

Hypomagnésémie sévère induite par la prise d'un inhibiteur de la pompe à protons : à propos de 2 cas et revue de la littérature

Matvei Apraxine(1,2), Pierre Levecque[†](3), Patrick Druetz(1), Karin Dahan(4) Jean-François Cambier(2), Jean-Philippe Lengelé(2)

Severe hypomagnesemia induced by proton pump inhibitors: description of two cases and review of the literature

Proton pump inhibitors, an essential treatment of gastric acid-related disorders, can cause hypomagnesemia, associated with functional hypoparathyroidism and hypocalcemia. Symptoms may be either minor like cramps or more severe like rhabdomyolysis, cardiac arrhythmias, or epilepsy. We have herein reported on two cases presenting with severe hypomagnesemia, which quickly resolved following drug withdrawal. We have additionally reviewed the underlying mechanism, which is only partially elucidated to date, though possibly linked to a reduced intestinal absorption of magnesium, which is dependent on the channel TRPM6 (transient receptor potential melastatin type 6).

KEY WORDS

Hypomagnesemia, proton pump inhibitors, PPI, TRPM6

La prise d'un inhibiteur de la pompe à protons, traitement incontournable de l'œsophagite par reflux et de l'ulcère gastro-duodénal, peut se compliquer d'une hypomagnésémie, avec une hypoparathyroïdie fonctionnelle et une hypocalcémie. Les symptômes peuvent être mineurs (crampes) ou plus sévères (rhabdomyolyse, troubles du rythme cardiaque, épilepsie). Nous rapportons le cas de deux patients dont l'hypomagnésémie sévère s'est rapidement résolue à l'arrêt du médicament. Nous revoyons ici le mécanisme sous-jacent de cet effet secondaire, partiellement élucidé, et vraisemblablement lié à une diminution de l'absorption intestinale du magnésium dépendante du transporteur TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastatin type 6).

Que savons-nous à ce propos ?

L'hypomagnésémie est une complication rare, méconnue et potentiellement sévère de l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons. Cet effet est réversible à l'arrêt du traitement.

Que nous apporte cet article ?

Il rappelle que l'absorption du magnésium alimentaire dépend du transporteur actif TRPM6 dont l'activité est modulée par le pH intestinal.

What is already known about the topic?

Hypomagnesemia is a rare, often overlooked, and potentially severe complication in relation to the intake of proton pump inhibitors. This effect proves to be reversible following treatment discontinuation.

What does this article bring up for us?

Gastro-intestinal absorption of magnesium depends on an active transport through TRPM6, the activity of which appears to be modulated by the intestinal pH.

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), disponibles en Belgique depuis 1987, sont actuellement devenus incontournables dans le traitement du reflux gastro-œsophagien, de l'œsophagite, de la pathologie ulcéreuse gastro-duodénale, ainsi que dans l'éradication de *Helicobacter Pylori*. Il s'agit d'un des traitements les plus prescrits au monde, avec un bon profil de sécurité et une efficacité supérieure aux antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 (anti-H2) (1). En ce qui concerne la Belgique, en 2016, le pantoprazole, prescrit à plus d'un million de patients, représente à lui seul plus de 2% des dépenses totales du secteur ambulatoire de l'INAMI (2).

Cependant, il est important de rappeler que beaucoup d'IPP sont prescrits au long cours sans indication valable alors qu'ils peuvent être responsables d'effets secondaires rares comme une néphrite interstitielle aiguë, une pancréatite aiguë, une colite à *Clostridium Difficile* ou un risque aggravé d'ostéoporose fracturaire. Plus récemment, la consommation régulière d'IPP a été associée à une augmentation du risque de développer ou d'aggraver une insuffisance rénale chronique (1).

