84,1)	0,99
Myfortic®, n (%)	47 (15,9)	18 (15,9)	29 (15,9)	0,99
Prednisone, n (%)	282 (95,6)	111 (98,2)	171 (93,9)	0,08
Diurétique de l'anse, n (%)	66 (22,4)	16 (14,2)	50 (27,5)	<b>0,008</b>
Diurétique thiazidique, n (%)	13 (4,4)	4 (3,5)	9 (4,9)	0,57
Diurétique épargneur de potassium, n (%)	5 (1,7)	2 (1,8)	3 (1,6)	0,94
IEC/ARA2, n (%)	64 (21,7)	24 (21,2)	40 (22,0)	0,88

Magnésium, n (%)	74 (25,1)	32 (28,3)	42 (23,1)	0,31
Calcimimétique, n (%)	9 (3,0)	5 (4,4)	4 (2,2)	0,28
Vitamine D, n (%)	154 (52,2)	58 (51,3)	96 (52,7)	0,81
IPP, n (%)	257 (87,1)	97 (85,8)	160 (87,9)	0,61
Insuline, n (%)	38 (13,4)	10 (9,2)	28 (16,0)	0,11

hypoMg : hypomagnésémie ; normoMg : normomagnésémie ; IMC : indice de masse corporelle ; PAS-PAS : pression artérielle systolique-pression artérielle diastolique ; HTA : hypertension artérielle ; NODAT : diabète post-transplantation ; CV : cardiovasculaire ; PKRAD : polykystose rénale autosomique dominante ; NTIC : néphropathie tubulo-interstielle chronique ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 : antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons.

Les caractéristiques biologiques sont présentées dans le Tableau 2. Le magnésium érythrocytaire était plus faible dans le groupe hypomagnésémie à 1,88 mmol/L contre 2,04 mmol/L ( $p < 0,0001$ ). Dans le groupe hypomagnésémie, 39% présentaient une hypomagnésémie érythrocytaire. Dans le groupe normomagnésémie, 22% présentaient une hypomagnésémie érythrocytaire. La créatininémie était statistiquement plus élevée dans le groupe normomagnésémie à l'inclusion (147  $\mu\text{mol/l}$  vs 128  $\mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,0001$ ). La calcémie et la phosphorémie étaient statistiquement plus basses dans le groupe hypomagnésémie sans différence de PTH ou de vitamine D en regard. L'uricémie était également plus basse dans le groupe hypomagnésémie à 431,5 vs 471,0  $\mu\text{mol/L}$  ( $p = 0,001$ ). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur la glycémie à jeun ni sur le LDL-cholestérol.

La protéinurie sur 24h était plus basse dans le groupe hypomagnésémie à 159 mg/24h vs 186 mg/24h ( $p = 0,02$ ). La magnésurie et la FeMg étaient en revanche similaires entre les deux groupes.

## 2- Caractéristiques de la greffe

Les données de la greffe sont présentées dans le Tableau I en Annexe. Les greffes pré-emptives étaient significativement plus fréquentes dans le groupe hypomagnésémie (9,7% vs 2,7% ;  $p = 0,01$ ). En revanche, il n'était pas retrouvé de différence sur les autres caractéristiques de la greffe (temps d'ischémie, caractéristiques du donneur, traitement d'induction) ni sur l'évolution post greffe (retard de fonction du greffon ou nécessité de recours à l'épuration extra-rénale - EER).

**Tableau 2. Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic.**

	<b>Total</b> (n = 295)	<b>HypoMg</b> (n = 113)	<b>NormoMg</b> (n = 182)	<b>p</b>
Albumine, g/l	39,7 [37,3-42,3]	39,4 [37,0-42,0]	39,8 [37,5-42,6]	0,48
Magnésium plasmatique, mmol/l	0,71 [0,66-0,78]	0,65 [0,58-0,67]	0,76 [0,72-0,82]	<b>&lt; 0,0001</b>
Magnésium érythrocytaire, mmol/l	<i>n = 287</i> 1,97 [1,78-2,18]	<i>n = 109</i> 1,88 [1,67-2,05]	<i>n = 178</i> 2,04 [1,84-2,26]	<b>&lt; 0,0001</b>
HypoMg érythrocytaire, n (%)	83 (28,9)	43 (39,4)	40 (22,5)	<b>0,002</b>
Créatininémie, µmol/l	138 [113-171]	128 [102-150]	147 [121-179]	<b>&lt;0,0001</b>
DFGe, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	45,4 [35,0-57,7]	51,8 [39,2-64,6]	43,1 [32,7-55,1]	<b>0,001</b>
Hémoglobine, g/dl	12,2 [11,2-13,3]	12,2 [11,2-13,2]	12,3 [11,2-13,3]	0,61
Calcium, mmol/l	2,38 [2,27-2,48]	2,35 [2,25-2,47]	2,39 [2,29-2,49]	<b>0,03</b>
Phosphore, mmol/l	0,92 [0,78-1,09]	0,86 [0,75-1,05]	0,94 [0,82-1,10]	<b>0,009</b>
PTH, ng/l	104,0 [68,9-160,5]	104,0 [66,9-182,2]	103,5 [72,0-158,2]	0,87
25-OH vitamine D, nmol/l	16 [10,3-23]	17,3 [11-24,4]	15,0 [10,2-22,1]	0,09
Acide urique, µmol/l	456,0 [385,2-527,7]	431,5 [361,5-492,0]	471,0 [407,2-560,0]	<b>0,001</b>
Magnésurie, mmol/24h	<i>n = 248</i> 2,76 [1,88-3,96]	<i>n = 91</i> 2,68 [1,75-3,91]	<i>n = 157</i> 2,79 [1,95-3,95]	0,55
Fe Mg, %	<i>n = 281</i> 7,2 [4,9-9,2]	<i>n = 109</i> 7,2 [5,1-9,2]	<i>n = 172</i> 7,2 [4,7-9,2]	0,94
Protéinurie, mg/24h	177 [122-313]	159 [114-268]	186 [132-327]	<b>0,02</b>
Protéinurie, mg/mmol	17,2 [11,1-27,5]	14,9 [10,2-25,5]	19,3 [11,3-28,1]	<b>0,03</b>
Glycémie, mmol/l	5,8 [5,2-6,5]	5,7 [5,1-6,3]	5,9 [5,3-6,6]	0,17
LDL-C, mmol/l	2,84 [2,35-3,52]	2,8 [2,4-3,3]	2,9 [2,3-3,5]	0,26

hypoMg : hypomagnésémie ; normoMg : normomagnésémie ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; PTH : parathormone ; Fe Mg : fraction d'excrétion urinaire du magnésium ; LDL-C : LDL-cholestérol. Les variables continues sont exprimées en tant que médiane [écart interquartile] et les variables binaires en tant que nombre (%).

### 3- Evolution de la cohorte au cours du suivi

Au total, 20 (6,8%) patients sont décédés dans un délai médian de 29 IQR [14-46] mois au cours du suivi de 5 ans post-greffe. La cause du décès était le plus souvent d'origine septique. Dix-huit (6,1%) patients ont nécessité un retour en hémodialyse dans un délai médian de 37

IQR [13-45] mois (dont un patient est décédé). Au total, 23 patients ont été perdus de vue au cours du suivi. Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes (Tableau 3).

Sur les 235 patients restants, la variation moyenne annuelle du DFG au cours du suivi de cinq ans était de 0,5 [-1,7-3,0] ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Dans le groupe hypomagnésémie, elle était de -0,05 [-2,4-2,8] et dans le groupe normomagnésémie de 0,8 [-1,3-3,3] ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an ( $p = 0,21$ ).

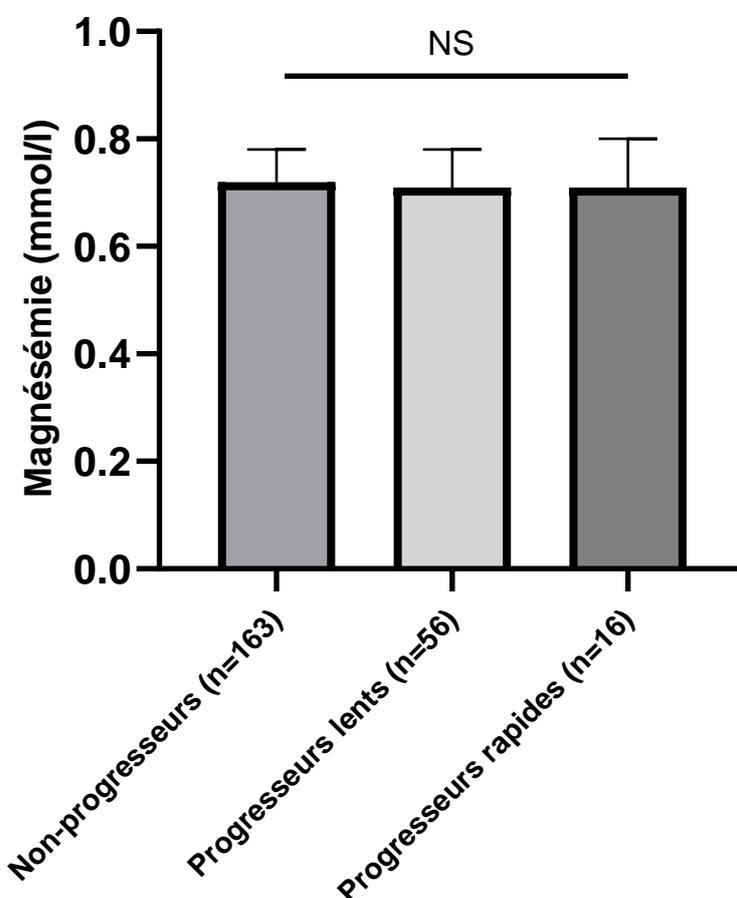
Le suivi des patients sur cinq ans est présenté dans le Tableau 3.

**Tableau 3. Survenue d'événements sur 5 ans**

	Total (n = 295)	HypoMg (n = 113)	NormoMg (n = 182)	<i>p</i>
Décès, n (%)	20 (6,8)	5 (4,4)	15 (8,3)	0,19
- Délai, mois	29,4 [14,2-45,9]	25,9 [15,9-37,2]	36,7 [12,1-50,2]	-
Retour en dialyse, n (%)	18 (6,1)	5 (4,4)	13 (7,2)	0,33
- Délai, mois	36,7 [12,7-45,3]	37,6 [23,4-51,9]	35,8 [12,1-43,1]	-
Perdus de vue	23 (7,8)	8 (7,0)	15 (8,3)	0,69
$\Delta$ DFG annuelle sur 5 ans, ml/min/1.73m <sup>2</sup> /an	n = 235 0,5 [-1,7-3,0]	n = 96 -0,05 [-2,4-2,8]	n = 139 0,8 [-1,3-3,3]	0,21
Progresseurs rapides	16 (6,8)	9 (9,4)	7 (5,0)	0,19
Progresseurs lents	56 (23,8)	24 (25,0)	32 (23,0)	0,73
Non-progresseurs	163 (69,4)	63 (65,6)	100 (71,9)	0,30
DFGe à 1 an, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	46,4 [34,1-60,4]	52,0 [37,2-66,3]	44,5 [32,9-57,2]	<b>0,006</b>
DFGe à 2 ans, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	45,5 [33,0-60,8]	48,8 [35,1-70,8]	43,4 [31,6-57,4]	<b>0,01</b>
DFGe à 3 ans, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	46,8 [32,3-62,6]	48,6 [33,4-70,0]	44,8 [31,6-58,5]	<b>0,03</b>
DFGe à 4 ans, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	49,3 [34,5-66,2]	52,6 [35,5-71,3]	47,2 [34,2-64,6]	0,12
DFGe à 5 ans, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	51,4 [34,2-68,1]	54,7 [34,3-72,4]	49,8 [34,1-66,2]	0,27
DSA de novo	20 (6,8)	9 (7,9)	11 (6,1)	0,54
NODAT	93 (31,5)	37 (32,5)	56 (30,9)	0,83

hypoMg : hypomagnésémie ; normoMg : normomagnésémie ;  $\Delta$ DFG : variation du débit de filtration glomérulaire ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; DSA : donor specific antibody ; NODAT : diabète post-transplantation.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les sous-groupes « progresseurs rapides », « progresseurs lents » et « non progresseurs » en fonction de la magnésémie plasmatique ( $p = 0,98$ ) (Figure 3).



