

Une résine indigeste

An indigestible resin

**Wolff L.¹, Libertalis M.², Verset L.³, Forouzanfard A.¹
et Hanson B.¹**

¹Service de Médecine interne, ²Service de Néphrologie, HIS - Site Molière,

³Service d'Anatomie pathologique, Institut Bordet

RESUME

Nous présentons le cas d'un patient de 62 ans en insuffisance rénale chronique terminale traité entre autres par une résine échangeuse d'ions potassiques. Le patient est admis aux urgences pour des douleurs abdominales et le bilan hospitalier conclut à une nécrose colique sur prise de la résine échangeuse d'ions dont des cristaux ont été retrouvés dans la paroi nécrosée. Ces résines utilisées dans le traitement de l'hyperkaliémie depuis un demi-siècle malgré une littérature pauvre comportent des effets secondaires de type troubles ioniques, interactions médicamenteuses et troubles digestifs jusqu'à la nécrose colique. Ce dernier est un effet secondaire rare mais qui s'accompagne d'une mortalité dans 1 cas sur 2. La physiologie, les précautions d'emploi et une nouvelle alternative, le patiomer, sont discutés.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 116-9
Doi : 10.30637/2020.19-064

ABSTRACT

We present the case of a 62 years old male with an end stage kidney failure treated among others with a kalium ion-exchange resin. He is admitted to the emergency department for abdominal pain and the work up leads to a colic necrosis related to his resin exchanger confirmed by the presence of crystals in the colonic wall. These resins used in the treatment of hyperkalemia for half a century despite poor evidence of their efficacy have adverse effects such as ionic disorders, drug interactions and gastrointestinal disorders such as colic necrosis. The latter, even though rare, lead to death in 1 out of 2 patients. Physiology, adverse events prevention and a new alternative, patiomer, are discussed.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 116-9
Doi : 10.30637/2020.19-064

Key words : resin, necrosis, colitis, hyperkalemia, patiomer

INTRODUCTION

L'utilisation de résines échangeuses d'ions pour le traitement de l'hyperkaliémie est autorisée en Belgique depuis 1971, principalement sur base de deux études de faible qualité dont la première compare sur 10 sujets, la résine avec du sorbitol contre du sorbitol seul et conclut à un avantage du sorbitol seul, tandis que la deuxième n'a pas de groupe contrôle, ce qui ne permet pas d'exclure les effets hypokaliémisants d'autres interventions comme la correction de l'insuffisance rénale, de l'acidose ou encore des diarrhées^{1,2}. Il semblerait qu'à ce jour la seule étude randomisée contrôlée ait été conduite par Lepage *et al.* en 2015 sur 33 sujets recevant une résine ou un placebo, avec un effet hypokaliémiant significativement plus élevé pour le premier, de l'ordre de 1,25 meq/l au bout de 7 jours lors d'un traitement de 30 g par jour de résine³. De plus, l'administration de ces résines est depuis de nombreuses années associée à des nécroses du tube

digestif, effet secondaire rare mais souvent léthal, avec différents facteurs de risque mis en évidence dont l'insuffisance rénale chronique (IRC). Et ce sont malheureusement ces patients en IRC qui bénéficient le plus de ce médicament compte tenu du risque d'hyperkaliémie.

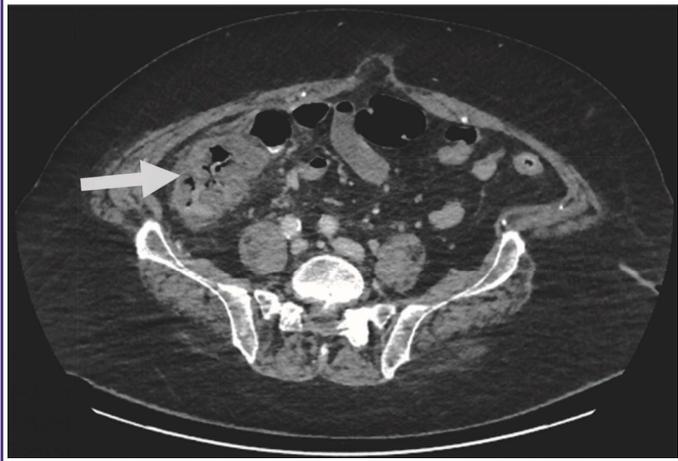
Nous présentons ici le cas d'un patient en IRC traité par résine échangeuse d'ions qui se présente aux urgences pour des douleurs abdominales.

