

UNIVERSITE DE LILLE
Ecole Doctorale Biologie-Santé

Année universitaire 2018-2019

Thèse de doctorat d'Université

Epidémiologie, santé publique, recherche clinique, technologies biomédicales

Présentée et soutenue publiquement par

Laurine ROBERT

Contextualisation des effets indésirables liés aux
médicaments à type d'hyperkaliémie et d'insuffisance
rénale aiguë chez les personnes âgées

Soutenue le **lundi 7 octobre 2019** devant le jury composé de :

Rapporteurs : Madame le Professeur Marie-Laure LAROCHE
Madame le Docteur Christelle MOUCHOUX

Examineurs : Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN
Madame le Docteur Olivia DALLEUR

Co-directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jean-Baptiste BEUSCART

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Francis VASSEUR

Résumé français

Au vu de l'impact clinique et économique des effets indésirables médicamenteux (EIM) chez les personnes âgées, leurs détections et leurs préventions sont des enjeux de santé publique. L'approche habituelle pour les limiter est la détection des prescriptions inappropriées. Néanmoins, seulement 20 à 40% des EIM sont détectés par les prescriptions inappropriées. Ces dernières années des systèmes informatisés d'aide à la décision clinique (SIAD) se sont développés. Les SIAD ont pour but d'alerter les professionnels de santé lors de situations à risque, notamment lors d'EIM. Ces systèmes sont peu développés pour le moment et ils manquent de spécificité. Il est nécessaire de s'appuyer sur la pratique clinique, telle que la révision médicamenteuse, pour enrichir ces systèmes et améliorer la pertinence des alertes.

L'objectif global de cette thèse est d'analyser et de décrire les effets indésirables médicamenteux survenant au cours de situations intercurrentes chez les personnes âgées pour mieux les prévenir.

Le déroulement de cette thèse se décompose en 4 grandes parties. Le premier chapitre est consacré au contexte de la détection et de la prévention des effets indésirables médicamenteux chez les personnes âgées. Les chapitres 2 et 3 sont consacrées aux études sur les hyperkaliémies et les insuffisances rénales aiguës secondaires à des médicaments. Ces études montrent que les EIM surviennent essentiellement dans un contexte aigu associant les médicaments et les facteurs précipitants. Enfin le dernier chapitre sera consacré à un état des lieux et à une étude sur la création de règles clinique à implémenter dans un SIAD et les difficultés rencontrées.

Mots clés : Prévention, Effets Indésirables Médicamenteux, Personnes âgées

Résumé anglais

The prevention of adverse drug reactions (ADR) in older patients is a major public health issue due to their clinical and economic impacts. Studies that aimed at preventing these ADR focus mainly on so-called inappropriate prescriptions, i.e. with a negative benefit-risk ratio (validated standards). However, more than half of ADR are due to appropriate prescriptions, i.e. those that meet the recommendations of good practice, and are well tolerated by the patient.

The objective of this thesis is to describe the mechanisms by which appropriate and tolerated chronic prescriptions are the source of ADR in older patients during intercurrent situations.

This thesis is based on a historical cohort of more than 14,000 hospital stays in older patients (≥ 75 years old), established during the European PSIP project. Risk situations secondary to medication were automatically detected and then read back via the Scorecards® interface (independent double proofreading). We describe the results of 3 studies: (1) analysis of hospital hyperkalemia secondary to drugs; (2) analysis of community acute kidney injury secondary to drugs; (3) creation of risk profiles of hyperkalemia secondary to drugs for integration into a computerized decision support system.

Keywords: Prevention, Adverse Drug Reaction, Older patients

Table des Matières

Résumé français	3
Résumé anglais	4
Table des Matières	5
Liste des figures	7
Liste des tableaux	8
Liste des abréviations	9
Valorisation scientifique	11
Remerciements	13
Chapitre I Introduction	17
1. Contexte	19
1.1 Les personnes âgées	19
1.2 La poly-pathologie	21
1.3 La poly-médication.....	24
2. Iatrogénie médicamenteuse	28
2.1 Définition	28
2.2 Erreurs médicamenteuses (<i>medication errors</i>).....	29
2.3 Problème lié aux médicaments (<i>drug related problem</i>)	30
2.4 Evènement indésirable lié aux médicaments (<i>adverse drug event</i>).....	30
2.5 Effets indésirables médicamenteux (<i>adverse drug reaction</i>)	31
3. Prévention des effets indésirables des médicaments	36
3.1 Méthodes de prévention	36
3.2 Les prescriptions inappropriées	38
3.3 Systèmes Informatisés d'Aide à la Décision (SIAD)	43
4. Objectifs	46
Chapitre II Stratégie de prévention des hyperkaliémies hospitalières secondaires à des médicaments chez les personnes âgées	47
1. Contexte et motivation de l'étude.....	49
2. Article publié sur les hyperkaliémies	50
2.1 Introduction	50
2.2 Méthodes	51
2.3 Résultats	55
2.4 Discussion	60
2.5 Conclusion.....	63
3. Mise en perspective des résultats	64

Chapitre III	Stratégies de prévention des insuffisances rénales aiguës communautaires secondaires à des médicaments chez les personnes âgées	65
1.	Contexte et motivations de l'étude	67
2.	Article sur l'IRA communautaire	70
2.1	Introduction	70
2.2	Méthodes	71
2.3	Résultats	76
2.4	Discussion	81
2.5	Conclusion.....	85
3.	Mise en perspective des résultats	86
Chapitre IV	Analyse et descriptions des prescriptions transitoirement inappropriées.....	89
1.	Contexte et motivations de l'étude	91
2.	Article sur l'identification de profils à risque.....	93
2.1	Introduction	93
2.2	Méthodologie.....	94
2.3	Résultats	97
2.4	Discussion	99
2.5	Conclusion.....	102
3.	Mise en perspective des résultats	103
Chapitre V	: Synthèse.....	105
1.	Points forts et apports de ce travail.....	107
2.	Limites de l'étude.....	108
3.	Perspectives.....	108
	Conclusion.....	111
	Références bibliographiques	113
	Annexe 1	129
	Annexe 2	131
	Annexe 3	133
	Annexe 4	135
	Annexe 5	139
	Annexe 6	143

Liste des figures

Figure 1 : Projection de la population en 2018 (à gauche) et en 2070 (à droite) en fonction de l'âge et du sexe (INSEE 2018).....	20
Figure 2 : Projection de la population par grand groupe d'âge de 2020 à 2070 (INSEE 2018).....	21
Figure 3 : Prévalence de la poly-pathologie (≥ 2 maladies) dans la population générale (Fortin et al. 2012).....	22
Figure 4 : Nombre de maladies chroniques par groupe d'âge (Barnett et al. 2012).	23
Figure 5 : Répartition du pourcentage de patients dans la population adulte recevant des médicaments réguliers selon les groupes d'âge (Payne et al. 2014).....	25
Figure 6 : Intrication des différents concepts de la iatrogénie	28
Figure 7 : Schéma du circuit du médicament (HAS 2011)	30
Figure 8: Pourcentage d'effets indésirables médicamenteux évitables stratifié selon l'âge et le sexe des patients (méthode de Schumock et Thornton).	35
Figure 9 : Niveaux d'analyse pharmaceutique édités par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC).	37
Figure 10: Flux des patients de l'étude	55
Figure 11 : Nombre de médicaments impliqués dans les évènements d'hyperkaliémie (i.e. nombre de médicaments avec un score de Kramer ≥ 0)	57
Figure 12 : Flux des patients de l'étude	77
Figure 13 : Répartition des évènements d'IRA selon le nombre de médicaments avec un score de Naranjo ≥ 1	79

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la prescription et de la consommation selon l'âge (Auvray et Sermet 2002)	26
Tableau 2 : Outils de mesure de l'imputabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable	33
Tableau 3 : Description et inconvénients des différents outils implicites.....	41
Tableau 4 : Caractéristiques des 471 évènements d'hyperkaliémie	56
Tableau 5 : Evènement multifactoriel d'hyperkaliémie, défini selon la présence ou l'absence des facteurs précipitants et des médicaments ayant un score de Kramer ≥ 0	58
Tableau 6 : Caractéristiques des médicaments impliqués dans la survenue des évènements d'hyperkaliémie	59
Tableau 7 : Recommandations de prévention en fonction des niveaux de preuve d'Oxford (Mesropian et al. 2016)	67
Tableau 8 : Critères utilisés pour définir une IRA selon les critères KDIGO.....	72
Tableau 9 : Caractéristiques des évènements d'IRA (N = 713)	78
Tableau 10 : Description des différents évènements d'IRA en fonction de la présence ou non de médicaments et/ou de facteurs précipitants.....	80
Tableau 11 : Caractéristiques des médicaments impliqués dans la survenue des évènements d'IRA.....	81
Tableau 12 : Détails des différents profils en fonction des facteurs de risque.....	98
Tableau 13: Validation interne des règles de détection des situations à risque des hyperkaliémies sur les données sources (n = 471).....	99

Liste des abréviations

ACM	Analyse des Correspondances Multiples
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ARA2	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2
CDSS	Clinical Decision Support System
CHCP	Classification Hiérarchique sur Composantes Principales
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
EIG	Effet Indésirable Grave
EIM	Effets Indésirables Médicamenteux
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparines de Bas Poids Moléculaires
HNF	Héparines Non Fractionnées
IEC	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IRA	Insuffisance Rénale Aiguë
IRDES	Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
ISRAA	Inhibiteur du Système Rénine Angiotensine Aldostérone
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PSIP	Patient Safety through Intelligent Procedure
SIAD	Systèmes Informatisés d'Aide à la Décision
START	Screening Tool to Alert to Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older Persons' Prescriptions

Valorisation scientifique

PUBLICATIONS

- Acceptée et publiée dans une revue internationale à comité de relecture : Hospital-acquired hyperkalemia events in older patients are mostly due to avoidable, multifactorial, adverse drug reactions (Clinical Pharmacology and Therapeutics, IF 6,544) [<https://doi.org/10.1002/cpt.1239>]
- Acceptée et publiée dans une revue internationale à comité de relecture : Community-acquired acute kidney injury induced by drugs in older patients: a multifactorial event (Clinical Interventions in Aging) [<https://doi.org/10.2147/CIA.S217567>]
- Un 3^{ème} article est en cours de rédaction, il portera sur la 4^{ème} partie de ce manuscrit.

COMMUNICATIONS EN CONGRES

- Communication orale : Hospital-acquired hyperkalaemia events in older patients: a frequent and multifactorial adverse drug reactions. 47th European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) symposium, Belfast, 2018.
- Communication affichée : Hospital-acquired hyperkalemia events in older patients: a frequent and multifactorial adverse drug reactions. 14th European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) congress, Berlin, 2018.
- Communication affichée : Adverse drug reaction among community-acquired acute kidney injury in older patients: a multifactorial and preventable event. 14th European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS) congress, Berlin, 2018.
- Communication affichée commentée : *Hyperkaliémie du sujet âgé en milieu hospitalier : analyse de la iatrogénie*. 17^{ème} congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), Lille, 2018.
- Communication affichée : *Insuffisance rénale aiguë du sujet âgé acquise à domicile : analyse de la iatrogénie*. 17^{ème} congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), Lille, 2018.

PRIX :

Prix de la meilleure présentation affichée au congrès *European Union Geriatric Medicine Society* (EUGMS), Berlin, 2018

Remerciements

Je souhaite tout d'abord remercier le professeur Marie-Laure Laroche et le docteur Christelle Mouchoux d'avoir accepté d'être les rapporteurs de ma thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis honorée de vous avoir dans mon jury, étant donnée la valeur de vos travaux et de vos compétences. Je vous prie de croire en ma sincère reconnaissance.

Je souhaite également remercier le docteur Olivia Dalleur et le professeur Bertrand Décaudin. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse. Je suis honorée de vous avoir dans mon jury de thèse. Soyez assurés de mon profond respect.

Je remercie également, le docteur Francis Vasseur, pour votre regard nouveau sur le domaine et pour votre aide lors de ces 3 années de thèse. Je vous prie de croire en ma sincère gratitude.

Je souhaite enfin exprimer toute ma reconnaissance au docteur Jean-Baptiste Beuscart. Je voulais vous remercier pour le temps que vous m'avez consacré. Tout cela a été possible grâce à votre infinie patience, votre profonde humanité et votre pédagogie. J'ai eu la chance d'apprendre auprès de vous. J'ai sincèrement apprécié travailler avec vous. Soyez assuré de mon profond respect.

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au sein de l'équipe d'accueil EA 2694 « Santé Publique : Epidémiologie et Qualité des soins » à l'université de Lille. Je souhaite donc remercier le professeur Alain Duhamel de m'avoir accueillie au sein de cette structure pour y faire cette thèse.

Merci également au professeur Rémi Varin pour avoir fait partie de mon comité de suivi de thèse et pour ses discussions enrichissantes.

Si j'ai autant aimé ce travail c'est aussi grâce à la merveilleuse équipe du CERIM. Des personnes présentes dès le début, pour me guider dans les méandres de la 1^{ère} année, aux personnes qui ont intégré l'équipe plus tardivement et qui ont apporté leur lot de compétence et de gaieté. Merci à vous pour votre aide et votre soutien dans ce parcours. J'espère encore pouvoir profiter de votre belle joie de vivre.

Je remercie ensuite mes parents. Vous avez toujours été là pour me soutenir ! Voilà la petite dernière qui finit les études... Enfin !

Je souhaite remercier aussi ma sœur et mes frères, pour leurs présences à mes côtés, ainsi que toute ma famille.

Merci à mes amis, pour votre joie de vivre et votre soutien indéfectible.

« Ce n'est pas un art de peu d'importance que de prescrire correctement des médicaments, mais c'est un art d'une bien plus grande difficulté que de savoir quand les arrêter ou ne pas les prescrire »

Philippe Pinel (1745-1826)

Chapitre I Introduction

1. Contexte

En santé, la question de la sécurité du patient est une priorité depuis l'antiquité grecque, que l'on retrouve dans les textes d'Hippocrate avec le principe, traduit en latin, qui lui serait attribué : « primum non nocere » (« d'abord, ne pas nuire »). Cette sécurité est toujours un sujet d'actualité avec les concepts plus récents de soins de faible valeur (« low value of care ») qui représentent près de 30% des soins portés à la population. Des initiatives sont portées dans de nombreux pays pour limiter de tels soins inutiles, notamment par l'organisation « Choosing Wisely » (Verkerk et al. 2018). Ceci est à coupler avec l'augmentation de la durée de vie des patients, le nombre grandissant de pathologies, augmentant aussi le risque de prescriptions inadaptées. Afin de pallier à cette augmentation du risque de « mauvaises » prescriptions, plusieurs moyens ont été mis en place pour détecter, évaluer, comprendre et prévenir les effets indésirables. Les grandes agences de santé en ont fait aussi une de leur priorité, avec une volonté particulière de diminuer le nombre d'effets indésirables médicamenteux grâce à la mise en place de stratégies de prévention.

Les personnes âgées, qui consomment le plus de médicaments et qui ont un large panel de comorbidités, sont donc un enjeu clé pour la société et les professionnels de santé au regard de cette sécurité des prescriptions.

1.1 Les personnes âgées

1.1.1 Définition

La personne âgée est définie par l'OMS comme une personne ayant plus de 60 ans (OMS). Cette valeur peut varier en fonction des pays et des époques. L'augmentation de l'espérance de vie, les progrès médicaux et le mode de vie des personnes font que le seuil de 65 ans ne semble, aujourd'hui, plus adapté (HAS 2015). En Europe, et plus précisément en France, une personne est âgée lorsqu'elle a 75 ans ou plus, seuil d'âge qui sera utilisé dans nos études.

L'âge n'est qu'un indicateur pour qualifier une personne comme âgée. Il existe différents sous-groupes de personnes âgées en fonction de leur autonomie, de leur vie sociale, de leur état de santé et de leurs activités de la vie quotidienne (HAS 2015). Au-delà de 85 ans, on nommera cette catégorie de « grand âge » car le risque de perte d'autonomie s'accroît fortement.

L'état de santé d'une personne âgée est la résultante des effets du vieillissement et des effets des maladies passées (séquelles) ou actuelles, chronique(s) ou aiguë(s) (source de décompensation). Ainsi, le vieillissement est très hétérogène chez les personnes d'une même classe d'âge.

1.1.2 Epidémiologie

Le vieillissement de la population française s'accroît depuis quelques années. En France, au 1^{er} janvier 2018, les personnes de plus de 65 ans représentaient 19,6% de la population contre 18,8% en 2016 (INSEE 2018). La hausse est la même pour les personnes âgées de 75 ans ou plus qui représentent aujourd'hui près d'une personne sur dix. Cette croissance s'accroîtra dans les années à venir (Figure 1).

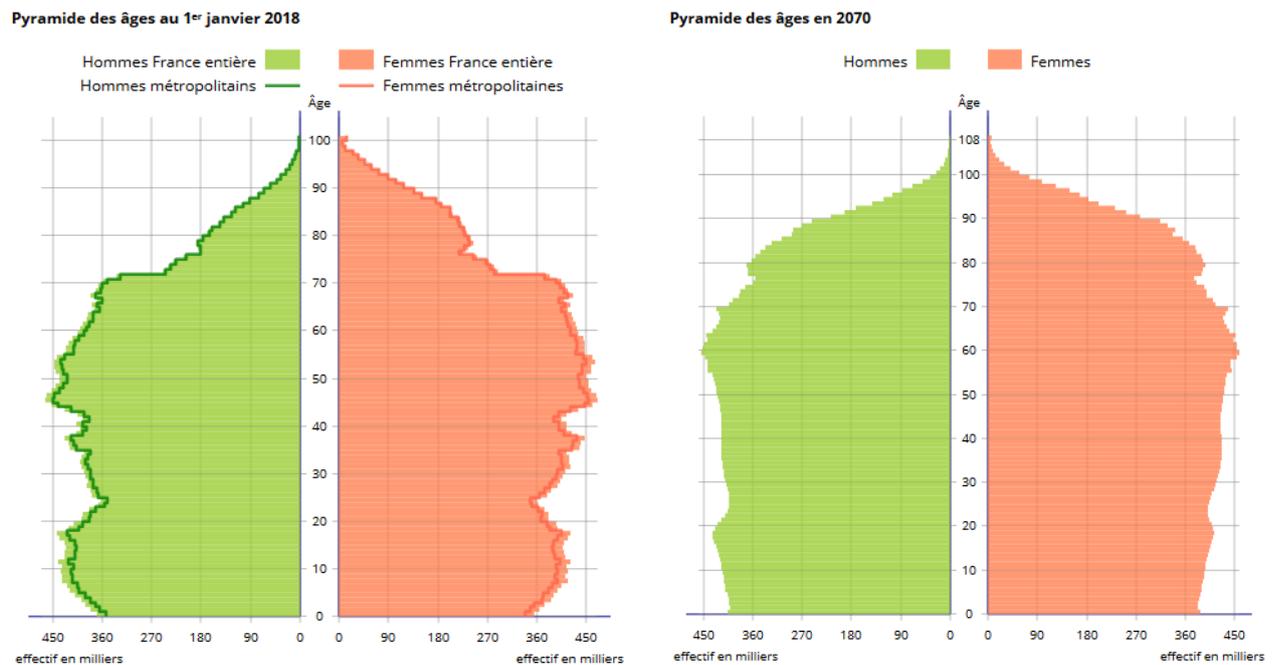


Figure 1 : Projection de la population en 2018 (à gauche) et en 2070 (à droite) en fonction de l'âge et du sexe (INSEE 2018). La représentation en miroir des effectifs entre les hommes et les femmes en fonction des âges pour les années 2018 et 2070 montre un léger décalage de la population vers le haut (i.e. vers les âges élevés). Cette population aura donc une part plus importante dans quelques dizaines d'années.

Selon les projections de la population, l'augmentation de la population âgée de 65 ans ou plus est portée par l'augmentation des patients de 75 ans et plus, qui représenteront, en 2040, environ 15% de la population. Cette augmentation est inévitable et correspond à l'arrivée de toutes les générations issues du baby-boom, c'est-à-dire à la période post-guerre de 1945 à 1975 (Figure 2). D'ici 2070, cette population représentera environ 18% de la population totale.

	en %					
	Population au 1 ^{er} janvier en millions	Moins de 20 ans	20 ans à 59 ans	60 ans à 64 ans	65 ans à 74 ans	75 ans ou plus
2020	67,8	24,4	49,4	6,1	10,8	9,3
2025	69,1	23,7	48,3	6,2	11,0	10,8
2030	70,3	23,0	47,4	6,2	11,2	12,2
2035	71,4	22,4	46,5	6,2	11,4	13,5
2040	72,5	22,2	46,1	5,6	11,5	14,6
2050	74,0	22,3	44,9	5,7	10,8	16,3
2060	75,2	21,7	44,9	5,5	10,7	17,2
2070	76,4	21,3	44,2	5,8	10,8	17,9

Figure 2 : Projection de la population par grand groupe d'âge de 2020 à 2070 (INSEE 2018). Ce tableau montre la population globale en millions de personnes et en pourcentage dans chaque groupe d'âge, des années 2020 à 2070. La population des 75 ans et plus prendra + 8,6% dans cet intervalle de temps, avec une légère constance des autres groupes d'âge.

1.2 La poly-pathologie

1.2.1 Définition

L'OMS propose la définition suivante des maladies chroniques : « des problèmes de santé qui nécessitent des soins sur le long terme (pendant un certain nombre d'années ou de décennies) et qui comprennent par exemple : le diabète, les maladies cardio-vasculaires, l'asthme, la broncho-pneumopathie chronique obstructive, le cancer, le VIH, la dépression et les incapacités physiques. Il existe de multiples autres affections chroniques mais leur point commun est qu'elles retentissent systématiquement sur les dimensions sociales, psychologiques et économiques de la vie du malade » (Pruitt 2005).

L'accumulation de maladies chroniques induit une poly-pathologie, dont la définition exacte est débattue. En pratique et dans la littérature, la poly-pathologie est le plus souvent définie comme la présence d'au moins deux maladies chroniques chez un patient (Marengoni et al. 2011; Fortin et al. 2012; Le Cossec et al. 2016).

Le terme « poly-pathologie » est donc employé lorsqu'un patient est atteint de plusieurs affections chroniques nécessitant des soins continus pour une durée supérieure à 6 mois.

1.2.2 Epidémiologie

D'après un document du Haut Conseil pour l'Avenir de l'Assurance Maladie (HCAAM), la poly-pathologie chez les personnes âgées (ayant 3 pathologies ou plus), concerne en 2010, environ 45% des sujets âgés de 75 ans ou plus (HCAAM 2015).

Dans la revue systématique de Fortin et al., le seuil retenu du nombre de pathologies pour parler de poly-pathologie oscille entre 2 et 3 (Fortin et al. 2012). La Figure 3 ci-dessous, issue de cette revue systématique, montre la prévalence de la poly-pathologie (définie comme ≥ 2 maladies) qui augmente en fonction de l'âge.

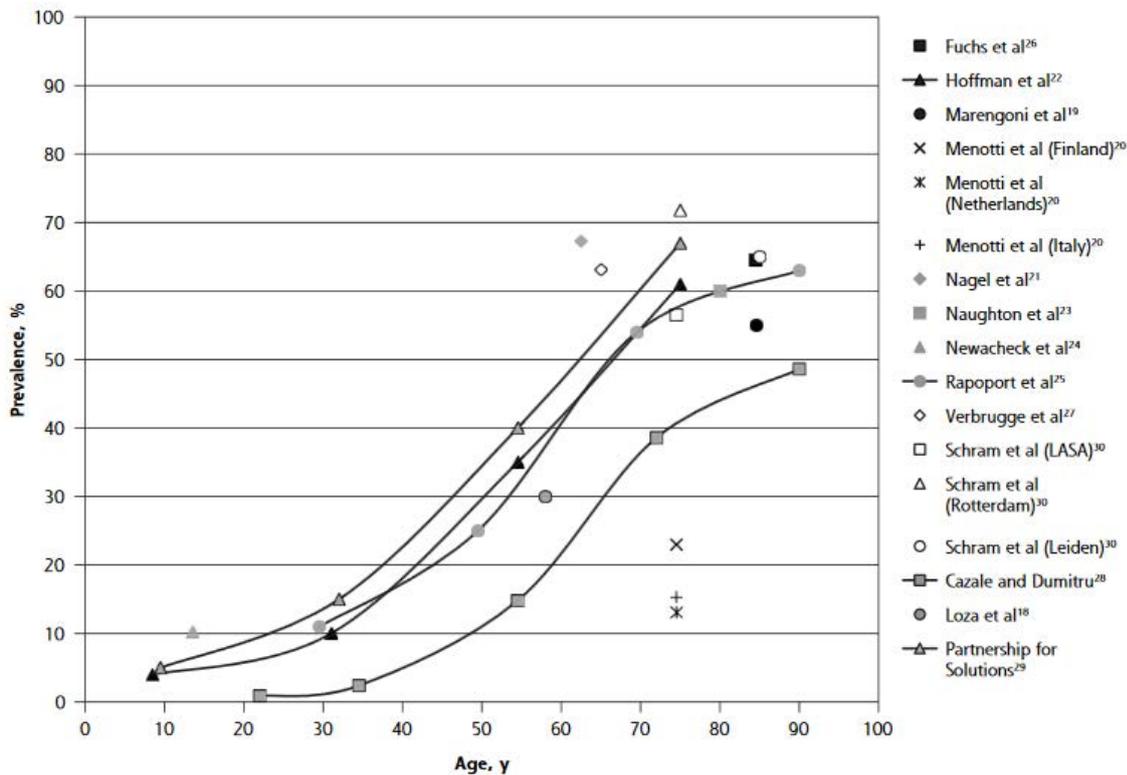


Figure 3 : Prévalence de la poly-pathologie (≥ 2 maladies) dans la population générale (Fortin et al. 2012). Cette figure représente la prévalence de la poly-pathologie (≥ 2 maladies chroniques) en fonction de l'âge des patients, à partir de plusieurs études. Environ 50% des patients âgés de 65 ans ou plus sont poly-pathologiques. On observe que la prévalence de la poly-pathologie augmente avec l'âge.

