

Le polystyrène sulfonate de sodium dans une solution de sorbitol et les nécroses intestinales : faut-il s'en inquiéter?

Marie-Ève Grenier

Mots-clés : Kayexalate^{MD}, sodium polystyrène sulfonate, sorbitol, nécrose intestinale, résine échangeuse d'ions, hyperkaliémie

Exposé de la question

L'hyperkaliémie demeure, aujourd'hui encore, une condition médicale fort redoutée. Le fait que ce déséquilibre électrolytique soit associé à de graves complications, notamment cardiaques, en fait bien souvent une urgence thérapeutique¹. Le polystyrène sulfonate de sodium (PSS) est fréquemment utilisé en association avec le sorbitol pour abaisser le potassium sérique². Toutefois, cette option n'est pas exempte de conséquences. En effet, outre les nausées, les vomissements, les diarrhées et les désordres électrolytiques pouvant être liés à cette combinaison, il semblerait que le PSS soit la cause d'un effet indésirable potentiellement fatal^{1,3}. Depuis 1987, plusieurs publications en langues anglaise et française rapportent des cas de nécroses intestinales liées à la prise orale ou rectale de PSS, notamment lorsque celui-ci est inclus dans un mélange de sorbitol^{2,4-19}. En 2009, la Food and Drug Administration (FDA) et la monographie du produit ont d'ailleurs émis une mise en garde contre l'utilisation du PSS dans une solution de sorbitol^{3,20}. Pourtant, la plupart des hôpitaux québécois continuent de maintenir cette formulation à leur formulaire. Devons-nous y voir une raison d'intervenir en tant que professionnels de la santé?

Réponse à la question

Historique

Traditionnellement, le PSS était dissous dans l'eau². Toutefois, certains cas de constipation grave et d'obstructions intestinales ont été notés à la suite de l'emploi de la résine². L'administration de PSS dans une solution de sorbitol, un laxatif osmotique, est ainsi devenue courante^{2,4}. Flinn et coll., les premiers à décrire cette utilisation pour six patients, affirmaient utiliser le sorbitol pour prévenir la constipation provoquée par le PSS et diminuer la durée de contact de la résine avec le tube gastro-intestinal⁵. On supposait que cette association pouvait favoriser la diminution du potassium par l'effet diarrhéique du sorbitol³. La FDA a d'ailleurs adhéré à ces propos pendant plus de deux décennies en encourageant fortement l'utilisation du PSS en association avec le sorbitol².

Incidence

Depuis 1987, environ 85 atteintes gastro-intestinales consécutivement à l'utilisation du PSS associé au sorbitol ont été rapportées dans la littérature scientifique^{2,4-19}. Dans une étude rétrospective unicentrique, publiée en 1992, Gerstman et coll. ont été les premiers à révéler une incidence de 1,8 % de cas de nécroses intestinales en période postopératoire, liées à l'utilisation du PSS dans une formulation de sorbitol^{2,6-7}. Ajoutons que, pour les patients qui ne sont pas en période postopératoire, on a révélé une incidence de 0,27 %⁶. Bien que ce risque soit faible, les conséquences peuvent être délétères. À titre d'exemple, parmi les 85 cas rapportés, 20 de ces patients sont décédés et au moins 12 ont dû subir une chirurgie en vue de l'exérèse de la zone nécrosée^{2,4-19}.

Présentation et évolution de la réaction

La plupart des patients présentent, avant le diagnostic, des manifestations variées : douleur abdominale, saignement gastro-intestinal, présence d'air dans l'abdomen, abdomen distendu ou perte du péristaltisme^{2,6-13}. À la colonoscopie, on observe fréquemment une muqueuse friable, inflammatoire et hémorragique^{2,6-13}. De plus, on note souvent des zones érosives, des plages nécrotiques ainsi que des perforations^{4-18,20}. L'étendue des lésions demeure néanmoins variable^{4-18,20}. À l'histologie, la présence de cristaux de PSS sur les muqueuses de l'intestin demeure indéniablement l'un des meilleurs indices pour imputer l'état du patient au mélange PSS et sorbitol^{2,6-13}. Des pseudomembranes et des ulcérations de la muqueuse sont parfois présentes^{4-18,20}. Il est aussi possible de noter au microscope la présence d'œdème et de cellules inflammatoires polymorphiques infiltrées dans la muqueuse intestinale, deux éléments caractéristiques de l'inflammation¹¹.

Selon les divers rapports de cas, les signes et les symptômes sont notés dans un délai oscillant entre trois heures et onze jours suivant la première dose de résine⁶⁻¹⁸. Une évolution favorable est souvent observée à l'arrêt du PSS avec sorbitol^{2,4-19}.

