

# Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée

Laure Peyro Saint Paul<sup>1</sup>, Jocelyne Martin<sup>2</sup>, Marie Buon<sup>1</sup>, Cathy Gaillard<sup>1</sup>, Sophie Fedrizzi<sup>3</sup>, Brigitte Mosquet<sup>3</sup> et Antoine Coquerel<sup>3</sup>

1 CHU de Caen, Service de Recherche clinique, Caen, France

2 Hôpital de Carentan, Carentan, France

3 CHU de Caen, Service de Pharmacologie, Caen Cedex, France

Texte reçu le 26 août 2013 ; accepté le 23 décembre 2013

## Mots clés :

hyponatrémie ;  
sujet âgé ;  
effet indésirable  
médicamenteux ;  
inhibiteurs de la pompe  
à protons ;  
tramadol

## Keywords:

hyponatremia;  
elderly;  
adverse-drug-reaction;  
PPI;  
tramadol

**Résumé – Objectif.** L'hyponatrémie est un effet indésirable connu comme rare des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). **Méthode.** L'hyponatrémie du sujet âgé a été étudiée chez des patients exposés aux IPPs pendant au moins un an par comparaison aux sujets non exposés. **Résultats.** Cent-quarante-cinq patients de plus de 65 ans ont été inclus, 34 (16,6 %) avaient une hyponatrémie modérée ([120 – 134] mEq/L). Quarante-huit patients étaient sous IPPs depuis au moins un an (33,1 %). Finalement, 31,3 % [18,7 % – 46,3 %] de la population traitée souffraient d'hyponatrémie modérée contre seulement 9,3 % [14,3 % – 16,9 %] du reste de la population, avec un *odds ratio* de 4,4 ([1,8 – 11,1],  $p = 0,001$ ). La relation à la dose n'apparaît pas significative. **Conclusion.** Par notre étude, nous avons montré que l'usage chronique des IPPs est associé à un risque augmenté d'hyponatrémie modérée chez le sujet âgé. Nous avons également précisé la prévalence de l'effet, entre 18,7 % et 46,3 %.

**Abstract – New Frequent Adverse Reaction of PPI in Older Adults: Mild Hyponatremia.** Hyponatremia is a rare side effect described in the product characteristics of proton pump inhibitors (PPIs). Hyponatremia in the elderly (>65 years) was assessed in patients with exposure to PPIs for at least one year compared to controls not exposed to PPIs counterparts. Included 145 patients, twenty-four patients (16.6%) had moderate hyponatremia ([120–134] mEq/L). Forty-eight patients (33.1%) were treated with PPIs. In the end, 31.3% [18.7%–46.3%] of the treated population for more than a year by PPI suffered moderate hyponatremia against only 9.3% [14.3%–16.9%] in the rest of the population, giving an *odds ratio* of 4.4 ([1.8–11.1],  $p=0.001$ ). The relationship between hyponatremia dose was not significant ( $R^2=0.05$ ,  $p=0.74$ ). By our study, we show that the risk of moderate hyponatremia is increased by chronic use of PPI in the elderly population. We also specify a notion of prevalence between 18.7% and 46.3%.

**Abréviations :** voir en fin d'article.

## 1. Introduction

L'hyponatrémie est un effet indésirable qualifié de rare dans les caractéristiques du produit des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).<sup>[1]</sup> Depuis les années 1990, 10 cas d'hyponatrémies parfois sévères et symptomatiques sous IPP ont été décrits.<sup>[2-12]</sup> En France, entre 2003 et 2009, sept cas d'hyponatrémie sous IPP ont été notifiés aux centres de pharmacovigilance.<sup>[13]</sup> Récemment, notre équipe a mené une étude clinique prospective portant sur 19 sujets âgés en hyponatrémie modérée suspectée d'origine médicamenteuse. Dans cette étude, la responsabilité des IPP a été évoquée chez neuf d'entre

eux (47 %), ce qui suggérait une augmentation de ce risque d'hyponatrémie sous IPP chez le sujet âgé de plus de 65 ans.<sup>[14]</sup>

Une étude rétrospective transversale a donc été menée chez le sujet âgé afin d'évaluer si l'utilisation des IPP est un facteur de risque d'hyponatrémie dans cette population.

## 2. Matériel et méthode

L'hyponatrémie chez le sujet âgé (> 65 ans) a été étudiée au décours d'une exposition aux IPP pendant au moins un an par

comparaison à des témoins homologues non exposés aux IPP, selon une méthodologie d'enquête transversale.

La population était recrutée dans un centre hospitalier périphérique français disposant de lits de médecine et de soins de suite et réadaptation. Les patients recrutés avaient plus de 65 ans et avaient été admis en 2011.

L'hyponatrémie est définie comme un taux de sodium plasmatique inférieur strictement à 135 mmol/L. L'hyponatrémie modérée est définie entre 120 et 134 mmol/L. L'hyponatrémie sévère est définie par un taux strictement inférieur à 120 mmol/L selon l'échelle *common terminology criteria for adverse events* (CTCAE 4.0) du *National cancer institute*. Les facteurs d'exclusion étaient les facteurs de risque d'hyponatrémie suivants : pathologies tumorales ou bronchopulmonaires en cours, insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, syndrome néphrotique, polydipsie psychogène, insuffisance surrénalienne, péritonite, occlusion, pertes digestives (diarrhées, vomissements), pancréatite, hémorragie digestive, chirurgie récente, suivi d'un régime alimentaire hyposodé. Les facteurs de risque de pseudo-hyponatrémie étaient également des facteurs d'exclusion : hypertriglycéridémie (> 20 mmol/L) et hyperprotidémie (> 100g/L).