**Figure 3. Magnésémies en fonction du déclin de la fonction rénale du greffon sur le suivi de cinq ans. Données exprimées en médiane et écart interquartile.**

*Non progresseurs : variation annuelle du DFGe sur 5 ans  $< 1 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{an}$*

*Progresseurs lents : variation annuelle du DFGe sur 5 ans entre 1 et 5  $\text{ml/min/1,73m}^2/\text{an}$*

*Progresseurs rapides : variation annuelle du DFGe sur 5 ans  $> 5 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{an}$*

*NS : non significatif*

*Comparaison par test de Kruskal-Wallis.*

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre magnésémie plasmatique totale et variation annuelle du DFG ( $p = 0,258$  ;  $R^2 = 0,003$  en régression linéaire simple).

La courbe de survie globale est présentée en Figure II en Annexe, sans différence de survie globale entre les deux groupes (test du log-rank,  $p = 0,43$ ).

La courbe de survie du greffon est présentée en Figure 4. Il n'était pas retrouvé de différence en termes de survie du greffon entre les groupes hypomagnésémie et normomagnésémie (test du log-rank,  $p = 0,32$ ).

La courbe de survie associant le décès et la perte du greffon est présentée en Figure 5, sans différence en termes de survie entre les groupes normo- et hypomagnésémie ( $p = 0,12$ ).

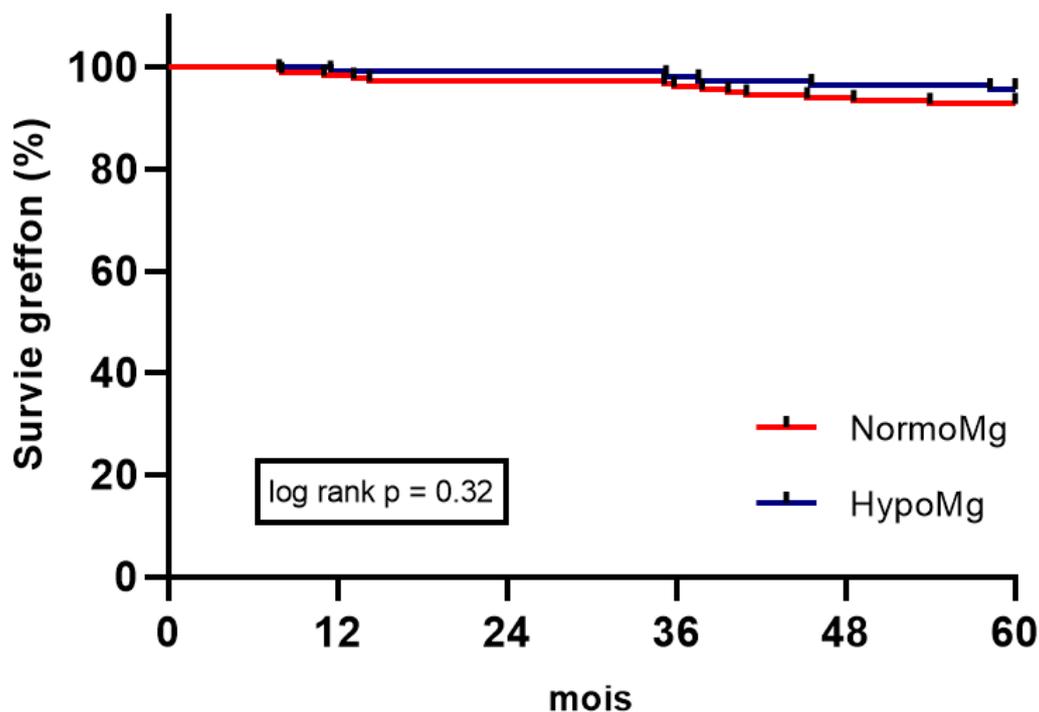


Figure 4. Survie du greffon sur cinq ans en fonction de la magnésémie

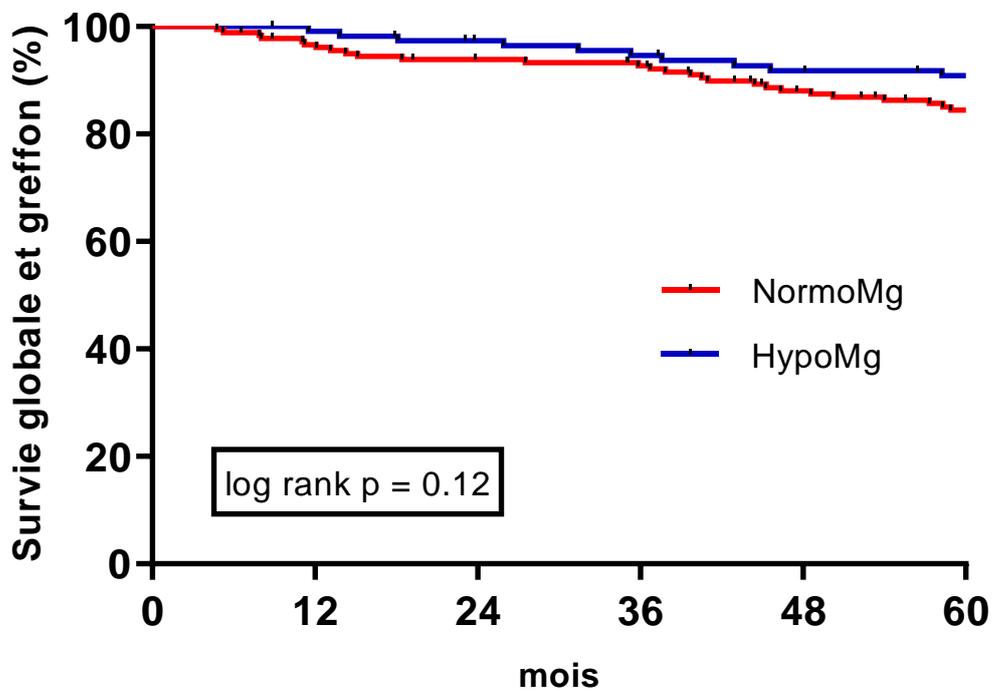


Figure 5. Courbes de survie globale et greffon sur les cinq années de suivi en fonction de la présence ou non d'une hypomagnésémie.

#### 4- Analyse des facteurs de risque de décès, de perte du greffon ou de dégradation rapide du DFG dans la cohorte.

Au total, 53 patients présentaient un événement du critère composite (décès ou retour en dialyse ou progresser rapide) sur les 272 patients non perdus de vue au cours du suivi.

En analyse univariée, les paramètres significativement associés à ce critère composite étaient le retard initial de fonction du greffon (OR = 2,25,  $p = 0,009$ ), la présence de DSA *de novo* (OR = 3,18,  $p = 0,02$ ), l'albuminémie (OR = 0,91 par g/l,  $p = 0,01$ ), la pression artérielle systolique (OR = 1,02 par mmHg,  $p = 0,048$ ), la protéinurie (OR = 1,08 par mg/g,  $p = 0,008$ ) et le diagnostic d'un NODAT (OR = 1,87,  $p = 0,049$ ).

**Tableau 4. Facteurs de risque du critère de jugement primaire composite par régression logistique et magnésémie.**

Facteurs prédictifs Événements n = 53	Analyse univariée	
	OR (IC95%)	<i>p</i>
Age, par an	1,02 [0,99-1,04]	0,13
Sexe masculin	0,80 [0,44-1,45]	0,46
IMC, par kg/m <sup>2</sup>	1,00 [0,93-1,07]	0,96
Ancienneté de dialyse, par an	1,12 [0,97-1,30]	0,11
Magnésémie, par 0,1 mmol/l	1,31 [0,99-1,73]	0,06
Magnésémie érythro, par mmol/l	2,15 [0,83-5,52]	0,11
Retard initial de fonction du greffon	2,25 [1,22-4,14]	<b>0,009</b>
Ciclosporine (vs Tacrolimus)	1,27 [0,69-2,34]	0,43
Prise d'IPP	2,02 [0,68-5,99]	0,20
DSA à la greffe	3,22 [0,70-14,87]	0,13
DSA de novo	3,18 [1,16-8,69]	<b>0,02</b>
PAS, par mmHg	1,02 [1,00-1,04]	<b>0,048</b>
Albumine, par g/l	0,91 [0,85-0,98]	<b>0,01</b>
Créatinine initiale, par 100 µmol/l	1,41 [0,81-2,45]	0,22
Protéinurie, par mg/g	1,08 [1,02-1,15]	<b>0,008</b>
FeMg, par %	1,05 [0,98-1,12]	0,18
NODAT	1,87 [1,00-3,48]	<b>0,049</b>

OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; IMC : index de masse corporelle ; DSA : Donnor specific antibody ; PAS : pression artérielle systolique ; FeMg : Fraction d'excrétion urinaire du magnésium ; NODAT : diabète post-transplantation

## **5- Analyse après appariement sur le DFG initial et le traitement immunosuppresseur**

Nous avons réalisé un appariement un pour un sur deux variables confondantes : le DFG initial et le traitement immunosuppresseur (ciclosporine/tacrolimus). Nous avons obtenu une population de 116 patients, 58 dans chaque groupe dont les caractéristiques clinico-biologiques sont disponibles dans les tableaux II et III en Annexe.

La comparabilité des deux groupes a été globalement conservée. Les caractéristiques cliniques entre les deux groupes étaient comparables. Il n'était alors plus retrouvé de différence significative sur les néphropathies pré-existantes diabétiques et indéterminées. Concernant les caractéristiques biologiques, il n'y avait plus de différence entre les deux groupes sur la calcémie, la phosphatémie et l'uricémie. Une différence est apparue concernant l'hémoglobine, plus basse dans le groupe hypomagnésémie à 11,8 g/dL vs 12,4 g/dL dans le groupe normomagnésémie.

La correction des deux principaux facteurs confondants par appariement (DFG initial et traitement immunosuppresseur) n'a pas permis de démasquer une différence sur la variation annuelle du DFG entre les deux groupes. La variation du DFG était de  $-0,17$   $[-2,5-3]$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>/an dans le groupe hypomagnésémie et de  $0,86$   $[-1,2-4,2]$  dans le groupe normomagnésémie ( $p = 0,14$ ).

## **6- Evolution de la magnésémie à un an post-greffe, supplémentation en magnésium et prise d'IPP**

Deux cent onze patients ont bénéficié d'un dosage du magnésium plasmatique à un an post-greffe dont 76 dans le groupe hypomagnésémie et 135 dans le groupe normomagnésémie. Les différences entre magnésémie plasmatique et magnésium érythrocytaire à 1 an persistaient entre les deux groupes ( $p < 0,0001$ ) (Tableau 4).

Nous n'avons pas de différence de supplémentation en magnésium et de prise d'IPP pré ou post-greffe entre les deux groupes (Tableau 4). La magnésémie à un an post-greffe n'était pas modifiée par la prise d'IPP ( $p = 0,94$ ).