Marie-Ève Grenier, B.Pharm., M.Sc., était candidate à la maîtrise en pratique pharmaceutique au Centre hospitalier de l'Université de Montréal lors de la rédaction de cet article

Facteurs de risque

D'un point de vue plus large, la comparaison entre eux de chacun des cas rapportés dans la littérature médicale semble démontrer que les insuffisants rénaux urémiques, les patients hypovolémiques, les patients hypotendus en période postdialyse ou postopératoire, ou ayant un niveau de rénine élevé, seraient davantage exposés à ce risque^{6,7,19}. En effet, ces conditions conduiraient davantage à une vasoconstriction, expliquée par la sécrétion plus importante d'angiotensine, qui mènerait plus rapidement à un état ischémique^{10,17}. D'autre part, les patients immunosupprimés, ayant subi ou non une transplantation, seraient plus susceptibles de développer une infection opportuniste. Celle-ci rendrait le patient plus sujet à développer une nécrose associée au PSS (avec ou sans sorbitol)^{7,10,17}. En outre, en ralentissant le système gastro-intestinal, certaines conditions mécaniques, telles que la constipation, le cancer ou la gastroparésie, augmentent le risque de développer cet effet indésirable⁶⁻¹³.

Comment expliquer cet effet indésirable?

Le mécanisme susceptible d'expliquer les dommages que peut faire le PSS (avec ou sans sorbitol) à la muqueuse intestinale n'est pas complètement élucidé^{2,19}. On a longtemps pensé que les nécroses survenaient chez des patients ayant des colopathies, notamment des diverticulites ou des vasculopathies^{6,7,19}. Toutefois, il arrive, dans certains cas, qu'on ne retrouve aucune de ces pathologies^{11,15}.

Les patients ayant pris du PSS seul sembleraient beaucoup moins susceptibles de développer une nécrose²⁻¹⁹. Cet argument accuse davantage le laxatif^{2,6,7}. Le sorbitol n'est digéré qu'une fois l'atteinte du côlon, où des bactéries le transforment en acides gras à chaîne courte. Lorsque ces acides gras dépassent la capacité d'absorption du gros intestin, ils deviennent osmotiquement actifs et induisent une diarrhée¹⁹. Selon certains scientifiques, l'hypothèse actuelle voudrait que cette charge osmotique crée un déplacement volumique susceptible d'induire une ischémie intestinale^{6,7,19}. Pour leur part, Bennett et coll. pensent plutôt que le sorbitol exerce un effet toxique direct sur la muqueuse intestinale, en agissant sur l'activité locale des prostaglandines^{6,7,19}.

Toutefois, bien que l'effet osmotique du sorbitol ne soit que colique, on observe, dans certains cas, des lésions gastriques¹¹. Dans le même ordre d'idée, on a noté des nécroses coliques chez des sujets ayant pris une formulation de PSS seule¹³. Le PSS serait-il donc en cause? Pour l'instant, nous l'ignorons². L'unique certitude actuelle demeure que les effets toxiques seraient liés à la durée de contact du PSS avec la muqueuse digestive et ne dépendraient pas de la dose^{1,6,19}.

Conclusion

En conclusion, la revue de littérature ci-dessus laisse entendre qu'il y a actuellement lieu d'intervenir. Cependant, il semble encore trop tôt pour retirer le PSS associé au sorbitol du formulaire des établissements de santé. Nous devons attendre une meilleure estimation de l'incidence des complications qui y sont associées. Entre-temps, il y a probablement lieu, pour les pharmaciens, de baliser leur pratique.

Cet effet indésirable doit être mieux connu et faire davantage l'objet de transmission de l'information. Il importe que les professionnels de la santé se tiennent au courant et interviennent à la distribution des médicaments ou aux unités de soins s'ils en ont la possibilité. Il n'en reste pas moins que l'hyperkaliémie demeure une situation médicale d'urgence. Bien souvent, on rapporte le recours aux résines, alors que lorsque les niveaux de potassium sérique sont peu élevés, de simples diurétiques pourraient être efficaces^{1,2}. Si l'indication du PSS s'avère justifiée, il est toujours possible d'en limiter la durée d'utilisation tout en prévenant au mieux la constipation.

Dans cet ordre d'idées, les mesures non pharmacologiques demeurent importantes. Il faudrait bien cerner les populations à risque et les faire connaître. Et il serait probablement plus prudent d'adhérer aux propositions de la FDA, c'est-à-dire de dissoudre le PSS dans de l'eau pour ce type de patients. On devrait éviter le plus possible les lavements rectaux, puisqu'ils apparaissent moins efficaces que la solution orale et sont davantage risqués²⁻⁵.

