

L'hypomagnésémie: une complication à surveiller chez les patients sous IPP?

Présenté par
Hamila NESRINE
Lachheb MOUNA



Introduction:

La prescription des IPP est de plus en plus fréquente dans nos milieux et sortant parfois du cadre des recommandations reconnues, contribuant ainsi au phénomène de cascade médicamenteuse et aux effets secondaires des IPP.

L'hypomagnésémie est un effet secondaire méconnue, sous diagnostiqué donc non traité.

L'hypomagnésémie secondaire à l'usage des IPP, susciterait-elle plus de considération et des mesures plus actives?

P	Patients présentant hypomagnésémie symptomatique sous IPP
I	Prescription d'IPP
C	Apparition du syndrome HIPP (hypomagnésémie induite par IPP)
O	Cette hypomagnésémie causée par les IPP est-elle assez fréquente pour recommander une surveillance régulière de la magnésémie?



- ◆ Questions que tout clinicien pourrait se poser:
 - Peut on imputer les hypomagnésémies chez les patients sous IPP de longue date a cette classe de médicaments ? Et si oui par quel mécanisme?
 - Les effets secondaires causés par l'hypomagnésémie, dans ces situations, sont ils aussi important pour recommander une surveillance régulière de la magnésémie.

Méthode

- ◆ Principales bases de données utilisées : OvidMedline, PubMed et Google Scholar
- ◆ Mots clés utilisés = hypomagnésémie – IPP (inhibiteurs de la pompe a protons) – recommandations-.
Résultats = 10 articles identifiés

5 articles sont retenus et une révision des l'homéostasie et la physiopathologie du magnésium a également été effectuée.

Critères d'exclusion

Association à MICI, malabsorption, ou ischémie intestinale.

Hypomagnésémie congénitale ou primaire.

Hypomagnésémie induite de façon expérimentale.

Anomalie rénale affectant la magnésémie.

Patients ne prenant pas d'IPP.



Critères d'inclusion

Hypomagnésémie acquise.

Patients sous IPP présentant hypomagnésémie



Rappel physiologique

Le magnésium

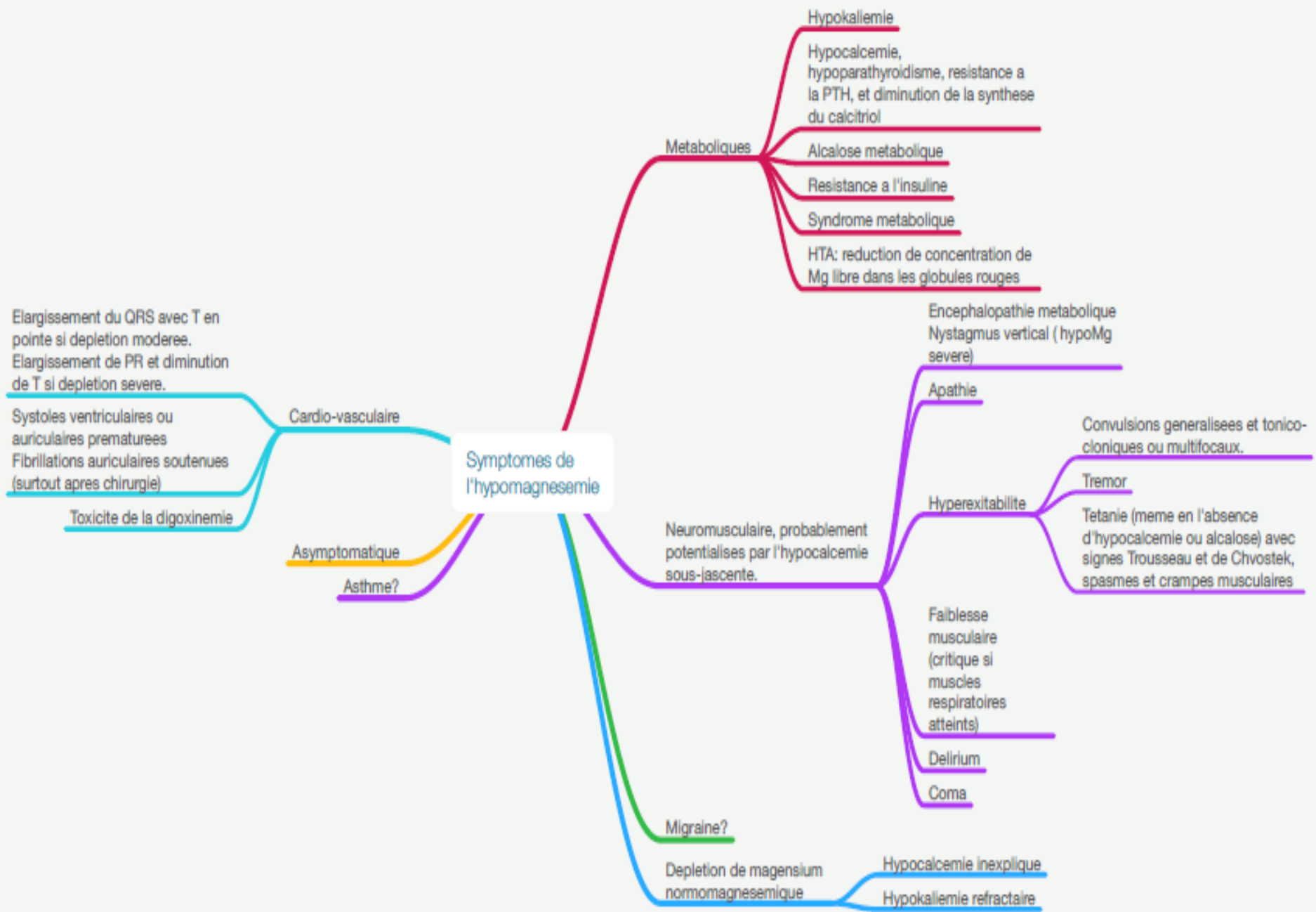
- ◆ 4eme ions de l'organisme.
- ◆ cofacteur pour plus que 300 réactions enzymatiques