La poly-pathologie serait retrouvée chez 55% à 98% des personnes âgées de 65 ans ou plus (Marengoni et al. 2011). L'étude de Barnett et al. a étudié la survenue de la poly-pathologie en fonction de l'âge, du sexe et du statut socio-économique. La Figure 4 indique notamment que le nombre de maladies par patient augmente avec l'âge, avec environ trois maladies chroniques pour la moitié des plus de 75 ans (Barnett et al. 2012).

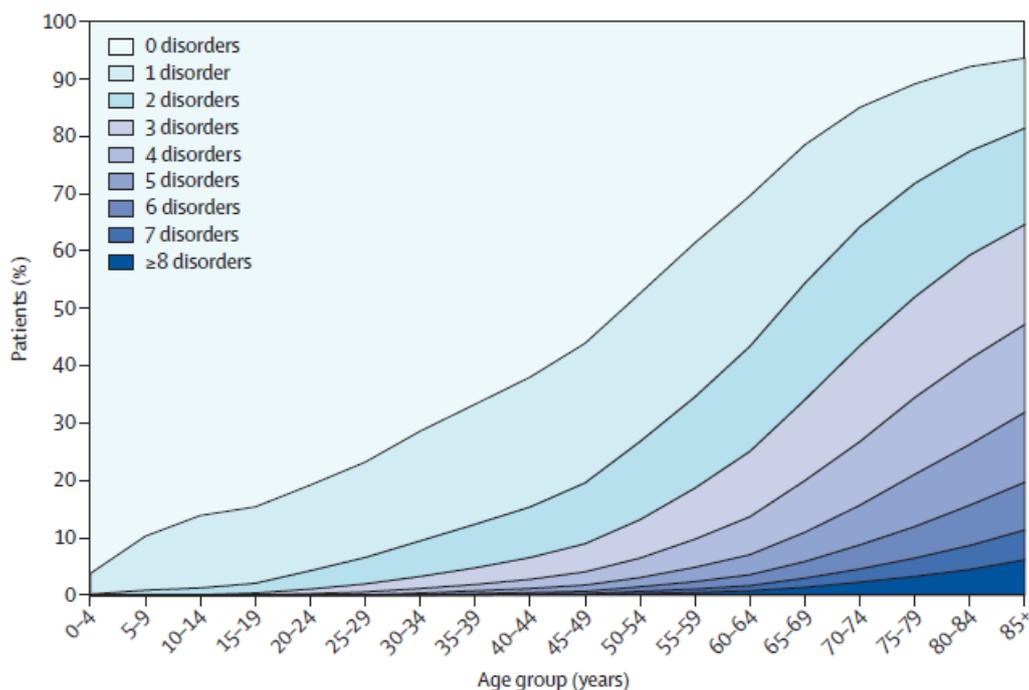


Figure 4 : Nombre de maladies chroniques par groupe d'âge (Barnett et al. 2012). Cette figure représente le pourcentage de patients avec un certain nombre de maladies en fonction des groupes d'âge. On remarque qu'avec l'avancée de l'âge, le nombre de maladies par patient augmente, notamment à partir de 75 ans où 50% des patients ont au moins 3 maladies chroniques.

Par ailleurs, la prise en compte du caractère poly-pathologique dans la prise en charge du patient est importante, ainsi que dans la recherche médicale. Une stratégie de soins personnalisés qui ne soit pas basée uniquement sur une seule maladie mais sur l'ensemble des pathologies caractérisées est primordiale, surtout dans les zones défavorisées sur le plan socio-économique pour lesquelles le risque de poly-pathologie est plus important (HAS 2015).

1.2.3 Problème soulevé par la poly-pathologie

Le problème de la poly-pathologie est plus complexe chez la personne âgée que chez le sujet jeune. En effet, différents facteurs sont à prendre en compte (HAS 2015) :

- Inhérents à la personne âgée : diminution de la réserve fonctionnelle des organes (rein, cœur, poumon...) et risque de décompensation de ces organes
- Inhérents à la prise en charge de la personne âgée :
 - o La prise en charge doit être globale : état psychologique, facteurs sociaux, dépendance
 - o La poly-pathologie ne peut pas se réduire simplement à une addition de mono-pathologie
 - o La présentation clinique des pathologies est différente

- Le nombre de maladies concomitantes est plus élevé (pathologies spécifiques, fréquence ou gravité augmentées)
- La poly-médication est fréquente
- Le nombre d'intervenants est plus élevé : il est important d'assurer une correcte continuité des soins

La poly-pathologie est associée à une augmentation de la mortalité, une diminution de la capacité fonctionnelle, à la fragilité du patient, à une augmentation synergique des soins et à une baisse de la qualité de vie (Barnett et al. 2012; Gnjidic et al. 2012). La poly-pathologie est donc au cœur du sujet et est de plus en plus intégrée dans les recommandations, telles que les recommandations NICE. Il y a une volonté de dédier des fonds à ce problème pour avoir une prise en charge plus tournée vers le patient, avec des soins centrés sur le patient, le développement du parcours de soins, les processus de décision partagée. Chez les personnes âgées, la prise en charge sera surtout orientée sur la poly-médication, l'adhérence au traitement et les multiples comorbidités.

1.3 La poly-médication

1.3.1 Définition

La poly-médication est définie comme un nombre de médicaments, pris régulièrement, supérieur ou égal à 5 (Gnjidic et al. 2012; Morin et al. 2018). Cependant la poly-médication n'est pas forcément un problème. Le nombre de maladies (chroniques ou aiguës) peut parfois expliquer le nombre élevé et nécessaire de médicaments, sans pour autant que ce nombre soit excessif et inapproprié.

1.3.2 Epidémiologie

Dans la Figure 5 issue de l'étude de Payne et al., on observe que le nombre de médicaments augmente au fur et à mesure de l'âge (Payne et al. 2014). Chez les personnes ayant 70 ans ou plus, 1 patient sur 2 a plus de 5 médicaments. Ce nombre s'accroît encore plus avec les « grands âges ».

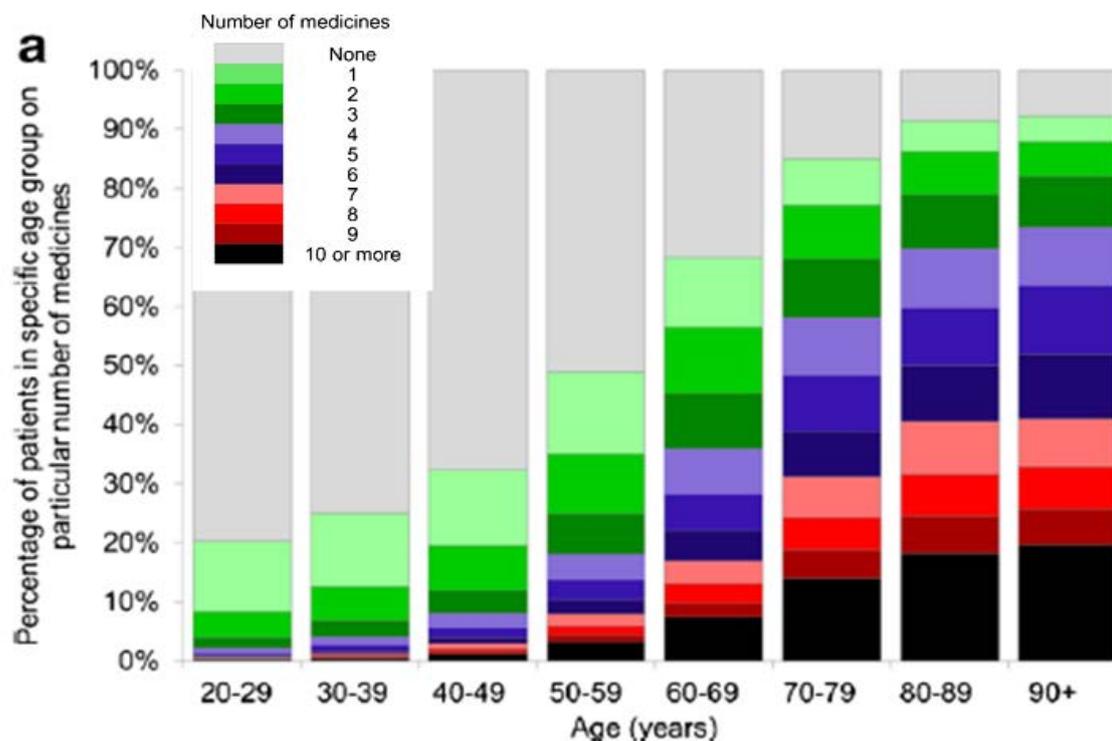


Figure 5 : Répartition du pourcentage de patients dans la population adulte recevant des médicaments réguliers selon les groupes d'âge (Payne et al. 2014). Cette figure montre que le nombre de médicaments pris par les patients augmente avec l'âge. A partir de 70 ans, 50% des patients ont au moins 5 médicaments pris régulièrement et environ 15% prennent au moins 10 médicaments ou plus.

Le nombre de médicaments consommés est plus important chez les personnes âgées. En 2011 en France, une grande part de la dépense des médicaments en ville est attribuée aux personnes de 65 ans ou plus (17% de la population), qui ont concentré environ 44% de la dépense remboursée des médicaments (Rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale 2012).

Dans le rapport de l'Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé (IRDES) d'octobre 2015, on retrouve différentes prévalences de la poly-médication en fonction des indicateurs pris en compte. Pour un nombre de médicaments définis à 5 et pris de manière continue (de manière prolongée et régulière), la poly-médication est présente chez 80% des sujets âgés de 75 ans et plus (Cossec et al. 2015).

En 2000, selon les données des caisses de Sécurité Sociale, la dépense pharmaceutique moyenne est d'environ 850€ par personne âgée de 65 ans et plus (Auvray et Sermet 2002). Cette dépense augmente significativement avec l'âge, passant de 776€ pour les 65 à 74 ans à 971€ pour les personnes âgées de 75 ans ou plus. La dépense pharmaceutique annuelle d'une personne de moins de 65 ans est d'environ 229€ (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques de la prescription et de la consommation selon l'âge (Auvray et Sermet 2002)

	Personnes âgées de 65 ans et plus	Personnes âgées de moins de 65 ans	Ensemble de la population
Enquête permanente sur la prescription médicale			
Nombre de boîtes par ordonnance	8	5	6
Nombre de conditionnements par ligne	2,4	2,0	2,1
Nombre de lignes par ordonnance	3,4	2,6	2,8
Coût par ordonnance	71 €	37 €	45 €
% de séances suivi d'une ordonnance	83 %	77 %	78 %
Coût par conditionnement	9 €	8 €	8 €
Durée de traitement	41 j	29 j	32 j
ESPS			
Taux de consommateurs	67 %	35 %	39 %
Appartenance EPAS-ESPS			
dépense pharmaceutique annuelle	848 €	229 €	314 €

ESPS : Enquête Santé et Protection Sociale ; EPAS : Echantillons Permanents d'Assurés Sociaux

1.3.3 Risques liés à la poly-médication

D'après une étude, le risque individuel d'effet indésirable par médicament est d'environ 15% s'il est prescrit chez les patients âgés de 65 ans ou plus, ce risque diminue à 6% s'il est prescrit avant l'âge de 60 ans (Labetoulle 2009). D'ailleurs, environ 10 à 20% des hospitalisations chez les sujets âgés sont en rapport avec un accident iatrogénique (Kongkaew et al. 2008; Labetoulle 2009).

Les facteurs influençant le risque médicamenteux sont : l'automédication, la poly-médication, l'enchevêtrement des pathologies aiguës et chroniques, les altérations physiologiques entraînant des changements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (Ruiter et al. 2012; Monégat et Sermet 2014; HAS 2015). Les risques encourus sont l'augmentation d'interactions entre les différents médicaments prescrits chroniquement et temporairement, les surdosages ou les sous-dosages, les erreurs médicamenteuses, les prescriptions inappropriées, les prescriptions en cascade. Ces différents risques augmentent la sensibilité aux traitements et rendent donc la personne âgée plus vulnérable aux événements indésirables potentiels. La poly-médication a été montrée comme corrélée au risque de développer un événement indésirable. En effet, les patients prenant 2 médicaments ont 13% de risque d'interaction médicamenteuse, augmentant

à 38% pour les patients prenant 4 médicaments et à 82% pour les patients prenant 7 médicaments ou plus (Goldberg et al. 1996).

Par ailleurs, il se pose la question de l'utilisation des recommandations chez les personnes âgées. Plusieurs études ont discuté l'exclusion des personnes âgées dans les études randomisées contrôlées (Cherubini et al. 2010; Herrera et al. 2010; Every-Palmer et Howick 2014; Trikalinos et al. 2014). D'après une revue systématique, 38,1% des études excluent les personnes âgées (Van Spall et al. 2007). Les principales raisons de cette exclusion sont la poly-médication et la poly-pathologie pouvant interférer avec les résultats escomptés. De plus, les patients multi-morbides sont peu inclus dans les études, et l'application des recommandations dans cette population est très limitée (Lugtenberg et al. 2011; Hughes et al. 2013). Dans l'étude de Fortin et al., seulement 18,8% des recommandations préconisent des traitements spécifiques chez des patients ayant 2 pathologies, et encore moins chez les patients ayant plus de 2 pathologies (Fortin et al. 2011). Généralement, il s'agit seulement d'une extrapolation des résultats des essais réalisés sur une population jeune et « saine ». Il est donc nécessaire de discuter de l'application et de l'extrapolation des recommandations chez les personnes âgées (Merle et al. 2005; Fortin et al. 2011; Lugtenberg et al. 2011; Hughes et al. 2013; Buffel du Vaure et al. 2016).

Points essentiels

- Les sujets âgés sont une population hétérogène en forte croissance.
- Les personnes âgées sont un réel challenge public pour les professionnels de santé du fait de leur poly-pathologie et de leur poly-médication.
- Les recommandations actuelles sont délicates à appliquer, car les sujets âgés poly-morbides sont exclus des études randomisées.
- Les effets indésirables médicamenteux sont particulièrement importants dans cette population.
- Une meilleure prise en charge de ces patients pour prévenir les effets indésirables médicamenteux est demandée par les instances.

2. Iatrogénie médicamenteuse

2.1 Définition

La prévention de la iatrogénie est un sujet majeur en santé publique, car elle est associée à une augmentation de la mortalité. Elle est d'ailleurs considérée comme la 4^{ème} cause de mortalité aux États-Unis, estimée à plus de 100 à 200 000 décès par an, ce qui correspondrait à 15 à 30 000 décès dans la population française (Lazarou et al. 1998; Labetoulle 2009).

La iatrogénie peut se définir comme « l'ensemble des conséquences néfastes, potentielles ou avérées pour la santé, résultant de l'intervention médicale (erreurs de diagnostic, prévention ou prescription inadaptée, complications d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé » (AFSSAPS 2011).

La iatrogénie médicamenteuse est un terme utilisé dès qu'un ou plusieurs médicaments sont impliqués dans la survenue d'un évènement indésirable. Cet évènement peut potentiellement avoir des conséquences sur la santé d'un individu, et est imputable au médicament lui-même, mais également aux professionnels de santé et aux patients. La iatrogénie médicamenteuse peut être due à des erreurs médicamenteuses (indication, posologie, durée de traitement, ...), des prescriptions inappropriées ou à des réactions idiosyncrasiques (réaction non prévisible propre à une personne vis à vis d'un médicament).

Le terme de iatrogénie médicamenteuse englobe différents concepts représentés dans la Figure 6 ci-dessous. Elle montre les différentes relations qu'ont les termes présentés après.

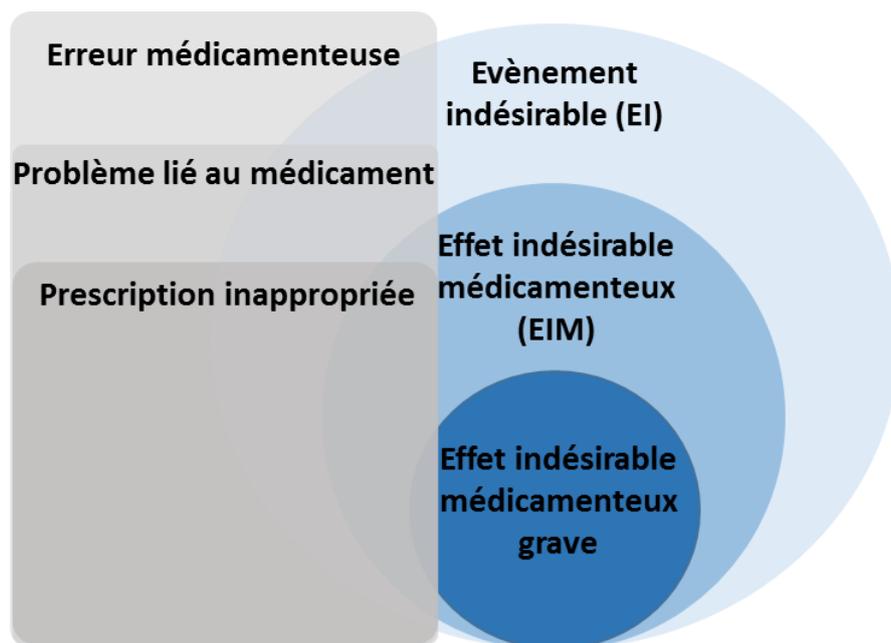


Figure 6 : Intrication des différents concepts de la iatrogénie

On peut distinguer d'une part les erreurs médicamenteuses et les problèmes liés aux médicaments, qui sont des situations à risque d'évènement indésirable, et d'autre part les événements indésirables et les effets indésirables médicamenteux graves ou non, qui sont des évènements indésirables avérés.

2.2 Erreurs médicamenteuses (*medication errors*)

Il n'existe pas de définition d'erreur médicamenteuse qui fasse consensus. Dans une revue systématique de la littérature, Lisby et al. ont identifié différentes définitions parmi 45 études analysées, chaque définition est subjective et inclut des variations propres à chaque étude (Lisby et al. 2010). L'EMA (*European Medical Agency*) définit l'erreur médicamenteuse comme : « l'échec involontaire du processus du circuit du médicament qui entraîne ou risque d'entraîner des préjudices pour le patient. Les erreurs dans la prescription, la dispensation, le stockage, la préparation et l'administration d'un médicament sont les causes les plus courantes d'évènements indésirables évitables dans la pratique pharmaceutique et représentent un fardeau majeur pour la santé publique » (EMA 2018).

Les erreurs médicamenteuses peuvent donc survenir à différents stades du processus du médicament. L'erreur médicamenteuse est une situation à risque iatrogène : sa survenue n'entraîne que rarement un évènement indésirable.

Par ailleurs, la multiplicité des données du patient a complexifié le schéma du circuit du médicament, augmentant en parallèle les risques d'erreurs médicamenteuses. Le circuit du médicament comprend 4 phases impliquant à chaque fois des acteurs et des tâches différentes (Figure 7).

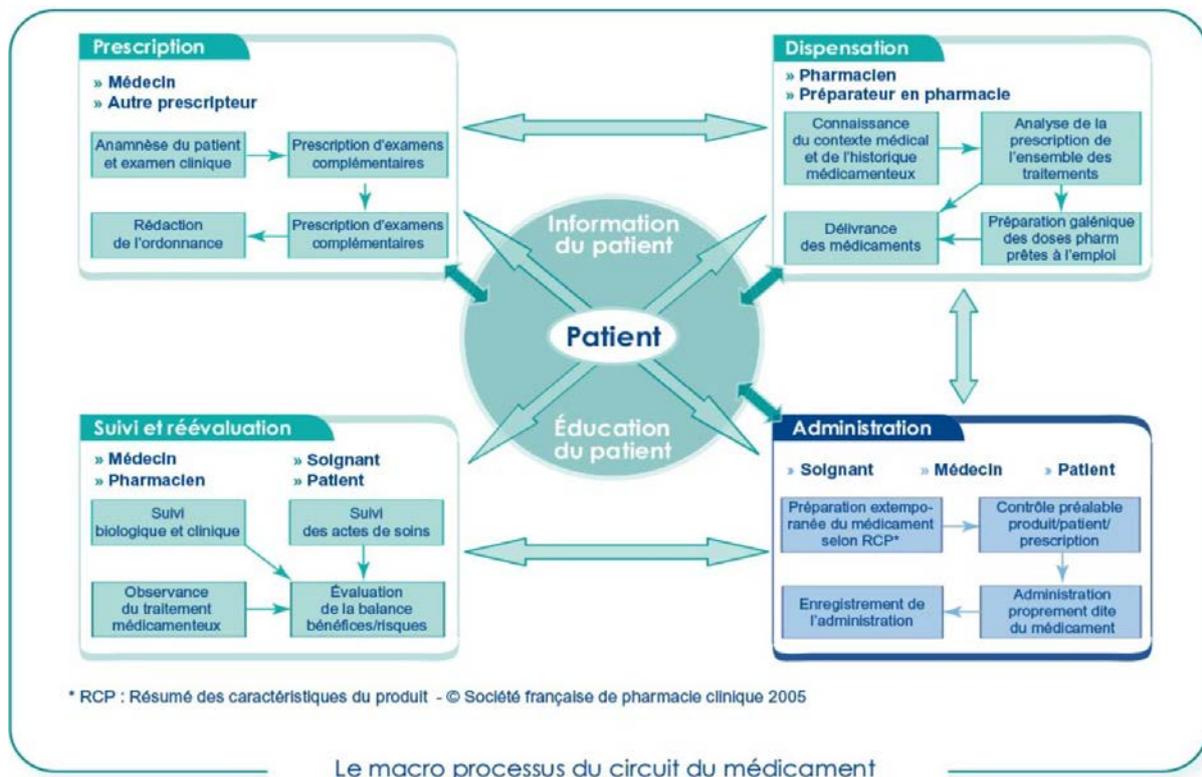


Figure 7 : Schéma du circuit du médicament (HAS 2011). Ce schéma montre la complexité du schéma de prise en charge des patients et les différents intervenants et leurs actions dans le processus du médicament.

2.3 Problème lié aux médicaments (*drug related problem*)

Un problème lié aux médicaments est un événement ou une circonstance impliquant une prescription qui nuit ou peut nuire aux résultats souhaités en matière de santé (Silva et al. 2015). Le Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) propose une classification des problèmes liés aux médicaments, il est important de séparer le problème réel (ou potentiel), qui affecte ou va affecter le résultat, des causes du problème. Chaque problème est causé par un certain type d'erreur, par exemple des erreurs de prescription, d'utilisation ou d'administration de médicaments ou par un manque d'action (oubli de prescription, oubli d'arrêt d'un médicament) (Pharmaceutical Care Network Europe Foundation). Un problème lié aux médicaments peut aussi être lié à une mauvaise observance thérapeutique du patient.

Il faut noter que la définition des problèmes liés aux médicaments est très variable d'une étude à une autre. Il n'existe pas de consensus. Ce terme ne sera donc pas utilisé dans ce manuscrit.

2.4 Evènement indésirable lié aux médicaments (*adverse drug event*)

Un évènement indésirable est un événement néfaste pouvant survenir au cours d'un traitement médicamenteux mais qui n'a pas nécessairement un lien de causalité avec le traitement. Par

exemple, si une réaction apparaît au point d'injection d'un médicament administré par voie intraveineuse, l'établissement de l'association entre cette réaction et le médicament n'est pas nécessairement établie. Cette réaction peut être due à la seringue, à la piqûre elle-même ou au cathéter. Cette définition inclut les événements indésirables causés par des médicaments (effet indésirable médicamenteux, overdose) mais aussi les événements indésirables causés par l'utilisation de ce médicament (réduction de dose, arrêt de traitement, ...).

Les événements indésirables liés aux médicaments sont fréquents en milieu hospitalier. Leurs conséquences sont potentiellement graves, marquées par une augmentation de la mortalité, de la morbidité, ou de la durée d'hospitalisation et ont un impact économique important (Chiatti et al. 2012).

2.5 Effets indésirables médicamenteux (*adverse drug reaction*)

2.5.1 Définition

Les définitions d'un effet indésirable médicamenteux (EIM) sont multiples et ne sont pas récentes. Les principales définitions utilisées dans la littérature peuvent être celles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou d'Edwards et Aronson. Cependant, la définition de l'EMA est celle qui est la plus actuelle et est fréquemment utilisée : « A response to a medicinal product which is noxious and unintended » (EMA 2017).

Les différentes définitions sous-entendent un degré de relation causale entre la prise du médicament et la survenue de l'EIM. L'évaluation de l'imputabilité du médicament est possible grâce à différents outils, et sera détaillée plus loin dans le manuscrit.

Ces définitions semblent applicables pour tous les médicaments pris par le patient (pris de manière chronique ou non, nouvellement introduit ou non).

2.5.2 Effet indésirable médicamenteux grave

Un EIM grave est un EIM qui conduit à l'hospitalisation ou à une prolongation d'hospitalisation, à un handicap ou à la persistance d'un handicap, à une anomalie ou à une malformation congénitale, ou qui met en jeu le pronostic vital ou encore qui amène au décès du patient (EMA 2017). Toute autre conséquence clinique importante considérée comme grave par un médecin peut aussi être définie comme un EIM grave.