Le pharmacien doit garder présent à l'esprit le fait que le PSS n'est pas un traitement de l'hyperkaliémie aiguë, car il peut prendre jusqu'à 4 à 6 heures avant d'atteindre son pic d'activité³. Il est donc tout à fait concevable de prendre quelques minutes de réflexion avant de se servir de ce médicament³⁻⁵. Enfin, il importe de garder un regard critique sur la littérature, l'association du PSS avec le sorbitol n'étant pas la seule coupable, puisque les cas rapportés comportent beaucoup d'autres pathologies favorisant le risque de nécroses ou d'ischémies intestinales.

Déclaration de l'auteur

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

Pour toute correspondance :

Marie-Ève Grenier

Hôpital Saint-Luc du CHUM

Département de pharmacie

1058, rue Saint-Denis

Montréal (Québec) H2X 3J4

Téléphone : 514 890-8000, poste 14072

Télécopieur : 514 412-7381

Courriel : marie-eve.grenier.chum@ssss.gouv.qc.ca

Références

1. Kamel KS, Wei C. Controversial issues in the treatment of hyperkalaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2215-8.
2. Sterns RH, Rojas M, Bernstein P, Chennupati S. Ion-exchange resins for the treatment of hyperkalemia: are they safe and effective? *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:733-5.
3. Sanofi-aventis Canada Inc. Monographie de produit : Kayexalate. [en ligne] <http://www.sanofi-aventis.ca/products/fr/kayexalate.pdf> (site visité le 20 décembre 2011).
4. Dardik A, Moesinger RC, Efron G, Barbul A, Harrison mg. Acute abdomen with colonic necrosis induced by Kayexalate-sorbitol. *South Med J* 2000;93:511-3.
5. Watson M, Abbott KC, Yuan CM. Damned if you do, damned if you don't: potassium binding resins in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1723-6.
6. Wootton FT, Rhodes DF, Lee WM, Fitts CT. Colonic necrosis with Kayexalate-sorbitol enemas after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1989;111:947-9.
7. Gerstman BB, Kirkman R, Platt R. Intestinal necrosis associated with postoperative orally administered sodium polystyrene sulfonate in sorbitol. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:159-61.
8. Rashid A, Hamilton SR. Necrosis of the gastrointestinal tract in uremic patients as a result of sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) in sorbitol: an underrecognized condition. *Am J Surg Pathol* 1997;21:60-9.
9. Gardiner GW. Kayexalate (sodium polystyrene sulphonate) in sorbitol associated with intestinal necrosis in uremic patients. *Can J Gastroenterol* 1997;7:573-7.
10. Roy-Chaudhury P, Meisels IS, Freedman S, Steinman TI, Steer M. Combined gastric and ileocecal toxicity (serpiginous ulcers) after oral kayexalate in sorbitol therapy. *Am J Kidney Dis* 1997;30:120-2.
11. Abraham SC, Bhagavan BS, Lee LA, Rashid A, Wu TT. Upper gastrointestinal tract injury in patients receiving kayexalate (sodium polystyrene sulfonate) in sorbitol: clinical, endoscopic, and histopathologic findings. *Am J Surg Pathol* 2001;25:637-44.
12. Rogers FB, Li SC. Acute colonic necrosis associated with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) enemas in a critically ill patient: case report and review of the literature. *J Trauma* 2001;51:395-7.
13. Cheng ES, Stringer KM, Pegg SP. Colonic necrosis and perforation following oral sodium polystyrene sulfonate (Resonium A/Kayexalate) in a burn patient. *Burns* 2002;28:189-90.
14. Kelsey PB, Chen S, Lacuwers GY. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 37-2003. A 79-year-old man with coronary artery disease, peripheral vascular disease, and abdominal pain and distension. *N Engl J Med* 2003;349:2147-55.
15. Chatelain D, Brevet M, Manouil D, Yzet T, Regimbeau JM, Sevestre H. Rectal stenosis caused by foreign body reaction to sodium polystyrene sulfonate crystals (Kayexalate). *Ann Diagn Pathol* 2007;11:217-9.
16. Trottier V, Drolet S, Morcos MW. Ileocolic perforation secondary to sodium polystyrene sulfonate in sorbitol use : A case report. *Can J Gastroenterol* 2009;23:689-90.
17. Bomback AS, Woosley JT, Kshirsagar AV. Colonic necrosis due to sodium polystyrene sulfate (Kayexalate). *Am J Emerg Med* 2009;27:753.e1-2.
18. Thomas A, James BR, Landsberg D. Colonic necrosis due to oral kayexalate in a critically-ill patient. *Am J Med Sci* 2009;337:305-6.
19. Food and drug administration. April 2009 Drug safety labeling changes; sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate). [en ligne] <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm153519.htm> (site visité le 8 octobre 2010).
20. Montagnac R, Méhaut S, Schillinger F. Complications digestives du polystyrène sulfonate de sodium (Kayexalate®) (KXL) chez le dialysé. *Nephrol Ther* 2009;5:214-6.