- ◆ Ions arythmogène: relaxe les muscles lisses , dilate les coronaires et les vaisseaux périphériques
- ◆ Élément important de l'homéostasie osseuse => carence provoque résistance à la vitamine D
- ◆ Et bien plus...

- ◆ Une Magnésémie N est 1.8 a 2.3mg/dl (0.74- 0.94mmol/l), la valeur peut varier de +/-1mg selon les laboratoires.
- ◆ L'hypomagnésémie si $Mg < 1,8 \text{ mg/dl}$, cependant certains patients sont asymptomatique ad 1,2mg/dl.
- ◆ Un déficit modéré en Mg (1,2-1,8mg/dl) doit être corrigé par une diète équilibrée et un supplément oral.

Épidémiologie et clinique

- ◆ La prévalence de l'hypomagnésémie dans la population générale est estimée à 2.5 à 15%
- ◆ Ce chiffre est beaucoup plus important dans la population hospitalisée, variant de 10 à 65%.
- ◆ L'hypomagnésémie de cause médicamenteuse est liée essentiellement aux diurétiques, aux médicaments utilisés en chimiothérapie (cisplatine...) et aux inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)



Symptomes de l'hypomagneseemie

Elargissement du QRS avec T en pointe si depletion moderee.
Elargissement de PR et diminution de T si depletion severe.

Systoles ventriculaires ou auriculaires prematurees
Fibrillations auriculaires soutenues (surtout apres chirurgie)

Toxicite de la digoxinemie

Cardio-vasculaire

Asymptomatique

Asthme?

Metaboliques

Hypokaliemie

Hypocalcemie, hypoparathyroidisme, resistance a la PTH, et diminution de la synthese du calcitriol

Alcalose metabolique

Resistance a l'insuline

Syndrome metabolique

HTA: reduction de concentration de Mg libre dans les globules rouges

Neuromusculaire, probablement potentialises par l'hypocalcemie sous-jacente.

Encephalopathie metabolique
Nystagmus vertical (hypoMg severe)

Apathie

Hyperexcitabilite

Convulsions generalisees et tonico-cloniques ou multifocaux.

Tremor

Tetanie (meme en l'absence d'hypocalcemie ou alcalose) avec signes Trousseau et de Chvostek, spasmes et crampes musculaires

Faiblesse musculaire (critique si muscles respiratoires atteints)

Delirium

Coma

Migraine?