CAS CLINIQUE

Le patient est un homme de 62 ans connu pour une cardiopathie alcoolique et valvulaire avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche estimée à 30 % et un remplacement de la valve aortique dans un contexte de sténose aortique, une IRC terminale sur néphropathie goutteuse hémodialysée 3x/semaine et une cirrhose. Il est traité par acénocoumarol, bisoprolol,

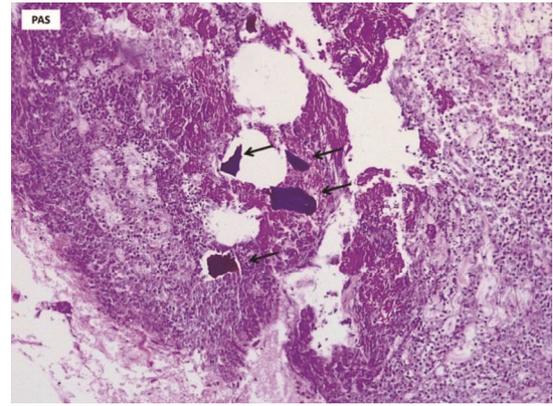
lercanidipine, lisinopril, moxonidine, bumétanide, escitalopram, zolpidem, pantoprazole, sévélamer carbonate, bicarbonate de sodium, hydroxyzine dichlorhydrate, calcitriol, Soluvit novum®, allopurinol et un chélateur du potassium (Kayexalate®). Il se présente aux urgences pour des douleurs abdominales en fosse iliaque droite apparues le jour même. La biologie objective une leucocytose à 14.000/mm³ (norme entre 4.000 et 10.000/mm³) avec une CRP à 320 mg/l (norme < 5 mg/dl) et le CT scanner abdominal injecté (figure 1) montre un aspect épaissi et œdématié de la moitié inférieure de la paroi du colon ascendant sans signe d'ischémie mésentérique. Le diagnostic de colite infectieuse est retenu et un traitement par pipéracilline-tazobactam est débuté, compte tenu des séances intrahospitalières de dialyse et de la cirrhose. Malgré une diminution du syndrome inflammatoire sous ce traitement, le patient développe une semaine plus tard des rectorragies motivant une colonoscopie qui témoigne d'un colon ascendant à la muqueuse nécrosée avec présence de sang frais et de caillots. Une hémicolectomie droite avec résection de la dernière anse iléale et anastomose iléo-colique transverse est effectuée.

Figure 1 : CT scanner abdominal injecté avec infiltration des parois du colon ascendant (flèche).



Malgré une évolution postopératoire aux soins intensifs favorable, le patient décède dans les jours qui suivent d'un choc hémorragique favorisé par un surdosage en acénocoumarol. L'analyse anatomo-pathologique post-mortem décrit une nécrose colique avec présence de cristaux encastrés (figure 2). Au niveau des diagnostics différentiels, l'occlusion artérielle, à considérer dans le contexte de valvulopathie et la thrombose veineuse sont peu probables au vu de l'anticoagulation alors bien dosée, du CT scanner injecté en défaveur et de l'absence d'anomalie des vaisseaux au niveau histologique (ni thrombus, ni athérosclérose). L'ischémie sur bas débit reste possible au vu des séances de dialyse et de la faible fraction d'éjection cardiaque. Au vu de la prise répétée et concomitante de résine avec une preuve anatomo-pathologique, le diagnostic de nécrose colique sur prise de polystyrène sulfonate de calcium (Kayexalate®) est retenu.

Figure 2 : Colon : fragment nécrotique avec présence de nombreux polynucléaires neutrophiles et des cristaux (flèches) compatibles avec des cristaux de polystyrène sulfonate de calcium (Kayexalate®) (coloration spéciale de PAS, 100x).



