

Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent-ils induire une hypomagnésémie?

Catherine Sicard

Exposé de la question

L'hypomagnésémie est définie comme une concentration plasmatique de magnésium inférieure à 0,74 mmol/L, et la décision d'entreprendre le traitement de cette affection est généralement fonction de la symptomatologie¹⁻³. Les signes et symptômes d'hypomagnésémie n'apparaissent souvent qu'avec des concentrations égales ou inférieures à 0,5 mmol/L et visent principalement les systèmes cardiovasculaire et neuromusculaire^{1,2}. Ces symptômes sont surtout causés par l'hypocalcémie qui lui est associée et comportent, entre autres, une hyperexcitabilité ou faiblesse neuromusculaire, une hypoparathyroïdie, une hypocalcémie, une hypokaliémie, la dépression, des psychoses, des convulsions, certaines anomalies métaboliques (intolérance au glucose, hyperinsulinémie) et des arythmies cardiaques^{2,4}.

Réponse à la question

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont de nos jours largement utilisés dans le traitement de la dyspepsie et du reflux gastro-oesophagien, notamment parce qu'ils ont l'avantage de présenter un profil d'effets secondaires favorable⁵⁻⁷. Toutefois, certains auteurs ont commencé à se questionner sur leur réelle innocuité à long terme, entre autres, sur leur capacité à induire une déficience en magnésium^{4,6}.

Monographies canadiennes

Les monographies canadiennes disponibles consacrées au lansoprazole, au pantoprazole et au rabéprazole ne font mention d'aucun trouble électrolytique impliquant le magnésium⁸⁻¹⁰. Lorsque l'on consulte les monographies de l'oméprazole et de l'esoméprazole, l'hypomagnésémie est classée comme un effet secondaire très rare, rapportée selon une fréquence inférieure à un patient sur 10 000^{11,12}. L'hypomagnésémie fait également partie des effets secondaires observés chez les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison et traités avec l'esoméprazole¹².

Rapports de cas

Les résumés de cas d'hypomagnésémie associée aux IPP trouvés dans la littérature médicale sont présentés au tableau I. De façon générale, dans les rapports de cas, les patients hospitalisés, qui souffraient d'une déficience en magnésium, étaient symptomatiques, ils se plaignaient le plus souvent de crampes musculaires tandis que des convulsions et des troubles cardiaques étaient

parfois présents^{4,6,7,13-18}. Dans tous les cas, l'arrêt de la prise de suppléments oraux ou intraveineux de magnésium causait une hypomagnésémie et était relativement inefficace pour corriger le déficit si l'IPP était maintenu, alors que l'arrêt de l'IPP entraînait toujours le retour à la normale des taux de magnésium^{4,6,7,13-18}. Plusieurs rapports de cas mentionnaient l'apparition de déficiences similaires lors de l'ajout d'un IPP différent^{4,6,7,13,16,18,19}. La plupart des cas étaient associés à un taux anormalement bas de parathormone dans un contexte hypocalcémique, et on observait souvent une hypokaliémie^{4,6,13,16-18}.

La majorité des cas d'hypomagnésémie survenait chez des utilisateurs d'IPP de longue date, quoique l'on ait rapporté quelques cas de patients utilisant l'IPP depuis un an seulement. Les cas décrits ciblaient une population plus âgée (âge moyen de 68 ans), mais il est possible que l'âge avancé des patients ne soit qu'une caractéristique associée à une utilisation prolongée des IPP^{4,13-16}. Il faut noter qu'environ 80 % des patients utilisaient des diurétiques de façon concomitante⁶. Selon les données disponibles dans la littérature médicale, l'oméprazole et son énantiomère, l'esoméprazole, sont les deux molécules en présence desquelles on rapporte le plus grand nombre de cas d'hypomagnésémie. Il existe toutefois des rapports de cas semblables associés au lansoprazole, au rabéprazole et au pantoprazole^{7,13,18,20}. L'hypothèse avancée veut que ce désordre pourrait être généralisé à un effet de classe^{7,15,17}.