Les données recueillies étaient :

- le sexe, l'âge, le poids ;
- le bilan biologique à l'entrée du patient (sodium, potassium, glucose, albumine, hémocrite, urée plasmatique, créatinine plasmatique, clairance rénale, cholestérol plasmatique total, triglycérides, osmolalité) ;
- les posologies et indications des IPP ;
- et les traitements concomitants connus pour être potentiellement hyponatrémiants suivants :<sup>[15]</sup> inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, inhibiteur de la rénine, diurétiques hypokaliémisants, diurétiques hyperkaliémisants et leurs associations, anti-inflammatoires non stéroïdiens, morphiniques, tramadol, neuroleptiques (première génération, atypiques), carbamazépine, oxcarbamazépine, prégabaline, acide valproïque et valproate, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la monoamine oxydase, desmopressine, propafénone, antimitotiques et laxatifs.

Les taux sont exprimés en pourcentage avec leur intervalle de confiance à 95 % et leur valeur absolue sur l'effectif étudié. Les données quantitatives sont décrites en moyenne et écart type.

Le risque d'hyponatrémie modérée sous IPP a été étudié par test du chi deux ou de Fisher selon l'effectif, les *odds-ratio* et leur intervalle de confiance à 95 % ont été calculés. Une régression logistique bivariée a permis d'ajuster le lien entre hyponatrémie et prise d'IPP. La relation effet-dose de l'hyponatrémie modérée à la dose d'IPP a été étudiée par le calcul du coefficient de corrélation de Spearman.

Le lien entre hyponatrémie et prise de médicament connu pour être potentiellement hyponatrémiant a été recherché. La potentialisation du risque avec la prise d'IPP a été recherchée par test du chi deux ou de Fisher selon l'effectif.

### 3. Résultats

Trois cent deux dossiers ont été analysés, parmi lesquels 157 présentaient un critère d'exclusion.

La population des 145 dossiers inclus répondait à un âge moyen de 83,5 ans  $\pm$  6,3 et était composée de 91 femmes et 54 hommes. Le poids et les valeurs biologiques sont colligés dans le tableau I.

Seulement 7 % (10/145) de cette population ne recevaient pas de médicament hyponatrémiant. Les patients recevaient en moyenne 2,4 médicaments hyponatrémiants (2,4  $\pm$  1,35 [de 0 à 6]).

Vingt-quatre patients (16,6 %) présentaient une hyponatrémie modérée (natrémie supérieure ou égale à 127 mmol/L) à l'entrée d'hospitalisation. Aucun sujet n'avait de natrémie < 127 mmol/L. Aucun sujet ne souffrait d'hypernatrémie (Na > 145 mmol/L).

Quarante-huit patients (33,1 %) étaient traités par IPP depuis plus d'un an.

Seuls natrémie et hémocrite différaient significativement entre les populations avec ou sans IPP. L'hémocrite était plus bas chez les patients recevant un IPP.

Au final, 31,3 % (18,7 % – 46,3 %) [15/48] de la population traitée depuis plus d'un an par IPP souffraient d'une hyponatrémie modérée contre seulement 9,3 % (14,3 % – 16,9 %) [9/97] dans le reste de la population, soit un *odds ratio* de 4,4 ([1,8 – 11,1] ;  $p = 0,001$ ). Après ajustement sur l'âge, le lien entre prise d'IPP et hyponatrémie était maintenu ( $p = 0,001$ ).

Les 48 patients sous IPP recevaient la dose la plus faible préconisée dans les autorisations de mise sur le marché (AMM) dans 69 % des cas. La relation de l'hyponatrémie à la dose n'était pas significative ( $R^2 = 0,05$  ;  $p = 0,74$ ).

Une indication à la prise d'IPP, entrant dans le cadre de l'AMM, n'était renseignée que pour 5 d'entre eux (10,4 %).

Le lien entre hyponatrémie et prise de médicament et potentialisation en association avec les IPPs a été étudié (tableau II). Une augmentation légère mais non significative de la proportion d'hyponatrémie a été constatée par rapport au reste de la population pour les médicaments suivants : les diurétiques hypokaliémisants, le tramadol, les morphiniques et les neuroleptiques de première génération.

L'association IPP/tramadol a montré un risque significativement augmenté d'hyponatrémie avec un *odds ratio* = 7,7 [1,9 – 31,2] ;  $p = 0,004$ . De même l'association IPP/neuroleptique 1<sup>re</sup> génération a montré une potentialisation du risque avec un *odds ratio* = 17,1 [1,5 – 449,9].

### 4. Discussion

#### 4.1. Fréquence

Par notre étude, nous montrons que le risque d'hyponatrémie modérée est augmenté par la prise chronique d'IPP dans la population âgée. Nous précisons également une notion de prévalence avec

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2578853>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2578853>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)