Depletion de magnesium normomagneseemique

Hypocalcemie inexplice

Hypokaliemie refractaire



Résultats

Calcémie:

- Hypercalcémie: un as secondaire à hypoparathyroïdie secondaire
- 10 hypocalcémie légère
- 30 hypocalcémie modérée
- 9 hypocalcémie sévère
- 1 non précise

Indications:

- 1 épigastrie
- 2 ulcères peptiques
- 2 AINS
- 11 RGO
- 37 non précise

IPP:

- Omeprazole
- Esomeprazole
- Pantoprazole

Taux d'hypomagnésémie:
de < 0,21 à 0,54 mmol/l

Normalisation de la magnésémie de
4 jours à 57 semaines après arrêt
des IPP

Patients

Hospitalisations:

- 13 patients: 1 à 4 semaines
- 4 non hospitalisés
- 36 non précises

Delai d'apparition:
2 semaines à trois ans

Sexe:

- 36 femmes
- 17 hommes

Age:

de 30 à 84 ans

Medicaments associés:

- 23 diurétiques
- 2 anti-cancéreux
- 5 aucune association
- 23 non précises

Suppléments:

- 5 Magnésium IV
- 7 Magnésium IV + PO
- 3 PO
- 36 non précises

Prédominance féminine notée dans nos cas:

- ◆ Ratio 1 : 2

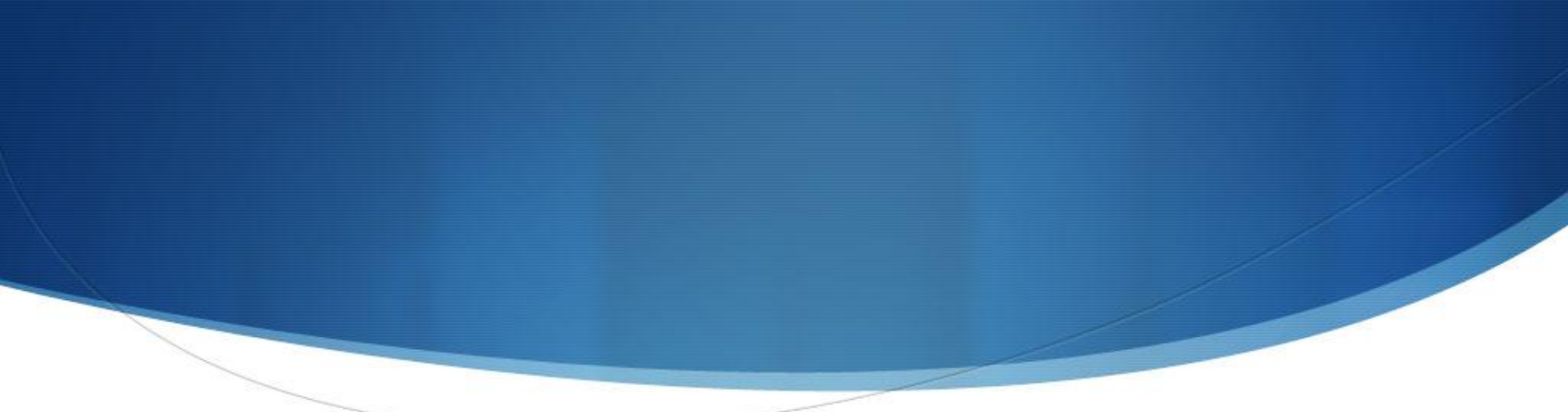
- ◆ Controversée selon les études



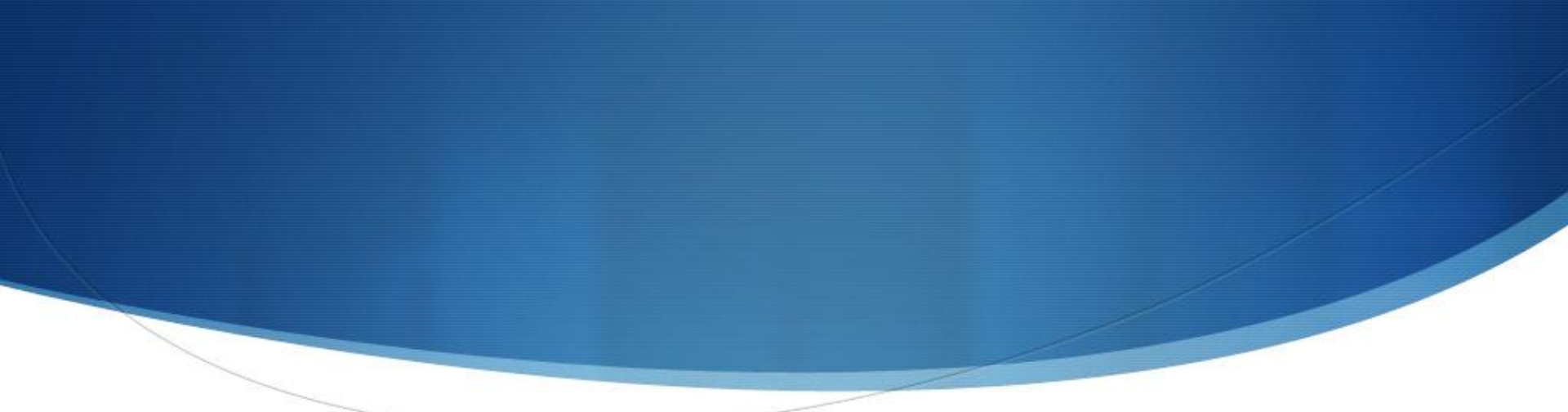
> 65 ans plus susceptibles ?