Mécanisme d'action

Le mécanisme par lequel les IPP pourraient induire une hypomagnésémie demeure inconnu^{6,7}. L'homéostasie du magnésium est principalement régulé par deux mécanismes, soit l'absorption intestinale, qui elle-même comprend une voie passive et un système de transport actif, ainsi que l'excrétion rénale^{4,13-15}. Les auteurs s'entendent pour dire que la cause de l'hypomagnésémie secondaire aux IPP n'est pas rénale, puisque, lorsqu'ils l'ont mesurée, tous les patients présentaient une diminution de l'excrétion urinaire de magnésium^{4,7,13-15,18,19}. Ils s'entendent aussi sur le fait que la voie passive d'absorption

Catherine Sicard, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne à l'Hôpital de Montréal pour enfants du Centre universitaire de santé McGill

Lors de la rédaction de cet article, Catherine Sicard était candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique, option établissement de santé au Centre d'information pharmacothérapeutique du Centre universitaire de santé McGill

Tableau I : Résumé des cas d'hypomagnésémie induite par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

| Cas (sexe, âge) | IPP impliqué et dose (lorsque connue) | Délai entre le début du traitement avec un IPP et l'hypomagnésémie | Magnésémie à la présentation (mmol/L) | Symptômes | Traitement à long terme ayant stabilisé la magnésémie | Référence |
|-----------------|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|---|-----------|
| F 51 ans | Oméprazole 40 mg/jour | > 1 an | < 0,5 | Spasmes au tronc, aux mains et aux pieds | Substitution de l'IPP par la ranitidine | 16 |
| H 80 ans | Oméprazole 20 mg/jour | Plusieurs années | < 0,25 | Spasmes musculaires | Substitution de l'IPP par la ranitidine | 16 |
| H 67 ans | Oméprazole 20 mg/jour | 9 ans | 0,12-0,33 | Convulsions | Substitution de l'IPP par la ranitidine | 15 |
| F 63 ans | Oméprazole 40 mg/jour | 5 ans | 0,20-0,22 | Convulsions | Substitution de l'IPP par la ranitidine | 15 |
| F 62 ans | Esomeprazole 40 mg/jour | 3 ans | 0,32 | Tétraparésie avec vomissements et trouble de la déglutition | Arrêt de l'IPP | 17 |
| F 78 ans | Oméprazole 40 mg/jour | 7 ans | < 0,10 | Hallucinations, excitabilité musculaire | Substitution de l'IPP par la ranitidine | 14 |
| H 81 ans | Oméprazole 40 mg/jour | Inconnu | 0,19 | Crampes musculaires, paresthésie, fourmillement aux mains, rythme cardiaque irrégulier | Arrêt de l'IPP | 14 |
| Patient 1 | Oméprazole | Inconnu | 0,25 | Léthargie, anorexie, crampes aux jambes | Substitution de l'IPP par la ranitidine | 20 |
| Patient 2 | Lansoprazole | Plusieurs années | 0,3 | Douleur thoracique et aux jambes, tachycardie supraventriculaire | Arrêt de l'IPP | 20 |
| Patient 3 | Oméprazole | Plusieurs années | 0,22 | Pyrexie, incontinence urinaire, prolongation de l'onde QT | Arrêt de l'IPP | 20 |
| H 58 ans | Oméprazole 40 mg/jour | 8 ans | 0,16 | Convulsion, perte de conscience | Substitution de l'IPP par la ranitidine | 13 |
| F 76 ans | Esomeprazole 40 mg/jour | 1 an | 0,18 | Léthargie, crampes musculaires à l'abdomen et aux extrémités | Esomeprazole avec suppléments oraux de magnésium | 4 |
| F 57 ans | Oméprazole | 10 ans | 0,15 | Fourmillements, crampes | Substitution de l'IPP par un anti-H2 | 6 |
| F 72 ans | Oméprazole | 12 ans | 0,46 | Paresthésie, crampes | Substitution de l'IPP par un anti-H2 | 6 |
| F 75 ans | Oméprazole | 2 ans | 0,21 | Crise grand mal | Substitution de l'IPP par un anti-H2 | 6 |
| F 73 ans | Oméprazole 20-40 mg/jour | 10 ans | 0,29 | Paresthésie, crampes, déséquilibre et léthargie | Substitution de l'IPP par la cimétidine | 6 |
| F 72 ans | Esomeprazole | 9 ans | < 0,21 | Fourmillement, crampes | Substitution de l'IPP par un anti-H2 | 6 |
| F 53 ans | Oméprazole | 5 ans | 0,30 | Fourmillement, crampes | Substitution de l'IPP par un anti-H2 | 6 |