En 2006, Epstein *et al.* ont rapporté le cas de deux patients, sous oméprazole, se présentant avec des crampes, une hypomagnésémie et une hypocalcémie (3). L'arrêt du traitement et le relais par de la ranitidine (anti-H2) a permis une normalisation de la magnésémie, l'arrêt de la supplémentation orale et une disparition des symptômes. Depuis lors, 48 articles, dont 8 revues et 2 méta-analyses, confortent l'hypothèse d'un lien direct, même si le mécanisme d'action n'est pas encore clairement élucidé. La « Food and Drug Administration » (FDA) en 2011 et le Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique (CBIP) en 2013 ont mis en garde les prescripteurs du risque accru d'hypomagnésémie associé à l'usage prolongé des IPP à raison d'une incidence estimée à 1/10000 (4). En pratique, cette complication reste rare mais peut être sous-estimée.

Afin de sensibiliser la communauté médicale, nous rapportons le cas de deux patients qui ont développé sous IPP une hypomagnésémie sévère, totalement réversible à l'interruption du médicament. Après un rappel de l'homéostasie du magnésium et une revue de la littérature, nous discuterons des mécanismes possibles par lesquels les IPP induisent cette hypomagnésémie.

CAS N°1

Un homme de 58 ans est hospitalisé pour la 5^e fois depuis 2012 pour des vomissements incoercibles qui ont été, jusqu'à preuve du contraire, attribués à de l'épilepsie avec manifestations neuro-végétatives dans le cadre d'un probable syndrome de Panayiotopoulos pour lequel il est sous valproate (5). Il n'y a pas de facteur déclenchant évident aux crises, et la prise d'anti-émétiques est inefficace. Son histoire médicale comprend un œsophage de Barrett avec dysplasie de haut grade ayant justifié une mucosectomie endoscopique et la poursuite d'un traitement anti-acide

à base d'oméprazole 40 mg. Le reste de son traitement comprend : de l'acide valproïque, du bisoprolol, de l'asaflo, de l'atorvastatine et une substitution orale de magnésium. Lors d'une nouvelle admission aux urgences, le bilan initial met en évidence une hypomagnésémie sévère (0.20 mmol/L ; VN : 0.74-0.99 mmol/L) et une hypocalcémie corrigée (1.66 mmol/L ; VN corrigée pour les protéines : 2.13-2.53 mmol/L). La réserve alcaline (27 mmol/L) et la kaliémie (4.69 mmol/L) sont normales, tout comme la fonction rénale. Le taux plasmatique de valproate est dans les normes. Sur l'échantillon d'urines, la magnésurie (0.09 mmol/L ; VN entre 0.97-16.2 mmol/L) et la fraction d'excrétion du magnésium (FEMg) (0.23%) sont basses.

Après correction intra-veineuse des carences en magnésium et en calcium, la symptomatologie s'est rapidement améliorée. Vu la prise d'IPP et l'hypomagnésémie, le diagnostic de crise épileptique est remis en question. L'oméprazole est interrompu et un traitement à base de ranitidine est débuté. Depuis lors, avec un recul de deux ans, la magnésémie s'est définitivement normalisée, tout comme la calcémie.

CAS N°2

Un homme âgé de 54 ans se présente aux urgences pour vomissements alimentaires, paresthésies péri-buccales et myalgies diffuses. Il est suivi pour une insuffisance rénale chronique modérée (créatinine à 1.8 mg/dL, correspondant à un DFG à 42 mL/min/1.73m² selon la formule MDRD), un diabète de type 2 insulino-requérant, une cardiopathie dilatée idiopathique et un adénocarcinome œsophagien (stade T1bN3M0) ayant nécessité une mucosectomie. Pour sa pathologie œsophagienne, il consomme 80 mg 2x/j de pantoprazole à la demande de son gastro-entérologue. Le reste de son traitement comprend : lisinopril, furosémide, acide acétylsalicylique, bisoprolol, barnidipine, metformine, insuline et rosuvastatine.

Le bilan initial mettra en évidence une insuffisance rénale aiguë (créatinine à 9.57 mg/dL, correspondant à un DFG à 6 mL/min/1.73m² selon la formule MDRD) d'origine pré-rénale nécessitant un séjour aux soins intensifs, une hypomagnésémie (0.35 mmol/L ; VN : 0.74-0.99 mmol/L) et une hypocalcémie corrigée (1.59 mmol/L ; VN corrigée pour les protéines : 2.13-2.53 mmol/L). La magnésurie contrôlée sur une collecte urinaire de 24 heures était effondrée (<0.08 mmol/L et <0.15 mmol/24 heures ; VN : 0.97-16.2 mmol/L et 9.86-104.81 mmol/24h) tout comme la FEMg (1.21%), témoignant d'une origine extra-rénale de l'hypomagnésémie. Suite à la supplémentation intraveineuse en calcium et en magnésium et au remplacement du pantoprazole par de la ranitidine, l'évolution a été lentement favorable, sans récurrence depuis lors.