**Tableau 4. Magnésémies plasmatiques et érythrocytaires à un an post-greffe en fonction de la présence ou non d'une hypomagnésémie initiale.**

	Total (n = 295)	HypoMg (n = 113)	NormoMg (n = 182)	<i>p</i>
Mg érythrocytaire à 1 an, mmol/l	n = 249 2,01 [1,82-2,28]	n = 101 1,89 [1,73-2,12]	n = 148 2,10 [1,91-2,34]	<0,0001
HypoMg érythrocytaire, n (%)	61 (24,5)	37 (36,6)	24 (16,2)	<0,0001
Mg plasmatique à 1 an, mmol/l	n = 211 0,76 [0,69-0,81]	n = 76 0,70 [0,64-0,75]	n = 135 0,78 [0,74-0,85]	<0,0001
HypoMg plasmatique, n (%)	54 (25,6)	36 (47,4)	18 (13,3)	<0,0001
Supplémentation initiale en Mg, n (%)	74 (25,1)	32 (28,3)	42 (23,1)	0,31
IPP post-greffe, n (%)	257 (87,1)	97 (85,8)	160 (87,9)	0,61
Magnésurie (mmol/24h)	3,15 [2,17-4,2]	2,84 [2,11-3,94]	3,28 [2,19-4,42]	0,15
Fe Mg (%)	7,5 [5,4-9,7]	7,1 [5,2-8,7]	7,7 [5,5-10,3]	0,06

Mg érythrocytaire : magnésium érythrocytaire ; HypoMg érythrocytaire : hypomagnésémie érythrocytaire ; Mg plasmatique : magnésémie plasmatique ; Mg : magnésium ; IPP : inhibiteur de pompe à protons ; Fe Mg : fraction d'excrétion urinaire du magnésium

Dans le groupe hypomagnésémie, deux sous-groupes ont été formés en fonction de la prise d'une supplémentation en magnésium ou non. Nous n'avons pas noté de différence sur la magnésémie plasmatique et le magnésium érythrocytaire entre les groupes « supplémenté » et « non supplémenté en magnésium » à un an post-greffe (respectivement  $p = 0,79$  et  $p = 0,58$ ) (Tableau IV en Annexe).

## 7- Impact des inhibiteurs de calcineurine sur la magnésémie

Dans le sous-groupe de patients sous tacrolimus, la magnésémie plasmatique était significativement plus basse à 0,68 mmol/L vs 0,74 mmol/L ( $p < 0,0001$ ). Elle était associée à une fraction d'excrétion urinaire de magnésium plus élevée à 7,8% vs 6,6% ( $p = 0,005$ ). On notait également plus de NODAT dans le sous-groupe sous tacrolimus par rapport au sous-groupe sous ciclosporine (28,6% vs 15,5% ;  $p = 0,014$ ). Il n'y avait pas de différence significative notée sur le diabète pré-transplantation ou la néphropathie diabétique pré-existante entre les sous-groupes sous tacrolimus ou ciclosporine (Tableau V en Annexe). La

variation annuelle du DFG n'était pas différente entre le sous-groupe ciclosporine et tacrolimus ( $p = 0,83$ ).

Nous avons mis en évidence un dosage de résiduel de tacrolimus plus élevé chez les patients hypomagnésémiques à 10,3 ng/L vs 9 ng/L chez les patients normomagnésémiques ( $p = 0,023$ ). En revanche, on ne notait pas de différence sur le dosage de résiduel de ciclosporine.

## 8- Impact du DFG initial sur la magnésémie

Une analyse en trois sous-groupes selon le DFG initial a été réalisée (DFGe initial inférieur à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ; DFGe initial entre 30 et 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> et DFGe initial supérieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). Les données sont disponibles dans le tableau VI en Annexe.

La magnésémie plasmatique était respectivement à 0,73 mmol/L ; 0,72 mmol/L et 0,68 mmol/L ( $p = 0,002$ ). La distribution de la magnésémie en fonction du sous-groupe est visualisée sur la Figure 5. La magnésurie était plus basse et la fraction d'excrétion urinaire du magnésium plus élevée dans le sous-groupe avec un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (vs DFG 30-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p = 0,0003$  ; vs DFG > 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p < 0,0001$ ). Il n'y avait pas de différence concernant la variation du DFG sur cinq ans ( $p = 0,14$ ).

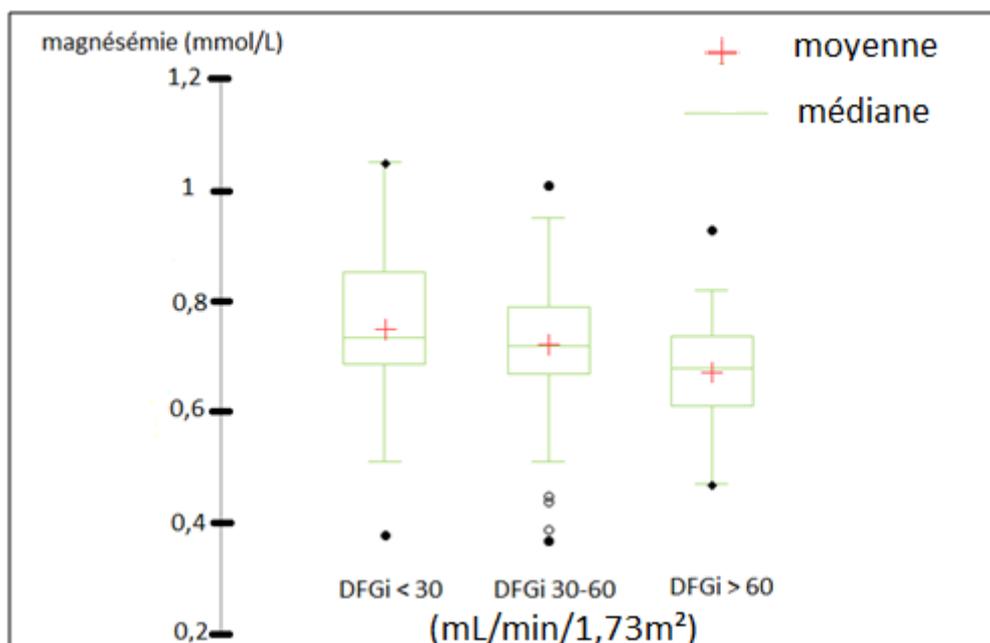


Figure 6. Débits de filtration glomérulaire initiaux et distribution de la magnésémie

## DISCUSSION

L'impact de l'hypomagnésémie sur le pronostic du greffon chez le transplanté rénal a été peu étudié. Sur les 295 patients transplantés inclus au CHU d'Amiens, 38% présentaient une hypomagnésémie après quatre mois de greffe. Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative sur le déclin de la fonction rénale ni sur la survie du greffon au cours d'un suivi de cinq ans chez le transplanté rénal, qu'il présente ou non une hypomagnésémie. Le magnésium n'était pas un facteur de risque de perte de greffon ou de dégradation rapide de la fonction rénale contrairement au retard de fonction greffon, les DSA de novo, le NODAT, l'élévation de la pression artérielle systolique et l'élévation de la protéinurie. L'élévation de l'albumine était en revanche un facteur protecteur de perte du greffon ou de dégradation rapide de la fonction rénale.

Nous n'avons pas mis en exergue de différence sur la survie globale en fonction de la magnésémie. Les groupes « progressseurs rapides », « progressseurs lents » et « non progressseurs » ne présentaient pas de différence de magnésémie.

Dans la littérature, Holzmacher *et al.* (63) observaient dans une population de transplantés rénaux un déclin plus rapide du DFG à  $-8,9 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{an}$  dans le groupe hypomagnésémie vs  $1 \text{ mL/min/1,73m}^2/\text{an}$  dans le groupe normomagnésémie ( $p = 0,02$ ). Néanmoins, la population étudiée était différente. Le travail de Holzmacher *et al.* portait uniquement sur des transplantés rénaux sous ciclosporine ayant une néphropathie chronique liée à la toxicité de la ciclosporine. Notre population comprenait des transplantés rénaux sous ciclosporine ou tacrolimus sans tenir compte de la présence ou non d'une néphropathie toxique aux inhibiteurs de calcineurine. Par ailleurs, la définition de l'hypomagnésémie utilisée par Holzmacher *et al.* (63) était différente de la nôtre, puisque le groupe hypomagnésémie présentait une magnésémie plasmatique à  $0,74 \text{ mmol/L}$  [ $0,68-0,78$ ] vs  $0,65 \text{ mmol/L}$  [ $0,58-0,67$ ] dans notre étude et le groupe normomagnésémique à  $0,9 \text{ mmol/L}$  [ $0,82-0,98$ ] vs  $0,76 \text{ mmol/L}$  ( $0,72-0,82$ ) dans notre étude. De plus, le DFG était estimé par la formule de Cockcroft et Gault, alors que nous avons estimé le DFG par la formule CKD-EPI.

Notre étude a montré une différence majeure entre les deux groupes de notre étude avec une majorité de patients hypomagnésémiques sous tacrolimus ( $64,6\%$ ,  $p < 0,0001$ ). A noter que

des études attestent d'une supériorité du tacrolimus par rapport à la ciclosporine dans la prévention du rejet (80, 81). En revanche, il n'a pas été clairement démontré de différence de néphrotoxicité entre le tacrolimus et la ciclosporine bien que certaines données semblent suggérer une moindre néphrotoxicité du tacrolimus (82, 83, 84). Notre analyse secondaire n'a pas mis en évidence de différence sur déclin du DFG entre les patients sous ciclosporine et ceux sous tacrolimus.

A titre de comparaison avec la population générale, l'étude HANDLS (55) a analysé le déclin de la fonction rénale en fonction des apports en magnésium parmi 1252 participants ayant un DFG basal à l'inclusion supérieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Le critère de jugement principal était le déclin rapide du DFG défini comme une diminution annuelle du DFG de plus 3%. Sur un suivi médian de cinq ans, 177 (14,1%) participants ont présenté un déclin rapide du DFG. L'odds ratio ajusté aux facteurs socio-démographiques, aux facteurs de risque de maladie rénale chronique, au DFG initial et aux facteurs diététiques était de 3,86 (référence : 3<sup>e</sup> tertile-haut des apports en magnésium,  $p = 0,02$ ).

L'étude ARIC (56) a analysé l'incidence de la maladie rénale chronique et terminale en fonction de la magnésémie plasmatique totale parmi 13226 participants ayant un DFG basal à l'inclusion supérieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Sur un suivi médian de 21 ans, 1965 participants ont développé une maladie rénale chronique dont 208 au stade d'insuffisance rénale terminale. L'hypomagnésémie (magnésémie plasmatique totale < 0,7 mmol/L) était associée de manière significative, sur un modèle ajusté, à une plus grande incidence de maladie rénale chronique ( $OR = 1,58$  [1,35-1,87], référence : 4<sup>e</sup> quartile-haut de magnésémie) et d'insuffisance rénale terminale ( $OR = 2,39$  [1,61-3,56], référence : 4<sup>e</sup> quartile-haut de magnésémie).

Van Laecke *et al.* (34) ont analysé la mortalité et l'évolution de la fonction rénale chez 1650 insuffisants rénaux chroniques en comparant ceux ayant une magnésémie inférieure à 1,8 mg/dL (soit 0,74 mmol/L) et ceux ayant une magnésémie supérieure à 2,2 mg/dL (soit 0,9 mmol/L). Sur un suivi médian de 5,1 ans, 284 patients sont décédés. La magnésémie basse était associée à la mortalité avec un  $OR$  ajusté à 1,613 [1,113-2,338] ( $p = 0,012$ ). On notait une discrète corrélation entre déclin du DFG et magnésémie mais qui n'était plus significative après ajustement sur les facteurs confondants et les covariables.