IPP

- ◆ Omeprazole le plus incriminé
- ◆ Pantoprazole le moins incriminé

A decorative header consisting of a dark blue curved shape at the top, with a lighter blue gradient and a thin white line separating it from the white background below.

Temps nécessaire pour épuiser les réserves
du magnésium de l'organisme : 5 ans



Populations à risque : conditions (ex : chimio, diurétiques)
qui facilitent une déplétion assez importante pour générer
une hypomagnésémie sévère et symptomatique

Cas reportés hospitalisés à plusieurs reprises (1 à 4 rehospitalisations reportées chez 13 patients) avant diagnostic HIPP.

Physiopathologie de l'HIPP:

IPP interfèrent pompe H^+/K^+ ATPase dépendante

Normalisation de la magnésémie : 4 jours à 57 semaines
après arrêt IPP chez les cas de notre étude

Hypocalcémie dans 64% des cas(3).

Calcémie :

- ◆ 2 Normal
- ◆ 1 Hypercalcémie par hypoparathyroïdie
- ◆ 10 Hypocalcémie légère
- ◆ 30 Hypocalcémie modérée
- ◆ 9 Hypocalcémie sévère
- ◆ 1 NP

Faiblesses de notre étude

- ◆ Nous n'avons trouvé aucune étude à grande échelle
- ◆ Pas de prévalence
- ◆ Nous avons donc pris tous les articles de rapports de cas (total 5)

- ◆ Dans plus de la moitié des cas rapportés (36 cas) nous avons manqué de beaucoup d'informations pertinentes. Ce qui limite la validité externe.

Donc nos conclusions sont plus subjectives:

- ◆ Comme par exemple dans le cas de délai d'apparition : nous avons supposé que celui qui a eu une hypomagnésémie après un délai 14 jours n'avait pas de réserve, mais nous n'avons aucune explication de l'auteur ou évidence scientifique pour étayer notre supposition.

Points Forts de l'étude

- ◆ Années de publication récentes
- ◆ Sources de financement et conflits d'intérêts énoncés à la fin de chacun des articles
- ◆ Numéro d'enregistrement des articles sur le site prospero

- ◆ Références très élaborées et pertinentes sur les ECR antérieures
- ◆ Auteurs et adresse de correspondance complete très facile a repérer

Conclusion

- ❖ Pas d'étude prospective à long-terme sur l'HIPP

+

- ❖ Manque de plusieurs informations importantes

+

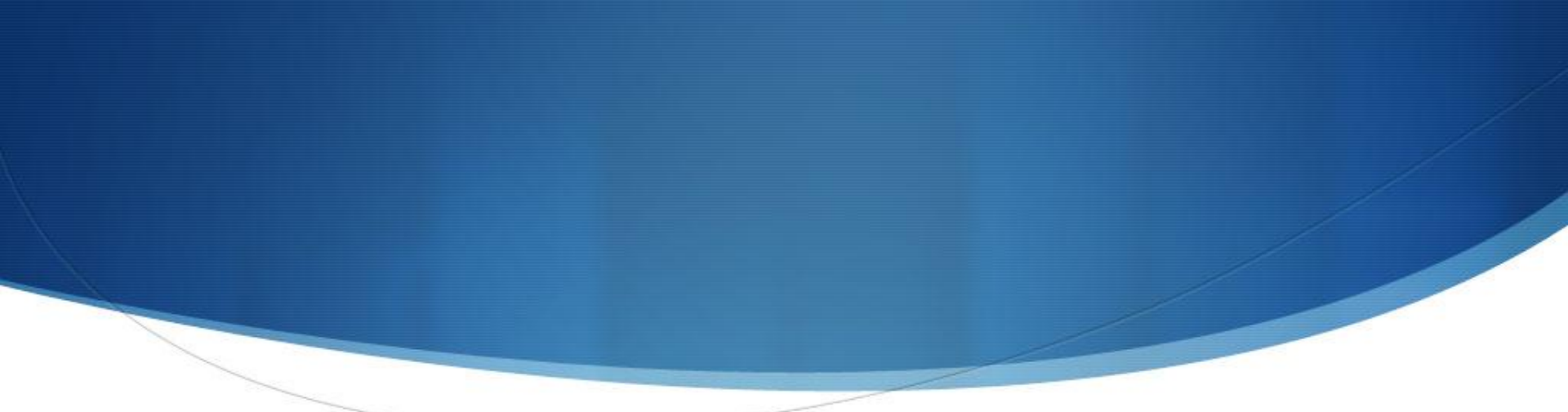
- ❖ Magnésémie non dosée systématiquement