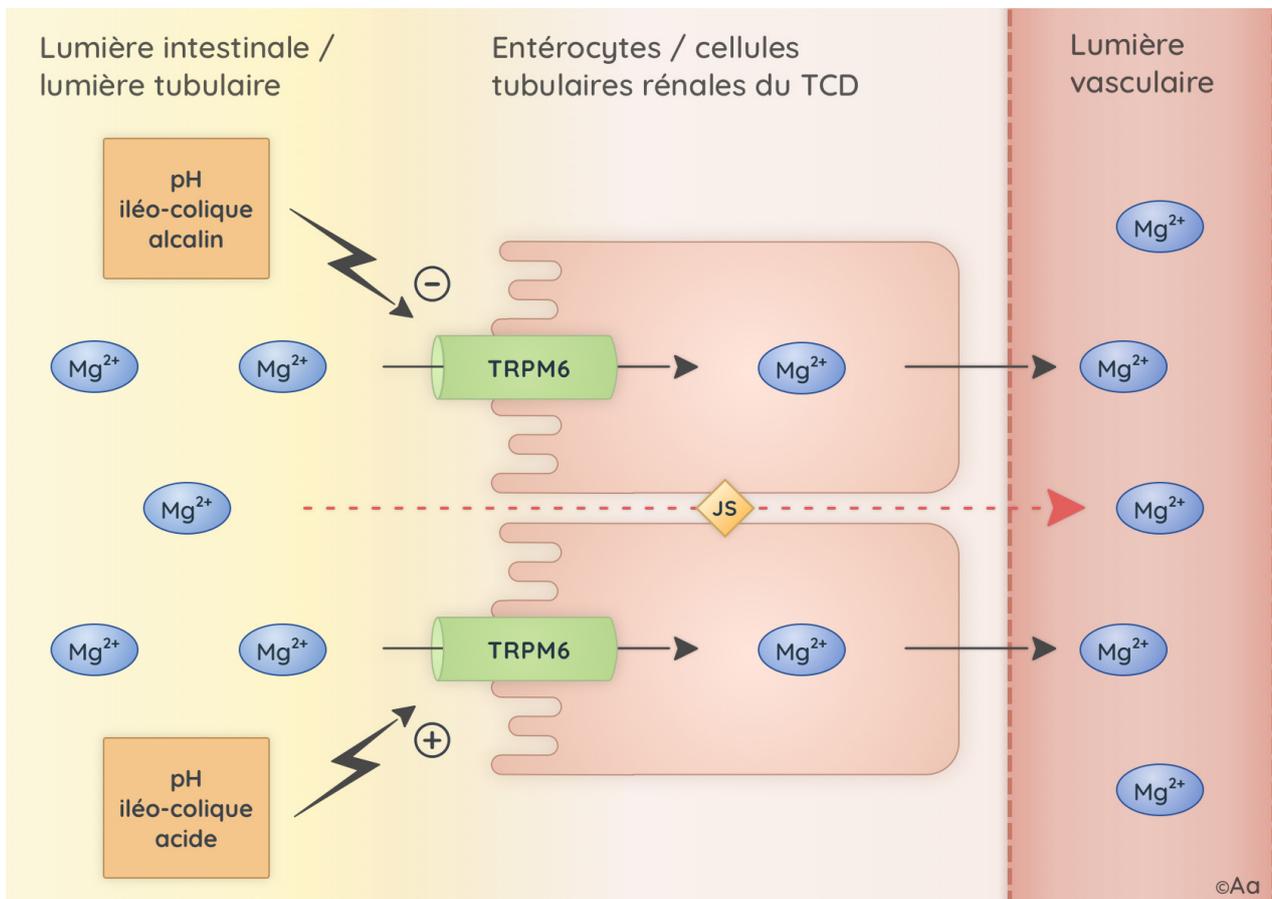
HOMÉOSTASIE DU MAGNÉSIUM

Le magnésium est le deuxième cation intracellulaire le plus abondant après le potassium. Il est un cofacteur indispensable dans de nombreuses réactions enzymatiques, notamment dans la formation de l'ATP (Adénosine triphosphate) et le maintien du potentiel des membranes plasmiques. Il est pour ses deux tiers stockés dans l'os et pour l'autre tiers, dans les cellules. La réserve intravasculaire est minime (1%).

L'hypomagnésémie peut être responsable de symptômes neuromusculaires, tels que des crampes, des tremblements et des convulsions. Au niveau cardiaque, une carence sévère en magnésium augmente le risque d'arythmies ventriculaires et double le taux de mortalité des patients aux soins intensifs. Une hypocalcémie est généralement associée et résulte d'une hypoparathyroïdie fonctionnelle par un mécanisme de réduction de la sécrétion de PTH qui est magnésium-dépendante (6). Une hypokaliémie peut apparaître suite à une augmentation de la sécrétion de potassium au niveau du tube contourné distal, par une inhibition des canaux ROMK, médiée par le magnésium (7).

La magnésémie résulte de la balance entre l'absorption intestinale et l'excrétion rénale. L'**absorption intestinale** met en jeu deux mécanismes principaux (figure 1). Le **diffusion passive** – paracellulaire – majoritairement au niveau jéjunal, dépend du gradient de concentration entre le plasma et la lumière intestinale. Sa régulation est assurée par les protéines Claudine-16 et Claudine-19 au niveau des jonctions serrées. Le **transport actif** – transcellulaire – principalement iléo-colique, fait intervenir au niveau apical le canal TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastatin 6) (8). Le TRPM6 est un transporteur de cations divalents (principalement Mg^{2+} , Ca^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+}), strictement régulé par le niveau de magnésium intracellulaire et par l'acidité extracellulaire (9). **Au niveau rénal**, environ 80% du magnésium est ultrafiltré au niveau glomérulaire avec une excrétion urinaire modifiée par la réabsorption