2.5.3 Incidence des effets indésirables médicamenteux

L'incidence et l'impact des EIM ont été évalués mondialement et sous différents critères de jugement, mais les résultats variaient en fonction des définitions et de la méthode de détection (Rommers et al. 2007). Une revue de 22 études observationnelles conduites en Europe a montré

que la fréquence d'hospitalisation pour EIM varie entre 0,5% et 12,8% (Olivier et al. 2009; Bouvy et al. 2015). Dans la littérature, un EIM a été retrouvé chez 10% des patients âgés hospitalisés contre 6,3% chez les patients jeunes (Kongkaew et al. 2008). Dans une autre étude, on retrouve une différence d'incidence de 16,6% et 4,1% respectivement (Beijer et de Blaey 2002). L'incidence des EIM au cours d'une hospitalisation est responsable d'une augmentation de la durée de séjour de 9% et une augmentation du coût de la prise en charge de 20% (incluant l'hospitalisation, les traitements et les analyses biologiques) (Khan 2013).

L'incidence globale des EIM chez les personnes hospitalisées est de 5 à 20% (McDonnell et Jacobs 2002). Les personnes âgées sont les premières personnes touchées par ce problème. Selon une étude américaine, elles ont 7 fois plus de risque d'être hospitalisées pour un EIM que les personnes plus jeunes (< 65 ans) (Budnitz et al. 2006).

2.5.4 Analyse de l'imputabilité

Lors de l'identification des EIM potentiels, une des difficultés rencontrées est de confirmer le lien causal entre les médicaments et l'EIM (différencier l'évènement indésirable de l'effet indésirable). En pharmacovigilance, la définition de l'imputabilité est « l'analyse, au cas par cas, du lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un événement indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour une notification donnée, qui ne peut prétendre étudier le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par ce médicament dans une population » (Centre Régional de Pharmacovigilance CRPV).

En 2008, il existait plus de 34 méthodes pour évaluer la causalité des médicaments (Agbabiaka et al. 2008). Ces méthodes d'analyse de l'imputabilité portent chacune sur des critères plus ou moins différents mais aucune n'est reconnue comme le « gold-standard ». La majorité des études utilisent les outils dans le Tableau 2 ci-dessous pour évaluer l'imputabilité.

Tableau 2 : Outils de mesure de l'imputabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable

Outils de mesure de l'imputabilité	Description	Inconvénients
<p>Méthode de Bégaud</p> <p>Crée en France en 1978 et réévalué en 2011</p> <p>(Miremont-Salamé et al. 2016)</p>	<p>Distinction imputabilité intrinsèque (chronologique et sémiologique) et imputabilité extrinsèque (littérature, ouvrage de référence)</p>	<p>- Longue d'utilisation</p>
<p>Critère de causalité de l'OMS</p> <p>(Thaker et al. 2016)</p>	<p>6 catégories différentes</p> <p>Basé sur un jugement d'expert</p> <p>Facile d'utilisation, universellement accepté</p>	<p>- Nécessité d'avoir accès aux antécédents du patient et à ses résultats biologiques</p> <p>- Subjectif et faible reproductibilité</p>
<p>Méthode de Kramer</p> <p>Créé en 1979 (Kramer et al. 1979)</p> <p>(Annexe 2)</p>	<p>6 axes</p> <p>Facile d'utilisation</p>	<p>- Nécessité d'une connaissance experte</p>
<p>Echelle de Naranjo</p> <p>Créé en 1981 à Toronto (Naranjo et al. 1981)</p> <p>(Annexe 1)</p>	<p>10 questions sur différents aspects du médicament et du patient en répondant par « oui », « non » et « ne sais pas » : facile et rapide d'utilisation et reproductible</p>	<p>- Chez les personnes âgées, le rechallenge est peu fait en pratique : risque de mauvaise estimation du score</p> <p>- Nécessité d'une expertise</p>

Aucun des outils n'est prévu pour les sujets âgés poly-pathologiques et polymédiqués. Cela pose un problème pour évaluer la causalité des médicaments dans ces situations. Il existe d'autres méthodes reposant uniquement sur la chronologie de l'événement par rapport à la prise médicamenteuse, l'évolution lors de l'arrêt du traitement ou lors d'une éventuelle ré-administration (Ankri 2002). Ces méthodes semblent moins sensibles et moins spécifiques à l'évaluation de l'imputabilité du médicament dans la survenue d'un événement indésirable.

Malgré la diversité des outils existants pour évaluer l'imputabilité des médicaments, aucun n'est universellement accepté ni utilisé dans la pratique clinique. L'algorithme de l'OMS et le score de Naranjo sont néanmoins les plus souvent cités dans la littérature (Lavan et Gallagher 2016).

L'imputabilité des médicaments semble encore plus compliquée dans le contexte de la polymédication du sujet âgé. Ainsi, dans ce manuscrit, nous n'utiliserons pas le terme de iatrogénie. En effet, il signifie une imputabilité quasi certaine du médicament dans la survenue de l'évènement indésirable, or ces évènements indésirables semblent survenir essentiellement dans un contexte multifactoriel (combinaison d'un médicament et d'une situation clinique aiguë), ne nous permettant pas de conclure avec certitude à la iatrogénie médicamenteuse. On parlera alors plutôt d'évènements secondaires aux médicaments dans le reste du manuscrit.

2.5.5 Évitable des évènements

Le caractère évitable d'un évènement indésirable permet d'évaluer si la survenue d'un EIM aurait pu être évité ou non remis dans le contexte clinique. L'évitabilité des EIM peut être évaluée grâce à deux types d'outils majeurs :

- Les critères de Hallas (Hallas et al. 1990) : 4 catégories d'évitabilité
- Les critères de Schumock & Thornton (Schumock et Thornton 1992) : se basent sur 7 questions

Dans une étude datant de 1995, on retrouvait déjà que 28% des EIM étaient considérés comme évitables (Bates et al. 1995). Dans une revue systématique, le pourcentage d'EIM évitables conduisant à une hospitalisation variait de 45,1% à 62,3% des cas (McDonnell et Jacobs 2002; Patel et al. 2017). On retrouve même un taux de 88% d'évitabilité chez les personnes âgées (Beijer et de Blaey 2002). Dans une méta-analyse, le pourcentage d'EIM évitables chez des patients hospitalisés était de 45%, représentant 1,6% des patients hospitalisés (Hakkarainen et al. 2012). Ce pourcentage a été reporté à 37,3% dans une revue systématique lors d'une hospitalisation (Formica et al. 2018). Le coût imputable à cet EIM lors d'une hospitalisation varie de 2 851€ à 9 015€. Ce pourcentage et ce coût sont d'autant plus importants dans la population âgée avec l'augmentation du nombre de médicaments et du nombre de comorbidités.

Dans l'étude de Schmiedl et al., le nombre d'EIM évitables était de 19,5% (Schmiedl et al. 2018). Cette incidence est plus élevée chez les personnes âgées (≥ 70 ans) : 21,4% versus 16,6% chez les moins de 70 ans, comme l'illustre la Figure 8 suivante.

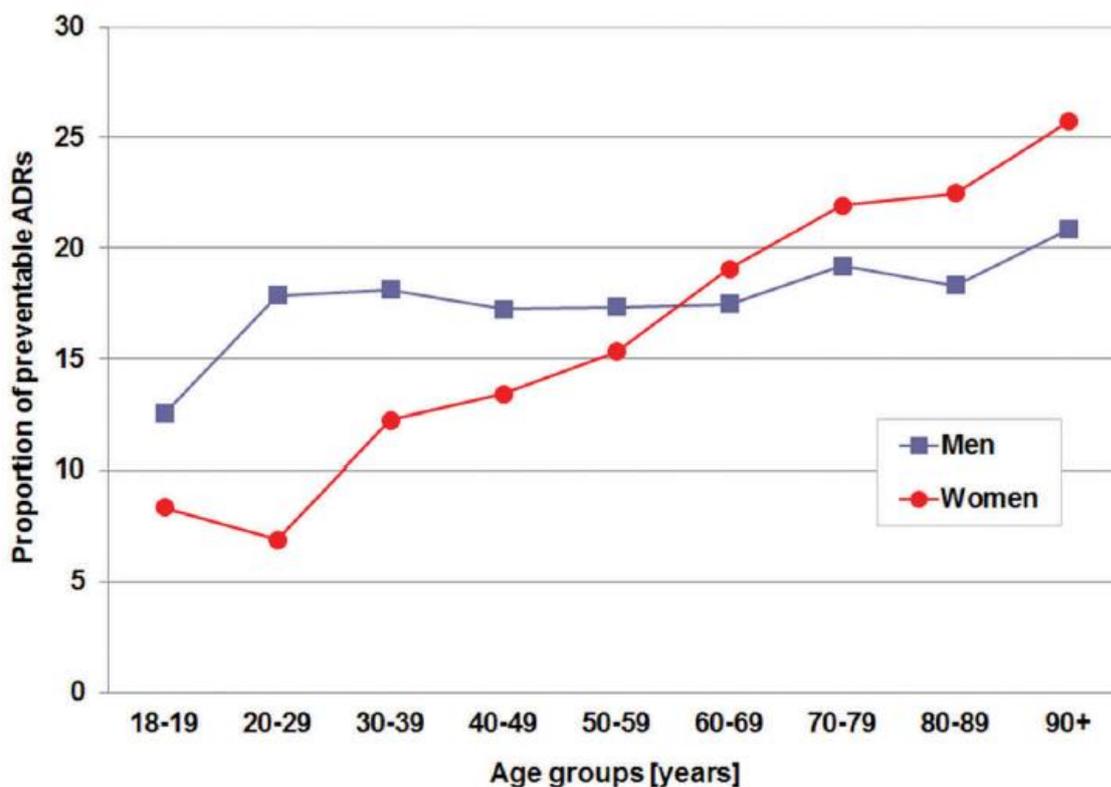


Figure 8: Pourcentage d'effets indésirables médicamenteux évitables stratifié selon l'âge et le sexe des patients (méthode de Schumock et Thornton). Le pourcentage d'EIM évitable augmente avec l'augmentation de l'âge avec une nette augmentation chez les femmes.

Les aspects d'évitabilité les plus fréquemment retrouvés sont : les interactions médicamenteuses, les données de laboratoires montrant des surdosages ou un manquement au monitoring, et les prescriptions inappropriées (Schmiedl et al. 2018).

Points essentiels

- Différents concepts de iatrogénie existent, allant de l'erreur lors du circuit du médicament à l'effet indésirable grave et léthal.
- La causalité d'un médicament peut s'évaluer grâce à différents outils (score de Naranjo, score de Kramer...)
- La causalité d'un médicament est difficile à prouver, surtout chez les personnes âgées poly-pathologiques et polymédiquées.
- On ne parlera pas de « iatrogénie » mais plutôt « d'évènement secondaire à des médicaments ».

3. Prévention des effets indésirables des médicaments

3.1 Méthodes de prévention

La prévention des EIM est primordial et peut se faire à différents moments du processus du médicament, montré dans le graphique de la HAS décrit précédemment (Figure 7). Nous ne parlerons pas ici de la dispensation et de l'administration, bien que le développement de la prévention dans ces domaines soit développé : robotisation, automatisation, revue des erreurs liées aux médicaments et aux dispositifs médicaux associés (REMED), comité de retour d'expérience (CREX)....

Concernant la prescription et le suivi des médicaments, la pharmacie clinique est une discipline permettant d'agir à ces niveaux pour limiter la survenue des EIM. La pharmacie clinique prend son essor dans les années 80 en Europe et est une discipline pharmaceutique à part entière, qui recentre l'exercice de la pharmacie autour du patient et non exclusivement autour du médicament.

En 2016, la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC) actualise sa définition de pharmacie clinique comme : « une discipline de santé centrée sur le patient, dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants » (Ordre National des Pharmaciens 2018). Plusieurs stratégies sont développées depuis la création de la pharmacie clinique :

- La *conciliation médicamenteuse*, développée dans les années 2010, est un processus de réévaluation des médicaments. Elle repose sur la transmission des informations entre les professionnels de santé et assure un coût optimal de prise en charge thérapeutique. Elle fait suite à l'étude MedRec coordonnée par la HAS et qui fait suite au projet High5s, retenant notamment l'amélioration de la sécurité des soins (Nice). Au cours de cette conciliation, le pharmacien fait une analyse pharmaceutique pouvant conduire à une intervention pharmaceutique pour résoudre les problèmes détectés (Figure 9).

Niveaux d'analyse pharmaceutique

Type	Contexte	Contenu	Éléments requis
Analyse niveau 1: Revue de prescription	Patient connu, sans point d'intérêt clinique nouveau	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales.	Ensemble des prescriptions, renseignements de base sur le patient
Analyse niveau 2: Revue des thérapeutiques	Patient connu, situation en évolution	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, événements traceurs.	Ensemble des prescriptions, renseignements patient, données biologiques.
Analyse niveau 3: Suivi pharmaceutique	Nouvelle admission d'un patient, évolution en cours et issues non établies	Choix et disponibilité des produits de santé, posologies, contre-indications et interactions principales. Adaptations posologiques, liens avec résultats biologiques, événements traceurs. Respect des objectifs thérapeutiques, monitorage thérapeutique, observance. Liens avec conciliation, conseil et éducation thérapeutique.	Ensemble des prescriptions, renseignements et dossier patient, données biologiques, historique médicamenteux, objectifs thérapeutiques.

Figure 9 : Niveaux d'analyse pharmaceutique édités par la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC). Il existe 3 niveaux d'analyse pharmaceutique, allant de l'analyse des posologies et des contre-indications à l'étude de l'observance et du monitoring des médicaments.

- *La révision globale des traitements ou révision de la médication* est définie comme « une analyse critique structurée des médicaments du patient dans l'objectif d'établir un consensus avec le patient concernant son traitement, en ayant soin d'optimiser l'impact clinique des médicaments, de réduire le nombre de problèmes liés à la thérapeutique et de diminuer les surcoûts inutiles » (NICE 2015; de Wit et al. 2016). Elle fait suite à l'étude MedRev qui a évalué l'impact de la révision des prescriptions médicamenteuses sur la sécurité et le coût de la prise en charge médicamenteuse de patients. Cette démarche impose de mettre en perspective le traitement du patient, en regard de ses comorbidités, d'éventuels syndromes gériatriques, de ses souhaits, de sa dépendance et de son observance et d'outils d'évaluation pharmacologique comme ceux de détection de médicaments potentiellement inappropriés (HAS 2018).
- Le développement de la prescription informatique obligatoire en France. Le déploiement de cette activité est fortement porté par les instances de santé et ce développement est mentionné dans les contrats de bon usage (décret n° 2005-1023 du 24 août 2005) ainsi que dans la certification des établissements de santé (V2010).

En 2019, la SFPC a créé un nouveau modèle qui s'articule autour de 3 stratégies principales (Allenet et al. 2019) :

- *La dispensation*, qui comprend l'analyse pharmaceutique, la préparation des doses à administrer et la mise à disposition des informations et conseils pour le bon usage du médicament.

- *Le bilan de médication*, qui intègre l'anamnèse clinique et pharmaceutique du patient, l'identification de problème lié au médicament et peut aboutir à des interventions pharmaceutiques. Il s'appuie notamment sur la conciliation médicamenteuse. Ce bilan peut servir pour identifier les patients à risque nécessitant un plan pharmaceutique personnalisé.

- *Le plan pharmaceutique personnalisé*, qui s'appuie sur le bilan de médication. Cette stratégie inclue l'expertise pharmaceutique de l'analyse du dossier du patient, un entretien pharmaceutique approfondi avec le patient et/ou son aidant. Des préconisations seront alors données et validées en concertation pluri-professionnelle.

La prévention des EIM passe aussi par une identification des événements à risque qui s'appuie sur la déclaration des événements indésirables de toutes origines (professionnels de santé, patients) et tous lieux (ville ou hôpital). La déclaration des EIM fait partie intégrante de la pharmacovigilance. On peut la définir comme l' « ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) » (Centre Régional de Pharmacovigilance CRPV).

A l'heure actuelle, la méthode principale pour prévenir les EIM est la détection des prescriptions potentiellement inappropriées. Cette méthode est facile d'utilisation et reproductible. Certaines études décrivent une association forte entre la présence d'une prescription inappropriée et la survenue d'un EIM (Guaraldo et al. 2011; Dalleur et al. 2016).

Depuis quelques années, les Systèmes Informatisés d'Aide à la Décision (SIAD ; *Clinical Decision Support System* (CDSS) en anglais) se développent pour être implémentés dans des logiciels de prescriptions et ainsi alerter, en temps réel, les professionnels de santé de situations à risque d'effet indésirable. La Haute Autorité de Santé (HAS) parle de Système d'Aide à la décision indexée par les Médicaments (Haute Autorité de Santé - Systèmes d'aide à la décision indexée par médicaments (SAM)). Ces systèmes se manifestent par une alerte ou un message d'information qui se déclenche en fonction du médicament et de la situation clinique du patient.

3.2 Les prescriptions inappropriées

3.2.1 Définition

Les prescriptions sont qualifiées d'inappropriées lorsque le risque est plus important que le bénéfice potentiel de la prescription (et où des alternatives plus sûres existent) (Hedna et al. 2015). Ces prescriptions peuvent être divisées en 3 grandes catégories :

- *Over-use* (sur-prescription) : prescription d'un médicament sans indication

- *Under-use* (sous-prescription) : absence de prescription d'un médicament alors qu'il y a une indication à traiter

- *Mis-use* (mésusage) : prescription d'un médicament pour une indication donnée mais la prescription n'est pas en accord avec les recommandations médicales

Le sur-risque engendré par ces prescriptions inappropriées entraîne par ailleurs des coûts plus importants de prise en charge : temps des professionnels de santé, soins supplémentaires, hospitalisation prolongée, et surtout une augmentation de la mortalité et de la morbidité (Lau et al. 2005; Passarelli et al. 2005; Hedna et al. 2015).

Les personnes âgées sont particulièrement exposées aux prescriptions inappropriées. Environ un tiers des patients âgés hospitalisés reçoit un médicament considéré comme inapproprié (Gallagher et al. 2008; Scott et al. 2018).

3.2.2 Méthode de détection

Pour détecter les prescriptions inappropriées, de nombreux outils sont disponibles. Il existe des outils dits *explicites* qui se basent sur des listes standardisées. Il existe aussi des outils *implicites* qui sont basés sur des jugements d'expert. Par exemple, pour un patient recevant un inhibiteur de la pompe à protons depuis plus de 8 semaines : 1) le critère explicite va prendre en compte que le médicament est prescrit depuis trop longtemps par rapport aux recommandations et propose de l'arrêter ; 2) les critères implicites vont prendre en compte que le patient a peut-être encore des douleurs œsophagiennes ou qu'il y a des effets indésirables de cet inhibiteur de la pompe à proton ou encore que le patient a du mal à prendre ce médicament et va proposer de l'arrêter.

3.2.2.1 Les outils explicites

Les outils explicites se basent sur des critères prédéfinis et s'appliquent de la même manière à tous les patients. Ils se focalisent surtout sur le médicament ou la pathologie sous-jacente. Leur avantage est une détection facile et instantanée des prescriptions potentiellement inappropriées. Ils sont aussi reproductibles et faciles d'utilisation car le jugement clinique est faible ou nul (Ottomani et al. 2014). L'inconvénient de ces outils est qu'ils sont rigides et qu'ils nécessitent une réévaluation clinique pour éliminer notamment les faux positifs.

Les principaux outils explicites sont :

- Les critères de BEERS : 1^{er} outil créé en 1991 aux Etats-Unis et développé pour détecter les prescriptions potentiellement inappropriées chez les personnes résidant en maison de retraite (30 critères). En 1997, les critères sont mis à jour et généralisés aux personnes âgées de 65 ans

ou plus vivant à domicile. La dernière version date de 2019 et les médicaments sont classés en 4 catégories : ceux à proscrire, ceux à éviter si associés à certaines comorbidités, ceux à utiliser avec précaution et ceux dont la posologie doit être réduite (By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel 2019).

- Les critères STOPP (*Screening Tool for Older Persons' of potentially inappropriate Prescriptions*) & START (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*), développé par l'équipe de O'Mahony à Cork (Irlande) en 2008, sont composés de 65 et 22 critères respectivement. Cet outil est basé sur un consensus d'expert qui ont utilisé la méthode DELPHI. La dernière version de 2015 comprend 115 critères : 81 pour l'outil STOPP et 34 pour l'outil START. Les médicaments sont classés par systèmes physiologiques (Lang et al. 2015).

- La liste de LAROCHE qui a été créée en 2007 en France. Cette liste concerne les personnes âgées de 75 ans et plus, et propose une alternative thérapeutique. Une mise à jour est prévue prochainement.

De nombreuses autres listes ont été développées dans des pays : la liste PRISCUS en 2010 et la liste FORTA développées en Allemagne, la liste canadienne...

Les outils explicites se basent essentiellement sur un consensus d'expert et des revues de la littérature. Les critères de ces listes portent sur des situations de prescriptions des médicaments, des interactions médicamenteuses et des interactions médicaments-situations cliniques (maladies, biologie...), ou encore des doublons thérapeutiques.

3.2.2.2 *Les outils implicites*

Les outils implicites se basent sur des jugements d'expert et se focalisent sur le patient en le prenant en compte globalement. Les critères de détection sont basés sur un jugement clinique propre à l'expert qui analyse. Les inconvénients de ces outils sont qu'ils sont longs à utiliser et qu'ils sont principalement dédiés à la recherche. Ils permettent cependant d'avoir une prescription optimale en gériatrie avec l'objectif de traiter, éliminer ou réduire les symptômes et d'améliorer le statut fonctionnel (Brehon 2016).

Les principaux outils implicites sont décrits dans le tableau ci-dessous (Tableau 3) (Bulloch et Olin 2014; Ottomani et al. 2014).

Tableau 3 : Description et inconvénients des différents outils implicites

Outils	Origine	Caractéristiques	Inconvénients
MAI Medication Appropriateness Index (Hanlon et al. 1992)	USA Crée en 1992	10 questions classées en approprié (0) ou inapproprié (1) avec une pondération des questions. L'échelle MAI se décline en 10 critères : indication, efficacité, dose, bonne indication, praticité, interactions médicamenteuses, interactions médicament-maladies, doublon thérapeutique, durée de traitement et coût	Long d'utilisation car médicament par médicament
ARMOR Assess, Review, Minimize, Optimize, Reassess	USA	5 étapes pour revoir l'efficacité, la sécurité, l'impact, la posologie, les interactions et le monitoring	Peu utilisable pour les données non présentes tout de suite (ex : biologie)
AOU Assessment Of Under Utilization of medication tool	USA Créé en 1999	Basées sur l'omissions médicamenteuses 3 catégories de pathologies sur la nécessité d'un traitement ou non en prenant en compte les antécédents, les médicaments prescrits et les recommandations médicales	Nécessité d'avoir les données tout de suite , temps d'utilisation longue
NO TEARS (Lewis 2004)	Royaume-Uni Créé en 2004	7 questions avec le moyen mnémotechniques du nom de l'outil	Long d'utilisation

Le but de ces outils est d'identifier si la prescription est appropriée. Selon Schmader et al., une prescription appropriée est définie comme une prescription et l'utilisation de médicaments qui correspondent aux recommandations médicales (Schmader et al. 1994). Quatre notions sont importantes pour définir une prescription appropriée : (i) une notion d'efficacité ; (ii) une notion de sécurité ; (iii) une notion de coût ; (iiii) le choix du patient (Spinewine 2013). Il faudrait donc un médicament ayant une efficacité maximale et sûre chez la personne pour un coût minimal et respectant les préférences des patients.

Ces outils peuvent être des critères de jugement de la qualité des soins. Néanmoins, ils sont peu utilisables en pratique clinique car ils sont longs d'utilisation et variables dans leur interprétation. Pourtant leur utilisation est globale en prenant en compte le médicament chez un

patient bien spécifique (efficacité, galénique, adéquation posologique, durée et coût de traitement...).

3.2.2.3 Distinction approprié / inapproprié

Avec les informations ci-dessus, on se rend compte que la définition d'un médicament approprié n'est pas le contraire d'un médicament potentiellement inapproprié (i.e. détecté par des listes expertes). En effet, tous les médicaments qui ne sont pas inappropriés ne sont pas par déduction appropriés pour le patient. Ils peuvent être inadaptés pour le patient au regard des posologies chez ce patient ou du moment de prise. Les critères des listes de détection des prescriptions inappropriées sont trop stricts (i.e. critères explicites) et ne couvrent pas toutes les prescriptions où une intervention par un professionnel de santé serait nécessaire. Les outils de détection des prescriptions inappropriées ne doivent pas se substituer au jugement clinique du médecin ou du pharmacien clinicien. Le professionnel de santé doit individualiser chaque prescription surtout chez les personnes âgées fragiles car ces dernières sont rarement incluses dans les études cliniques. La poly-médication et la poly-pathologie ne sont pas pris en compte dans ces outils.

3.2.3 Perspectives de prévention

Au vu de la complexité des prescriptions chez les personnes âgées, il est nécessaire pour le pharmacien de savoir prioriser sa relecture d'ordonnance. De nombreux outils de prédiction du risque ont émergé pour prévenir les EIM chez les personnes âgées. Dans l'étude de Stevenson et al., pour qu'un outil de prédiction du risque soit utilisé en pratique, il a besoin d'être clairement défini, d'accéder facilement aux données, d'avoir un bon pouvoir prédictif, d'avoir été testé sur une large cohorte représentative de la population cible, d'avoir une haute fiabilité (Stevenson et al. 2014). Cette étude a analysé 4 outils de prédiction du risque d'EIM chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. La conclusion a mis en évidence que ces outils de prévention des événements iatrogènes ne sont pas assez robustes pour prédire le risque d'occurrence de ces événements et ne peuvent donc pas être cliniquement pertinents. Ces résultats montrent la complexité du risque médicamenteux chez la personne âgée et du caractère multidimensionnel qui en résulte : aspect clinique, aspect social et médicament à risque chez des personnes âgées en déclin fonctionnel. Les outils présentés, bien que construits pour les personnes âgées, semblent trop généralistes pour cette population. En effet, les critères de l'outil GerontoNet[®] se basent sur le nombre de pathologies du patient, le nombre de médicaments, la présence d'une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque (Onder et al. 2010). Ces critères semblent peu discriminants dans la population gériatrique. Dans l'étude de O'Connor et al.,

38% des cas ont été mal classés par cet outil de prédiction du risque d'EIM, et ils ont mis en évidence deux autres facteurs de risque d'EIM que sont la progression de l'âge et les prescriptions inappropriées (O'Connor et al. 2012).