Bien que nous ne retrouvions pas dans notre étude de différence de déclin de la fonction rénale ou de survie du greffon entre les groupes hypomagnésémie et normomagnésémie, nous

avons mis en évidence plusieurs différences entre ces groupes. Le groupe hypomagnésémie présentait une meilleure fonction rénale initiale à quatre mois post-greffe avec un traitement immunosuppresseur comportant majoritairement du tacrolimus. Ces deux variables étaient des facteurs confondants. L'altération de la fonction rénale s'associe dans la littérature à une baisse de la magnésurie majorant la magnésémie plasmatique (85). Le traitement immunosuppresseur par inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus et ciclosporine) engendre des pertes urinaires de magnésium diminuant la magnésémie plasmatique (67, 68, 69), en plus d'être néphrotoxiques (86). Holzmacher *et al.* (63) avaient également retrouvé une meilleure fonction rénale initiale dans le groupe hypomagnésémie.

Les autres différences mises en exergue ne semblaient pas avoir d'interaction aussi importante avec le magnésium ou la fonction rénale. Nous avons réalisé un appariement sur deux variables confondantes : DFG initial et traitement immunosuppresseur. L'analyse de la population appariée n'a pas permis d'objectiver de différence significative sur le déclin de la fonction rénale. Néanmoins, l'appariement a engendré une perte de puissance en diminuant la taille de la population.

Dans les analyses en sous-groupes ciclosporine et tacrolimus, il n'y avait pas de différence de déclin de fonction rénale entre ces deux groupes. En revanche, on notait une fraction d'excrétion urinaire du magnésium plus importante et plus de NODAT dans le groupe tacrolimus. Le caractère diabétogène du tacrolimus est déjà décrit dans la littérature (87). Aisa *et al.* (88) ont étudié de manière prospective la magnésémie plasmatique lors de 36 allogreffes de moelle osseuse en fonction de la prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) par inhibiteur de calcineurine. La ciclosporine a été administrée par voie intraveineuse continue avec un objectif de 200-400 ng/mL à 12 patients et le tacrolimus par voie intraveineuse continue avec un objectif de 10-20 ng/mL à 24 patients (88). Les deux groupes étaient globalement comparables et la magnésémie initiale n'était pas différente (88). L'hypomagnésémie était plus sévère et nécessitait plus de supplémentation en magnésium chez les patients sous tacrolimus durant les trois premières semaines ( $p < 0,05$ ) mais sans différence significative à partir de la quatrième semaine ( $p = 0,18$ ) (88). Les patients sous tacrolimus présentaient également une magnésurie plus élevée à la troisième et quatrième semaine de greffe ( $p < 0,01$ ) (88). Nous avons analysé les sous-groupes hypomagnésémie et normomagnésémie au sein des groupes tacrolimus et ciclosporine et avons retrouvé des tacrolémies résiduelles plus importantes dans le sous-groupe hypomagnésémie, sans différence pour les taux résiduels de ciclosporine. A noter que Thakur *et al.* (69) avaient mis

en évidence une corrélation inverse entre magnésémie et taux résiduel de cyclosporine ( $R = -0,532$  ;  $p < 0,001$ ).

Les autres différences notables de notre analyse primaire dans le groupe hypomagnésémie sont une calcémie plus basse, une phosphatémie plus basse et une uricémie plus basse. Dans notre population appariée sur la fonction rénale initiale et le traitement immunosuppresseur, ces différences n'étaient plus présentes, ce qui nous amène à penser qu'elles étaient imputables au DFG initial ou au traitement immunosuppresseur. Le tacrolimus provoque des fuites urinaires de calcium pouvant favoriser une calcémie plus basse (89) comme retrouvée dans le groupe hypomagnésémie ; la fonction rénale plus altérée dans le groupe normomagnésémie a pu favoriser une phosphatémie et une uricémie plus élevées par défaut d'excrétion urinaire (90, 91).

Les patients du groupe normomagnésémie présentaient une protéinurie statistiquement plus élevée. Suite à l'appariement, la différence de protéinurie n'était plus significative, ce qui pourrait s'expliquer soit par une perte de puissance soit par une interaction de la fonction rénale initiale ou du traitement immunosuppresseur avec la protéinurie (paramètres appariés). Il n'était pas retrouvé de corrélation entre la protéinurie post-greffe et la variation annuelle du DFG sur cinq ans ( $p = 0,45$ ).

Les néphropathies pré-existantes différaient selon les groupes avec plus de néphropathies indéterminées et moins de néphropathies diabétiques pré-greffe dans le groupe hypomagnésémie, respectivement 14,6% et 3,6% vs 7,1% et 11,5% dans le groupe normomagnésémie ( $p = 0,049$  et  $p = 0,02$ ). Il n'y avait néanmoins pas de différence de diabète pré-transplantation ou de NODAT entre les deux groupes. Nous n'avons pas d'hypothèses expliquant ces observations.

Il a été retrouvé statistiquement plus de patients sous diurétiques de l'anse au diagnostic dans le groupe normomagnésémie. Dans notre population appariée sur le DFG, cette différence avait disparu. Cela semble indiquer que les diurétiques de l'anse ont été introduits préférentiellement chez les patients ayant une fonction rénale altérée, ce qui paraît cohérent.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les groupes hypomagnésémie et normomagnésémie sur la consommation d'IPP post-greffe ni sur la fraction d'excrétion urinaire du magnésium, qui n'étaient pas différentes entre les deux groupes. L'absence de différence entre les deux groupes sur la magnésurie témoigne d'une réponse rénale inadaptée

dans le groupe hypomagnésémie qui ne verrouille pas sa magnésurie engendrant des pertes urinaires de magnésium. Contrairement à Douwes *et al.* (77), nous n'avons pas retrouvé de lien entre prise d'IPP pré-greffe ou post-greffe et l'hypomagnésémie. Néanmoins, il faut noter qu'une grande majorité de notre population était sous IPP (87% des patients), le plus souvent justifié par la poursuite de la corticothérapie.

Nous nous sommes également intéressés à l'impact de la supplémentation en magnésium chez les patients transplantés rénaux avec un recul d'un an post-greffe. De façon surprenante, il n'y avait pas de différence en termes de supplémentation initiale en magnésium entre les deux groupes. Cela suggère une supplémentation en magnésium antérieure au dosage de magnésémie plasmatique à quatre mois post-greffe pour une partie des patients. Une explication possible est que nous avons utilisé un seuil d'hypomagnésémie à 0,7 mmol/L, alors que celui utilisé par le laboratoire du CHU d'Amiens est à 0,8 mmol/L. Cela a pu aboutir à des supplémentations en magnésium pour une magnésémie comprise entre 0,7 et 0,8 mmol/L et donc pour des patients classés dans notre étude dans le groupe normomagnésémie. Nous n'avons pas trouvé de différence de supplémentation entre les groupes à un an post-greffe. Dans une étude en sous-groupe, nous n'avons pas retrouvé de différence de magnésémie entre les sous-groupes supplémenté en magnésium et non supplémenté en magnésium. Cette inefficacité pourrait être liée aux pertes urinaires de magnésium engendrées par les inhibiteurs de calcineurine, aux potentielles pertes digestives liées aux IPP ou à une mauvaise observance de la supplémentation en magnésium.

Notre travail présente de nombreuses forces. Il s'agit, à notre connaissance, de la première grande cohorte analysant l'évolution de la fonction rénale chez les transplantés rénaux en fonction de la magnésémie post-transplantation. Holzmacher *et al.* (63) avaient analysé uniquement des transplantés rénaux présentant une néphropathie toxique liée à la ciclosporine. La taille de notre population est relativement importante et nous a permis de démasquer des différences sur les caractéristiques cliniques et biologiques des patients transplantés en fonction de la magnésémie post-greffe. Une partie des différences retrouvées sont en accord avec la littérature, à savoir une meilleure fonction rénale initiale dans le groupe hypomagnésémie (63) et le caractère plus diabétogène du tacrolimus par rapport à la ciclosporine (92). Etant donné un suivi post-greffe protocolisé, nous avons pu recueillir de nombreuses données clinico-biologiques précises et complètes avec peu de données non disponibles. Notre étude est la première à notre connaissance à avoir analysé l'efficacité de la supplémentation en magnésium en période post-greffe avec un recul d'un an.

Notre travail comporte néanmoins des limites. Il s'agit tout d'abord d'un travail rétrospectif et monocentrique. Ensuite, nous n'avons pas recueilli de données concernant les épisodes de rejet ni de données histologiques qui auraient pu nous permettre de préciser la nature des rejets ou les éventuelles atteintes néphrotoxiques liées aux inhibiteurs de calcineurine. Nous n'avons pas analysé les modifications de traitements immunosuppresseurs sur les cinq ans de suivi. Effectivement, certains patients ont eu un changement de leur traitement immunosuppresseur pour un traitement de la même classe thérapeutique ou d'une autre classe. Nous n'avons pas analysé les patients ayant des antériorités de greffe rénale, ce qui nous empêche d'extrapoler nos résultats à l'ensemble de la population des transplantés rénaux. L'absence de différence significative sur la survie du greffon pourrait s'expliquer par un manque de puissance puisque nous n'avons retrouvé sur notre population que 18 pertes de greffon.

## **CONCLUSION**

Dans notre étude, la magnésémie plasmatique totale dosée à quatre mois d'une première transplantation rénale n'était pas associée au déclin de la fonction rénale sur cinq ans ni à la survie du greffon ni au décès. L'hypomagnésémie était principalement imputée aux pertes urinaires de magnésium engendrées par les inhibiteurs de calcineurine, pertes urinaires d'autant plus marquées sous tacrolimus en l'absence de fonction rénale altérée. La supplémentation post-greffe en magnésium n'était pas associée à la correction de l'hypomagnésémie à un an post-greffe. Des études prospectives multicentriques seraient nécessaires pour confirmer ces résultats.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. R.M. Forbes, H.H Mitchell and A.R. Cooper. Further studies on the gross composition and mineral elements of the adult human body. J Biol Chem, 1956.
2. A. Pointillart, L. Gueguen. Relations physiologiques entre le magnésium et l'os. Annales de biologie animale, biochimie et biophysiques, 1978.
3. O. Heroux, D. Peter, A.Tanner. Effect of a chronic suboptimal intake of magnesium on magnesium and calcium content of bone and bone strength of the rat. Canadian journal of physiology, pharmacology, 1975.
4. A. Pointillart, L. Gueguen. Relations physiologiques entre le magnésium et l'os. Annales de biologie animale, biochimie, biophysique, 1978, 18 (6), pp.1247-1271. hal-00897408
5. Wilhelm Jahnen-Dechent and Markus Ketteler, Magnesium basics, Clin Kidney J, 2012
6. Uwe Gröber, Joachim Schmidt, Klaus Kisters, Magnesium in prevention and therapy, Nutrients 2015
7. Diana Fiorentini, Concettina Cappadone, Giovanna Farruggia and Cecilia Prata. Magnesium : Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. Nutrients, 2021.
8. Jerry K. Aikawa. Gastrointestinal Absorption of Mg<sup>28</sup> in Rabbits, Proceedings of the society for Experimental Biology and Medicine, 1959
9. Jerry K. Aikawa, Gerald S. Gordon, Eloise L. Rhoades. Magnesium metabolism in human beings : studies with Mg<sup>28</sup>. Journal of Applied Physiology, 1960
10. Graham L.A, Caesar J.J, Buegen A.S.V. Gastrointestinal absorption and excretion of Mg in man. Metabolism, 1960.
11. Kenneth D. Fine, Carol A. Santa Ana, Jack L. Porter and John S. Fordtran. Intestinal Absorption of Magnesium from Food and Supplements. Journal Clinical Investigation, 1991.
12. B. Mandon, E. Siga, N. Roinel, C. de Rouffignac. Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> transport in the cortical and medullary thick ascending limb of the rat nephron : influence of transepithelial voltage. Pflügers Arch 1993.
13. C.L. Grimellec, N. Roinel, F.Morel. Simultaneous Mg, Ca, P, K, Na and Cl analysis in rat tubular fluid. Pflügers Arch, 1973.
14. G. Reza Shareghi and Zalman S. Agus. Magnesium Transport in the Cortical Thick Ascending Limb of Henle's Loop of the Rabbit. Journal of Clinical Investigation, 1982.
15. C. de Rouffignac and G. Guamme. Renal Magnesium handling and its hormonal control. Physiol Rev, 1994.
16. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Dietary Reference Intakes for : Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride, Washington, DC : National Academy Press, 1997
17. Earl S. Ford and Ali H.Mokdad, Dietary Magnesium Intake in a National Sample of U.S Adults, The Journal of Nutrition, 2003
18. Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3), Avis de l'ANSES, rapport d'expertise collective, juin 2017