Tableau I : Résumé des cas d'hypomagnésémie induite par les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (suite)

| Cas | IPP impliqué et dose (lorsque connue) | Délai entre le début du traitement avec un IPP et l'hypomagnésémie | Magnésémie à la présentation (mmol/L) | Symptômes | Traitement à long terme ayant stabilisé la magnésémie | Référence |
|----------|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---|---|-----------|
| F 76 ans | Oméprazole | 10 ans | 0,30 | Fourmillement, crampes | Substitution de l'IPP par un anti-H2 | 6 |
| F 69 ans | Oméprazole | 2 ans | 0,30 | Paresthésie, crampes | Substitution de l'IPP par un anti-H2 | 6 |
| F 76 ans | Oméprazole | 10 ans | < 0,21 | Fourmillement, crampes | Substitution de l'IPP par un anti-H2 | 6 |
| H 59 ans | Oméprazole | 9 ans | < 0,21 | Fourmillement, crampes | Substitution de l'IPP par un anti-H2 | 6 |
| H 65 ans | Lansoprazole 30 mg/jour | Inconnu | 0,21 | Obnubilation, confusion et ataxie, anorexie, nausées, évolution rapide en rétenition urinaire, délirium et hallucinations | Lansoprazole avec suppléments oraux de magnésium | 18 |
| H 63 ans | Esomeprazole 20 mg/jour | 11 ans | 0,03 | Fibrillation auriculaire | Supplément de magnésium jusqu'à des niveaux normaux, puis arrêt de l'IPP | 7 |
| F 73 ans | Pantoprazole 40 mg/jour | 1 an | 0,34 | Onde U | Substitution de l'IPP par la ranitidine | 7 |
| F 62 ans | Oméprazole 40 mg/jour | 13 ans | < 0,08 | Sous-décalage du segment ST, prolongation de l'onde QT | Substitution de l'IPP par famotidine et pirenzepine* | 7 |
| F 81 ans | Esomeprazole 20 mg/jour | 3 ans | 0,13 | Extrasystole, prolongation de l'onde QT | Arrêt de l'IPP | 7 |
| H 67 ans | Oméprazole | 4 ans | 0,14 | Paresthésie, engourdissement et faiblesse des membres | Pantoprazole 40 mg 3 jours/semaine, famotidine 40 mg 4 jours/semaine, dompéridone et suppléments oraux de magnésium | 19 |

* : Antispasmodique antimuscarinique non commercialisé au Canada; Anti-H2 : antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine; F : Femme; H : Homme; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

ne serait pas affectée, puisque la déficience en magnésium pouvait être adéquatement corrigée par un supplément oral^{4,15}. L'hypothèse a donc été émise que les IPP pourraient perturber le mécanisme de transport actif du magnésium, qui est médié par les récepteurs de la mélastatine (*transient receptor potential melastatin*, TRMP) TRPM6 et TRPM7 des canaux protéiques intestinaux^{4,7,13,15,18}. Certains auteurs pensent que la modification du pH intestinal par les IPP pourrait affecter soit l'enzyme ou encore le canal lui-même, alors que d'autres émettent plutôt l'hypothèse d'une réaction idiosyncrasique aux IPP et d'une mutation génétique du canal TRPM6 qui rendrait certains patients plus sensibles à cet effet secondaire^{4,6,7,13,15,18,20}.

Par ailleurs, Hoorn et ses collaborateurs ont testé l'hypothèse selon laquelle les métaboliseurs lents des IPP seraient prédisposés à une hypomagnésémie, toutefois, le génotype des quatre patients ne prédisait pas d'un tel phénotype. Pour François et coll., la prise d'un IPP aurait plutôt favorisé le développement d'une infection à giardiase, cause connue d'hypomagnésémie, en plus de contribuer à une malabsorption sélective du magnésium¹⁷. Finalement, Mackay et coll. ajoutent que la prise concomitante d'un diurétique faciliterait la déplétion de magnésium sérique chez les patients dont l'absorption du magnésium serait déjà réduite par la prise d'un IPP⁶.

Traitement de substitution

Certains auteurs ont proposé de remplacer l'IPP en cause par du pantoprazole, en avançant l'hypothèse que ce dernier serait l'IPP le moins puissant, et que son utilisation combinée à un supplément oral de magnésium pourrait ainsi diminuer le risque d'hypomagnésémie^{6,19}. Fernandez et coll. quant à eux ont réussi à garder un patient asymptomatique et à augmenter son excrétion urinaire de magnésium en optant pour une alternance entre le pantoprazole (3 jours par semaine) et la famotidine (4 jours par semaine) combinés à la dompéridone et à un supplément oral de magnésium¹⁹. Toutefois, la stratégie la plus souvent adoptée reste l'arrêt complet de l'IPP, remplacé ou non par un anti-H2 selon les besoins, puisqu'elle parvenait toujours à normaliser les taux sériques de magnésium en quelques semaines^{6,7,14,16,17}.