partielle du magnésium au niveau des différents segments tubulaires du néphron. Le magnésium est réabsorbé par la voie paracellulaire au niveau du tube contourné proximal (10%) et au niveau de la branche ascendante de l'anse de Henlé (60 %). Comme pour l'intestin, ce mécanisme dépend des deux protéines : les Claudines-16 et -19. Les 10% résiduels sont réabsorbés par le tube contourné distal, via un transport actif transcellulaire, par l'intermédiaire

FIGURE 1



*adaptée de "Perazella M. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a rare but serious complication. *Kidney Int.* 2013; 83(4): 553-556.

Absorption intestinale et rénale du magnésium. L'absorption se fait soit par voie paracellulaire de manière passive (flèche pointillée rouge), contrôlée par les Claudines-16 et -19 au sein des jonctions serrées (JS), soit par voie transcellulaire, de manière active (flèches continues noires), via le récepteur TRPM6 (Transient Receptor Potential Melastatin-6). Cette dernière voie est favorisée par la présence d'un pH acide dans la lumière digestive. TCD : Tube Contourné Distal.

du transporteur TRPM6, ubiquitaire au niveau rénal et digestif. Au pôle basal, le magnésium est transféré vers le plasma par l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Mg}^{++}$ (10) (figure 1). Bien qu'à ce jour, aucun facteur de régulation spécifique ne soit connu, certains d'entre eux pourraient interférer avec l'excrétion rénale du magnésium. Ainsi l'EGF (Epidermal Growth Factor) semble majorer l'activité et l'expression apicale du canal TRPM6 au niveau du tube contourné distal, favorisant l'absorption du magnésium. L'insuline, le glucagon et l'ADH semblent y participer également, mais les mécanismes sous-jacents sont inconnus. Au contraire, la prostaglandine E_2 (PGE_2) augmente la magnésurie en inhibant sa réabsorption au niveau tubulaire (10). Le rein est le principal organe permettant de réguler la magnésémie. En cas d'apport alimentaire insuffisant, la magnésémie restera stable, via une augmentation de l'absorption tubulaire de magnésium passant par une surexpression des protéines Claudine-16 et TRPM6.