19. A. Arnold, J. Tovey, P. Mangat, W. Penny and S. Jacobs. Magnesium deficiency in critically ill patients. *Anaesthesia*, 1995.
20. ES. Di Pietro, M.M Bashor, P.E. Stroud, B.J Smarr, B.J Burgess, W.E Turner and J.W Neese. Comparison of an inductively couple plasma atomic emission spectrometry method for the determination of calcium, magnesium, sodium, potassium, copper and zinc with atomic absorption spectroscopy and flame photometry methods. *The Science of the Total Environment*, 1988
21. Nils-Erik L. Saris, Eero Mervaala, Heikki Karppanen, Jahangir A. Khawaja, Andrzej Lewenstam. Magnesium : an update on physiological, clinical and analytical aspects. *Clinica Chimica Acta*, 2000.
22. Maj-Zurawska, Lewenstam A. Fully automated potentiometric determination of ionized magnesium in blood serum. *Anal Chim Acta*, 1990.
23. Günzel D., Schlue W.R. Determination of  $[Mg^{2+}]_i$  – an update on the use of  $Mg^{2+}$ -selective electrodes. *Bio Metals* 2002.
24. F.W Lowenstein and M.F Stanton. Serum magnesium levels in the United States, 1971-1974. *Journal of the American College of Nutrition*, 1986.
25. Ronald J Elin, Assessment of Magnesium Status for diagnosis and therapy, *Magnesium Research*, 2010
26. Xiuting Sun, Xiaodong Zhuang, Mengjuan Huo, Pinning Feng, Xinxue Liao et al, Serum Magnesium and the prevalence of peripheral artery disease : The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, *Atherosclerosis*, 2019
27. James M Peacock, Aaron R. Folsom, Donna K. Arnett, John H. Eckfeldt and Moyses Szklo, Relationship of Serum and Dietary Magnesium to incident Hypertension : The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, *Ann Epidemiol*, 1999
28. Mariana Rodriguez-Ramirez, Luis E. Simental-Mendia, Manuel Gonzales-Ortiz, Esperanza Martinez-Abundis, Fernando Guerrero-Romero et al, Prevalence of Prehypertension in Mexico and Its association with Hypomagnesemia, *American journal of Hypertension*, 2015
29. Lawrence M. Resnick, Orit Bardicof, Bella T. Altura, Michael H. Alderman and Burton M. Altura, Serum Ionized Magnesium – Relation to Blood Pressure and Racial Factors, *American journal of Hypertension*, 1997
30. W H Kao, A R Folsom, F J Nieto, J P Mo, R L Watson, F L Brancati, Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus : the Atherosclerosis Risk in Communities Study, *Arch Intern Med*, 1999
31. H M Mather, J A Nisbet, G H Burton, G J Poston, J M Bland, P A Bailey, T R Pilkington : Hypomagnesemia in diabetes, *Clin Chim Acta*, 1979
32. Jeanette A.M Maier, Corinne Malpuech-Brugère, Wioletta Zimowska, Yves Rayssiguier, Andrzej Mazur, Low Magnesium promotes endothelial cell dysfunction : implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis, *Biochimica et Biophysica Acta* 1689, 2004
33. Yusuke Sakaguchi, Naohiko Fujii, Tatsuya Shoji, Terumasa Hayashi, Hiromi Rakugi and Yoshitaka Isaka : Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis. *Kidney International*, 2013.

34. Steven Van Laecke, Evi V. Nagler, Francis Verbeke, Wim Van Biesen, Raymond Vanholder. Hypomagnesemia and the Risk of Death and GFR Decline in Chronic Kidney Disease. *The American journal of Medecine*, 2013
35. R. Landau, J.A Scott, R.M. Smiley : Magnesium-induced vasodilatation in the dorsal hand vein, *BJOG*, 2004
36. Zhang A, Fan SH, Cheng TP, Altura BT, Wong RK, Altura BM : Extracellular Mg<sup>2+</sup> modulates intracellular Ca<sup>2+</sup> in acutely isolated hippocampal CA1 pyramidal cells of the guinea-pig. *Brain Res*, 1996
37. K. Stake, J.D. Lee, H. Shimizu, H. Uzui, Y. Mitsuke, H. Yue, T.Ueda : Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells, *Magnes Res*, 2004
38. 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*, 1998
39. Shimosawa T, Takano K, Ando K, Fujita T : Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. *Hypertension*, 2004.
40. Keiichiro Atarachi, Masao Takagi, Hiroaki Matsuoka, Tsuneaki Sugimoto : Effects of Magnesium on Changes in Blood Pressure and Plasma Aldosterone Induced by Angiotensin II, *American Journal of Hypertension*, 1990
41. L M Resnick, J H Laragh, J E Sealey, M H Alderman : Divalent cations in essential hypertension. Relations between serum ionized calcium, magnesium and plasma rennin activity. *NEJM*, 1983
42. J.A. Maier, C. Malpuech-Brugère, W. Zimowska, Y. Rayssiguier, A. Mazur. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implications for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta-Mol*, 2004
43. Silvia Ferre, Erika Baldoli, Marzia Leidi, Jeanette A.M Maier : Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NFκB. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2010
44. N. Pagès, B. Gogly, G. Godeau, S. Igondjo-Tchen, P. Maurois, J. Durlach, P. Bac : Structural alterations of the vascular wall in magnesium deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9). *Magnesium Research*, 2003
45. S Humphries, H Kushner, B Falkner: Low dietary magnesium is associated with insulin resistance in a sample of young, nondiabetic Black Americans. *Am J Hypertens*, 1999
46. Maria de Lourdes Lima, Thomas Cruz, Luiz Erlon Rodrigues, Olivia Bomfilm et al. Serum and intracellulaire magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome – evidences for its relation to insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009.
47. Vicario PP, Bennun A : Separate effects of Mg<sup>2+</sup>, MgATP and ATP<sup>4-</sup> on the kinetic mechanism for insulin receptor tyrosine kinase. *Arch Biochem Biophys*, 1990
48. Vinals F, Camps M, Testar X, Palacin M, Zorzano A. Effects of cations on the tyrosine kinase activity of the insulin receptor : inhibition by fluoride is magnesium dependent. *Mol Cell Biochem*, 1997.
49. G Paolisso, S Sgambato, A Gambardella, G Pizza, P Tesauro, M Varrichio, F D'Onofrio : Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. *Am J Clin Nutr*, 1992

50. Martha Rodriguez-Moran, Fernando Guerrero-Romero. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes Care*, 2003.
51. T Dyckner, P O Wester. Effect of magnesium on blood pressure. *British medical journal*, 1983.
52. Xi Zhang, Yufeng Li, Liana C. Del Gobbo, Andrea Rosanoff, Jiawei Wang, Wen Zhang, Yiqing Song. Effects of magnesium supplementation on blood pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension*, 2016.
53. Fatih Kircelli, Mirjam E. Peter, Ebru Sevinc Ok, Fatma Gul Celenk, Mumtaz Ylmazi, Sonja Steppan, Gulay Ascı, Ercan Ok and Jutta Passlick-Deetjen. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012
54. Loïc Louvet, Janine Büchel, Sonja Steppan, Jutta Passlick-Deetjen and Ziad A. Massy. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2013.
55. Casey M. Rebholz, Adrienne Tin, Yang Liu, Marie T. Fanelli-Kuczmarski, Deidra C. Crews et al, Dietary Magnesium and Kidney Function Decline : The HANDLS Study, *Am J Nephrol*, 2016
56. Adrienne Tin, Morgan E. Grams, Nisa M. Maruthur, Brad C. Astor, Wen Hong Linda Kao et al, Results from the Atherosclerosis Risk in Communities study suggest that low serum magnesium is associated with incident kidney disease, *Kidney International*, 2015
57. Michel M. Joosten, Ron T. Gansevoort, Stephan J.L Bakker and PREVEND study group, Low plasma magnesium and risk of developing chronic kidney disease : results from the PREVEND study, *Kidney International*, 2015
58. Pham PC, Pham PM, Pham PA et al. Lower serum magnesium levels are associated with more rapide decline of renal function in patients with diabetes mellitus type 2. *Clin Nephrol*, 2005.
59. N. Rodrigues, A. Santana, J. Guerra, M. Neves, C. Nascimento, J. Gonçalves and A.G da Costa, Serum Magnesium and Related Factors in Long Term-Renal Transplant Recipients : An observational Study, *Transplantation Proceedings*, 2017
60. S.D Navaneethan, S. Sankarasubbaiyan, M.D Gross, V. Jeevanantham and R.D Monk, Tacrolimus-Associated Hypomagnesemia in Renal Transplant Recipients, *Transplantation Proceedings*, 2006
61. Farrokhlagha Ahmadi, Rozita Naseri, Mahbob Lessan-Pezeshki, Relation of magnesium level to cyclosporine and metabolic complications in renal transplant recipients, *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2009
62. Aydin Unal, Ismail Kocyigit, Feridun Kavuncuoglu, Murat Hayri Sipahioglu, Cengiz Utas et al, Post-Transplant Hypomagnesemia in Turkish Renal Transplant Recipients : The frequency and related Factors, *Journal of Nephrology and Therapeutics*, 2013
63. Ryan Holzmacher, Christina Kendzioski, R. Michael Hofman, Jonathan Jaffery, Bryan Becker and Arjang Djamali, Low serum Magnesium is associated with decreased graft survival in patients with chronic cyclosporine nephrotoxicity, *Nephro Dial Transplant*, 2005