De nombreux facteurs de risque d'EIM chez les personnes âgées rendent la détection de ces événements complexes pour développer un outil de prédiction robuste. Dans la revue systématique de Lavan et Gallagher, ils proposent que les outils de prédiction soient axés vers les EIM les plus sévères (chute, déclin cognitif, saignement) ou vers des pathologies spécifiques du patient (IRA par exemple) (Lavan et Gallagher 2016). Néanmoins, aucun outil n'est à l'heure actuelle, utilisable en routine. La détection et la prévention des EIM doivent se faire par monitoring et révision régulière des médicaments du patient. La prescription d'un nouveau médicament doit se faire dans un objectif thérapeutique clair.

Grâce à l'informatisation grandissante des données médicales, des systèmes informatiques de prescription et d'aide à la décision médicale et à la relecture d'ordonnances ont été développés. Ces outils ont montré une amélioration dans le risque d'erreur médicamenteuse, dans l'acceptation des recommandations, une réduction dans le coût de prise en charge ... (Bertsche et al. 2010; Belard et al. 2017; Dalton et al. 2018; Scott et al. 2018). L'intégration des données sur les médicaments, des recommandations d'expert et des raisonnements cliniques d'expert, ainsi que la prise en compte du caractère poly-pathologique et polymédiqué des personnes âgées, semblent prometteurs pour permettre une priorisation des ordonnances et donc pour prévenir au mieux les EIM.

3.3 Systèmes Informatisés d'Aide à la Décision (SIAD)

3.3.1 Définition

Les Systèmes Informatisés d'Aide à la Décision (SIAD) sont définis comme des outils informatiques « dont le but est de fournir aux cliniciens en temps et lieu utiles, les informations décrivant la situation clinique d'un patient ainsi que les connaissances appropriées à cette situation, correctement filtrées et présentées afin d'améliorer la qualité des soins et la santé des patients » (Comble et al. 2010). Dans le contexte de la pharmacie clinique, on peut définir plus précisément les SIAD comme un programme informatique qui génèrent des alertes visant à aider les professionnels de la santé à améliorer la qualité et la sécurité des médicaments, y compris la surveillance en temps opportun (Musen et al. 2006; Verdoorn et al. 2018). Les SIAD, aussi appelés *Clinical Decision Support System (CDSS)* en anglais, sont implémentés dans un système informatisé d'aide à la prescription (*Computerized physician order entry (CPOE)* en

anglais). Ces systèmes de prescriptions ont eu un impact positif sur la réduction des erreurs médicamenteuses, mais ils n'ont pas eu d'effet prouvé sur les EIM (van Doormaal et al. 2009; Nuckols et al. 2014).

Depuis les années 90, ces SIAD ont été développés presque exclusivement aux Etats-Unis et une nette accélération a été observée au début des années 2000 sous l'effet des mesures prises par l'état fédéral et les assureurs de santé en faveur de l'utilisation des technologies de l'information en santé (Comble et al. 2010). En Europe, de nombreux travaux de recherche et de développement ont été financés à partir des années 90. Cependant la diffusion de ces systèmes dans les établissements et les structures de soins s'est faite inégalement selon les pays. En 2010, la Haute Autorité de Santé (HAS) a souhaité un état des lieux sur ces systèmes (impact clinique, description...) et des préconisations en vue de promouvoir les bonnes pratiques médicales au moyen des SIAD.

3.3.2 Construction des alertes

Ces systèmes sont adaptés tant pour les pathologies aiguës, que chroniques, tant pour les hôpitaux que pour les cabinets de ville, et tant pour la prévention que pour le diagnostic et le traitement. Au niveau médicamenteux, ils peuvent se concentrer sur un médicament spécifique ou sur un ensemble de prescriptions (Garg et al. 2005).

Les alertes des SIAD sont basées sur des règles définies au préalable. Généralement ces règles de détection s'appuient sur des :

- Listes de prescriptions inappropriées (BEERS, STOPP/START...) (Scott et al. 2018; Verdoorn et al. 2018)
- Recommandations de prescriptions de médicaments (ex : lors d'insuffisance rénale (Desmedt et al. 2018)...))
- Critères médicament-spécifique : par exemple la réduction des médicaments anticholinergiques ; l'amélioration de la prescription des antibiotiques (Madaras-Kelly et al. 2006)
- Interactions médicamenteuses (Bertsche et al. 2010; Andersson et al. 2013)
- Contre-indications

Peu de règles sont basées sur la connaissance issue de la pratique clinique, extraites par exemple lors de la révision médicamenteuse. Les problèmes soulevés à l'heure actuelle par les SIAD sont qu'ils manquent de spécificité. En effet, ils sont peu « patients-spécifique ». Les facteurs comme la qualité de vie, la compliance, les antécédents sont peu pris en compte par les SIAD

(Helmons et al. 2015). De plus, ces systèmes ont aussi des difficultés à reconnaître les traitements sans indication et les traitements inadaptés chez les personnes (de Wit et al. 2016).

3.3.3 Evaluation des SIAD

L'impact de ces systèmes sur la qualité des soins est difficile à évaluer car les études n'utilisent pas toutes les mêmes indicateurs de qualité. Néanmoins, elles se concentrent généralement sur la prévention, l'adhérence aux recommandations de bonne pratique et sur l'efficacité de l'organisation. Ces systèmes peuvent aussi agir à différents niveaux de la prescription : doublons, posologie, interactions médicamenteuses. Dans la revue systématique de Kaushal et al., l'efficacité des SIAD dans l'amélioration de la sécurité des prescriptions chez des patients hospitalisés a été montrée grâce à une amélioration significative des prescriptions en terme de choix de médicaments, de fréquence d'utilisation et de dosage (Kaushal et al. 2003). Généralement les études se concentrent sur une classe médicamenteuse ou une situation à risque particulière, ou évaluent la compliance aux recommandations (Kaushal et al. 2003; Peterson et al. 2005; Agostini et al. 2007; Mattison 2010; Griffey et al. 2012; Ghibelli et al. 2013). L'identification de patients à haut risque d'EIM est peu étudiée, bien que Vermeulen et al. aient démontré que le coût d'implémentation d'un SIAD soit moindre comparé au coût de survenue d'un évènement indésirable (Vermeulen et al. 2014).

Points essentiels

- La prévention des EIM est soutenue par le développement de la pharmacie clinique (relecture d'ordonnances, conciliation médicamenteuse, révision de la médication...)
- Il existe des listes explicites pour détecter les prescriptions potentiellement inappropriées, mais seule une relecture experte peut évaluer de la pertinence ou non. Les listes implicites sont trop longues d'utilisation et non applicables en pratique clinique.
- L'ensemble des outils disponibles pour prévenir les EIM ne permet pas une priorisation des ordonnances à risque et des actions à réaliser.
- A l'heure actuelle, aucun outil ne prend en compte la poly-médication et la poly-pathologie. Les situations aiguës sont donc peu intégrées dans ces outils.
- Les SIAD semblent prometteurs dans l'analyse en *temps réel* des prescriptions, bien que pour le moment ces systèmes soient peu développés ou restreints à des médicaments ou à des situations particulières.

4. Objectifs

Les personnes âgées sont de nos jours une population très hétérogène ayant généralement plusieurs pathologies nécessitant plusieurs médicaments. Cette population âgée est plus vulnérable aux EIM et l'évaluation de la causalité entre un médicament et la survenue d'un EIM est complexe. La prévention des EIM est un objectif en pharmacie clinique. Cependant, avec le nombre grandissant de médicaments, du développement des outils d'identification de situations à risque et du déploiement des recommandations, il est important de prioriser les actions de prévention. Peu d'outils sont disponibles pour répondre à ce besoin. Au vu des pratiques médicales et des exigences en terme de qualité des soins, les SIAD seront, dans un futur proche, appelés à être utilisés en routine afin d'aider dans la pratique clinique, bien que pour le moment ils soient peu développés.

L'objectif de ce travail a donc été d'analyser les hyperkaliémies et les insuffisances rénales aiguës secondaires à des médicaments lors de situations intercurrentes et d'identifier des situations à risque d'hyperkaliémie, pour essayer de créer des règles d'hyperkaliémie à implémenter dans des SIAD.

Les études s'inscrivent dans la continuité du projet « Patient Safety through Intelligent Procedures in medication » (PSIP) (Sécurité du Patients grâce à des Procédures Intelligentes en thérapeutiques médicamenteuses) qui était un projet européen (FP7) qui s'est déroulé de 2007 à 2011. Il avait pour but de repérer des situations à risque d'EIM et de développer des outils informatiques capables de détecter automatiquement ces situations afin de diminuer la survenue d'évènements indésirables. Ce projet a permis la mise en place d'une plateforme informatique ADE-SCORECARDS[®] donnant ainsi une interface pour la relecture de cas (Beuscart et al. 2009; Chazard et al. 2011a). Ce projet a été poursuivi par le projet Géronto-PSIP, financé par la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) et a été porté par l'Equipe d'Accueil 2694 (EA 2694). Ce projet s'est déroulé de janvier 2014 à juin 2017. Il portait sur les prescriptions inappropriées chez le sujet âgé hospitalisé.

**Chapitre II Stratégie de prévention des hyperkaliémies
hospitalières secondaires à des médicaments chez les
personnes âgées**

1. Contexte et motivation de l'étude

L'hyperkaliémie est un évènement biologique facilement détectable au cours d'une hospitalisation (taux de potassium ≥ 5 mmol/L selon les laboratoires). Cet évènement est fréquent, notamment en milieu hospitalier avec une incidence qui varie de 1,3 à 10% selon la valeur seuil prise en compte et en fonction de la population étudiée (Ponce et al. 1985; Acker et al. 1998; Turgutalp et al. 2016). Chez les personnes âgées, l'incidence tourne autour de 10% pouvant même atteindre 16%. Enfin cet évènement est grave, pouvant conduire à un arrêt cardiaque, et est un facteur de risque connu de mortalité, notamment chez les personnes sévèrement malades et chez les patients atteints de maladies cardiaques (Radermacher et al.; Brueske et al. 2019).

Au sein de la communauté des experts, l'hyperkaliémie est donc considérée comme un évènement grave, fréquent et facilement détectable et bien que la prévention semble primordiale, celle-ci est encore peu développée. Les Systèmes Informatisés d'Aide à la Décision (SIAD) ont pour but de détecter les situations à risque iatrogène et de générer les alertes les plus pertinentes possibles. Cependant les connaissances actuelles ne donnent pas assez d'informations pour établir des règles adaptées afin de détecter les situations à risque d'hyperkaliémie.

Peu d'études proposent des interventions visant à diminuer cet effet indésirable médicamenteux. Ferron et al. ont étudié les combinaisons de médicaments lors d'hyperkaliémies et ont conclu que 68% des patients avaient eu une hyperkaliémie évitable, secondaire à un évènement intercurrent et dont une réévaluation thérapeutique aurait pu être faite (Ferron et al. 2006). Il n'existe pas d'étude ni de données depuis cet article sur les facteurs intercurrents cliniques ou médicamenteux favorisant les hyperkaliémies. Il manque donc à l'heure actuelle des données pouvant servir ensuite pour la construction de règles en pratique clinique et donc potentiellement pour les SIAD.

L'objectif de ce deuxième chapitre est donc d'évaluer le caractère multifactoriel des hyperkaliémies chez les personnes âgées hospitalisées pour mettre en place une stratégie de prévention.

2. Article publié sur les hyperkaliémies

2.1 Introduction

L'hyperkaliémie est un trouble électrolytique fréquemment observé en milieu hospitalier, elle est associée à une augmentation de 40% du taux de mortalité (An et al. 2012; Johnson et al. 2017; Younis et al. 2017). La présence de la poly-médication et des comorbidités multiples augmente le risque d'hyperkaliémie chez les patients âgés (Perazella 2000). Les événements d'hyperkaliémie sont souvent liés aux effets indésirables des médicaments (EIM) (Perazella 2000; O'Connor et al. 2012) ; selon la valeur seuil de l'hyperkaliémie utilisée et le type de patient inclus, un médicament serait en cause dans 31% à 66% des cas (Lawson 1974; Paice et al. 1983; Ponce et al. 1985; Rimmer et al. 1987; Acker et al. 1998; Perazella 2000; Henz et al. 2008).

L'exposition au médicament n'est pas le seul facteur de risque d'hyperkaliémie ; divers facteurs précipitants (comme les insuffisances rénales aiguës) ont également été identifiés (Onno et al. 2007; Noize et al. 2011; Khanagavi et al. 2014). Les médicaments et les autres facteurs de risque d'hyperkaliémie sont souvent analysés séparément, même si certaines études ont suggéré que les événements d'hyperkaliémie résultent d'une combinaison de plusieurs facteurs, dont les médicaments (Acker et al. 1998; Perazella 2000; Khanagavi et al. 2014).

L'hyperkaliémie est le plus souvent identifiée en milieu hospitalier. Elle peut être détectée à l'admission (hyperkaliémie d'origine communautaire) ou au cours d'un séjour à l'hôpital (hyperkaliémie d'origine hospitalière) (Noize et al. 2011; Turgutalp et al. 2016). Les données nécessaires pour identifier les cas d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments d'origine communautaire sont rarement disponibles.

Par contre, les données hospitalières issues des dossiers de santé électroniques sont de plus en plus disponibles à la réutilisation et permettent, pour notre étude, d'analyser les effets indésirables associés aux médicaments dans les hôpitaux, de manière rétrospective (Chazard et al. 2011b; Backenroth et al. 2016; Meystre et al. 2017).

L'objectif de la présente étude est d'utiliser les données correspondant aux dossiers de santé électroniques des patients âgés pour (i) identifier les cas d'hyperkaliémie d'origine hospitalière secondaire à des médicaments, puis (ii) décrire les combinaisons de ces événements d'hyperkaliémie liés aux médicaments avec les autres facteurs de risque connus.

2.2 Méthodes

2.2.1 Conception de l'étude

Cette étude rétrospective, observationnelle et mono-centrique, a été réalisée dans un hôpital général (Nord de la France). L'hôpital possède des services de chirurgie, d'obstétrique, de médecine d'urgence et de médecine interne (pneumologie, cardiologie, angiologie et hépatogastroentérologie). Notre analyse a porté sur l'ensemble des séjours hospitaliers de l'hôpital général enregistrés entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2013 (59 759 séjours au total). Toutes les données extraites de l'étude sont anonymes.

2.2.2 Approbation éthique

L'étude a été enregistrée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous les numéros de référence 1487204 et VIa0335797v et approuvée par la commission locale de contrôle des enquêtes.

2.2.3 Collecte des données

Pour chaque séjour hospitalier, les renseignements suivants ont été extraits des dossiers médicaux électroniques : données administratives (âge, sexe, etc.), codes diagnostic (selon la Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision (CIM-10) (WHO | International Classification of Diseases)), médicaments administrés pendant le séjour (selon la classification Anatomique Thérapeutique Chimique (ATC)(WHO | The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD))), résultats de laboratoire (IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry), courriers médicaux anonymisés en texte libre des soins hospitaliers (Chazard et al. 2014).

2.2.4 Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons cherché à inclure tous les événements d'hyperkaliémie (définie comme un taux de potassium sérique $\geq 5,4$ mmol/l) observés après trois jours d'hospitalisation (i.e. acquis à l'hôpital) chez des patients âgés. Par conséquent, seuls les séjours hospitaliers de patients âgés de 75 ans ou plus, avec une durée de séjour d'au moins trois jours et présentant au moins deux valeurs sériques de potassium, étaient éligibles à l'étude. Les séjours hospitaliers sans hyperkaliémie ou au cours desquels une hyperkaliémie est survenue au cours des deux premiers jours n'étaient pas inclus. Afin de mieux décrire les médicaments potentiellement impliqués dans l'hyperkaliémie, nous avons analysé les événements individuels d'hyperkaliémie (plutôt que les hospitalisations individuelles) ; ainsi, deux pics d'hyperkaliémie au cours d'une même hospitalisation ont donné lieu à deux événements distincts dans notre analyse.

Tous les événements d'hyperkaliémie inclus ont été examinés indépendamment par deux experts. Les événements d'hyperkaliémie ont été exclus en cas : i) d'erreur lors de la détection automatique ; ii) de données manquantes (concernant les médicaments administrés, les diagnostics ou les résultats de laboratoire) ; iii) de valeur normale de potassium sérique et d'une autre valeur élevée de potassium sérique enregistrées le même jour (en l'absence de prescription de résine échangeuse d'ions ou de gluconate de calcium), car il y a un risque d'erreur de mesure du potassium sérique pour ces événements. De plus, le coefficient Kappa de Cohen a été utilisé pour mesurer le degré d'accord entre les deux experts concernant la validation des événements d'hyperkaliémie. La valeur de ce Kappa de Cohen était de 0,72, ce qui indique un accord substantiel (définie par convention comme une valeur comprise entre 0,61 et 0,80). Les désaccords ont été résolus par discussion et consensus. Un troisième expert a arbitré en cas de nécessité.

2.2.5 Revue d'expert des événements individuels d'hyperkaliémie

Deux examinateurs indépendants ont analysé tous les événements confirmés d'hyperkaliémie à l'aide de l'interface ADE-Scorecards®. Cet outil a été développé dans le cadre du projet européen PSIP (« Patient Safety through Intelligent Procedure ; "Sécurité des patients par une procédure intelligente"). L'interface ADE-Scorecards® synthétise les données disponibles pour chaque séjour hospitalier (notamment les données administratives, les résultats de laboratoire, les diagnostics, les médicaments administrés et les courriers médicaux en texte libre) (Beuscart et al. 2009; Chazard et al. 2011a). Comme expliqué en détail ci-après, les examinateurs ont d'abord extrait les données sur les facteurs prédisposants et précipitants et les médicaments impliqués dans l'hyperkaliémie. Ils ont ensuite évalué la relation de cause à effet entre le médicament et l'hyperkaliémie, le caractère potentiellement inapproprié de la prescription, l'évitabilité de l'événement et la combinaison entre les facteurs de risque connus. Les désaccords ont été résolus par discussion et consensus. Un troisième expert a arbitré en cas de nécessité.

2.2.6 Facteurs prédisposants et précipitants

L'hypertension artérielle, les insuffisances rénales chroniques, le diabète et l'insuffisance cardiaque chronique ont été considérés comme des facteurs potentiels de prédisposition à l'hyperkaliémie (Onno et al. 2007; Noize et al. 2011; Khanagavi et al. 2014). Ces facteurs ont été identifiés dans les lettres de sortie ou à l'aide des codes diagnostic. Les insuffisances rénales aiguës (IRA), l'insuffisance cardiaque aiguë, l'acidose métabolique, la déshydratation, l'administration d'un produit de contraste, la transfusion ou la lyse cellulaire ont été considérées

comme des facteurs précipitants potentiels d'hyperkaliémie (Onno et al. 2007; Noize et al. 2011; Khanagavi et al. 2014). Ces facteurs ont été identifiés dans les résultats de laboratoire, dans les lettres de sortie ou à l'aide des codes diagnostic. Les IRA ont été définies en fonction des critères du document Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), c'est-à-dire que la créatinine sérique devait être 1,5 fois plus élevée que la valeur initiale dans les sept jours ou que la différence par rapport à la valeur initiale devait être de 0,3 mg/dl ou plus en 48 heures ; ce dernier critère était appliqué si la concentration initiale était égale ou inférieure à 1,2 mg/dl (Khwaja 2012). De plus, les facteurs précipitants devaient être présents au moins 24 heures avant l'apparition de l'hyperkaliémie.

2.2.7 Médicaments

Les médicaments connus pour être potentiellement impliqués dans l'hyperkaliémie ont été automatiquement extraits : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), diurétiques épargneurs potassiques, suppléments potassiques oraux ou intraveineux, bêtabloquants, héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, immunosuppresseurs et inhibiteurs directs de rénine (Acker et al. 1998; Perazella 2000; Henz et al. 2008; Maxwell et al. 2013; Ben Salem et al. 2014; Khanagavi et al. 2014). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'ont pas été inclus dans l'étude parce que leur implication dans la survenue de l'hyperkaliémie fait encore l'objet de débats (Onno et al. 2007; Henz et al. 2008; Lafrance et Miller 2012). De même, les médicaments devaient avoir été administrés à l'hôpital au moins 24 heures avant la détection de l'hyperkaliémie.

2.2.8 Causalité, caractère inapproprié et évitabilité

2.2.8.1 *Evaluation de la causalité : l'algorithme de Kramer*

Le rôle potentiellement causal des médicaments dans l'hyperkaliémie a été évalué en appliquant l'algorithme de Kramer - un outil validé pour évaluer la relation causale entre un médicament et un événement (Kramer et al. 1979). Un score est attribué à chacun des six axes (Annexe 2). Le premier axe examine si l'événement clinique a déjà été décrit comme un événement indésirable dû au médicament soupçonné ; le deuxième axe examine si l'événement indésirable avait d'autres causes cliniques potentielles ; le troisième axe examine si l'intervalle de temps entre la prescription du médicament et la survenue de l'événement clinique était compatible ; le quatrième axe examine si la mesure de la concentration du médicament pourrait prouver qu'il y a un surdosage ; le cinquième axe examine si la situation clinique s'est améliorée lors de l'arrêt du médicament ; le sixième axe détermine si l'événement clinique est réapparu lors de la réintroduction du médicament. Le score total varie de -7 à +7, et indique les catégories de

probabilité suivantes : "peu probable " (score <0), " possible " (score de 0 à 3), " probable " (score de 4 ou 5), ou " définitif " (score de 6 ou 7).

Ici, Nous avons considéré que l'événement d'hyperkaliémie était secondaire à des médicaments si la catégorie de probabilité du score était "possible", "probable" ou "définitif". Chaque médicament a été analysé indépendamment des autres médicaments du patient (Kramer et al. 1979; Agbabiaka et al. 2008). Par ailleurs, le coefficient Kappa de Cohen a été utilisé pour mesurer le degré d'accord entre les deux experts. La valeur du coefficient de Kappa était de 0,36, ce qui indique un faible accord (défini par convention comme une valeur comprise entre 0,21 et 0,40).

2.2.8.2 Evaluation du caractère inapproprié des prescriptions : la liste STOPP/START

Le caractère inapproprié de chaque prescription a été évalué à l'aide des critères "Screening Tool of Older People Prescriptions" (STOPP), version 2 (O'Mahony et al. 2015). Les prescriptions inappropriées incluent les prescriptions potentiellement inappropriées (PPI, par exemple une dose trop élevée de médicament ou une durée trop longue) et les omissions potentielles de prescriptions (PPO, par exemple la sous-consommation de médicaments). Les critères utilisés sont résumés dans l'Annexe 4. Les médicaments ont été classés comme inappropriés en appliquant les critères STOPP&START. Ces critères ont été appliqués à un seul moment de l'hospitalisation du patient. A noter que les critères STOPP&START sont explicites, car ils sont basés sur des données diagnostiques et/ou de prescription et ne nécessitent pas d'expertise supplémentaire.

2.2.8.3 Evaluation de l'évitabilité de l'évènement : les critères de Hallas

L'évitabilité des événements d'hyperkaliémie a été évaluée à l'aide des critères de Hallas (Hallas et al. 1990). Les critères de Hallas sont classés en 4 catégories comme suit : "définitivement évitable" : prescriptions non compatible avec les connaissances actuelles ; "possiblement évitable" : prescription non erronée, mais évitable par un effort dépassant les exigences obligatoires ; "non évitable" : l'évènement ne pouvait être évité par des moyens raisonnables, ou était un événement imprévisible au cours d'un traitement entièrement conforme aux bonnes pratiques médicales ; "non évaluable" : les données pour la l'évaluation de l'évitabilité ne pouvaient être obtenues (Annexe 3).

Un évènement d'hyperkaliémie était considéré comme multifactoriel si les experts ont identifié au moins un médicament ayant un score de Kramer ≥ 0 et au moins un facteur précipitant.

2.2.9 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel R (version 3.3.3.3) (R Core Team 2017). Les variables quantitatives ont été décrites en terme de moyenne et de déviation standard (D.S.), et en terme de médiane et d'intervalles interquartiles pour les variables quantitatives non normales. La normalité des variables quantitatives a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites en terme de fréquence et de pourcentage.

2.3 Résultats

2.3.1 Les événements d'hyperkaliémie et leurs caractéristiques

Sur les 4 années couvertes par l'étude, nous avons examiné les événements d'hyperkaliémie chez 9 339 patients âgés de 75 ans ou plus ayant séjourné à l'hôpital pendant au moins trois jours. Le processus de sélection est résumé à la Figure 10 ci-dessous.