Conclusion

L'hypomagnésémie est un effet secondaire associé à plusieurs IPP. Bien que cette information soit absente de la plupart des monographies des agents de cette classe, cela soulève tout de même une interrogation sur l'innocuité des IPP à long terme. Les complications associées à ces cas d'hypomagnésémie devraient sensibiliser les prescripteurs à l'usage optimal de ces agents, qui sont prescrits à un nombre important de patients, sans que leur utilisation soit toujours justifiée. La possibilité que

l'utilisation d'un IPP induise une déplétion en magnésium devrait également être prise en considération lors de l'investigation d'une hypomagnésémie chez un patient réfractaire aux mesures de première intention. Selon certains auteurs, on devrait mesurer annuellement le magnésium sérique des patients devant être traités avec un IPP sur une longue période, ou encore de ceux qui présentent des symptômes caractéristiques⁶.

L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en lien avec le présent article.

Pour toute correspondance :

Catherine Sicard

Département de pharmacie

Hôpital de Montréal pour enfants

2300, rue Tupper

Montréal (Québec) H3H 1P3

Téléphone : 514 412-4400

Télécopieur : 514 412-4361

Courriel : catherine.sicard@umontreal.ca

Références

1. Assadi F. Hypomagnesemia: an evidence-based approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis* 2010;4:195-201.
2. Klemm KM, Klein MJ. Biochemical markers of bone metabolism. Dans : McPherson RA, Pincus MR, rédacteurs. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods* [en ligne], 21e éd. Philadelphie: Elsevier; 2007. [en ligne] <http://www.mdconsult.com/das/book/body/197061982-2/0/1393/1.html> (site visité le 19 avril 2010).
3. Brophy DF, Gehr TW. Disorders of potassium and magnesium homeostasis. Dans : DiPiro JT, Talbert RA, Yee GC et coll., rédacteurs. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 7e éd. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 885-7.
4. Kuipers MT, Thang HD, Amtzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors – A review. *Neth J Med* 2009;67:169-72.
5. Williams DB, Schade RR. Gastroesophageal reflux disease. Dans : DiPiro JT, Talbert RA, Yee GC et coll., rédacteurs. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach*. 7e éd. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 555-67.
6. Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM* 2010;103:387-95.
7. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Kidney Dis* 2010;56:112-6.
8. Takeda Pharmaceutical America Inc. Monographie de lansoprazole (Prevacid^{MD}). Saint-Laurent, Québec. Novembre 2010.
9. Nycomed Canada Inc. Monographie de pantoprazole (Pantoloc[®]). Oakville, Ontario. Septembre 2010.
10. Janssen-Ortho Inc. Monographie de rabéprazole (Pariet^{MD}). Toronto, Ontario. Septembre 2010.
11. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de oméprazole (Losec^{MD}). Mississauga, Ontario. Octobre 2010.
12. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de ésoméprazole (Nexium^{MD}). Mississauga, Ontario. Octobre 2010.
13. Broeren MA, Geerdink EA, Vader HL, van den Wall Bake AW. Hypomagnesemia Induced by several proton pump inhibitors. *Ann Intern Med* 2009;151:755-6.
14. Shabajee N, Lamb EJ, Sturgess I, Sumathipala RW. Omeprazole and refractory hypomagnesaemia. *BMJ* 2008;337:173-5.
15. Cundy T, Dissanayake A. Severe Hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:338-41.
16. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2006;355:1834-6.
17. François M, Lévy-Bohbot N, Caron J, Durlach V. Prise chronique d'inhibiteurs de la pompe à protons associée à une giardiase : une cause rare d'hypoparathyroïdisme hypomagnésémique? *Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69:446-8.
18. Regolisti G, Cabassi A, Parenti E, Maggioro U, Fiaccadori E. Severe hypomagnesemia during long-term treatment with a proton pump inhibitor. *Am J Kidney Dis* 2010;56:168-74.
19. Fernandez FJ, Sesma P, Caínzos-Romero T, Ferreira-González L. Intermittent use of pantoprazole and famotidine in severe hypomagnesaemia due to omeprazole. *Neth J Med* 2010;68:329-30.
20. Druce MR, Thomas JD, Gorrigan R, Kelly PA, Coppack SW, Akker SA. Hypomagnesemia and hypocalcemia with proton-pump inhibitors: an under-recognized phenomenon. Présentée à la 91e session scientifique. Congrès annuel de la Société britannique d'endocrinologie. Harrogate, Royaume-Unis, 16 au 19 mars 2009. [en ligne] <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0019/ea0019p50.htm> (site visité le 19 avril 2010).