64. R. Brian Stevens, James T. Lanec, Brian P. Boerner, Clifford D. Miles, Lucile E. Wrenshall et al, Single-dose rATG induction at renal transplantation : superior renal function and glucoregulation with less hypomagnesemia, *Clin Transplant*, 2012
65. Steven Van Laecke, Frederico Desideri, Anja Geerts, Hans Van Vlierberghe, Isabelle Colle et al, Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes after liver transplantation, *Liver Transplantation*, 2010
66. J. Van de Caeter, J. Sennesael et P. Haentjens, Long-Term Evolution of the Mineral Metabolism After Renal Transplantation : A Prospective, Single-Center Cohort Study, *Transplantation Proceedings*, 2011
67. C. Niederstadt, J. Steinhoff, B. Erbslöh-Mbller, F. Renner, K. Sack and P.M Rob, Effect of FK506 on Magnesium Homeostasis After Renal Transplantation
68. Cyril H. Barton, Noratola D Vaziri, Donald C. Martin, Sunny Choi, Shahriar Alikhani, Hypomagnesemia and renal magnesium Wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine, *The American Journal of Medicine*, 1987
69. V Thakur, R Kumar and IK Dhawan, Correlation between serum magnesium and blood cyclosporine A concentrations in renal transplant recipients, *Ann Clin Biochem*, 2002
70. Peter McNair, Merete Sanvig Christensen, Claus Christiansen, Sten Madsbad, Ib Transbol, Renal Hypomagnesemia in human diabetes mellitus : its relation to glucose homeostasis, *European journal of clinical investigation*, 1982
71. Long-Jun Dai, Gordon Ritchie, Brian W. Bapty, Dirk Kerstan and Gary A. Quamme. Insulin stimulates Mg<sup>2+</sup> uptake in mouse distal convoluted tubule cells. *American journal of physiology*, 1999.
72. Beatrice Mandon, Esterban Siga, Danielle Chabardes, Dmitri Firsov, Nicole Roinel and Christian de Rouffignac. Insulin stimulates Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transports in TAL of mouse nephron : cross-potential with AVP. *American journal of physiology*, 1993.
73. John Danziger, Jeffrey H. William, Daniel J. Scott, Joon Lee, Li-Wej Lehman, Roger G. Mark, Michael D. Howell, Leo A. Celi, Kenneth J. Mukamal. Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney international*, 2013.
74. M.W. Hess, J.G.J. Hoenderop, R.J.M. Bindels and J.P.H Drenth. Systematic review : hypomagnesemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012.
75. Chan Hyuk Park, Eun Hye Kim, Yun Ho Roh, Ha Yan Kim, Sang Kil Lee. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia : a systematic review and meta-analysis. *Plos One*, 2014.
76. Charlotte Van Ende, Steven Van Laecke, Celine Marechal, Francis Verbeke, Michel Jadoul et al, Proton-pump inhibitors do not influence serum magnesium levels in renal transplant recipients, *J Nephrol*, 2014
77. Rianne M. Douwes, Antonion W. Gomes-Neto, Joëlle C. Schutten, Else van den Berg, Martin H. de Borst, Stefan P. Berger, Daan J. Touw, Eelko Hak, Hans Blokzijl, Gerjan Nais and Stephan J.L Bakker. Proton-pump inhibitors and hypomagnesaemia in kidney transplant recipients. *Journal of clinical Medicine*, 2019.
78. JW Huang, Olusegun Famure, Yanhong Li and Joseph Kim : Hypomagnesemia and the risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation, *JASN*, 2016

79. Steven Van Laecke, Pieter Vermeiren, Evi V. Nagler, Rogier Caluwe, Wim Van Biesen et al, Magnesium and infection risk after kidney transplantation : an observational cohort study, *Journal of Infection*, 2016
80. Henrik Ekberg, Helio Tedesco-Silva, Alper Demirbas, Stefan Vitko, Bjorn Nashan, Alp Gurkan, Raimund Margreiter, Christian Hugo, Josep M. Grinyo, Ulrich Frei, Yves Vanrenterghem, Pierre Daloze and Philip F. Halloran for the ELITE-Symphony Study. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *NEJM*, 2007.
81. Raimund Margreiter for the European tacrolimus vs ciclosporin microemulsion renal transplantation study group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation : a randomised multicentre study. *The Lancet*, 2002.
82. S. Jain, G.R. Bicknell and M.L. Nicholson. Tacrolimus has less fibrogenetic potential than cyclosporin A in a model of renal ischemia-reperfusion injury. *British journal of surgery*, 2000.
83. Aaron Epstein, Arthur Beall, James Wynn, Laura Mulloy and Colleen M. Brophy. Cyclosporin, but not FK506, selectively induces renal and coronary artery smooth muscle contraction. *Surgery*, 1998.
84. Ajay Israni, Susan Brozena, Oleh Pankewycz, Robert Grossman, Roy Bloom. Conversion to tacrolimus for the treatment of cyclosporine-associated nephrotoxicity in heart transplant recipients. *American journal of kidney diseases*, 2002
85. John Cunningham, Mariano Rodriguez and Piergiorgio Messa. Magnesium in chronic kidney disease stages 3 and 4 and in dialysis patients. *Clin Kidney Journal*. 2012.
86. Maarten Naesens, Dirk R. J. Kuypers and Minnie Sarwal. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *CJASN*, 2009.
87. Johannes P. Van Hooff, Maarten H L Christiaans, Elly M van Duijnhoven. Tacrolimus and posttransplant diabetes mellitus in renal transplantation. *Transplantation*, 2005.
88. Yoshinobu Aisa, Takehiko Mori, Tomonori Nakazato, Tkayuki Shimizu, Rie Yamadzaki, Yasuo Ikeda, Shinichiro Okamoto. Effects of immunosuppressive agents on magnesium metabolism early after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation. *Transplantation* 2005.
89. Tom Nijenhuis, Joost G.J Hoenderop and Rene J.M.Bindels. Downregulation of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> Transport Proteins in the kidney explains tacrolimus (FK506)-induced hypercalciuria and hypomagnesemia. *JASN*, 2004.
90. E. Slatopolsky, L. Gradowska, C. Kashemsant, R. Keltner, C. Manley and N.S Bricker. The control of phosphate excretion in uremia. *Journal of Clinical Investigation*, 1966.
91. Sahar A. Fathallah-Shaykh and Monica T.Cramer. Uric acid and the kidney. *Pediatric Nephrology*. 2014.
92. Olaf Heisel, Rochelle Heisel, Robert Balshaw, Paul Keown. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors : a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Transplantation*, 2004.

## ANNEXES

**Tableau I. Caractéristiques de la greffe**

	<b>Total</b> (n = 295)	<b>HypoMg</b> (n = 113)	<b>NormoMg</b> (n = 182)	<b>p</b>
<b>Modalités de suppléance à la greffe</b>				
Pré-emptif, n (%)	16 (5,4)	11 (9,7)	5 (2,7)	<b>0,01</b>
Hémodialyse, n (%)	263 (89,1)	97 (85,8)	166 (91,2)	0,15
Dialyse péritonéale, n (%)	16 (5,4)	5 (4,4)	11 (6,0)	0,54
Ancienneté de la dialyse, mois	24,2 [16,8-39,4]	24,0 [18,3-36,3]	25,2 [15,7-41,6]	0,77
Diurèse résiduelle, n(%)	147 (52,9)	57 (52,3)	90 (53,2)	0,87
<b>Temps d'ischémie</b>				
Froide, heures	15,7 [12,4-18,7]	15,3 [12,5-19,2]	16,2 [12,2-18,7]	0,56
Tiède, minutes	55 [48-65,5]	55 [47-67]	55 [50-65]	0,97
<b>Caractéristiques du donneur</b>				
Âge, ans	51 [38,5-59,5]	51 [36,7-58,2]	51 [39-60]	0,91
Sexe masculin, n (%)	160 (57,5)	62 (56,9)	98 (58)	0,85
Poids, kg	73,0 [65,0-85,0]	72,0 [65,0-81,0]	73,7 [65,0-85,0]	0,92
IMC, kg/m <sup>2</sup>	24,8 [22,5-28,1]	24,7 [22,2-28,6]	25,3 [22,6-28,1]	0,45
Dernière créatinine, µmol/l	70,0 [55,0-92,0]	63,0 [53,5-90,5]	73,0 [57,0-92,5]	0,05
Donneur en EME, n (%)	279 (94,6)	105 (92,9)	174 (95,6)	0,48
<b>Traitement immunosuppresseur</b>				
Induction par Simulect, n (%)	228 (77,3)	84 (74,3)	144 (79,1)	0,34
Induction par ATG, n (%)	67 (22,7)	29 (25,7)	38 (20,9)	0,34
<b>Evolution post-greffe</b>				
Retard de fonction du greffon, n (%)	121 (41,2)	41 (36,3)	80 (44,2)	0,18
Recours initial à l'EER, n (%)	39 (13,3)	12 (10,7)	27 (14,9)	0,30

hypoMg : hypomagnésémie ; normoMg : normomagnésémie ; IMC : indice de masse corporelle ; EME : état de mort encéphalique ; IPP : inhibiteur de pompe à proton ; EER : épuration extra-rénale.

**Tableau II. Population appariée sur le DFG initial et le traitement immunosuppresseur – Caractéristiques cliniques.**

	<b>Total</b> (n = 116)	<b>HypoMg</b> (n = 58)	<b>NormoMg</b> (n = 58)	<b>p</b>
Age, ans	52,6 [42,2-62,2]	52,1 [43,6-62,5]	53,4 [38,4-61,6]	0,49
Sexe masculin, n (%)	61 (52,6)	29 (50,0)	32 (55,1)	0,58
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25,7 [22,5-28,0]	25 [22,4-28,1]	25,9 [22,9-28,0]	0,64
PAS, mmHg	135 [121-145]	135 [120-150]	135 [124-140]	0,80
PAD, mmHg	80 [70-85]	80 [71-90]	80 [70-85]	0,26
<b>Comorbidités</b>				
HTA, n (%)	106 (91,4)	54 (93,1)	52 (89,7)	0,51
Diabète pré-greffe, n (%)	15 (12,9)	8 (13,8)	7 (12,1)	0,78
NODAT, n (%)	15 (14,8)	8 (16,0)	7 (13,7)	0,75
Dyslipidémie, n (%)	76 (65,5)	38 (65,5)	38 (65,5)	1,00
Autre antécédent CV, n (%)	44 (37,9)	23 (39,6)	21 (36,2)	0,70
Tabagisme actif, n (%)	23 (19,8)	10 (17,2)	13 (22,4)	0,48
<b>Néphropathie initiale</b>				
Néphropathie vasculaire, n (%)	12 (10,3)	4 (6,9)	8 (13,8)	0,22
Néphropathie diabétique, n (%)	5 (4,3)	1 (1,7)	4 (6,9)	0,17
PKRAD, n (%)	27 (23,3)	16 (27,6)	11 (19)	0,27
Glomérulonéphrite, n (%)	34 (29,3)	18 (31,0)	16 (27,6)	0,68
NTIC, n (%)	25 (21,5)	10 (17,2)	15 (25,9)	0,26
Indéterminée, n (%)	13 (11,2)	9 (15,5)	4 (6,9)	0,14
<b>Données thérapeutiques au diagnostic</b>				
Ciclosporine, n (%)	62 (53,4)	31 (53,4)	31 (53,4)	1,00
Tacrolimus, n (%)	54 (46,5)	27 (46,5)	27 (46,5)	1,00
Cellcept, n (%)	92 (79,3)	43 (74,1)	49 (84,4)	0,17

Myfortic, n (%)	24 (20,7)	15 (25,9)	9 (15,5)	0,17
Prednisone, n (%)	112 (96,5)	57 (98,2)	55 (94,8)	0,31
Diurétique de l'anse, n (%)	23 (19,8)	10 (17,2)	13 (22,4)	0,48
Diurétique thiazidique, n (%)	6 (5,2)	2 (3,4)	4 (6,9)	0,41
Epargneur de potassium, n (%)	1 (0,9)	1 (1,7)	0 (0,0)	0,31
IEC/ARA2, n (%)	26 (22,4)	12 (20,7)	14 (24,1)	0,66
Traitement Magnésium, n (%)	30 (25,9)	19 (32,8)	11 (19,0)	0,09
Calcimimétique, n (%)	4 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)	1,00
Vitamine D, n (%)	58 (50,0)	28 (48,2)	30 (51,7)	0,71
IPP, n (%)	101 (87,1)	50 (86,2)	51 (87,9)	0,78
Insuline, n (%)	13 (11,6)	7 (12,7)	6 (10,5)	0,72

hypoMg : hypomagnésémie ; normoMg : normomagnésémie ; IMC : indice de masse corporelle ; PAS-PAS : pression artérielle systolique-pression artérielle diastolique ; HTA : hypertension artérielle ; NODAT : diabète post-transplantation ; CV : cardiovasculaire ; PKRAD : polykystose rénale autosomique dominante ; NTIC : néphropathie tubulo-interstielle chronique ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 : antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons.