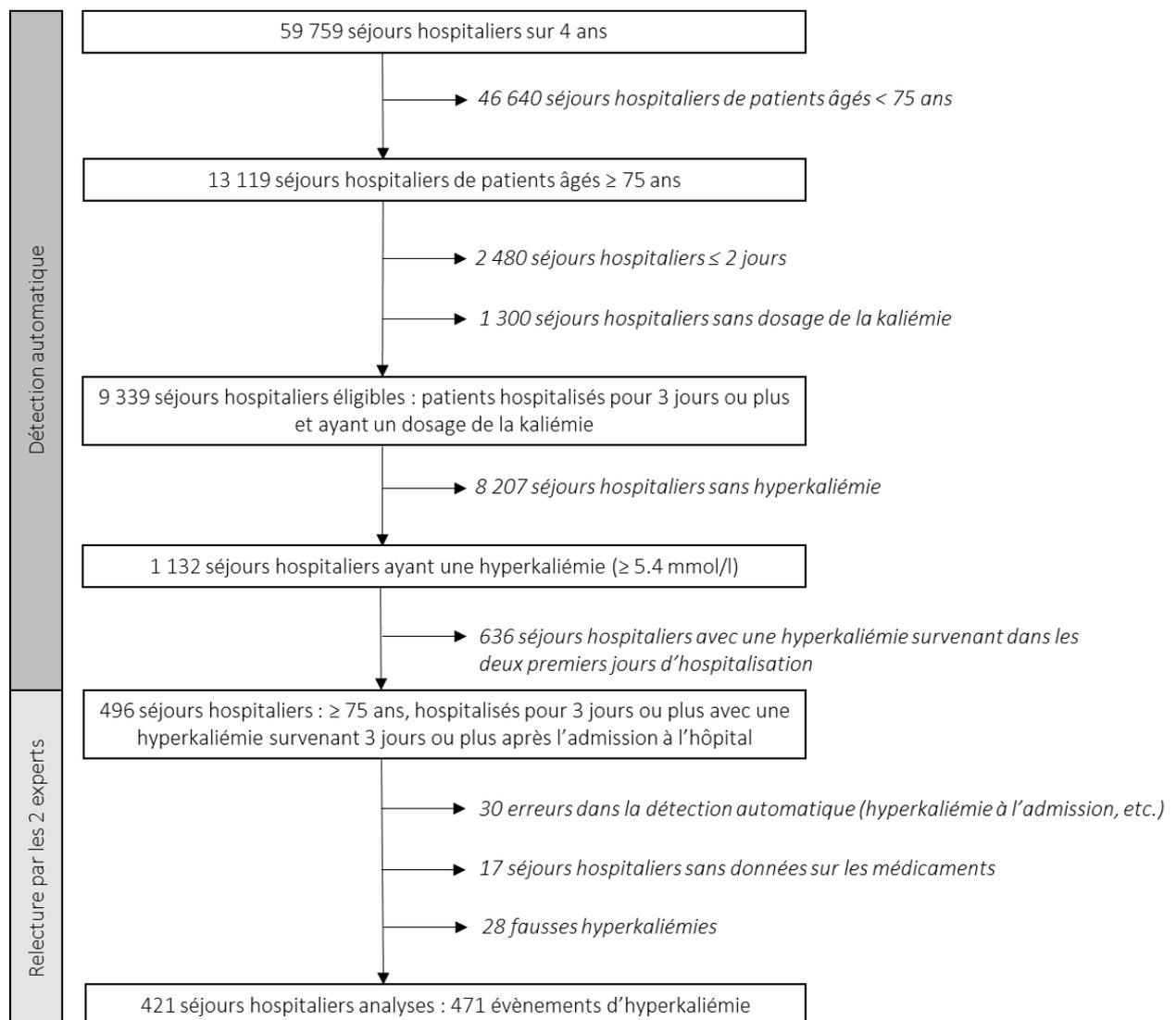


Figure 10: Flux des patients de l'étude

Après une détection automatisée et un double examen, 471 évènements d'hyperkaliémie ont été confirmés parmi 421 patients hospitalisés (4,5% du total). L'âge moyen (d.s.) des patients correspondant aux 421 patients hospitalisés était de 84,7 (5,3) ans, et il y avait 268 (63,7%) femmes. Les caractéristiques des évènements d'hyperkaliémie sont résumées dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Caractéristiques des 471 évènements d'hyperkaliémie

Caractéristiques des évènements d'hyperkaliémie	Evènements (n=471)
Taux de potassium sérique, mmol/l (médiane [intervalle interquartile])	5,7 [5,5;6,0]
5,4 – 5,9 mmol/L, n (%)	345 (73,2%)
6,0 – 6,9 mmol/L, n (%)	96 (20,4%)
≥ 7,0 mmol/L, n (%)	30 (6,4%)
Facteurs prédisposants, n (%)	
Hypertension artérielle	295 (62,6%)
Diabète	156 (33,1%)
Insuffisance cardiaque chronique	99 (21,0%)
Insuffisance rénale chronique	89 (18,9%)
Facteurs précipitants, n (%)	
Insuffisance rénale aiguë	241 (51,2%)
Insuffisance cardiaque aiguë	128 (27,2%)
Déshydratation	92 (19,5%)
Transfusion	47 (10,0%)
Lyses cellulaires (rhabdomyolyse, pancréatite nécrosante, hémopathie maligne)	35 (7,4%)
Acidose métabolique	32 (6,8%)
Produit de contraste	27 (5,7 %)

L'hyperkaliémie était grave (i.e. ≥ 6 mmol/L) dans 126 évènements (27,0%). Un facteur précipitant a été identifié dans 358 événements (76,0%). Le facteur précipitant le plus fréquent était l'IRA, qui a été identifié dans 241 évènements (51,2%).

2.3.2 Hyperkaliémie secondaire à des médicaments

La double expertise indépendante a conclu que 379 (80,5%) événements d'hyperkaliémie ont été observés au cours de l'administration concomitante d'un médicament ayant un score de Kramer positif (Figure 11).

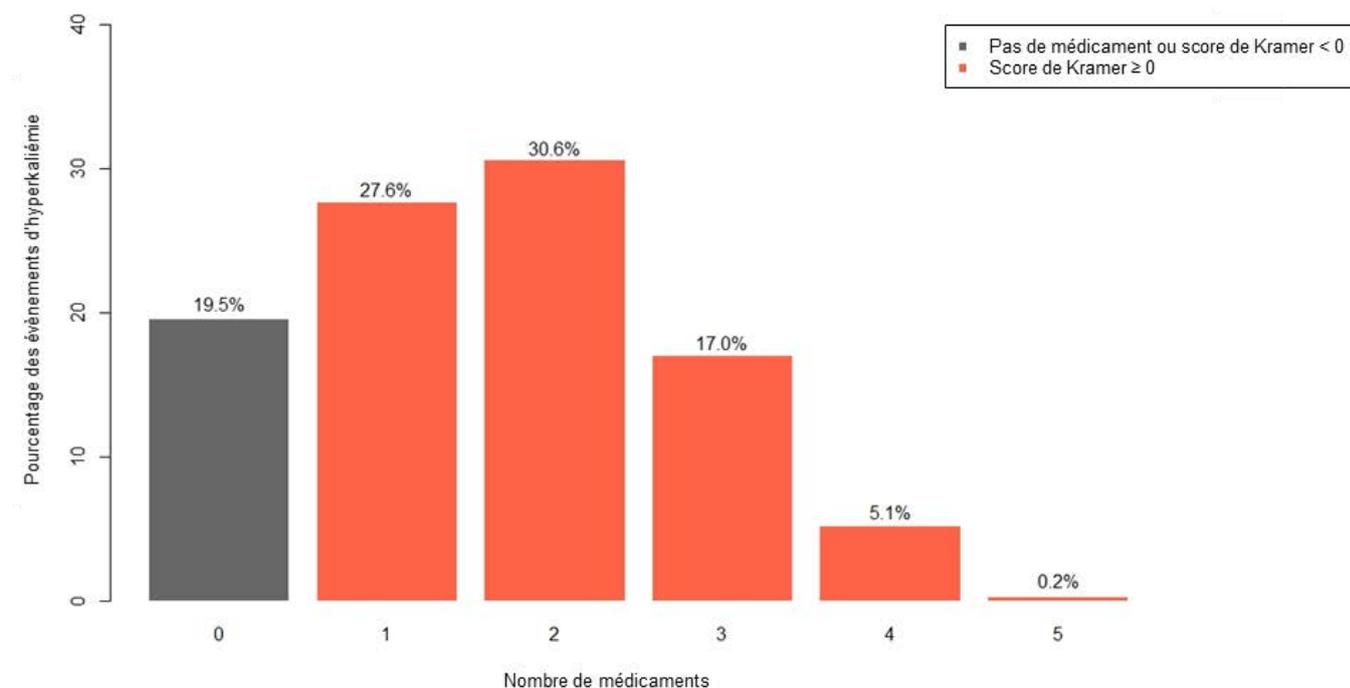


Figure 11 : Nombre de médicaments impliqués dans les événements d'hyperkaliémie (i.e. nombre de médicaments avec un score de Kramer ≥ 0)

Aucun des événements n'avait un score de Kramer supérieur à cinq : en effet, notre base de données ne contenait pas de données sur les tests sanguins ou sur les réintroductions de traitement après l'arrêt du médicament. Par conséquent, ces deux critères ont toujours été évalués à zéro. Un événement d'hyperkaliémie pouvait être associé à plusieurs médicaments ayant un score de Kramer positif : la combinaison de deux, trois, quatre ou même cinq médicaments a été identifiée dans 249 événements (52,9%).

2.3.3 L'hyperkaliémie : un événement multifactoriel

Notre analyse des facteurs précipitants et des médicaments a suggéré que 300 événements d'hyperkaliémie étaient multifactoriels, ce qui correspond à 63,7% de tous les événements d'hyperkaliémie et à 79,2% des événements d'hyperkaliémie secondaire à un médicament (Tableau 5 ci-dessous).

Tableau 5 : Evènement multifactoriel d'hyperkaliémie, défini selon la présence ou l'absence des facteurs précipitants et des médicaments ayant un score de Kramer ≥ 0

Interprétation des évènements par les 2 experts	Conclusion	n (%) (n_{total} = 471)
Pas de médicament ni de facteur précipitant	Pas de cause	34 (7,2%)
Facteur précipitant seul	Uni-factoriel	58 (12,3%)
Un seul médicament avec un score de Kramer ≥ 0	Uni-factoriel	30 (6,4%)
≥ 2 médicaments avec un score de Kramer ≥ 0	Combinaison de médicaments	49 (10,4%)
Facteurs précipitants ET un seul médicament avec un score de Kramer ≥ 0	Multifactoriel	100 (21,2%)
Facteurs précipitants ET ≥ 2 médicaments avec un score Kramer ≥ 0	Multifactoriel	200 (42,5%)

Deux médicaments ou plus ayant un score de Kramer positif ont été identifiés dans 49 (13,0%) évènements d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse. Dans 34 (7,2%) évènements d'hyperkaliémie, aucune cause n'a pu être identifiée par les experts.

2.3.4 Médicaments impliqués dans les évènements d'hyperkaliémie

Parmi les 764 médicaments ayant un score de Kramer positif, le potassium (n = 213 ; 27,9%) était le médicament le plus fréquemment impliqué dans la survenue de l'hyperkaliémie. Il s'agissait également de la prescription inappropriée la plus fréquente (n = 91 ; 42,7% de toutes les prescriptions de potassium), selon les critères STOPP. La principale raison du caractère inapproprié de la prescription était l'absence d'indication. L'héparine (n = 194 ; 25,4%) et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs de l'enzyme de conversion : n = 105 ; 22,3% et inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II : n = 63 ; 13,4%) étaient également fréquemment associés à des hyperkaliémies secondaires à un médicament mais ont moins souvent résulté d'une prescription inappropriée (7,2%, 18,1% et 15,9% respectivement). Les diurétiques épargneurs potassiques étaient moins fréquemment en cause (n = 33 ; 4,3%), mais ils étaient souvent considérés comme inappropriés (33,3% des diurétiques épargneurs potassiques prescrits). Ces résultats sont résumés dans le Tableau 6 suivant.

Tableau 6 : Caractéristiques des médicaments impliqués dans la survenue des évènements d'hyperkaliémie

Médicaments	Evaluation de l'imputabilité ^a (n=471)	Caractère inapproprié ^{b **}	Évitabilité de l'évènement ^c	
			Définitivement**	Possiblement**
Supplémentation potassique	213 (45,2%)	91 (42,7%)	91 (42,7%)	83 (39,0%)
Héparines (HNF et HBPM)	194 (41,2%)	14 (7,2%)	14 (7,2%)	126 (64,9%)
Bétabloquants	145 (30,8%)	4 (2,8%)	4 (2,8%)	108 (74,5%)
IEC	105 (22,3%)	19 (18,1%)	19 (18,1%)	57 (54,3%)
ARA2	63 (13,4%)	10 (15,9%)	10 (15,9%)	34 (54,0%)
Diurétiques épargneurs potassiques	33 (7,0%)	11 (33,3%)	11 (33,3%)	16 (48,5%)
Immunosuppresseurs	5 (1,1%)	0	0	0
Inhibiteurs directs de la rénine	1 (0,2%)	0	0	1 (100%)

HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire ; HNF : Héparine Non Fractionnée ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

^a L'imputabilité a été définie par le score de Kramer et ayant un score ≥ 0

^b Le caractère inapproprié a été défini par les critères STOPP

^c L'évitabilité de l'évènement a été évalué par l'application des critères de Hallas

** Divisé par le nombre de médicaments avec un score de Kramer ≥ 0 dans chaque catégorie de médicament (par exemple, 213 pour la supplémentation potassique, 105 pour les IEC...)

2.3.5 Eviter les évènements d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse

Sur les 379 évènements d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse, l'expertise a montré que 303 (79,9%) étaient évitables selon les critères de Hallas : 172 (45,4%) évènements d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse étaient « *possiblement évitables* » et 131 (34,5%) étaient « *définitivement évitables* ». La plupart des hyperkaliémies d'origine médicamenteuse évitables étaient liées à la nécessité d'adapter le traitement médicamenteux en cas de situation intercurrente (principalement l'insuffisance rénale aiguë). Par exemple, un IEC et une supplémentation potassique ont été prescrits à l'admission et ont été maintenus de façon inappropriée après la survenue de l'insuffisance rénale aiguë. La plupart des évènements

d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse évitables étaient liés à des prescriptions inappropriées (définies par les critères STOPP).

2.4 Discussion

2.4.1 Principaux résultats

Les événements d'hyperkaliémie hospitaliers sont fréquents chez les patients âgés et ont été observés dans 4,5% des hospitalisations éligibles de notre étude. L'utilisation de l'algorithme de Kramer, par deux experts indépendants, a montré que la plupart des événements d'hyperkaliémie ont été secondaires à des médicaments ; un médicament était en cause dans 80,5% des événements. Une cause multifactorielle (i.e. au moins un médicament et au moins un facteur précipitant) a été identifiée dans 300 (79,2%) événements d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse, et 303 (79,9%) événements ont été considérés comme évitables. Nos résultats suggèrent que les efforts pour éviter l'hyperkaliémie en milieu hospitalier devraient davantage prendre en compte les combinaisons d'interactions médicament-médicament ou médicament-maladie.

2.4.2 Comparaisons avec la littérature

La proportion d'événements d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse (80,5%) était plus élevée dans notre étude que dans la littérature, où l'incidence varie entre 31% et 66%. Dans notre étude, nous avons eu recours à une double analyse indépendante et à l'utilisation de l'algorithme de Kramer pour évaluer les EIM. Cette approche est plus conservatrice que les analyses fondées uniquement sur des critères de temporalité, souvent utilisés dans des études antérieures (Acker et al. 1998; Onno et al. 2007; Noize et al. 2011; O'Connor et al. 2012). Elle aurait donc dû identifier une proportion plus faible (plutôt qu'une proportion plus élevée) d'événements d'hyperkaliémie secondaires à des médicaments. La proportion plus élevée pourrait être attribuable aux différences des populations selon les études. En effet, seuls les patients âgés de 75 ans ou plus ont été inclus dans notre étude, et les patients plus âgés sont plus à risque d'EIM. De plus, nous avons limité les inclusions à l'hyperkaliémie acquise à l'hôpital, alors que la plupart des études portaient à la fois sur des événements communautaires et hospitaliers. Le manque de données fiables sur l'exposition au médicament avant l'hospitalisation peut entraîner une sous-estimation de la proportion réelle d'EIM parmi les événements d'hyperkaliémie d'origine communautaire.

2.4.3 L'hyperkaliémie : un évènement multifactoriel

Notre analyse des combinaisons de médicaments, ayant un score de Kramer positif, et des facteurs précipitants a montré que la plupart des évènements d'hyperkaliémie étaient multifactoriels. Peu d'études ont exploré ce point. Onno et al. ont montré une combinaison de deux médicaments ou plus dans 80% des hyperkaliémies secondaires à des médicaments chez des patients âgés de 18 ans ou plus, et ont trouvé un facteur précipitant dans 45% des cas (Onno et al. 2007). Noize et al. ont signalé que 72,6% des 102 cas étudiés d'hyperkaliémie graves chez les patients âgés de 18 ans et plus étaient des EIM et ont trouvé un facteur précipitant dans presque tous les cas (Noize et al. 2011). Toutefois, aucune des deux études citées n'a évalué les combinaisons de médicaments et des facteurs précipitants. Notre étude a confirmé et étendu ces résultats en montrant que les médicaments ayant un score de Kramer positif étaient souvent associés à un facteur précipitant. En particulier, la situation la plus fréquente était la combinaison d'au moins deux médicaments avec un facteur précipitant (42,7% des évènements). Ce résultat suggère que les combinaisons augmentent le risque d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse chez les patients âgés hospitalisés.

2.4.4 Prescriptions inappropriées et évitabilité de l'évènement

Si l'on considère tous les médicaments ayant un score de Kramer positif, seulement 19,5% des prescriptions ont été jugées inappropriées (selon les critères STOPP). Toutefois, 79,9% des évènements d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse ont été considérés comme évitables, ce qui donne à penser qu'une prescription inadéquate a souvent précédé l'évènement. Les examinateurs ont coté le score de Hallas le plus souvent comme étant « évitable », ce qui signifie que les évènements d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse « auraient pu être évités par un effort dépassant les exigences obligatoires » (Hallas et al. 1990). Dans notre contexte, cet effort correspondrait à l'ajustement d'une prescription en fonction d'un facteur précipitant, par exemple revoir la prescription d'un IEC et/ou d'une supplémentation potassique après la survenue d'une IRA. Nos résultats ont montré que l'application de listes explicites de prescriptions inappropriées chez les patients âgés ne permettait pas, à elle seule, de détecter toutes les situations à risque d'EIM chez les patients âgés hospitalisés. Dans une récente étude de la littérature, Stevenson et al. ont conclu que les outils actuels de prévention des EIM n'étaient pas assez robustes pour prédire le risque de survenue d'EIM (Stevenson et al. 2014). Notre étude ouvre donc de nouvelles perspectives dans la prévention des EIM en montrant que les outils de détection des situations à risque d'EIM doivent prendre en compte les facteurs

précipitants spécifiques des EIM. Par exemple, la détection de situations comportant un risque d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse devrait toujours chercher une IRA.

2.4.5 Forces de l'étude

Notre étude comportait plusieurs forces : la détection automatisée des événements d'hyperkaliémie validée ensuite par deux experts indépendants ; un grand nombre d'événements d'hyperkaliémie par rapport aux autres études ; une distinction entre les événements d'hyperkaliémie acquis en ville et ceux acquis à l'hôpital ; une interface informatique (ADE-Scorecards®) dédiée à la relecture des événements par les experts ; des compétences complémentaires et un double examen de tous les événements d'hyperkaliémie confirmés ; une approche standardisée, avec utilisation de l'algorithme de Kramer, des critères STOPP et des critères de Hallas ; et une analyse des combinaisons médicaments et facteurs précipitants.

2.4.6 Limites de l'étude

Cependant, l'étude comportait certaines limites. Il s'agissait d'une étude mono-centrique réalisée dans un seul hôpital général du nord de la France. Les résultats peuvent donc refléter les habitudes de prescription particulières des cliniciens de cet hôpital. Notamment, la conciliation médicamenteuse n'était pas effectuée régulièrement dans cet hôpital au moment de l'étude. L'analyse des dossiers médicaux était rétrospective. Il est possible que certains renseignements n'aient pas été consignés dans les dossiers de santé, ce qui constitue une source d'erreur possible lors de l'évaluation des événements par les experts. Le seuil de 3 jours après l'admission a été choisi afin d'être sûr de détecter l'hyperkaliémie acquise à l'hôpital et non l'hyperkaliémie acquise en ville. Cependant, ce seuil a pu exclure un certain nombre d'événements d'hyperkaliémie d'origine hospitalière survenus au cours des deux premiers jours d'hospitalisation.

Une autre limite était l'utilisation des critères STOPP, qui peuvent être moins complets que d'autres outils dans l'exploration de la pertinence des prescriptions (par exemple l'outil MAI (Medication Appropriateness Index)). Cependant, nous avons choisi d'appliquer les critères STOPP parce qu'ils détectent les situations à risque d'EIM avec une bonne fiabilité (Hamilton et al. 2011; Bahat et al. 2017).

L'inclusion de patients âgés de 75 ans ou plus peut limiter la généralisation des résultats. Néanmoins, les EIM sont le plus souvent observés dans ce groupe d'âge (Takaichi et al. 2007; Nilsson et al. 2017), et l'âge moyen des patients souffrant d'hyperkaliémie était aussi élevé dans

les études où les patients jeunes (de 18 ans ou plus) étaient inclus (Noize et al. 2011; Kuijvenhoven et al. 2013; Khanagavi et al. 2014).

Ces travaux n'ont pas été conçus pour identifier des associations synergiques et significatives de facteurs de risque, qui peuvent être déterminées par des études de pharmaco-épidémiologie. Toutefois, cette étude a utilement préparé le terrain pour des études de pharmaco-épidémiologie sur une base de données plus large et suffisamment puissante sur le plan statistique.

2.5 Conclusion

Les événements d'hyperkaliémie étaient très fréquents chez les patients âgés en milieu hospitalier, et 80,5% de ces événements étaient d'origine médicamenteuse. Notre observation de combinaisons de médicaments et de facteurs précipitants a mis en évidence la nature multifactorielle des événements d'hyperkaliémie. Bon nombre des hyperkaliémies multifactorielles d'origine médicamenteuse semblent pouvoir être évitées si des investigations supplémentaires sont déployés (selon les critères de Hallas). Cependant, ces situations à risque n'ont pas été bien détectées par l'application seule des critères STOPP. Ainsi, nos résultats suggèrent que la détection des situations à risque devrait tenir compte des facteurs précipitants propres à l'événement, comme l'IRA pour les événements d'hyperkaliémie.

3. Mise en perspective des résultats

Les hyperkaliémies secondaires à des médicaments chez les sujets âgés sont fréquentes, et notre étude montre que les médicaments sont adaptés en base et deviennent inappropriés en situations aiguës. Les outils de détection des prescriptions inappropriées semblent insuffisants dans la détection des EIM.

Les résultats montrent que les situations à risque d'hyperkaliémie résultent essentiellement de la combinaison de médicaments et de facteurs précipitants. Il existe donc un problème de réévaluation itérative des médicaments selon le contexte clinique. Dans ces cas, les SIAD semblent avoir un intérêt potentiel pour aider les professionnels de santé dans la pratique clinique.

Les résultats de l'étude posent aussi la question des outils d'imputabilité des EIM. En effet, les médicaments peuvent être des facteurs prédisposants et des facteurs précipitants. La causalité des médicaments dans ces situations est difficile à interpréter.

**Chapitre III Stratégies de prévention des insuffisances rénales
aiguës communautaires secondaires à des
médicaments chez les personnes âgées**

1. Contexte et motivations de l'étude

Tout comme avec l'hyperkaliémie, la prévention des insuffisances rénales aiguës (IRA) est un problème majeur de santé publique surtout chez la personne âgée. La question de l'enjeu de santé est d'autant plus important que l'IRA est un évènement fréquent et facilement détectable (dosage couramment réalisée lors d'une analyse biologique). Une identification précoce de cette IRA permettrait d'améliorer la prise en charge et de réduire les conséquences délétères pour le patient.

A partir du Tableau 7 suivant, issu de l'étude de Mesropian et al., des recommandations de prévention et de management des IRA acquises à domicile ont été réalisées en fonction des niveaux de preuve des études, selon la classification d'Oxford (Mesropian et al. 2016). Ces recommandations montrent les différents axes possibles d'action pour lutter contre la survenue d'une IRA.

Tableau 7 : Recommandations de prévention en fonction des niveaux de preuve d'Oxford (Mesropian et al. 2016)

Recommandations de prévention des IRA acquises à domicile	Niveau de preuve	Traduction de ce niveau de preuve
Identifier les individus à haut risque (âge, IRC, maladie cardio-vasculaire) pour cibler les mesures de réduction du risque	2b	Cohorte simple ou étude randomisé-contrôlée mal conçue
Éduquer directement les patients au point de vente de médicaments en vente libre (OTC), sur les médicaments qui peuvent les exposer à un risque d'IRA (ex : AINS).	2b	Cohorte simple ou étude randomisé-contrôlée mal conçue
Éduquer les patients à communiquer avec le cabinet du médecin ou à cesser temporairement l'administration de médicaments néphrotoxiques pendant les situations aiguës	5	Opinion d'expert
Aucune recommandation lors de l'hospitalisation pour les IRA détectées en ville (c.-à-d. utiliser le jugement clinique)	NA	

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens ; IRC : Insuffisance Rénale Chronique

Dans les recommandations NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), des recommandations ont été établies en 2013 sur la prévention et la prise en charge de maladies spécifiques pour aider les professionnels de santé dans leur pratique clinique sans s'y substituer totalement (National Clinical Guideline Centre (UK) 2013). Dans les recommandations pour l'IRA, des outils informatisés d'aide à la décision sont mentionnés. Une des stratégies de prévention passerait par la détection des prescriptions inappropriées de médicaments néphrotoxiques des patients hospitalisés pour permettre une sécurité, une efficacité et un coût optimal. En effet, l'utilisation de médicament néphrotoxique peut causer ou aggraver une IRA. La non-réévaluation de ces médicaments lors de l'altération de la fonction rénale peut causer des événements indésirables sévères. Ces systèmes informatisés d'aide à la décision pourraient reconnaître les prescriptions inappropriées mais aussi proposer un ajustement de la posologie lorsque la fonction rénale est altérée. Cependant l'implémentation de ces outils d'aide à la décision ont un coût non négligeable et demande un temps humain important, bien que ces coûts d'implémentation soient à rapporter au coût de survenue d'un effet indésirable (prise en charge médicale et thérapeutique, temps professionnel de santé, prolongation d'hospitalisation...).