Lors d'une carence prolongée en magnésium, une mobilisation active des réserves de calcium et de magnésium osseux permet de retarder la survenue de l'hypomagnésémie. Ce mécanisme compensatoire pourrait expliquer le développement d'une ostéoporose lors de la consommation chronique d'IPP (11).

Le traitement symptomatique de l'hypomagnésémie nécessite l'administration de magnésium soit par voie intraveineuse (chlorure ou sulfate de magnésium) soit par voie orale. Le relais *per os* est privilégié, en utilisant la dose la plus élevée tolérée par le patient (entre 1 à 4 mmol/kg/j). Actuellement, les formes à libération prolongée ont permis d'améliorer la tolérance de la substitution en diminuant l'effet laxatifs des sels de magnésium (10).

Si un patient développe une hypomagnésémie sous IPP, il faut d'abord évaluer la nécessité de poursuivre un traitement anti-acide. Si tel est le cas, une collaboration avec le gastro-entérologue permettra d'individualiser la prise en charge, de discuter d'un possible relais par un anti-H2, de la posologie de celle-ci et du suivi sur le plan endoscopique en fonction de la pathologie sous-jacente puisqu'il n'existe pas à ce jour des recommandations claires.

ÉTIOLOGIES DES HYPOMAGNÉSÉMIES

Les principales causes d'hypomagnésémie (10) sont résumées dans la figure 2.

En pratique, le dosage de la FEMg oriente vers une origine rénale (>2%) ou extra-rénale (<2%). Les formes héréditaires sont généralement associées à une tubulopathie rénale. L'hypomagnésémie avec hypocalcémie secondaire fait exception à cette règle, puisqu'il s'agit d'une maladie autosomique récessive qui se caractérise par une perte complète de la fonction du transporteur TRPM6 tant au niveau intestinal qu'au niveau rénal. Les causes acquises peuvent être d'origine métabolique, toxique ou médicamenteuse entre autres (10).

IPP ET HYPOMAGNÉSÉMIE

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Depuis la première description en 2006, de nombreuses autres publications sont venues confirmer ce lien causal. Une première méta-analyse publiée en 2014 montre qu'il existe un risque statistiquement significatif de développer une hypomagnésémie sous IPP (12), essentiellement chez les patients qui prennent un IPP depuis plus d'un an, chez ceux qui ont moins de 45 ans et qui prennent de manière concomitante des diurétiques ou ont une chimiothérapie à base de cisplatine ou carboplatine (13).