**Tableau III. Population appariée sur le DFG initial et le traitement immunosuppresseur – Caractéristiques biologiques**

	<b>Total</b> (n = 116)	<b>HypoMg</b> (n = 58)	<b>NormoMg</b> (n = 58)	<b>p</b>
Albumine, g/l	39,7 [37,5-42,6]	39 [36,8-41,0]	40,6 [38,2-43,5]	<b>0,008</b>
Magnésium plasmatique, mmol/l	0,69 [0,66-0,76]	0,66 [0,57-0,68]	0,76 [0,72-0,83]	<b>&lt; 0,0001</b>
Magnésium érythrocytaire, mmol/l	2 [1,82-2,18] N = 113	1,95 [1,79-2,12] N = 55	2,09 [1,86-2,27] N = 58	<b>0,032</b>
HypoMg érythrocytaire, n (%)	27 (23,9)	15 (27,3)	12 (20,7)	0,41
Créatininémie, µmol/l	132,0 [114,0-159,0]	131,5 [114,5-156,0]	133,5 [114,0-164,2]	0,83
DFGe, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	47,3 [36,6-57,6]	46,3 [35,4-58,2]	48,1 [37,2-56,7]	0,89
Hémoglobine, g/dl	12,1 [10,9-13,0]	11,8 [10,7-12,6]	12,4 [11,6-13,6]	<b>0,004</b>
Calcium, mmol/l	2,37 [2,29-2,46]	2,34 [2,25-2,46]	2,39 [2,32-2,46]	0,11
Phosphore, mmol/l	0,91 [0,79-1,12]	0,9 [0,74-1,10]	0,91 [0,82-1,10]	0,19
PTH, ng/l	103 [69-164]	104 [65-184]	102,5 [75-151]	0,94
25-OH vitamine D, nmol/l	16,0 [10,6-23,1]	17,6 [11,1-25,7]	14,9 [10,4-20]	0,10
Acide urique, µmol/l	443 [387-523]	439 [387-508]	460 [389-526]	0,56
Magnésurie, mmol/24h	2,85 [1,78-4,27] N = 94	2,44 [1,68-3,63] N = 45	3,21 [2,10-4,68] N = 49	0,09
Fe Mg, %	6,6 [5,0-9,2] N = 109	6,8 [5,2-9,2]	6,4 [4,7-9,5]	0,81
Protéinurie, mg/24h	165 [114-284]	158 [102-273]	184 [122-305]	0,56
Protéinurie, mg/mmol	17,1 [10,1-27,3]	17,1 [11,2-29,1]	16,7 [10,0-24,1]	0,40
Glycémie, mmol/l	5,7 [5,1-6,3]	5,7 [5,0-6,3]	5,8 [5,1-6,2]	0,84
LDL-C, mmol/l	2,9 [2,4-3,4]	2,8 [2,4-3,5]	2,9 [2,5-3,2]	0,98

hypoMg : hypomagnésémie ; normoMg : normomagnésémie ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; PTH : parathormone ; Fe Mg : fraction d'excrétion urinaire du magnésium ; LDL-C : LDL-cholestérol.  
Les variables continues sont exprimées en tant que médiane [écart interquartile] et les variables binaires en tant que nombre (%).

**Tableau IV. Hypomagnésémie et supplémentation en magnésium**

	<b>HypoMg</b> (n = 113)	<b>Supplémentée</b> (n = 32)	<b>Non supplémentée</b> (n = 81)	<b>p</b>
Mg, mmol/l	0,70 [0,64-0,75]	0,70 [0,64-0,74]	0,70 [0,64-0,76]	0,79
HypoMg, n (%)	36 (47,4)	11 (45,8)	25 (48,1)	0,86
Mg érythrocytaire, mmol/l	1,89 [1,74-2,11]	1,89 [1,65-2,12]	1,89 [1,76-2,11]	0,59
HypoMg érythrocytaire, n (%)	37 (36,6)	10 (37)	27 (36,5)	0,96
Magnésurie, mmol/24h	2,84 [2,11-3,94]	3,04 [1,96-4,19]	2,75 [2,15-3,70]	0,68
Fe Mg, %	7,1 [5,2-8,7]	8,0 [6,1-9,1]	6,8 [5,1-8,0]	0,11

Mg : magnésémie plasmatique totale ; HypoMg : hypomagnésémie plasmatique totale ; Mg érythrocytaire : magnésium érythrocytaire ; HypoMg érythrocytaire : hypomagnésémie érythrocytaire ; Fe Mg : fraction d'excrétion urinaire du magnésium

**Tableau V. Caractéristiques des groupes ciclosporine et tacrolimus**

	<b>Total</b> (n = 295)	<b>Ciclosporine</b> (n = 161)	<b>Tacrolimus</b> (n = 134)	<b>p</b>
Mg, mmol/l	0,71 [0,66-0,78]	0,74 [0,70-0,81]	0,68 [0,61-0,74]	<b>&lt; 0,0001</b>
Mg érythrocytaire, mmol/l	1,97 [1,78-2,18]	2,04 [1,86-2,22]	1,89 [1,66-2,12]	<b>&lt;0,0001</b>
Magnésurie, mmol/24h	2,76 [1,88-3,96]	2,55 [1,80-3,72]	3 [2,00-4,32]	0,08
Fe Mg, %	7,21 [4,88-9,20]	6,65 [4,52-8,60]	7,8 [5,48-10,12]	<b>0,005</b>
$\Delta$ DFG sur 5 ans, ml/min/1.73m <sup>2</sup> /an	n = 235* 0,51 [-1,68-2,99]	n = 120* 0,39 [-1,30-2,73]	n = 115* 0,68 [-2,44-3,32]	0,83
Diabète pré-greffe, n (%)	47 (15,9)	26 (16,1)	21 (15,7)	0,91
Néphropathie diabétique, n (%)	25 (8,5)	11 (6,8)	14 (10,4)	0,27
Diabète post-greffe, n (%)	52 (21,6)	20 (15,5)	32 (28,6)	<b>0,01</b>
Taux résiduel, ng/ml	-	194 [159-258]	10,0 [7,9-12,0]	-

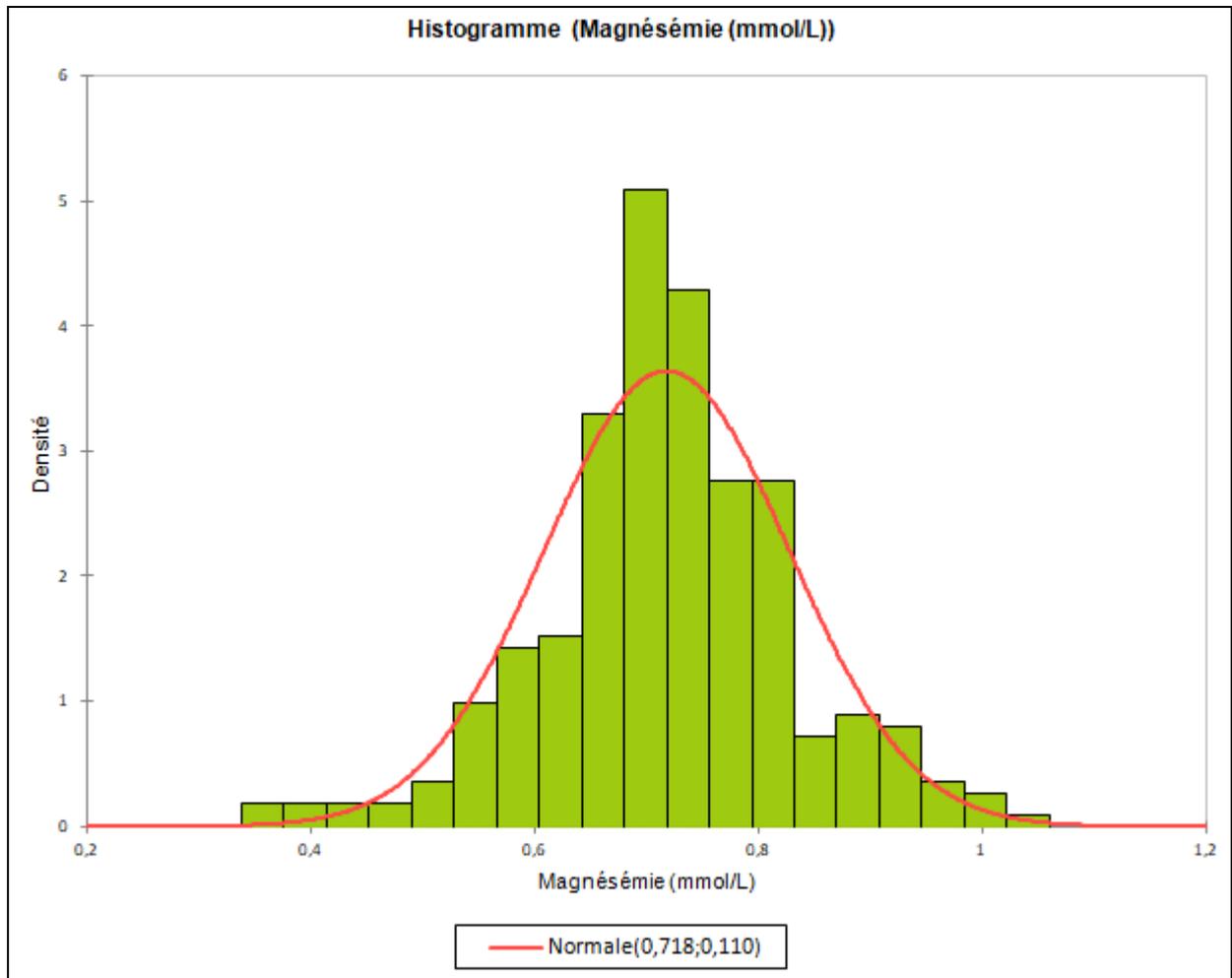
Mg : magnésémie plasmatique totale ; Mg érythrocytaire : magnésium érythrocytaire ; Fe Mg : fraction excrétion urinaire du magnésium ;

\* non perdu de vue, non décédé, non retourné en dialyse

**Tableau VI. Sous-groupes DFG initiaux**

	<b>Total</b> (n = 295)	<b>DFGi &lt; 30</b> (n = 44)	<b>DFGi 30-60</b> (n = 189)	<b>DFGi &gt; 60</b> (n = 62)	<b>p</b>
Mg, mmol/l	0,71 [0,66-0,78]	0,73 [0,69-0,85]	0,72 [0,67-0,79]	0,68 [0,61-0,74]	<b>0,0002</b>
Mg érythrocytaire, mmol/l	1,97 [1,78-2,18]	2,13 [1,85-2,41]	2,00 [1,81-2,20]	1,88 [1,67-2,07]	<b>0,001</b>
MgU, mmol/24h	2,76 [1,88-3,96]	1,81 [1,51-2,39]	2,91 [2,07-4,12]	3,12 [2,05-4,6]	<b>0,0003</b>
Fe Mg, %	7,2 [4,9-9,2]	8,9 [5,9-12,0]	7,4 [5,2-9,4]	6,1 [3,9-7,3]	<b>&lt; 0,0001</b>
Ciclosporine, n (%)	161 (54,6)	29 (65,9)	102 (54)	30 (48,4)	0,19
Tacrolimus, n (%)	134 (45,4)	15 (34,1)	87 (46)	32 (51,6)	0,19
ΔDFG sur 5 ans, ml/min/1.73m <sup>2</sup> /an	0,57 [-1,76 ; 3,20]	0,60 [-0,80 ; 2,75]	0,83 [-1,47 ; 3,36]	-0,48 [-3,94 ; 3,06]	0,14