Dans une étude de 2017, un système d'alerte pour identifier les IRA a été implémenté dans un outil informatique. Ce système se basait sur les critères KDIGO pour identifier les IRA (Holmes et al. 2017). Il en est ressorti que pour avoir une adhésion totale auprès des professionnels de santé, les alertes doivent être remises dans leur contexte clinique et être bien interprétées par le professionnel de santé. Le risque d'alerte fatigante peut être évité par la suppression de certaines alertes au fur et à mesure mais avec le risque d'exclure des patients à haut risque. L'alerte n'est pas un diagnostic en soi mais permet d'aider au diagnostic lorsqu'elle est remise dans son contexte. La limite de ces alertes est l'absence de données pour certains patients, ou l'espacement des données.

Il existe donc des systèmes informatisés basés sur différentes détections de médicaments néphrotoxiques mais peu basés sur les situations à risque. Cependant, il existe de nombreux facteurs de risque d'IRA connus tels que l'âge, le sepsis, l'insuffisance rénale chronique, les médicaments... Les directives internationales de l'IRA, y compris celle de l'Institut National de la Santé et des soins d'Excellence (NICE) déclarent que les patients atteints de maladies aiguës avec un ou plusieurs facteurs de risque devraient être considérés comme plus à risque (National Clinical Guideline Centre (UK) 2013). Dans la pratique, cette réalité n'est pas traduite et une évaluation efficace des risques pour chaque patient est rarement faite. Dans une étude,

84% des patients de 65 ans ou plus ayant une IRA, ont au moins deux facteurs de risque d'IRA en plus comparé aux 55% qui n'ont pas d'IRA (Roberts et al. 2015).

L'objectif de ce troisième chapitre est donc d'évaluer le caractère multifactoriel des IRA chez les personnes âgées pour mettre en place une stratégie de prévention par la détection de situations à risque d'IRA. Nous avons orienté la détection des IRA sur celles survenant en ville (i.e. communautaire).

2. Article publié sur l'IRA communautaire

2.1 Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une maladie fréquente et grave associée à un risque accru d'hospitalisation ou de décès (Talabani et al. 2014; Soto et al. 2016; Emmett et al. 2017; Hazara et al. 2017; Stucker et al. 2017). Les sujets âgés courent un risque plus élevé d'IRA que les patients plus jeunes (Coca 2010; Anderson et al. 2011; Forni et al. 2013; Rosner 2013) en raison d'une prévalence accrue des insuffisances rénales chroniques, des morbidités cardiovasculaires et de la poly-médication. En effet, l'IRA est souvent considérée comme un effet indésirable médicamenteux (EIM) (O'Connor et al. 2012; De Figueiredo et al. 2017), l'incidence de l'IRA étant de 20,0 à 66,0 % (Koza 2016; Pierson-Marchandise et al. 2017).

L'IRA peut survenir tant dans le contexte des soins primaires (i.e. l'IRA communautaire) que dans le contexte hospitalier (i.e. l'IRA acquise à l'hôpital). La détection et la prévention de l'IRA sont importantes parce que les taux de mortalité associés à l'IRA sont de 25 % à 30 jours et de 45 % à 3 ans (Talabani et al. 2014; Hazara et al. 2017). La prévention vise principalement à améliorer la prescription des médicaments et à renforcer leur surveillance puisque 59,9% à 72,0% des IRA communautaires sont causés par les médicaments (Hsu et al. 2016; Wang et al. 2017).

Les médicaments ne sont pas les seuls facteurs de risque de l'IRA et de nombreux facteurs précipitants peuvent contribuer à la survenue de l'IRA (Finlay et al. 2013; Rosner 2013; Stucker et al. 2017). Cependant, les facteurs de risque de l'IRA ont le plus souvent été évalués indépendamment par une analyse multivariée (Loboz et Shenfield 2005; Chang et al. 2012; Gong et al. 2012). Cette approche ne peut pas décrire la combinaison des médicaments avec les autres facteurs précipitants de l'IRA. Une étude réalisée en Angleterre et en Écosse a montré un effet cumulatif des facteurs de risque liés à l'IRA (Finlay et al. 2013). Ces résultats ont un impact important sur les stratégies de prévention des EIM. Cependant, une analyse précise des médicaments impliqués dans l'apparition de l'IRA communautaire avec des outils validés et de leurs relations avec d'autres facteurs de risque n'a pas été effectuée.

L'objectif de notre étude était d'identifier avec précision l'IRA communautaire induite par les médicaments chez les patients âgés et de décrire leur combinaison avec d'autres facteurs de risque afin d'évaluer l'évitabilité des IRA communautaires.

2.2 Méthodes

2.2.1 Design de l'étude

Cette étude de cohorte rétrospective, observationnelle et mono-centrique, a été réalisée dans un hôpital général du nord de la France. L'hôpital comprend des services de chirurgie, de pneumologie, de cardiologie, d'angiologie, d'hépto-gastro-entérologie, de médecine interne et des urgences. Notre analyse a porté sur l'ensemble des séjours hospitaliers enregistrés entre le 1^{er} janvier 2012 et le 31 décembre 2013 (29 970 au total). Toutes les données extraites de l'étude étaient anonymes.

Notre étude a été réalisée du point de vue des professionnels de la santé, c'est-à-dire face à un patient individuel. Dans ce contexte, l'utilisation d'outils d'évaluation de la causalité est recommandée pour la validation des cas individuels afin d'identifier les combinaisons de facteurs de risque des IRA communautaires. L'étude ne visait pas à mener des études de pharmaco-épidémiologie sur la IRA communautaires (i.e. le taux de mortalité, la durée de l'hospitalisation et l'indice de comorbidité de Charlson n'ont pas été évalués).

2.2.2 Ethique

L'étude a été enregistrée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL ; numéros de référence 1487204 et VIa0335797v) et a été approuvée par la commission locale d'enquête en janvier 2008 (Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest IV).

2.2.3 Collecte des données

Pour chaque hospitalisation, les informations suivantes ont été extraites des dossiers médicaux électroniques : données administratives (âge, sexe...), le code diagnostic associé à l'hospitalisation (selon la Classification internationale des Maladies 10^{ème} révision (CIM-10) (WHO | International Classification of Diseases)), les médicaments administrés pendant le séjour (selon la terminologie Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) (WHO | The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD))), les résultats de laboratoire (selon la terminologie du Comité de la nomenclature, propriétés et unités (C-NPU) (IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry)), les courriers médicaux anonymisés et les rapports en texte libre des soins hospitaliers (Chazard et al. 2014).

2.2.4 Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus tous les événements de IRA communautaire chez les patients de 75 ans et plus. L'IRA a été définie selon la classification Kidney Disease Improving Global Guidelines

(KDIGO), c'est-à-dire selon une augmentation de la créatinine sérique d'au moins 0,3 mg/dl en 48 heures (si la créatinine sérique de base < 1,2 mg/dL) ou une augmentation d'au moins 1,5 fois la créatinine en 7 jours (Tableau 8) (Khwaja 2012).

Tableau 8 : Critères utilisés pour définir une IRA selon les critères KDIGO

Stades	Créatininémie*
1	1.5-1.9 fois la créatinine de base OU Augmentation ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μ mol/l) **
2	2.0-2.9 fois la créatinine de base
3	3.0 fois la créatinine de base OU Augmentation de la créatininémie ≥ 0.4 mg/dl (≥ 353.6 μ mol/l) OU Chez les patients < 18 ans, diminution du DFG de < 35 ml/min par 1.73m ²

* Les données sur l'excrétion urinaire n'étaient pas disponibles et par conséquent nous n'avons pas tenu compte de ce paramètre dans le diagnostic de l'IRA

** Ce critère a été utilisé uniquement si la créatininémie était < 1.2 mg/dl

L'IRA était initialement définie par une augmentation de la créatinine sérique observée au cours des 48 premières heures d'hospitalisation (Wonnacott et al. 2014; Hazara et al. 2017). On a jugé que cette approche pourrait ne pas détecter une IRA d'origine communautaire, avec les patients ayant un taux élevé de créatinine au moment de l'admission à l'hôpital. L'IRA a donc été définie en second lieu comme une IRA communautaire si une diminution de la créatinine sérique était observée pendant l'hospitalisation et si la valeur de la créatinine sérique au moment de l'admission était supérieure à la valeur la plus faible pendant l'hospitalisation. Des exemples de situations prises en compte ou exclues sont expliqués en Annexe 5.

L'éligibilité à l'étude exigeait une durée minimale d'hospitalisation de 2 jours et au moins 2 valeurs de créatinine (dont un au moment de l'admission). Seuls les patients hospitalisés de 75 ans et plus, répondant à ces critères, étaient admissibles à l'étude. Tous les événements d'IRA ont été automatiquement détectés en fonction de ces critères, puis examinés par deux experts indépendants. Les événements d'IRA ont été exclus secondairement en cas de : 1) détection automatisée erronée ; 2) données manquantes (par rapport aux médicaments prescrits, au diagnostic ou aux résultats de laboratoire). Le Kappa de Cohen a été utilisé pour mesurer le degré d'accord entre les deux experts pour la validation des événements d'IRA. Il en a résulté que la valeur du Kappa de Cohen était de 0,87, ce qui indique un accord presque parfait (défini par convention comme une valeur comprise entre 0,81 et 0,99). Tout désaccord a été résolu après discussion et consensus. Un troisième examinateur a arbitré au besoin.

2.2.5 Révision experte de chaque événement de l'IRA

Deux examinateurs indépendants ont analysé tous les événements d'IRA à l'aide du logiciel ADE-Scorecards®. Ce dernier outil a été développé dans le cadre du projet européen sur la sécurité des patients par des procédures intelligentes (PSIP). L'interface ADE-Scorecards® résumait les données disponibles pour chaque séjour (données administratives, résultats de laboratoire, données diagnostiques, prescriptions de médicaments et documents en texte libre) (Beuscart et al. 2009; Chazard et al. 2011a). Cet outil a été utilisé pour l'extraction des données, comme indiqué ci-dessous. Seuls les facteurs de risque connus d'IRA ont été extraits, car l'étude n'avait pas l'intention de trouver de nouveaux facteurs de risque. L'insuffisance rénale obstructive a été exclue de l'analyse du médicament parce que les examinateurs ont estimé que les médicaments étaient des facteurs secondairement impliqués dans l'apparition de cette IRA, même si le score de Naranjo du médicament était ≥ 1 . Les examinateurs ont ensuite évalué la relation entre les médicaments et l'IRA, le caractère inapproprié de l'ordonnance et l'évitabilité de l'événement. Tout désaccord a été résolu après discussion et consensus. Un troisième examinateur a arbitré au besoin.

2.2.6 Facteurs prédisposants et précipitants

L'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale chronique, le diabète et l'insuffisance cardiaque chronique ont été considérés comme des facteurs prédisposant à l'IRA (Finlay et al. 2013; Rosner 2013; Wonnacott et al. 2014; Hsu et al. 2016; Stucker et al. 2017) et ont été identifiés soit dans les lettres de sortie soit dans le codage CIM-10. L'insuffisance rénale chronique devait être définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé < 60 ml/min selon CKD-EPI (Levey et al. 2009; Matsushita 2012). L'infection, l'insuffisance cardiaque aiguë, la déshydratation, la chirurgie, la rhabdomyolyse, l'ascite causée par la cirrhose étaient considérées comme des facteurs précipitants de l'IRA et étaient identifiées soit dans les lettres de sortie soit dans le codage CIM-10 (Finlay et al. 2013; Rosner 2013; Wonnacott et al. 2014; Hsu et al. 2016; Stucker et al. 2017). Les facteurs précipitants devaient être présents à l'admission (c'est-à-dire pendant les 48 premières heures d'hospitalisation) et avant la survenue de l'IRA.

2.2.7 Médicaments

Les médicaments connus comme pourvoyeurs potentiels d'IRA ont été pris en compte : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques, les diurétiques épargneurs potassique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les chimiothérapies et les

aminosides (Finlay et al. 2013; Koza 2016; Pierson-Marchandise et al. 2017; Stucker et al. 2017; Whiting et al. 2017). Les médicaments étaient pris en compte s'ils étaient pris de façon chronique à domicile, selon la lettre de sortie et les maladies chroniques présentes, même s'ils n'étaient pas ré-administrés à l'hôpital. Le bilan de conciliation des médicaments n'était pas effectué de façon routinière au moment de l'hospitalisation des patients. Par conséquent, les médicaments administrés le premier jour d'hospitalisation étaient extraits si les deux experts jugeaient que le médicament était pris à domicile. Les experts ont été prudents dans leur jugement et n'ont pas inclus les médicaments en cas de doute. Les médicaments administrés après l'amélioration de l'IRA ou les médicaments qui ne sont habituellement pas prescrits en milieu communautaire (par exemple les aminosides intraveineux) n'ont pas été inclus.

2.2.8 Causalité, caractère inapproprié et évitabilité

Le rôle potentiel des médicaments dans la survenue des événements d'IRA a été évalué à l'aide de l'échelle de Naranjo (Naranjo et al. 1981) (Annexe 1). Cette échelle est un outil validé pour évaluer la relation causale entre le médicament et l'événement (Khan et al. 2016). Un score est attribué à chacun des dix axes concernant des éléments tels que la relation chronologique entre le médicament et l'événement, ou le retrait et la ré-administration du médicament. Le score total varie de -4 à +13 et indique les catégories de probabilité suivantes : « peu probable » (note ≤ 0), « possible » (note de 1 à 4), « probable » (note de 5 à 8) ou « défini » (note ≥ 9). Nous avons conclu que l'IRA était induite par un médicament si la catégorie de probabilité était « possible », « probable » ou « définie ». Les médicaments ont été analysés indépendamment des autres médicaments du patient (Agbabiaka et al. 2008). Ces critères ont été appliqués à un seul moment de l'hospitalisation correspondant à l'admission. Dans cette évaluation, le Kappa de Cohen a été utilisé pour mesurer le degré d'accord entre les deux experts. La valeur du Kappa était de 0,72, ce qui indique un bon accord (défini par convention comme une valeur comprise entre 0,6 et 0,80).

Le caractère inapproprié de chaque prescription était axé sur le mauvais usage (dose ou durée) ou la surconsommation de médicaments et a été évalué à l'aide des critères "Screening Tool of Older People Prescriptions" (STOPP) v.2 (Lang et al. 2015) (Annexe 4). Les critères STOPP sont explicites, car ils sont fondés sur des données diagnostiques et/ou de prescription et ne nécessitent pas une expertise supplémentaire.

L'évitabilité des événements d'IRA a été évaluée à l'aide des critères de Hallas (Hallas et al. 1990). Les critères de Hallas sont classés en quatre catégories comme suit : "définitivement

évitable" : traitement médicamenteux incompatible avec les connaissances actuelles ;
"éventuellement évitable" : prescription non erronée, mais évitable par un effort dépassant les

exigences obligatoires ; "non évitable" : l'événement ne pouvait être évité par des moyens raisonnables ou était imprévisible dans le cadre d'un traitement pleinement conforme aux bonnes pratiques médicales ; "non évaluable" : données pour lesquelles la cotation ne pouvait être obtenue ou dont les preuves étaient en conflit (Annexe 3).

L'IRA acquise à domicile a été considérée comme un événement multifactoriel si les experts ont identifié au moins un médicament ayant un score Naranjo ≥ 1 et un facteur précipitant.

2.2.9 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel R (version 3.3.3.3) (R Core Team 2017). Les variables quantitatives ont été décrites en terme de moyenne et de déviation standard (D.S.), et en terme de médiane et d'intervalles interquartiles (IQR) pour les variables quantitatives non normales. La normalité des variables quantitatives a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites en terme de fréquence et de pourcentage.

2.3 Résultats

2.3.1 Événements et caractéristiques des IRA communautaires

Au cours des deux ans, les événements liés à l'IRA ont fait l'objet d'une détection chez 4 767 patients âgés de 75 ans ou plus et hospitalisés pour au moins deux jours. Après détection automatisée et double relecture, 713 IRA communautaires ont été confirmées (15,0%). Le processus de sélection est résumé dans la Figure 12 ci-dessous.

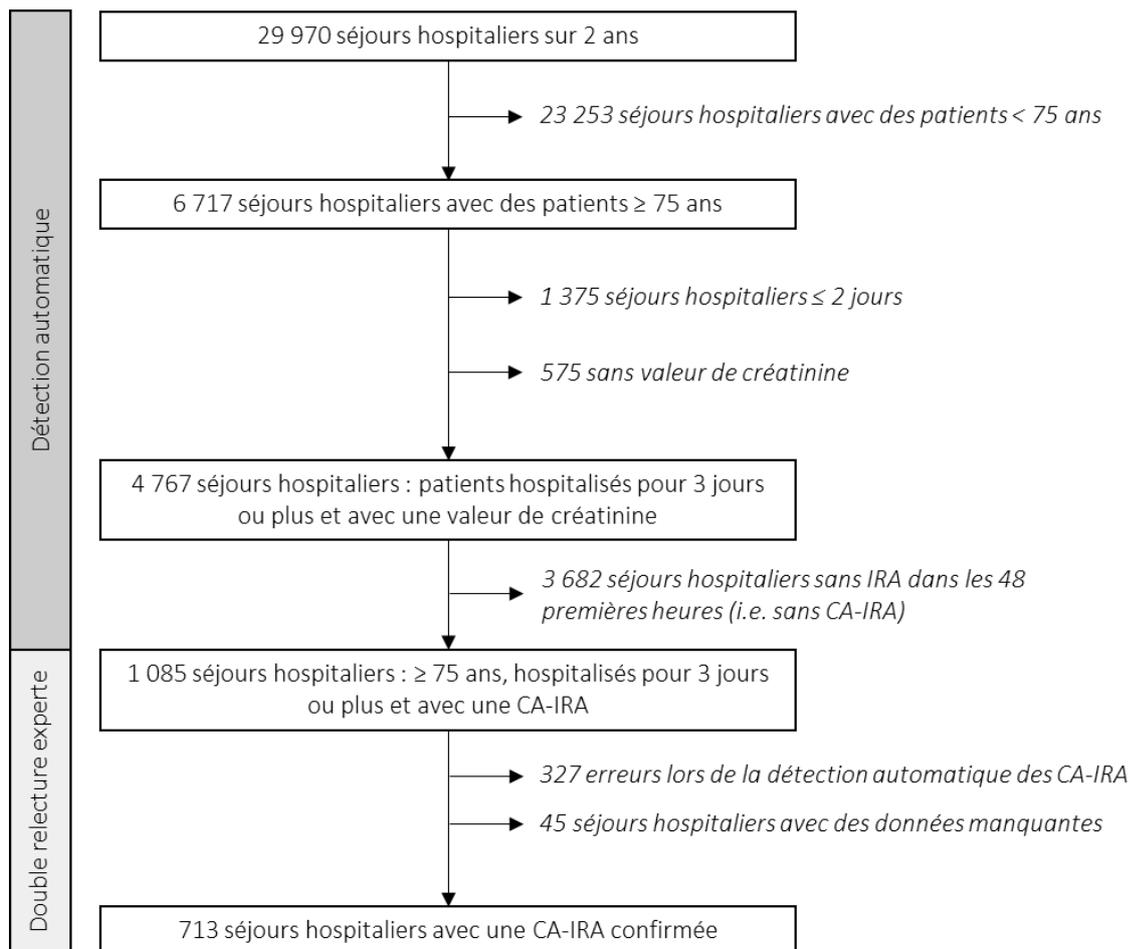


Figure 12 : Flux des patients de l'étude

L'âge moyen des patients correspondant aux 713 hospitalisations était de 84,4 ans (D.S. 5,4 ans) et 70,7% d'entre eux étaient des femmes. Les caractéristiques des événements d'IRA sont décrites dans le Tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9 : Caractéristiques des évènements d'IRA (N = 713)

Caractéristiques	Séjours hospitaliers
Age, années (moyenne ± D.S.)	84,4 ± 5,4
Femme, n (%)	504 (70,7%)
Valeur de la créatinine à l'admission, mg/dl (médiane & IQR)	1,4 (1,0;1,9)
Stades de l'IRA selon les critères KDIGO, n (%)	
Stade 1	585 (82,0%)
Stade 2	101 (14,2%)
Stade 3	27 (3,8%)
Facteurs prédisposants, n (%)	
Hypertension artérielle	409 (57,4%)
Diabète	173 (24,3%)
Insuffisance cardiaque chronique	111 (15,6%)
Insuffisance rénale chronique	64 (9,0%)
Facteurs Précipitants, n (%)	
Infection	384 (53,9%)
Déshydratation	147 (20,6%)
Insuffisance cardiaque aiguë	64 (9,0%)
Rhabdomyolyse	34 (4,8%)
Chirurgie	8 (1,1%)
Ascite secondaire à une cirrhose	4 (0,6%)

Le stade le plus fréquent d'IRA était le stade 1 (82,0%) selon les critères du KDIGO. L'infection était le facteur précipitant le plus fréquent et a été identifiée dans plus d'un cas sur deux. Les experts ont identifié 31 (4,3%) IRA obstructives, qui ont été exclues secondairement de l'analyse des événements liés aux médicaments.

2.3.2 IRA communautaire induite par des médicaments

Les experts ont évalué 419 (58,8%) événements d'IRA comme étant des EIM « possibles », « probables » ou « définitifs » selon l'échelle de Naranjo. Les experts ont noté 276 événements d'IRA comme « possibles », 139 comme « probables » et 4 comme « définitifs ». Un seul événement lié à l'IRA a obtenu la cotation "peu probable" (i.e. un score à 0) et aucun médicament connu pour être impliqué dans l'IRA n'a été identifié dans 261 événements (36,6%). Les résultats de la Figure 13 montrent qu'une combinaison de deux, trois, quatre ou même cinq médicaments cotés « possible », « probable » ou « définitif » selon l'échelle de Naranjo a été retrouvée dans 29,6% des cas d'IRA.

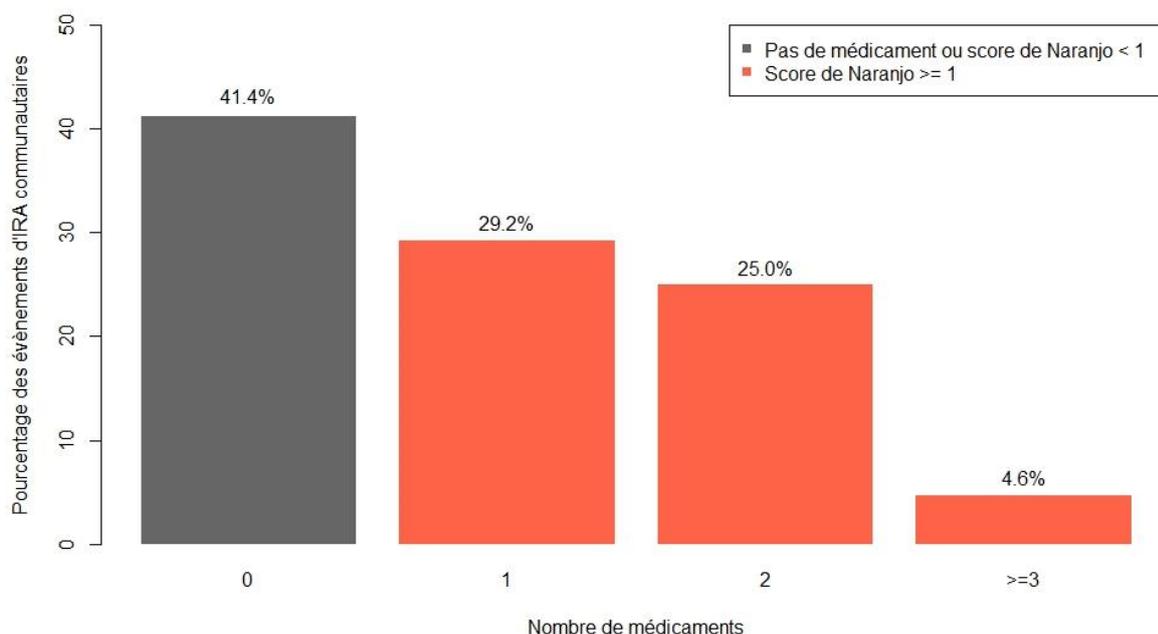


Figure 13 : Répartition des évènements d'IRA selon le nombre de médicaments avec un score de Naranjo ≥ 1

2.3.3 IRA communautaire : un événement multifactoriel

L'analyse de la combinaison des facteurs précipitants et des médicaments a révélé que 265 événements d'IRA étaient multifactoriels (Tableau 10), soit 37,2% de tous les événements et 63,2% des événements d'origine médicamenteuse. Une combinaison d'un médicament avec un score de Naranjo ≥ 1 avec facteurs précipitants a été retrouvée dans 136 cas (19,1%) d'IRA. Une combinaison de deux médicaments ou plus avec un score de Naranjo ≥ 1 a été identifiée en combinaison avec des facteurs précipitants dans 129 (18,1%) événements d'IRA.