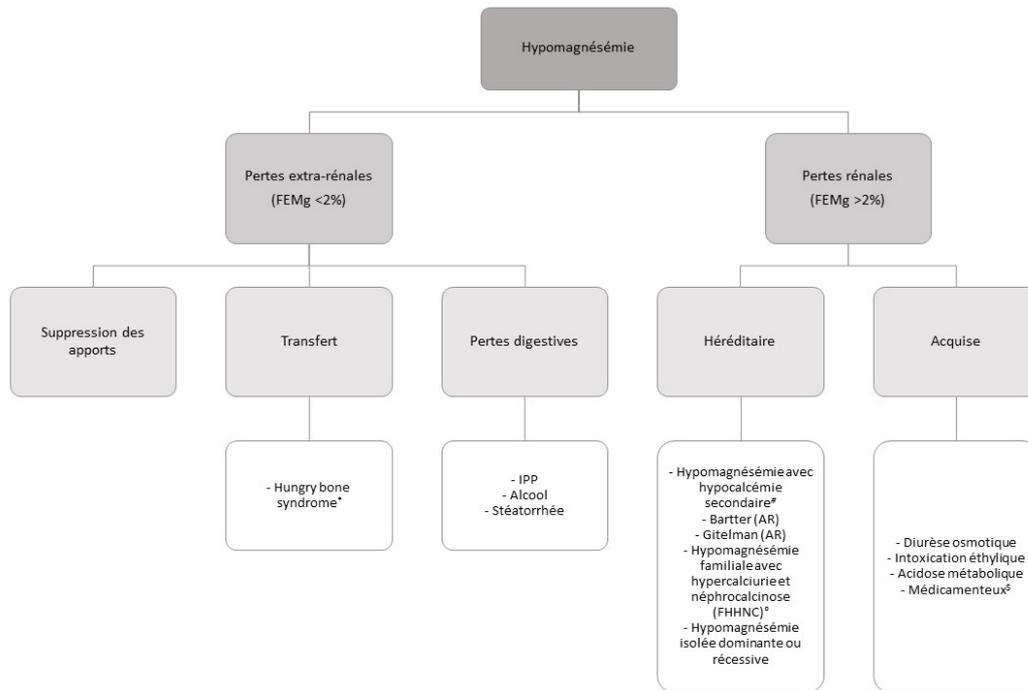
Bien qu'initialement cet effet secondaire ait été rapporté avec l'oméprazole et l'ésooméprazole, il semble qu'il s'agirait d'un effet de classe. Le pantoprazole semble être le moins hypomagnésémiant (effet de puissance ou de dose ?). L'effet des IPP sur la magnésémie est réversible endéans les quelques jours (en moyenne 4 jours) suivant l'arrêt des IPP (6). Il s'agit d'un effet secondaire rare et certaines populations à risque, notamment les patients ayant une greffe rénale, ne semblent pas particulièrement présenter cette complication (14).

MÉCANISME D'ACTION POSSIBLE

Le mécanisme d'action n'est pas connu avec exactitude, mais semble être à point de départ intestinal uniquement. Les études suggèrent que, chez les patients sous IPP, l'absorption intestinale passive, par voie paracellulaire, reste intacte (figure 1). Par contre, le transport actif intestinal semble être modifié : les IPP, en inhibant la pompe H^+/K^+ -ATPase du côlon, diminue l'absorption du magnésium à travers le TRPM6, car ce dernier est influencé par le pH intra-luminal. Ce mécanisme permet d'expliquer pourquoi la substitution *per os* retarde l'apparition d'une hypomagnésémie sévère, puisque la voie passive compense le transport actif déficitaire, tout comme la régulation rénale (10).

Il est raisonnable d'imaginer que les patients ayant un polymorphisme nucléotidique unique (SNP – Single-Nucleotide Polymorphism) sur le gène TRPM6, qui en influencerait sa fonction, seraient plus à risque de développer une hypomagnésémie. De manière intéressante, une équipe néerlandaise a démontré que la présence combinée de deux SNPs sur le gène TRPM6 (rs3750425 [c.4177G>A] et rs2274924 [c.4750A>G]) augmentait le risque d'hypomagnésémie sous IPP de 5 à 6 fois (15). Dans ce contexte, une analyse génétique a été effectuée chez les deux patients. Dans le cas du patient n°2 uniquement, les deux SNPs à risque ont été identifiés.

FIGURE 2. CONDUITE À TENIR FACE À UNE HYPOMAGNÉSÉMIE



*Complication rare de la chirurgie de l'hyperparathyroïdie caractérisée par une hypocalcémie, une hypomagnésémie et une hypophosphorémie secondaire à l'absorption osseuse massive de ces ions suite à la diminution brutale du taux de parathormone.

#Maladie à transmission autosomique récessive avec défaut complet du transporteur TRPM6 à la fois au niveau intestinal et rénal

°FHHNC : Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis

§Sels de platine (cisplatine, carboplatine), aminoglycosides (amikacine, gentamycine), inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus), inhibiteur du récepteur de l'EGF (cetuximab, panitumab), amphotéricine B

Mg++ : magnésium / FEMg : fraction d'excrétion du magnésium / IPP : inhibiteurs de la pompe à protons / AR : transmission autosomique récessive / FHHNC : Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis.