Mg : magnésémie plasmatique totale ; Mg érythrocytaire : magnésium érythrocytaire ; Mg U : magnésurie, Fe Mg : fraction excrétion urinaire du magnésium ;



**Figure I. Histogramme – distribution de la magnésémie**

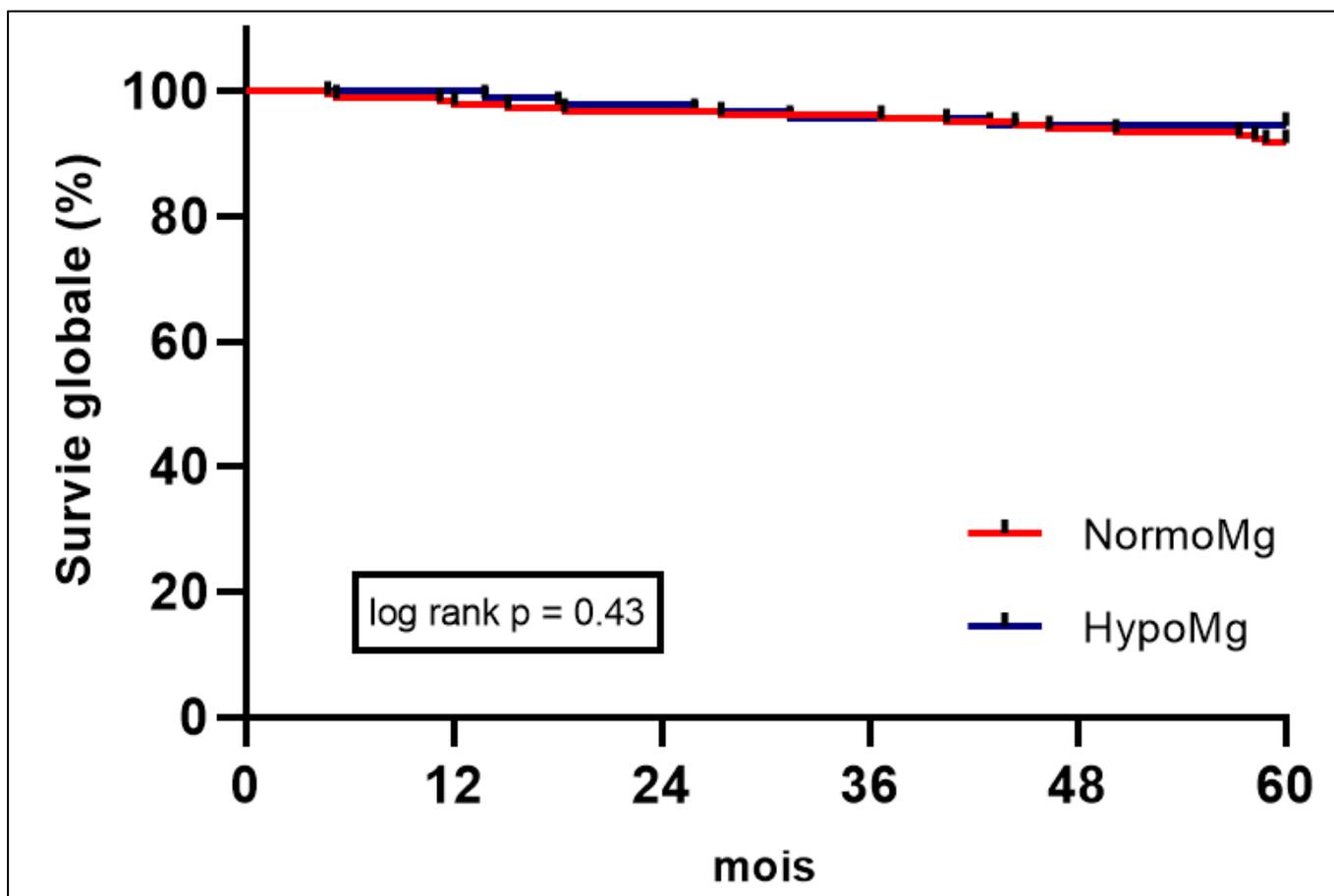


Figure II. Survie globale au cours des cinq années de suivi en fonction de la présence ou non d'une hypomagnésémie

## DE BERNY Quentin

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine – Spécialité Néphrologie

Université de Picardie Jules Verne – Année 2021

---

### RESUME

Introduction : L'hypomagnésémie est associée à une plus grande incidence de la maladie rénale chronique et à un déclin plus rapide du débit de filtration glomérulaire dans la population générale ; chez l'insuffisant rénal chronique, elle est associée à une mortalité plus élevée. L'hypomagnésémie post-transplantation rénale est fréquente. L'objectif de cette étude était d'observer la survie du greffon et l'évolution de la fonction rénale chez les transplantés rénaux en fonction de la magnésémie post-greffe.

Patients et méthodes : Nous avons inclus 295 patients ayant eu une première greffe rénale au centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2014 et ayant eu un dosage de magnésémie plasmatique totale à quatre mois post-greffe ; 113 patients (38,3%) présentaient une hypomagnésémie. Le critère de jugement principal était l'évolution sur cinq ans du débit de filtration glomérulaire (DFG) annuel et la survie du greffon (décès ou retour en dialyse).

Résultats : Les patients du groupe hypomagnésémie présentaient une variation annuelle du DFG à  $-0,05$  vs  $0,8$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>/an dans le groupe normomagnésémie ( $p = 0,21$ ). La magnésémie plasmatique totale et la variation annuelle du DFG sur cinq ans n'étaient pas corrélées ( $p = 0,258$ ). La survie du greffon était comparable entre les deux groupes (test du log rank,  $p = 0,32$ ).

Conclusion : La magnésémie plasmatique totale à quatre mois post-greffe n'était pas associée à l'évolution de la fonction rénale sur cinq ans ni à la survie du greffon au cours d'une première greffe rénale au CHU d'Amiens.

Mots-clés : Hypomagnésémie, Magnésium, Transplantation rénale, Survie du greffon, Pronostic

## **ABSTRACT**

Introduction: Hypomagnesemia is associated with an increased incidence of chronic kidney disease (CKD) and a faster decline of glomerular filtration rate (GFR) in general population. In CKD, hypomagnesemia is associated with greater mortality. Post-transplantation hypomagnesemia is common. The aim of this study was to assess kidney function and graft survival in kidney recipients depending on post-transplantation magnesemia.

Patients and methods: We included 295 patients who had had a first kidney transplantation at Amiens University Hospital between January 1<sup>st</sup> , 2007 and December 31<sup>st</sup> , 2014, and an assessment of total plasmatic magnesemia four months after transplantation. Among those patients, 113 (38,3%) had post-transplantation hypomagnesemia. The primary outcome was GFR decline on a five-year period and graft survival (death or return to dialysis).

Results: Patients with hypomagnesemia had a GFR change of  $-0,05$  vs  $0,8$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>/year in patients without hypomagnesemia ( $p = 0,21$ ). We did not find any correlation between total plasmatic magnesemia and annual GFR decline ( $p = 0,258$ ). Graft survival was similar in both groups (log rank test,  $p = 0,32$ ).

Conclusion: Total plasmatic magnesemia four months after a first kidney transplantation at Amiens University Hospital was not associated with the decline of kidney function on a five-year period or with graft survival.

Keywords: Hypomagnesemia, Magnesium, Kidney Transplantation, Graft Survival, Outcome

Titre de la thèse	Evaluation de l'impact de la magnésémie post-greffe sur le pronostic rénal après une première transplantation rénale : expérience Amiénoise.
Auteur	Quentin de BERNY
Directeur	Madame le docteur Ophélie FOURDINIER
Résumé	<p><b>Introduction :</b> L'hypomagnésémie est associée à une plus grande incidence de la maladie rénale chronique et à un déclin plus rapide du débit de filtration glomérulaire dans la population générale ; chez l'insuffisant rénal chronique, elle est associée à une mortalité plus élevée. L'hypomagnésémie post-transplantation rénale est fréquente. L'objectif de cette étude était d'observer la survie du greffon et l'évolution de la fonction rénale chez les transplantés rénaux en fonction de la magnésémie post-greffe.</p> <p><b>Patients et méthodes :</b> Nous avons inclus 295 patients ayant eu une première greffe rénale au centre hospitalier universitaire d'Amiens (CHU) entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2014 et ayant eu un dosage de magnésémie plasmatique totale à quatre mois post-greffe ; 113 patients (38,3%) présentaient une hypomagnésémie. Le critère de jugement principal était l'évolution sur cinq ans du débit de filtration glomérulaire (DFG) annuel et la survie du greffon (décès ou retour en dialyse).</p> <p><b>Résultats :</b> Les patients du groupe hypomagnésémie présentaient une variation annuelle du DFG à -0,05 vs 0,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup>/an dans le groupe normomagnésémie (<math>p = 0,21</math>). La magnésémie plasmatique totale et la variation annuelle du DFG sur cinq ans n'étaient pas corrélées (<math>p = 0,26</math>). La survie du greffon était comparable entre les deux groupes (test du log rank, <math>p = 0,32</math>).</p> <p><b>Conclusion :</b> La magnésémie plasmatique totale à quatre mois post-greffe n'était pas associée à l'évolution de la fonction rénale sur cinq ans ni à la survie du greffon au cours d'une première greffe rénale au CHU d'Amiens.</p>
Mots-clés	Hypomagnésémie, Magnésium, Transplantation rénale, Survie du greffon, Pronostic
Title	Evaluation of the impact of post-transplant magnesemia on graft prognosis after a first kidney transplant at Amiens University Hospital Center.
Abstract	<p><b>Introduction:</b> Hypomagnesemia is associated with an increased incidence of chronic kidney disease (CKD) and a faster decline of glomerular filtration rate (GFR) in general population. In CKD, hypomagnesemia is associated with greater mortality. Post-transplantation hypomagnesemia is common. The aim of this study was to assess kidney function and graft survival in kidney recipients depending on post-transplantation magnesemia.</p> <p><b>Patients and methods:</b> We included 295 patients who had had a first kidney transplantation at Amiens University Hospital between January 1<sup>st</sup>, 2007 and December 31<sup>st</sup>, 2014, and an assessment of total plasmatic magnesemia four months after transplantation. Among those patients, 113 (38,3%) had post-transplantation hypomagnesemia. The primary outcome was GFR decline on a five-year period and graft survival (death or return to dialysis).</p> <p><b>Results:</b> Patients with hypomagnesemia had a GFR change of -0,05 vs 0,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup>/year in patients without hypomagnesemia (<math>p = 0,21</math>). We did not find any correlation between total plasmatic magnesemia and annual GFR decline (<math>p = 0,258</math>). Graft survival was similar in both groups (log rank test, <math>p = 0,32</math>).</p> <p><b>Conclusion:</b> Total plasmatic magnesemia four months after a first kidney transplantation at Amiens University Hospital was not associated with the decline of kidney function on a five-year period or with graft survival.</p>
Keywords	Hypomagnesemia, Magnesium, Kidney Transplantation, Graft Survival, Outcome