DISCUSSION

Les résines constituées de polystyrène sulfonate de sodium (ou SPS pour *Sodium Polystyrene Sulfonate*) ou de calcium ont la capacité de perdre leur cation au profit d'une liaison avec le potassium et *in fine* ont un effet hypokaliémiant². D'autres ions peuvent être chélatés fortuitement, ce qui explique à la fois les effets secondaires de type troubles ioniques (hypomagnésémie lors de chélation fortuite ou hypercalcémie lors de relargage de calcium par exemple) et certaines interactions médicamenteuses (anti-acides, lithium, thyroxine, ...)⁴. Selon un rapport de la FDA (*Food and Drug Administration*) de 2017, il semblerait que tout médicament peut subir une interaction avec la résine⁴⁻⁶. Des effets secondaires gastro-intestinaux explicables par une impaction de la résine sur la muqueuse digestive sont également rapportés, s'étendant de la simple constipation à la nécrose^{1,7}. Pour éviter ces derniers, du sorbitol a été proposé afin de diminuer la constipation mais ceci a mis en évidence un autre effet secondaire, la nécrose colique. Le sorbitol, probablement par un effet inflammatoire local, est décrit comme un important facteur de risque de nécrose au point que la FDA a retiré du marché les résines à haut taux de sorbitol en 2009^{5,7}.

Des revues de cas décrivent d'autres facteurs de risque menant à une nécrose : l'IRC et l'hypovolémie par l'état d'hyper-rénino-aldostéronisme avec vasoconstriction artérielle sous-jacente prédisposant à l'ischémie, le contexte post-opératoire par les troubles per-opératoires hémodynamiques et post-opératoires de type altération du transit et la transplantation par l'immunodépression qui peut altérer les mécanismes de défense des muqueuses^{4,8}. La nécrose du tube digestif est rare avec une prévalence de l'ordre de 0,14 %, mais la mortalité associée est très élevée, de 33 à 56 % selon les observations⁸⁻¹⁰.

Les premières précautions à envisager consistent à exclure les contre-indications à l'administration de résines : troubles ioniques (par exemple, pour un patient hypercalcémique, on proposera plutôt une résine à base de sodium) et troubles de la motilité

gastrique, afin d'assurer une bonne clairance du produit. Ensuite, il semble qu'écarter la prise de résine à plus de 3h de la prise d'un autre médicament permettrait d'éviter une interaction¹¹.

La rareté de la nécrose sur résine doit être pondérée par la haute mortalité, la fréquente utilisation du médicament et le fait qu'elle est décrite même après utilisation d'une seule dose. Malgré des précautions permettant d'éviter certains effets secondaires du Kayexalate®, il existe désormais des résines de nouvelle génération jusqu'à ce jour non associées à des nécroses. Le patiomer (Veltassa®) est une résine échangeuse de calcium de " deuxième génération ", approuvée par la FDA en 2015. Sa structure chimique, différente des résines classiques offre une plus grande affinité théorique pour le potassium, de l'ordre de 2 x, ainsi qu'une meilleure tolérance gastro-intestinale¹². Les interactions médicamenteuses existent mais semblent s'étendre à un nombre restreint de médicaments, tandis que les troubles ioniques avérés comportent surtout l'hypomagnésémie par chélation fortuite à environ 5 % (mais aucun cas inférieur à 0,4 mmol/l)¹³. En théorie, cette nouvelle résine expose à un risque d'hypercalcémie par le relargage de calcium et d'hypophosphatémie par la chélation du phosphate par le calcium (pour l'instant uniquement objectivé par une baisse de l'excrétion du phosphate urinaire)¹⁴. L'exploration de ces troubles phospho-calciques est importante dans la mesure où ce médicament se destine aux patients en IRC dont l'homéostasie phospho-calcique est particulièrement perturbée.

L'efficacité du Patiomer est déjà démontrée entre autres par une étude randomisée contrôlée sur 107 sujets qui étudie l'hyperkaliémie légère sous inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAS). Le groupe traité par patiomer montre non seulement une réduction significative de l'hyperkaliémie par rapport au groupe placebo mais cette diminution se traduit cliniquement par un moins grand nombre d'arrêt d'un traitement par inhibiteur du RAS¹³. Toutefois, l'engouement pour cette nouvelle molécule peut être pondéré par au moins deux aspects : son coût de 375,38 € pour 30 sachets (quoique certains défendent l'économie engendrée par une qualité de vie et de survie sur un plus grand nombre de patients traités par inhibiteur du RAS, argument qui reste à démontrer par une étude prospective) et surtout par le fait qu'elle n'a pas été comparée directement au standard actuel, une résine échangeuse d'ions classique¹⁵.