Tableau 10 : Description des différents événements d'IRA en fonction de la présence ou non de médicaments et/ou de facteurs précipitants

Critères d'interprétation	Conclusion	n (%) (n _{total} = 713)
Pas de médicament ni de facteur précipitant	Pas de cause	87 (12,2%)
Présence de facteurs précipitants seuls	Uni-factoriel	206 (28,9%)
Présence d'un médicament seul ayant un score de Naranjo ≥ 1	Uni-factoriel	72 (10,1%)
Présence de ≥ 2 médicaments avec un score de Naranjo ≥ 1	Combinaison de médicaments	82 (11,5%)
Présence d'un facteur précipitant ET d'un médicament unique ayant un score de Naranjo ≥ 1	Multifactoriel	137 (19,2%)
Présence de facteurs précipitants ET ≥ 2 médicaments ayant des scores de Naranjo ≥ 1	Multifactoriel	129 (18,1%)

2.3.4 Évitéabilité des événements d'IRA communautaire secondaire à des médicaments

Parmi tous les cas d'IRA communautaire d'origine médicamenteuse et selon les critères de Hallas, les experts ont jugé que 280 (66,8%) des événements d'IRA communautaire secondaire à des médicaments pouvaient être évités : 250 (59,7%) étaient possiblement évitables et 30 (7,1%) pouvaient l'être définitivement. La majorité des IRA d'origine médicamenteuse qui auraient pu possiblement être évitées étaient liées à une adaptation nécessaire de la pharmacothérapie pendant une maladie intercurrente, principalement une infection. Par exemple, la combinaison d'un IEC/ARA2 avec un diurétique, tous les deux avec un score de Naranjo ≥ 1 , a été retrouvée combinée avec une infection dans 95 cas (22,7%) d'évènements IRA induits par un médicament. De même, une combinaison d'IEC/ARA2 avec un score de Naranjo ≥ 1 a été retrouvée avec une déshydratation dans 56 cas (13,4%) d'évènements d'IRA induits par le médicament. Les deux experts ont conclu que ces médicaments auraient dû être réévalués dans ces situations.

2.3.5 Caractère inapproprié des médicaments impliqués dans les événements d'IRA communautaire

Parmi les 666 médicaments cotés comme étant « possibles », « probables » ou « certains » selon l'échelle de Naranjo, seulement 67 (10,0%) médicaments ont été jugés inappropriés selon les critères STOPP. Les ARA2 (n = 142 ; 21,3%) étaient l'une des classes de médicaments les plus fréquentes dans les cas d'IRA et la prescription inappropriée la plus fréquente (n = 25 ; 17,6% des prescriptions d'ARA2), selon les critères STOPP. La principale raison de cette inadéquation est le manque d'indication. Les IEC (n = 189 ; 28,3%) et les diurétiques de l'anse (n = 172 ; 25,7%) ont également été fréquemment impliqués dans des événements d'IRA, mais seuls les IEC ont été évalués comme des prescriptions inappropriées (n = 19 ; 10,1% des prescriptions d'IEC). Peu de prescriptions de diurétiques épargneurs potassique ont été récupérées par l'évaluation des experts (n = 55 ; 8,2%), mais elles ont souvent été jugées inappropriées (n = 19 ; 34,5% des prescriptions de diurétiques épargneurs potassique). Le Tableau 11 résume les différentes caractéristiques des classes médicamenteuses.

Tableau 11 : Caractéristiques des médicaments impliqués dans la survenue des événements d'IRA

Médicaments	Evaluation de la causalité ^a (N =713)	Caractère inapproprié des prescriptions ^{b **}	Evitabilité de l'évènement ^c	
			Définitivement **	Possiblement **
IEC et ARA2	330 (46,3%)	44 (13,3%)	14 (4,2%)	202 (61,2%)
Diurétiques *	327 (45,9%)	20 (6,1%)	15 (4,6%)	191 (58,4%)
AINS	8 (1,1%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)	5 (62,5%)
Aminosides	1 (0,1%)	0	0	0

a évaluation de la causalité a été évalué par le score de Naranjo avec un score ≥ 1

b le caractère inapproprié des prescriptions a été évalué via les critères STOPP

c l'évitabilité des événements a été évalué par les critères de Hallas

* inclus les diurétiques de l'anse, les diurétiques thiazidiques et les épargneurs potassiques

** divisé par le nombre de médicaments ayant un score de Naranjo ≥ 1 de chaque classe médicamenteuse (ex : 330 pour les IEC et les ARA2)

2.4 Discussion

2.4.1 Principales conclusions

Notre étude a montré que les médicaments étaient fréquemment retrouvés dans les événements d'IRA car leur présence a été constatée dans 58,8% des cas. Ces événements d'IRA d'origine

médicamenteuse concernaient 8,8% des hospitalisations chez les patients de 75 ans et plus, soit environ un patient sur dix. Les IRA communautaires d'origine médicamenteuse étaient souvent multifactorielles et environ deux tiers auraient pu être évitées en « dépassant les exigences obligatoires » (Hallas et al. 1990). Tous ces résultats soulignent l'importance de la prévention des IRA d'origine médicamenteuse, et le fait que cette prévention doit prendre en compte la prescription médicamenteuse, notamment en cas d'infection et de déshydratation.

2.4.2 Comparaison avec d'autres études

L'incidence des IRA communautaires varie entre 0,7% et 4,3% selon les études (Talabani et al. 2014; Wonnacott et al. 2014; Hazara et al. 2017; Wang et al. 2017). Dans notre étude, une double évaluation indépendante a confirmé l'existence d'une IRA dans 15,0% des hospitalisations. Cette différence s'explique d'abord par l'âge d'inclusion de 75 ans et plus dans notre étude. L'IRA est un problème souvent observé chez les patients plus âgés, et les patients âgés de 70 ans ou plus sont 3,5 fois plus susceptibles de développer une IRA que les patients plus jeunes (Rosner 2013). L'âge est donc un facteur de risque d'IRA. Ainsi, tous les patients de notre étude couraient déjà le risque de développer une IRA en plus des médicaments et des facteurs précipitants. De plus, notre méthode de détection et de validation des IRA communautaires comprenait soit l'apparition de l'IRA dans les 48 premières heures d'hospitalisation soit l'amélioration de l'IRA acquise à domicile au cours de l'admission. La détection des IRA communautaires est le plus souvent définie en fonction de la variation de l'indice de créatinine dans les 48 heures, avec parfois un code de diagnostic (par exemple le codage CIM-9) (Talabani et al. 2014; Hsu et al. 2016; Hazara et al. 2017; Stucker et al. 2017). Cette dernière approche peut sous-estimer l'incidence réelle des IRA communautaires parce que l'IRA est sous-codifiée (Schissler et al. 2013; Hsu et al. 2016).

2.4.3 IRA communautaire : un événement multifactoriel

L'implication des médicaments dans la survenue d'une IRA communautaire a été peu étudiée avec un score d'imputabilité. Wang et coll. ont notifié une implication possible dans 59,9% des cas d'IRA, d'après une étude transversale nationale menée en Chine (Wang et al. 2017). Stucker et coll. ont constaté que 25,5% des cas d'IRA communautaire étaient associés à un diurétique et un IEC ou un ARA2 (Stucker et al. 2017). Dans une étude rétrospective menée à Taïwan, 72,0% des patients présentant une IRA communautaire ont utilisé au moins un médicament présentant un risque néphrotoxique au cours des trois derniers mois précédant l'IRA, avec une moyenne de 2,4 médicaments par patient (Hsu et al. 2016). Notre étude confirme et souligne ces résultats. D'après un double examen indépendant, 58,8% des cas d'IRA étaient liés aux

médicaments. Cette analyse experte de tous les cas confirmés a permis d'identifier une cause multifactorielle dans 63,2% des IRA d'origine médicamenteuse, en raison de la combinaison d'un médicament ayant un score de Naranjo ≥ 1 avec au moins un facteur précipitant.

Ce résultat suggère une combinaison fréquente de médicaments et de maladies, et devrait être pris en compte dans les mesures de prévention de l'IRA. Une méta-analyse récente a montré que la poursuite d'un traitement pendant une maladie intercurrente augmentait le risque de développer une IRA de 15% (Whiting et al. 2017). Dans notre étude, seulement 10,0% des médicaments ayant un score Naranjo ≥ 1 étaient inappropriés, selon les critères STOPP. De plus, 66,8% des IRA communautaires secondaire à des médicaments étaient évitables selon les critères de Hallas. La prévention fondée sur des listes d'ordonnances potentiellement inappropriées semble inadéquate pour les IRA communautaires. Cependant, cette approche est souvent utilisée pour prévenir les événements d'origine médicamenteuse chez les patients âgés, car elle est facile à mettre en œuvre (Lavan et Gallagher 2016).

2.4.4 Prévention des événements d'IRA communautaire

Par conséquent, il semble que de nouvelles stratégies soient nécessaires pour la prévention de l'IRA communautaire. En premier lieu, une solution possible pourrait être une réévaluation systématique des médicaments potentiellement néphrotoxiques pendant une maladie intercurrente. Une étude pilote menée au Royaume-Uni a recommandé l'arrêt systématique des médicaments en cas de déshydratation sévère. Les conclusions sur la diminution de l'IRA étaient limitées en raison de l'absence d'un groupe témoin, mais cette intervention ne semble pas poser de risque pour les patients (Morrison et Wilson). L'éducation des patients sur les situations à risque d'IRA est nécessaire et les mesures de prévention doivent être améliorées. Dans une étude prospective de six mois menée par Belaïche et coll. 85% des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) n'étaient pas au courant des situations à risque d'IRC, en particulier le risque de survenue d'IRA en cas de déshydratation par traitement par IEC ou ARA2 (Belaïche et al. 2012). Dans une autre étude, 53% des patients atteints d'IRC communautaire ont déclaré ne pas connaître les situations à risque et 71% n'étaient pas conscients des mesures à prendre dans ces situations (Belaïche et al. 2017).

2.4.5 Points forts de l'étude

Notre étude comportait plusieurs points forts : un grand nombre d'événements d'IRA par rapport aux autres études ; la détection automatisée des événements qui ont ensuite été validés par deux experts indépendants ; une interface informatique (ADE-Scorecards®) dédiée à l'examen des cas par les experts ; des compétences complémentaires et un double examen de

tous les cas confirmés d'IRA communautaire; une approche standardisée par l'utilisation de l'échelle de Naranjo, les critères STOPP et les critères de Hallas ; une description des combinaisons des médicaments et des facteurs précipitants.

2.4.6 Limites de l'étude

L'étude comportait certaines limites. Il s'agissait d'une étude mono-centrique réalisée dans un seul hôpital général du nord de la France. Par conséquent, nos résultats peuvent refléter les habitudes de prescription des praticiens œuvrant dans ce domaine. De plus, notre étude se limitait aux patients hospitalisés âgés de 75 ans et plus et n'incluait pas les patients atteints d'IRA communautaire qui vivaient à domicile. La généralisation de nos résultats doit être faite avec prudence. Néanmoins, les EIM sont le plus souvent observés dans ce groupe d'âge (Morrison et Wilson; Lavan et Gallagher 2016), et l'âge moyen des patients présentant des événements d'IRA communautaire était également élevé dans les études incluant des patients âgés de 18 ans ou plus (Belaiche et al. 2012; Schissler et al. 2013; Koza 2016; Pierson-Marchandise et al. 2017). Le seuil de 48 heures à l'admission a été choisi de manière à détecter l'IRA acquise dans la collectivité plutôt que l'IRA acquise à l'hôpital. Toutefois, ce seuil a pu inclure un certain nombre d'évènements d'IRA d'origine hospitalière survenus au cours des deux premiers jours de l'hospitalisation.

Notre analyse des dossiers médicaux des patients était rétrospective, et nous avons également étudié les événements acquis par la communauté. L'absence de données communautaires peut avoir légèrement faussé l'estimation du nombre d'IRA communautaire. La conciliation médicamenteuse n'était pas effectuée quotidiennement à l'hôpital au moment de l'étude. Il est donc possible que certains renseignements n'aient pas été consignés dans les dossiers de santé électroniques, ce qui peut avoir été une source d'erreur potentielle pendant l'analyse par les experts. Ce manque potentiel d'information peut aussi sous-estimer le nombre d'IRA obstructives.

Les éléments de l'échelle de Naranjo n'ont pas tous été évalués dans l'étude. En effet, les points 6 à 10 ont été cotés comme « ne sait pas » pour la plupart des médicaments parce que les données étaient peu disponibles. Cette question a été soulevée par d'autres auteurs (Mittal et Gupta 2015; Shalayel et al. 2018).

Une autre limite était l'utilisation des critères STOPP, qui peuvent être moins complets que d'autres outils pour explorer la pertinence des ordonnances (par exemple l'étude du caractère approprié des prescriptions par la MAI). Cependant, nous avons choisi d'appliquer les critères

STOPP parce qu'ils détectent bien les situations à risque d'EIM et offrent une bonne fiabilité (Curtain et al. 2013; O'Mahony et al. 2015; Dalleur et al. 2016).

Enfin, cette étude n'a pas été conçue pour identifier les associations synergiques et significatives de facteurs de risque (qui peuvent être déterminées par des études de pharmaco-épidémiologie) ni pour décrire l'épidémiologie de l'IRA. Toutefois, cette étude a utilement ouvert la voie à des études de pharmaco-épidémiologie sur une base de données plus vaste et suffisamment puissante sur le plan statistique.

2.5 Conclusion

Les IRA communautaires sont un problème fréquent chez les patients âgés lors de l'admission à l'hôpital. Les événements observés étaient pour la plupart multifactoriels avec une importante implication des médicaments, et les deux tiers semblaient évitables. La prévention de l'IRA secondaire à des médicaments pourrait être réalisée par une réévaluation des médicaments potentiellement néphrotoxiques (par exemple réévaluation des IEC ou des ARA2) au cours d'une maladie intercurrente (par exemple une infection).

3. Mise en perspective des résultats

Cette étude montre que les IRA sont des évènements multifactoriels associant la combinaison de médicaments et de facteurs précipitants. Avec l'incidence grandissante des IRA et du nombre de facteurs de risque augmentant avec l'âge (Roberts et al. 2015), l'identification de patients à risque d'IRA est important, bien que ces situations aient souvent été présentées comme prévisibles et évitables (Roberts et al. 2015) et que les facteurs de risque d'IRA soient bien connus et définis. Il existe peu de données sur la prévention des IRA lors de situations intercurrentes et la combinaison des facteurs de risque. La prévention principale des IRA se base sur la détection des prescriptions inappropriées mais cela ne paraît pas suffisant au regard de nos résultats, montrant que seulement 10% des médicaments étaient jugés inappropriés selon les listes explicites. Un autre problème soulevé par cette étude est l'utilisation des outils de causalité pour déterminer l'imputabilité des médicaments. Ils ne sont pas adaptés dans les situations retrouvées dans l'étude, car le médicament peut être à la fois un facteur précipitant et un facteur prédisposant.

Dans les recommandations NICE, une étude sur l'arrêt des IEC/ARA2 a été menée (National Clinical Guideline Centre (UK) 2013). La prescription de ces médicaments est un facteur de risque d'IRA, d'autant plus si le patient a une IRC. Le risque est majoré lorsqu'il y a la combinaison de ces médicaments avec des situations intercurrentes telles que le sepsis ou encore la déshydratation. Dans ces situations, le professionnel de santé doit considérer attentivement le rapport bénéfice/risque de maintenir ces médicaments pour prévenir l'IRA contre le risque potentiel cardio-vasculaire d'arrêter ces médicaments. Les données sur le bénéfice et le risque de l'arrêt temporaire des IEC/ARA2 sont controversées (Tomson et Tomlinson 2019). Ce rapport a été démontré bénéfique chez des patients avant une chirurgie cardiaque, mais pas chez des patients avant un examen radiologique. Il n'existe pas de lien formel entre le maintien des IEC/ARA2 et la survenue d'une IRA. Ces résultats nécessitent des études poussées complémentaires pour appuyer ou réfuter ces propos. Il est néanmoins suggéré de réévaluer ou d'arrêter ces médicaments chez les patients avec une IRA ou à risque d'en développer une. Certaines études soulèvent aussi le problème de l'arrêt des médicaments. Selon Doerfler et al., il existe beaucoup d'erreurs à l'arrêt des médicaments lors des situations à risque d'IRA quand il y a une IRC sous-jacente. Il est nécessaire d'être attentif aux patients qui arrêtent ces médicaments et plutôt proposer que ce soient les médecins qui arrêtent ces médicaments au cours d'un séjour hospitalier (Martindale et al. 2017; Doerfler et al. 2019).

Une solution à la prévention des IRA serait d'implémenter les situations à risque dans des SIAD et d'alerter le professionnel de santé pour avoir un jugement expert et réévaluer la situation. Comme mentionné dans l'introduction, l'implémentation de ces situations à risque dans des systèmes informatisés d'aide à la décision (SIAD) est nécessaire bien que pour le moment, elle soit peu développée. L'étude de Arias Pou et al. a montré l'impact positif d'un SIAD quand une alerte se déclenche sur la présence d'un médicament néphrotoxique chez un patient ayant une IRA (Pou et al. 2019). Ces résultats se basent sur une détection à l'hôpital. D'autres études ont montré des bénéfices sur l'implémentation d'un SIAD et la réduction de l'incidence des IRA (Roberts et al. 2010; Colpaert et al. 2012; Boussadi et al. 2013; Wilson et al. 2014). Les SIAD permettent une meilleure détection des IRA et une réduction de temps pour les traiter, limitant ainsi leur progression et améliorant le diagnostic du patient (Pou et al. 2019). Notre étude pourrait nourrir ces systèmes pour améliorer la prévention des IRA.

Chapitre IV Analyse et descriptions des prescriptions transitoirement inappropriées

1. Contexte et motivations de l'étude

D'après les résultats de notre étude sur les hyperkaliémies (chapitre 2), les hyperkaliémies sont des événements secondaires à des médicaments dans 80,5% des cas. Seulement 19,5% des prescriptions étaient jugées comme inappropriées, d'après les critères STOPP. Ce problème a déjà été soulevé dans des études précédentes. Ainsi seulement 10 à 40% des EIM étaient captés par des listes de prescriptions inappropriées (Onder et al. 2005; Laroche et al. 2007; Hedna et al. 2015). Il reste donc environ 60 à 80% des EIM qui seraient secondaires à des prescriptions « non détectées comme inappropriées ». Ces résultats suggèrent que l'implémentation de ces critères explicites dans un Système Informatisé d'Aide à la Décision (SIAD) ne paraît pas optimale pour prévenir les EIM. Il apparaît nécessaire de développer de nouvelles règles à mettre en place dans les SIAD pour détecter les situations à risque d'EIM.

La création de règles basée sur des connaissances expertes cliniques est peu développée et semble complexe à mettre en place. Une étude a analysé la mise en place de règles cliniques dans un SIAD (*ADEAS : Adverse Drug Event Alerting System*). Les règles se basaient sur des anomalies biologiques, telle qu'une diminution de la fonction rénale. L'objectif était de tester ces règles en fonction de la présence ou non d'une intervention et d'un contact ou non avec un médecin (Rommers et al. 2013). Pour cela, ils ont calculé l'efficacité de la règle et la valeur prédictive positive (VPP). Les résultats ont montré que les règles sont peu efficaces et non pertinentes car seulement 10% des alertes ont conduit à un contact avec un professionnel de santé et 7,8% des alertes ont abouti à un conseil ou à une intervention pour prévenir la survenue de l'évènement indésirable. Les raisons majeures de ces résultats étaient que les alertes arrivaient soit trop tard (médicament déjà arrêté), soit étaient redondantes, ou soit étaient non pertinentes dans la situation du patient (non prise en compte d'un autre facteur). Dans une autre étude, l'efficacité de 35 règles cliniques implémentées dans un SIAD était de 3,6% (de Wit et al. 2015). L'amélioration de l'acceptation des alertes passe alors par une amélioration de la spécificité (i.e. une diminution des faux négatifs) et une diminution des alertes répétées pour éviter la fatigue des professionnels de santé, conduisant à outrepasser les alertes (Desmedt et al. 2018).

La base de données sur laquelle l'étude sur l'hyperkaliémie s'est appuyée est conséquente et détaillée. Cette base de données peut servir de support pour identifier les caractéristiques des situations à risque d'hyperkaliémie. Ces caractéristiques pourraient ensuite être traduites en règles d'alerte. Cependant, étant donné que nous n'avons pas les cas de patients sans

hyperkaliémie, nous pouvons donc qu'utiliser une approche descriptive pour la création de ces profils à risque d'hyperkaliémie, comme une classification hiérarchique.

2. Article sur l'identification de profils à risque

2.1 Introduction

Les Systèmes Informatisés d'Aide à la Décision (SIAD) sont des systèmes développés pour aider le professionnel de santé lors de la prise en charge des soins, notamment thérapeutiques. Les SIAD ne remplacent pas le jugement clinique d'un expert, mais permettent d'augmenter la compétence des professionnels de santé en ayant une vision constante sur certains critères et de les alerter au moment opportun en cas de situations à risque (Rommers et al. 2011; Belard et al. 2017).

La création d'alertes pour les SIAD est un challenge. Elles peuvent se baser sur des critères validés (par exemple des listes de prescriptions inappropriées), des recommandations officielles (Haute Autorité de Santé, sociétés savantes) ou des référentiels médicamenteux reconnus (Thériaque[®], Martindale[®]). Cependant ces types d'alertes sont souvent peu spécifiques et détectent trop peu de situations réellement à risque iatrogènes. Ce manque de pertinence favorise la fatigue des professionnels de santé, aboutissant à une extinction quasi systématique des alertes (Curtain et Peterson 2014). La création d'alertes pour SIAD peut plus rarement se baser sur une connaissance experte clinique. Deux études ont tenté cette approche, mais les résultats sont peu concluants : la pertinence des règles implémentées est généralement faible, allant de 3,6% à 7,8% d'efficacité (Rommers et al. 2013; de Wit et al. 2015).

L'utilisation de données sur un grand nombre de cas secondaires à des médicaments confirmés pourrait potentiellement améliorer la pertinence des alertes, en fournissant des données fiables et quantifiées sur les situations à risque d'EIM. Ces caractéristiques pourraient être utilisées lors de la création de règles de détection de ces situations iatrogènes. L'hyperkaliémie est un évènement grave et fréquent chez les personnes âgées hospitalisées. Il a été montré que ces évènements sont secondaires à des médicaments dans 80,5% des cas (Perazella 2000; Henz et al. 2008; Robert et al. 2018). Cependant, seulement 19,5% des prescriptions ont été détectées comme inappropriées par la liste STOPP (Robert et al. 2018). De plus, cette étude a montré que les hyperkaliémies surviennent principalement dans un contexte de situations aiguës lors de la combinaison de facteurs de risque : les médicaments et les facteurs précipitants.

L'objectif de cette étude est donc d'identifier les situations à risque d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments pour créer des règles à implémenter dans les SIAD.

2.2 Méthodologie

2.2.1 Critères d'inclusion et d'exclusion

La méthodologie de cette étude s'appuie sur celle conduite pour l'étude sur l'hyperkaliémie (chapitre 2). Nous nous sommes donc intéressés aux hyperkaliémies détectées automatiquement à partir de l'étude publiée (Robert et al. 2018), c'est-à-dire toutes les hyperkaliémies (définies comme une concentration en potassium $\geq 5,4$ mmol/L) observées après 3 jours d'hospitalisation (i.e. acquises à l'hôpital) chez les personnes âgées (≥ 75 ans).

Après la détection automatique des hyperkaliémies, une analyse individuelle des événements d'hyperkaliémie a été menée. Ainsi deux pics d'hyperkaliémie au cours d'un seul séjour hospitalier donnaient naissance à deux événements distincts d'hyperkaliémie. Puis toutes les hyperkaliémies incluses ont été revues indépendamment par deux experts de formations différentes (un médecin et un pharmacien). Cette relecture s'est faite via l'outil ADE-SCORECARDS[®]. Cet outil a été développé lors du projet européen « Patient Safety through Intelligent Procedure » (PSIP) (Beuscart et al. 2009; Hackl et al. 2013). Les hyperkaliémies ont été secondairement exclues lors : (i) d'erreur de détection automatique ; (ii) de données manquantes (concernant les médicaments, diagnostic et les résultats de laboratoires) ; (iii) d'une erreur de mesure de potassium définie comme la présence de deux mesures de potassium sérique enregistrées le même jour (une normale et une élevée) sans notion de prescription de résines échangeuses d'ions ou de gluconate de calcium.

2.2.2 Relecture experte des hyperkaliémies

Les experts ont relu chaque cas indépendamment et ont extrait les données disponibles de chaque séjour hospitalier (résultats de laboratoires, données administratives, diagnostics, médicaments administrés et les informations dans les courriers médicaux). Ils ont notamment extrait les données concernant les facteurs précipitants et les médicaments. Puis les relecteurs ont évalué le lien de causalité entre le médicament et l'hyperkaliémie via l'algorithme de Kramer.

2.2.2.1 Facteurs précipitants

Les facteurs précipitants suivants ont été conservés pour l'étude actuelle sur les profils à risque (Onno et al. 2007; Noize et al. 2011; Khanagavi et al. 2014) :

- L'IRA : définie selon les critères KDIGO (i.e. une augmentation de la créatininémie de 3 mg/L en 48 heures (appliqué seulement si la créatinine sérique était ≤ 12 mg/L) ou une

augmentation de la créatinine sérique de 1,5 fois la créatininémie de base en 7 jours) (Khwaja 2012).

- L'acidose : définie comme un pH < 7.35 ou si mentionnée dans le courrier.
- La rhabdomyolyse : définie comme un dosage de CPK > 5000 UI/L ou si mentionnée dans le courrier.
- La transfusion : prise en compte seulement si elle était mentionnée dans le courrier du patient ou cotée dans les actes CCAM.

Les facteurs précipitants étaient pris en compte seulement s'ils étaient présents dans les 24 heures précédant la survenue de l'hyperkaliémie.