CONCLUSIONS

Les IPP peuvent être responsables d'une hypomagnésémie sévère et l'association a bien été démontrée dans la littérature depuis 2006. Ils interfèrent avec l'absorption du magnésium au niveau intestinal en diminuant l'action du transporteur actif TRPM6. Bien que rare, le clinicien doit être attentif à cet effet secondaire qui est potentiellement sévère et complètement réversible à l'arrêt du médicament.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Face à une hypomagnésémie sévère, le clinicien doit penser à exclure un effet secondaire des IPP. Etant donné qu'il s'agit d'un effet de classe et que l'hypomagnésémie est rapidement réversible, il peut être intéressant de substituer l'IPP par un antihistaminique H2. Après l'introduction d'un IPP au long cours, un contrôle unique de la magnésémie nous semblerait souhaitable, alors que l'intérêt d'un suivi régulier de la magnésémie sera laissé à l'appréciation du clinicien en l'absence de données dans la littérature.

REMERCIEMENTS

Remerciements au Docteur Pierre Levecque^t de nous avoir transmis sa curiosité scientifique et ses valeurs d'humanisme ainsi qu'à Monsieur Alexandre Apraxine pour la réalisation de la figure 1.

RÉFÉRENCES

1. Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy. *Gastroenterol.* 2017; 153(1): 35-48.
2. Institut national d'assurance maladie-invalidité. Le TOP 25 des principes actifs dans les dépenses du secteur ambulatoire de l'assurance soins de santé en 2016. Infospot. Bruxelles : INAMI ; 2017.
3. Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnesemic hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2006; 355(17): 1834-1836.
4. Folia pharmacotherapeutica. Inhibiteurs de la pompe à protons et hypomagnésémie. Bruxelles : CBIP ; 2013.
5. Koutroumanidis M. Panayiotopoulos syndrome A common benign but underdiagnosed and unexplored early childhood seizure syndrome. *BMJ.* 2002; 324: 1228-1229.
6. Sivakumar J. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia and hypocalcaemia: case review. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2016; 8(4): 169-174.
7. Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2649-2652.
8. Danziger J, William JH, Scott DJ, Lee J, Lehman LW, Mark RG, *et al.* Proton-pump inhibitor use is associated with low serum magnesium concentrations. *Kidney Int.* 2013; 83(4): 692-699.
9. Runnels LW. TRPM6 and TRPM7: A Mul-TRP-PLIK-Cation of Channel Functions. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 12(1): 42-53.
10. Houillier P, Prot-Bertoye C. Homéostasie du magnésium et anomalies de la magnésémie. In : *Désordres hydroélectolytiques*, 124-128. De Boeck, Bruxelles, 2015, 4^e édition.
11. Atkinson N, Reynolds J, Travis S. 'Lemonade Legs': Why do Some Patients Get Profound Hypomagnesaemia on Proton-Pump Inhibitors? *Intest Res.* 2015; 13 (3): 227-232.
12. Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK. The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(11): e112558.
13. Kim S, Lee H, Park CH, Shim CN, Lee HJ, Park JC, *et al.* Clinical predictors associated with proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. *Am J Ther.* 2015; 22(1): 14-21.
14. Van Ende C, Van Laecke S, Marechal C, Verbeke F, Kanaan N, Goffin E, *et al.* Proton-pump inhibitors do not influence serum magnesium levels in renal transplant recipients. *J Nephrol.* 2014; 27(6): 707-711.
15. Hess MW, de Baaij JH, Broekman MM, Bisseling TM, Haarhuis BJ, Tan AC, *et al.* Common single nucleotide polymorphisms in transient receptor potential melastatin type 6 increase the risk for proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics.* 2017; 27(3): 83-88.

AFFILIATIONS

1. Département de Gastro-entérologie, Grand Hôpital de Charleroi, Gilly, Belgique.
2. Département de Néphrologie, Grand Hôpital de Charleroi, Gilly, Belgique.
3. Département de Médecine Interne, Grand Hôpital de Charleroi, Gilly, Belgique.
4. Centre de Génétique Humaine, Institut de Pathologie et de Génétique, Gosselies, Belgique.

CORRESPONDANCE

Dr. MATVEI APRAXINE

Grand Hôpital de Charleroi
Gastro-entérologie
Rue Marguerite Depasse 6
B-6060 Gilly
matvei.apraxine@uclouvain.be