CONCLUSION

Aussi, au vu de la faible fréquence de la nécrose colique, prouver une plus grande tolérance du patiomer sur une résine classique nécessiterait une étude face à face de ces deux molécules avec plusieurs dizaines de milliers de participants à enrôler, ce qui ne se fera probablement jamais. Actuellement, cette nouvelle résine est soumise à de strictes règles de remboursements : seul un néphrologue peut le prescrire, en

présence d'une maladie cardiaque ou diabétique ou d'une protéinurie et une IRC et une hyperkaliémie à > 5,1 mmol/l malgré un diurétique de l'anse depuis l'instauration d'un traitement par un inhibiteur du RAS à dose insuffisante¹⁶.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Flinn RB, Merrill JP, Welzant WR. Treatment of the Oliguric Patient with a New Sodium-Exchange Resin and Sorbitol. *N Engl J Med.* 1961;264(3):111-5.
2. Scherr L, Ogden DA, Mead AW, Spritz N, Rubin AL. Management of hyperkalemia with a cation-exchange resin. *N Engl J Med.* 1961;264:115-9.
3. Lepage L, Dufour A-C, Doiron J, Handfield K, Desforges K, Bell R *et al.* Randomized Clinical Trial of Sodium Polystyrene Sulfonate for the Treatment of Mild Hyperkalemia in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(12):2136-42.
4. Nguyen T, Ondrik D, Zhufyak O, To W, He S. Hyperkalemia and potential pitfalls of sodium polystyrene sulfonate: *Journal of the American Academy of Physician Assistants* 2015;28(3):41-5.
5. Meadows M. The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs are Safe and Effective: (542562006-004) [Internet]. American Psychological Association; 2002 [cité 22 mai 2019]. Disponible sur: <http://doi.apa.org/get-pe-doi.cfm?doi=10.1037/e542562006-004>
6. FDA. Drug Safety Communication. 2017.
7. Lillemoe KD, Romolo JL, Hamilton SR, Pennington LR, Burdick JF, Williams GM. Intestinal necrosis due to sodium polystyrene (Kayexalate) in sorbitol enemas: clinical and experimental support for the hypothesis. *Surgery.* 1987;101(3):267-72.
8. Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal Adverse Events with Sodium Polystyrene Sulfonate (Kayexalate) Use: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine.* 2013;126(3):264.e9-264.e24.
9. Watson MA, Baker TP, Nguyen A, Sebastianelli ME, Stewart HL, Oliver DK *et al.* Association of Prescription of Oral Sodium Polystyrene Sulfonate With Sorbitol in an Inpatient Setting With Colonic Necrosis: A Retrospective Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases.* 2012;60(3):409-16.
10. 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(1):60-9.
11. Kayexalate/: résumé des caractéristiques du produit (CBIP). 2018 oct.
12. Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, Lee L, Salaymeh F *et al.* Mechanism of Action and Pharmacology of Patiomer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics.* 2016;21(5):456-65.
13. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y *et al.* Patiomer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors. *N Engl J Med.* 2015;372(3):211-21.
14. Bushinsky DA, Spiegel DM, Gross C, Benton WW, Fogli J, Hill Gallant KM *et al.* Effect of Patiomer on Urinary Ion Excretion in Healthy Adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(10):1769-76.

15. Bounthavong M, Butler J, Dolan CM, Dunn JD, Fisher KA, Oestreicher N *et al.* Cost-Effectiveness Analysis of Patiromer and Spironolactone Therapy in Heart Failure Patients with Hyperkalemia. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(12):1463-73.
16. Patiromer : résumé des caractéristiques du produit (CBIP). 2019 nov.

Correspondance :

L. WOLFF
Service de Médecine interne
Hôpital Molière
Rue Marconi, 142
1190 Bruxelles
E-mail : Louis.wolff@ulb.be

Travail reçu le 22 août 2019 ; accepté dans sa version définitive le 23 janvier 2020.