=> Faiblesses

Nombre croissant d'études de cas, séries et
études rétrospectives

=>

2011 : FDA a fait une mise en garde



Hypomagnésémie apparaît généralement
après 5 ans IPP

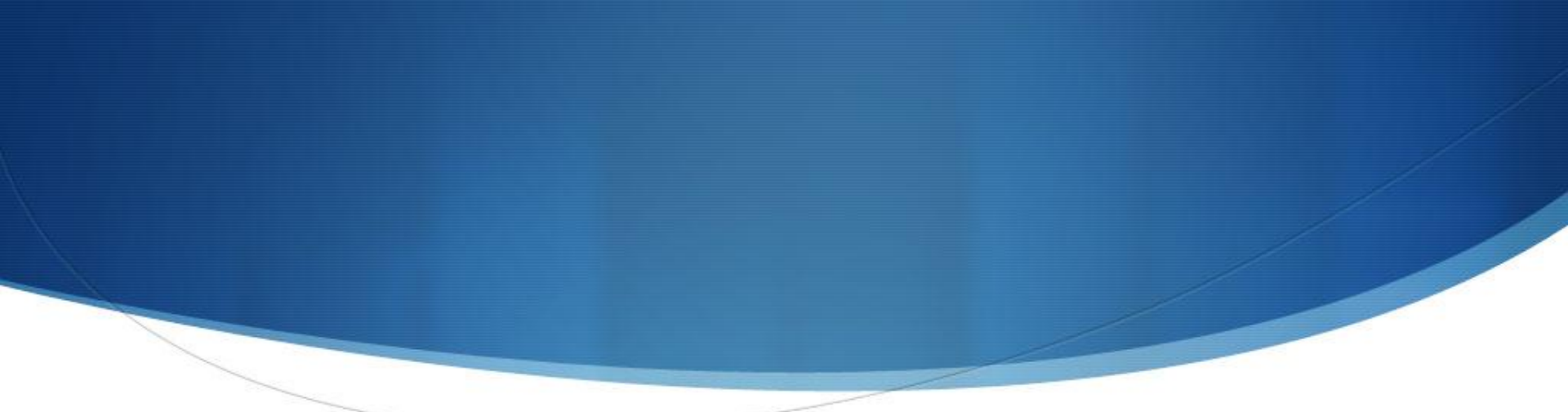


HIPP résolue par arrêt rapide des IPP et
supplémentation en magnésium

Le syndrome de HHHP est retrouvé fréquemment
dans HIPP => doit être considéré si

Arythmie cardiaque

Irritabilité ou faiblesse neuromusculaire



Pas d'évidence pour doser ou surveiller
la magnésémie de façon répétée chez
les patients sous IPP



Besoin d'étude prospective où on suivrait la
magnésémie chez des patients sous IPP

Références

1. James Wei Tatt Toh^{1,*}, Evonne Ong² and Robert Wilson et al. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterology Report* (2014) 1–11, doi:10.1093/gastro/gou054.
2. Hess MW, Hoenderop JG, Bindels RJ et al. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:405–13.
3. Nirav Y. Gandhi, Walid K. Sharif et al. case report: A patient on long-term proton pump inhibitors develops sudden seizures and encephalopathy: an unusual presentation of hypomagnesaemia. *Gastrointestinal medicine* 2012;4 pages.
4. Mackay JD and Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM* 2010;103:387–95.
5. Cundy T and Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in longterm users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:338–41.

Remerciements

..., responsable pédagogique et superviseur de notre projet d'érudition,
pour ses judicieux conseils et pour le précieux temps accordé

Dr Stéphane Terrault, superviseur club de lecture, pour les conseils et la
disponibilité pour répondre à nos questionnements.