2.2.2.2 Les médicaments

Les médicaments connus pour être des facteurs de risque d'hyperkaliémie sont : les inhibiteurs du système rénine - angiotensine - aldostérone (ISRAA) (c'est-à-dire les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) et les inhibiteurs directs de la rénine), les diurétiques épargneurs de potassium, la supplémentation potassique intraveineuse et per os, les bêtabloquants, les héparines (non fractionnées et de bas poids moléculaires) (Acker et al. 1998; Perazella 2000; Henz et al. 2008; Maxwell et al. 2013; Ben Salem et al. 2014; Khanagavi et al. 2014). Nous n'avons pas inclus les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) car leur implication dans la survenue de l'hyperkaliémie est débattue (Onno et al. 2007; Henz et al. 2008; Lafrance et Miller 2012). Les médicaments devaient être administrés au moins 24 heures avant l'hyperkaliémie pour être pris en compte.

Les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques ont aussi été pris en compte dans l'étude car ils peuvent être à l'origine de la prescription d'une supplémentation potassique ou refléter une décompensation cardiaque qui est un facteur de risque d'hyperkaliémie.

2.2.2.3 Implication des médicaments dans la survenue des hyperkaliémies

L'imputabilité médicamenteuse a été évaluée par l'algorithme de Kramer (détaillé en Annexe 2) (Kramer et al. 1979). Cet outil permet d'évaluer la relation causale entre un médicament et un événement clinique. Un score est attribué aux 6 axes de cet algorithme, le score total variant entre -7 et +7. Le score total définit différentes catégories de probabilité d'imputabilité. Dans cette étude, un médicament était jugé comme participant à la survenue de l'hyperkaliémie lorsque le score de Kramer était ≥ 0 (i.e. imputabilité possible, probable ou certaine). Ce score détermine ainsi une possible intervention pharmaceutique.

Seuls les médicaments décrits précédemment ayant un score de Kramer ≥ 0 (i.e. possiblement imputable) ont été pris en compte dans l'analyse des profils à risque d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments.

2.2.3 Analyse des profils à risque d'hyperkaliémie

2.2.3.1 *Détection des profils à risque d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments*

Les profils de patients à risque d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments ont été définis grâce à une Analyse des Correspondances Multiples (ACM) associée à une Classification Hiérarchique sur Composantes Principales (CHCP) effectuées sur l'échantillon de données des hyperkaliémies potentiellement induites par les médicaments (n=379) de l'étude source. Ces analyses ont été réalisées sur les 10 variables décrites ci-dessus. L'ACM permet de synthétiser les liaisons entre les individus en fonction des modalités des variables sélectionnées, par représentation sur des composantes principales. Ces composantes principales sont nécessaires pour la classification hiérarchique. La CHCP permet d'identifier des groupes d'individus (i.e. clusters) les plus homogènes possibles, selon la perte relative d'inertie (Husson et al.). La stratégie d'agrégation des individus est de minimiser l'inertie intra-classe et de maximiser l'inertie inter-classe. Le seuil pour fixer le nombre de cluster est fixé automatiquement.

2.2.3.1.1 *Identification des profils à partir des clusters*

Grâce à l'ACM et à la CHCP, la population de l'étude est divisée en un certain nombre de clusters. Dans cette étude, nous considérons qu'un cluster correspond à un profil à risque d'hyperkaliémie. Chaque cluster est défini en fonction des modalités des variables qui le constituent mais peut aussi être décrit par les caractéristiques des 5 individus qui représentent le mieux ce cluster (i.e. les plus proches du barycentre du cluster). Dans notre étude, seules les variables présentes à plus de 50% dans ce cluster et présentes chez au moins 3 des 5 patients, qui représentent le mieux ce cluster, ont été prises en compte dans la description du profil à risque. Les résultats ont fait l'objet d'une double relecture et ont été validés. Les discordances ont été résolues par consensus.

2.2.3.2 *Analyse de sensibilité des règles de détection d'hyperkaliémie*

2.2.3.2.1 *Validation interne des règles*

A partir des profils à risque d'hyperkaliémie obtenus, des règles de détection ont pu être élaborées. Les règles ont été testées sur la base de données source (n = 471) pour déterminer le nombre d'hyperkaliémies secondaires à des médicaments détectées par ces règles.

2.2.3.2.2 Analyse de sensibilité

Afin de voir s'il était possible d'optimiser les profils et donc les règles, nous avons réalisé une analyse de sensibilité. Le principe est d'examiner dans quelle mesure le résultat d'une recherche est influencé par un changement de variables, etc... Les différents scénarii essayés permettent d'identifier les variables qui influencent le plus les résultats. Dans notre étude, nous avons répétés les analyses précédentes en faisant varier soit le pourcentage de représentation des variables dans le cluster (ex : de 50 à 60%), soit en faisant des retraits itératifs des variables (ex : retrait de l'acidose), soit en associant les 2. Le but étant de définir le curseur pour trouver des règles spécifiques et sensibles et donc les profils à risque d'hyperkaliémie les plus pertinents.

2.2.4 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R Studio® version 3.3.3 (R Core Team 2017). Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques normaux (gaussiens) ont été décrits en termes de moyennes et de déviations standard (D.S.), les paramètres numériques non normaux (non-gaussiens) en termes de médianes et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

2.3 Résultats

2.3.1 Caractéristiques des hyperkaliémies secondaires à des médicaments

A partir de l'étude source sur les hyperkaliémies secondaires à des médicaments, on retrouve les 421 séjours hospitaliers analysés correspondant aux 471 évènements d'hyperkaliémie. D'après l'algorithme de Kramer, la double relecture experte a conclu que parmi ces 471 évènements d'hyperkaliémie, 379 (80,5%) étaient potentiellement induits par un médicament (i.e. un score de Kramer ≥ 0).

2.3.2 Analyse des profils à risque d'hyperkaliémie

2.3.2.1 Résultats de la classification hiérarchique

La sélection automatique de classification hiérarchique définit 4 clusters. Les résultats de l'ACM et de la CHCP sont résumés dans l'Annexe 6. Les Annexe 6A et Annexe 6B représentent, respectivement, le gain d'inertie inter-classe lors du passage entre les différents nombres de clusters et le dendrogramme de la CHCP avec la division en 4 clusters. L'Annexe 6C représente la répartition des individus, en 2 dimensions, des individus de l'étude en fonction des 4 clusters.

2.3.2.2 Identification des profils à risque

Les 4 profils correspondent donc aux 4 clusters et se caractérisent par les différents facteurs de risque. Les nombres d'individus dans les 4 clusters sont respectivement 18, 189, 54 et 118 patients. Le Tableau 12 illustre le détail de ces 4 profils.

Tableau 12 : Détails des différents profils en fonction des facteurs de risque

Variables proposées dans le modèle	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
Facteurs précipitants :				
- Insuffisance Rénale Aiguë			x	x
- Acidose				
- Transfusion				
- Rhabdomyolyse	x			
Médicaments :				
- ISRAA				x
- Héparines		x	x	
- Potassium IV/PO	x	x	x	x
- Diurétique Epargneur de K ⁺				
- Diurétique de l'anse ou diurétique thiazidique			x	x
- Bêtabloquants				

Abréviations : ISRAA : inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone ; IV : intraveineux ; PO : per os ; K⁺ : potassium

De cet ensemble de profils, on remarque que l'insuffisance rénale aiguë, les héparines, la supplémentation potassique ainsi que les diurétiques hypokaliémisants sont des facteurs prépondérants dans la survenue des hyperkaliémies.

2.3.3 Validation interne & Analyse de sensibilité

Les règles de détection ont été créées à partir des profils à risque décrits précédemment. Le Tableau 13 donne les résultats de la validation interne de la détection de ces profils à risque d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments sur les données sources.

Tableau 13: Validation interne des règles de détection des situations à risque des hyperkaliémies sur les données sources (n = 471)

Règles, n (%)	Nombre de cas détectés (N = 471)
Rhabdomyolyse + potassium	11 (2,3%)
Potassium + héparine	110 (23,4%)
IRA + héparine + potassium + diurétique hypokaliémiant	36 (7,6%)
IRA + ISRAA + potassium + diurétique hypokaliémiant	39 (8,3%)

Abréviations : IRA : insuffisance rénale aiguë ; ISRAA : inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone

Le chargement des profils à risque dans les données sources permet de détecter 196 cas, mais en excluant les doublons on arrive à un total de 149 cas. Les profils à risque détectés nous permettent donc d'identifier 31,6% des hyperkaliémies totales. Ce résultat est modeste montrant la difficulté à fournir des profils à risque d'hyperkaliémie.

L'analyse de sensibilité a montré que la modification du pourcentage de représentation des variables, du nombre de variables prises en compte ou de l'association des 2 genre :

- Soit des profils quasi-similaires
- Soit des profils très larges détectant un grand nombre de cas mais semblait peu pertinent en pratique clinique (ex : potassium seul).

Les analyses de sensibilité nous montrent que la composition des règles est soit peu modifiée (règles détectant un faible nombre de cas, comme dans notre étude) soit aboutie à une détection trop large.

2.4 Discussion

2.4.1 Principaux résultats

Les hyperkaliémies acquises à l'hôpital sont des événements graves et fréquents chez les personnes âgées. Dans 80,5% des cas, les hyperkaliémies étaient secondaires à un médicament. A partir des résultats de l'étude initiale montrant que 79,9% des hyperkaliémies induites par les médicaments étaient évitables (Robert et al. 2018), une prévention passant par la description de profils à risque d'hyperkaliémie est envisageable. A partir de l'ACM et de la CHCP, 4 profils à risque d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments ont pu être définis. L'analyse de ces profils montre que la supplémentation potassique est un facteur de risque toujours impliqué et que l'IRA, les héparines et les diurétiques hypokaliémiants sont fréquemment retrouvés lors de

la survenue de ces hyperkaliémies. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA) et les diurétiques épargneurs potassiques ne sont pas impliqués autant que l'on n'aurait pu le penser. Néanmoins, lors de la validation interne sur la base de données source, ces profils ne détectent que peu de cas. Un tiers des hyperkaliémies ont pu être détectées grâce aux règles basées sur les profils à risque. L'analyse de sensibilité montre que l'optimisation des profils est difficile.

2.4.2 Comparaison avec la littérature

Il n'existe pas d'études qui justifient des règles de détection des hyperkaliémies comme EIM sur la base de données quantifiées d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments. Dans l'étude de Wit et al., des règles ont été créées pour être implémentées dans un système informatisé. Une des règles concernait la présence d'une hyperkaliémie et d'une supplémentation potassique : 7 alertes ont été générées mais aucune n'a donné lieu à une action par un médecin (de Wit et al. 2015). De même, la règle « diurétiques épargneurs de potassium et hyperkaliémie » a été analysé et il a été démontré que 116 alertes ont été déclenchées mais seulement 5,3% d'entre elles ont abouti à une alerte. L'étude de Falconer et al. a montré que la détection des situations à risque iatrogène est globale et inadaptée chez la personne âgée (Falconer et al. 2018). En effet les variables prises en compte pour la détection des situations à risque sont, entre autres, le nombre de médicaments, l'âge du patient, la durée de séjour à l'hôpital. Ces variables ne permettent pas de distinguer les profils à risque de patients âgés.

De nombreux systèmes informatisés d'aide à la décision (SIAD) sont décrits et ont pour but de détecter a priori les situations à risque iatrogène. A l'heure actuelle, ces SIAD sont basés sur des critères validés portant sur des interactions médicamenteuses, sur les listes de prescriptions inappropriées, ou encore sur des consensus d'expert portant sur des médicaments spécifiques (Peterson et al. 2005; Agostini et al. 2007; Terrell et al. 2009; Mattison 2010; Boustani et al. 2012; Griffey et al. 2012; Ghibelli et al. 2013). Ces règles sont théoriques et peu basées sur la pratique clinique. Quelques études ont évalué l'implémentation de règles cliniques dans des SIAD, trouvant une efficacité faible de leurs règles : 3,6% et 7,8% (Rommers et al. 2013; de Wit et al. 2015). Nos résultats montrent que 31,6% des hyperkaliémies ont été détectées.

Notre analyse de profils à risque d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments permet donc d'enrichir ces systèmes. Il est nécessaire d'identifier de manière plus importante ces situations à risque, surtout lorsque le diagnostic est facilement identifiable (ex : biologie). Ces profils pourraient notamment répertorier les réévaluations des thérapeutiques lors d'une situation aiguë

(exemple dans cette étude : arrêt d'une prescription de potassium pour une hypokaliémie corrigée qui pourrait alors aboutir à une hyperkaliémie).

2.4.3 Complexité de la création de règles

L'identification de ces profils passe ensuite par une traduction en règles de détection et enfin en code informatique pour pouvoir les implémenter dans ces CDSS. La qualité de rédaction de ces règles est primordiale pour permettre de détecter le *juste nombre* de situations à risque. En effet, le risque est que la règle génère de nombreux faux-positifs et faux-négatifs et aboutisse à une frustration chez les cliniciens. Dans cette étude, l'analyse de sensibilité a montré la difficulté à la création de règles. On obtenait soit des règles trop larges avec un risque d'*over-alerting*, soit des règles détectant peu de cas, avec un risque d'*under-alerting*. L'optimisation des règles nécessitera par la suite 1) une validation par des experts (pharmaciens cliniciens et médecins du service de gériatrie) ; 2) une phase test sur un échantillon de données. Cette double validation permettra de mieux appréhender les problèmes de la pratique clinique, qui sont difficiles à anticiper sur l'analyse de données rétrospectives.

Pour une optimisation de la prévention des situations à risque, l'éducation thérapeutique du patient est aussi nécessaire. Deux études menées par Belaiche et al. ont montré que les patients sont rarement au courant des situations à risque de leur maladie chronique (e.g. déshydratation et insuffisance rénale chronique) lors d'un traitement médicamenteux (Belaiche et al. 2012, 2017). Cette éducation est primordiale pour une meilleure prévention des événements iatrogènes. Un système d'alerte du patient selon son traitement et sa biologie serait envisageable en ville.

2.4.4 Forces de l'étude

Notre étude possède de nombreuses forces : la détection automatique des événements d'hyperkaliémie validés ensuite par 2 experts indépendants ; un grand nombre d'évènements d'hyperkaliémie ; une interface informatique (ADE-Scorecards®) pour la relecture des cas ; des compétences complémentaires et une double relecture de tous les cas confirmés de l'hyperkaliémie ; l'utilisation de critères validés pour l'analyse des situations et l'analyse des combinaisons de facteurs de risque.

2.4.5 Faiblesses de l'étude

L'étude comporte des limites. Elle se base sur des données venant d'un seul hôpital. La généralisation des données au reste de la population doit se faire avec précaution car les résultats reflètent l'activité de l'hôpital et des patients âgés de l'étude. Néanmoins, l'âge d'inclusion

n'est pas une limite car les évènements secondaires à des médicaments sont surtout observés chez les personnes âgées (Takaichi et al. 2007; Nilsson et al. 2017) et que la moyenne d'âge des patients avec une hyperkaliémie était élevée dans des études incluant des patients âgés de 18 ans ou plus (Noize et al. 2011; Kuijvenhoven et al. 2013; Khanagavi et al. 2014). Au moment de l'extraction des données, la conciliation médicamenteuse n'était pas réalisée. Etant donné que l'étude est rétrospective, il est possible que certaines informations soient manquantes et donc qu'il y ait une source potentielle d'erreur lors de l'analyse experte. La limite de 3 jours post-hospitalisation a été choisie pour détecter uniquement les hyperkaliémies acquises à l'hôpital. Cependant, ce seuil de 3 jours peut avoir exclu de vraies hyperkaliémies acquises à l'hôpital durant les deux premiers jours d'hospitalisation. La détection des profils à risque d'hyperkaliémie s'est basée uniquement sur des données rétrospectives, il paraît nécessaire de tester ces règles de détection de manière prospective afin de valider ces règles. Pour la prévention des situations, nous avons restreints la détection des profils à risque aux facteurs de risque facilement détectables et déjà connus dans la littérature. Cette étude n'avait pas pour but d'identifier de nouveaux facteurs de risque, déterminés habituellement lors d'études de pharmaco-épidémiologique.

2.5 Conclusion

L'identification de profils de patients à risque d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments est novatrice. Dans cette étude, nous avons identifié 4 profils à risque d'hyperkaliémie qui pourraient être intégrés dans un SIAD. Cependant, une analyse de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et de valeur prédictive négative serait probablement utile sur une autre population, avant inclusion définitive et test en pratique clinique.

3. Mise en perspective des résultats

Cette étude sur l'identification de profils à risque d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments, a permis de mettre en évidence 4 profils. Cette création de profils est innovante et fait le lien avec une optique clinique de prévention des EIM. Cependant la création de règles à partir de ces profils est difficile, elle a permis de détecter presque un tiers des hyperkaliémies de notre étude source. Cette difficulté à créer des règles efficaces a été soulevée par l'étude de De Wit et al. Ils retrouvaient une efficacité de leurs alertes de 3,6% pour 35 règles implémentées dans un SIAD. Les facteurs impactant l'efficacité des SIAD ont été relevés dans une revue systématique (Scott et al. 2018). Une détection précoce, la suggestion d'alternatives aux prescriptions inappropriées, l'intégration avec les informations cliniques et biologiques sont des facteurs vus positivement. Cependant, les alertes redondantes ou arrivant trop tard et les alertes génériques surgissant pour chaque patient, sont des facteurs mal vus par les prescripteurs. Les cliniciens passent souvent outre les alertes de prescriptions (entre 49 et 96%) à cause d'un manque de spécificité des messages (Scott et al. 2018). L'amélioration de la spécificité des règles permettrait une diminution du risque de fatigue des professionnels de santé envers des alertes cliniques (Czock et al. 2015; Verdoorn et al. 2018).

Au total, la combinaison de la stratégie d'identification des prescriptions inappropriées, par des listes validées comme STOPP&START, et la stratégie de création de règles à partir de profils à risque permettra vraisemblablement de détecter une partie des EIM à type d'hyperkaliémie.

Chapitre V : Synthèse

1. Points forts et apports de ce travail

Les principaux points-clés apportés par ces travaux sont les suivants :

- Les hyperkaliémies et les IRA sont des évènements fréquents, graves et majoritairement secondaires à des médicaments. Les prescriptions médicamenteuses incriminées sont toutefois rarement détectées comme étant inappropriées selon les listes explicites. Enfin la plupart de ces évènements secondaires à des médicaments sont évitables.
- Les EIM sont rarement la résultante d'un médicament isolé mais sont très souvent liés à une combinaison de facteurs précipitants, dont les médicaments. Les EIM surviennent donc souvent dans des situations cliniques intercurrentes où une attention constante est requise pour détecter ces situations à risque.
- La création de règles de détection de situations à risque d'EIM est complexe. Elles se basent essentiellement sur des recommandations ou des consensus d'expert. Notre travail montre que l'analyse de cas d'EIM en grand nombre permet de déterminer des profils à risque spécifiques d'un EIM donné (hyperkaliémie).
- L'étude met en avant le problème de l'imputabilité quand un évènement cumule de nombreux facteurs prédisposants et précipitants. L'exigence de causalité rend difficile l'affirmation d'évènement « iatrogène » (EIM). Les outils existants (score de Naranjo, algorithme de Kramer, méthode de Bégaud) sont dédiés à l'évaluation de médicaments comme seuls facteurs précipitants de l'évènement. Ils sont apparus limités dans les situations d'évaluation des sujets âgés poly-pathologiques, polymédiqués.
- Le problème de la dénomination des prescriptions qui sont appropriées de base et devenant inappropriées dans une situation aiguë.

Les forces de nos études sont :

- Le grand nombre de personnes incluses dans les études
- Un grand nombre d'évènements dans chacune de nos études
- L'interface de relecture des cas (ADE-Scorecards[®]) : simplification de l'accès aux données des patients lors de l'analyse des cas
- L'utilisation d'outils validés et largement utilisés pour caractériser nos cas (score de Kramer ou de Naranjo pour l'imputabilité des médicaments ; liste STOPP pour évaluer le caractère inapproprié des prescriptions médicamenteuses ; score de Hallas pour l'évitabilité des évènements)

2. Limites de l'étude

Les limites rencontrées lors de ces études sont :

- Le caractère rétrospectif des études : le risque est le manque de données du fait d'un défaut d'accessibilité aux informations du patient. Les outils validés utilisés ont aussi pu être faussement estimés car tous les critères n'ont pu être remplis. La généralisation des données doit donc se faire avec précaution, d'autant plus que notre population d'étude ne concerne que les sujets âgés.
- Le manque de certains facteurs de risque pour l'analyse des cas d'EIM.
- Le caractère mono-centrique des études reflète les habitudes de prescription d'un seul centre, pouvant limiter la généralisation des résultats de nos études.
- Le caractère interprétatif des règles avec une absence de validation des règles de l'étude du chapitre 4 sur une plus grande base de données comportant des témoins et des malades.
- Les règles créées n'ont pas été testées dans un SIAD, mais cela pourrait être une perspective d'évolution de ce travail.

3. Perspectives

Cette étude n'avait pas pour prétention de redéfinir les EIM mais nous souhaitons donner un autre angle d'approche d'identification de ces événements. Les EIM sont présents quotidiennement dans la pratique clinique et une meilleure détection pour les prévenir serait un bénéfice non négligeable pour le patient mais aussi pour la santé publique.

En général, l'analyse d'un médicament lors de la survenue d'un EIM est évaluée de manière isolée. Il est vu comme un facteur précipitant à part entière, sans tenir compte de l'environnement dans lequel il survient. L'EIM apparaît être considéré comme une « maladie » ayant une cause précise : le médicament. Cependant, la prise en compte isolée de cet EIM semble inadaptée au vu des résultats de nos études. En effet, elles ont montré qu'un EIM survenait généralement lors de la combinaison d'un médicament et d'un facteur précipitant. Cette situation intercurrente est source d'instabilité, rendant le médicament néfaste et à risque d'EIM.

Un EIM pourrait être mieux décrit en s'inspirant des « syndromes gériatriques ». En effet, les syndromes gériatriques sont « des situations cliniques ne correspondant ni à une maladie distincte, ni à un symptôme médical classique, rendant leur diagnostic difficile » (Mangerel et al. 2014). Ils se caractérisent par 4 critères :

- Une fréquence accrue chez les personnes âgées

- Une origine multiple **impliquant des facteurs précipitants et des facteurs prédisposants**
- Une conséquence entraînant fréquemment une perte d'autonomie
- Une prise en charge multifactorielle et pluridisciplinaire

Les EIM semblent répondre en partie à ces critères. Un médicament peut être considéré comme un facteur prédisposant ou comme un facteur précipitant. Les 2 exemples ci-dessous peuvent expliquer ce propos :

- *Exemple 1* : Introduction d'un anticoagulant oral chez un patient thrombopénique présentant une hémorragie. La thrombopénie est un facteur prédisposant et l'anticoagulant est un facteur précipitant.
- *Exemple 2* : Chute d'un patient sous anticoagulant, faisant par la suite un hématome sous-dural aigu. La chute est le facteur précipitant et l'anticoagulant est le facteur prédisposant.

Dans l'exemple 2, il serait incorrect de dire que l'anticoagulant a provoqué l'hématome sous-dural, mais dire que l'anticoagulant n'a aucun lien est incorrect aussi. Pour cela il est nécessaire de développer un outil dans lequel le médicament serait considéré comme un facteur prédisposant ou comme un facteur précipitant en fonction de l'évènement indésirable.

Le diagnostic d'un EIM est difficile à établir car il est atypique et non-spécifique. Lors de la survenue d'un évènement indésirable, le professionnel de santé doit poser la question « un médicament peut-il être responsable » ? La survenue d'un EIM doit aussi être vu comme un diagnostic différentiel chez les personnes âgées.

Cet « affinage » de la définition de l'EIM est aussi utile pour les SIAD qui sont en cours de développement. Ces systèmes permettront une meilleure identification des situations à risque et ainsi une meilleure prévention.

La pharmacie clinique est une discipline récente dans laquelle le pharmacien est plus proche des patients et des autres professionnels de santé pour faire une révision médicamenteuse structurée en prenant en compte les médicaments (nouvellement introduits ou non), les pathologies du patient et son mode de vie. Le pharmacien clinicien a un rôle important dans cette relecture des prescriptions. Selon l'étude de Jean-Bart et al., il permettrait de réduire les durées d'hospitalisation, de diminuer les taux de réadmission et de mortalité mais surtout de réduire les effets indésirables médicamenteux (Jean-Bart et al. 2014; Allenet et al. 2019). Les pharmaciens cliniciens ont aussi un rôle important dans la prévention de la iatrogénie. Ils permettent d'améliorer l'acceptation des alertes issues de SIAD par les médecins (Curtain et Peterson 2014; Choi et al. 2019). Plus globalement, l'intervention du pharmacien clinicien dans

la prise en charge des médicaments permettra d'améliorer la qualité, la sécurité et l'efficacité des soins et des prescriptions (Kaboli et al. 2006).

Il y a un travail important de création, d'analyse, de validation des règles d'alertes de situations à risque. Il faut notamment identifier les risques et voir quelles données sont à observer pour les prévenir, voir les données possibles pour la création des profils, avoir un avis expert, faire une étude de la sensibilité, de la spécificité, des valeurs prédictives positives (VPP) et des valeurs prédictives négatives (VPN) et enfin faire une étude sur la faisabilité et l'efficacité.

Des projets sont en cours nationalement et internationalement. Le Centre Hospitalier de Lille, est en cours de développement du système PharmaClass[®]. Il est aussi en cours de soumission d'un Programme de REcherche sur la Performance du Système des Soins (PREPS) pour tester les règles sur les hyperkaliémies et les insuffisances rénales aiguës, en lien étroit avec la pharmacie clinique, les patients, les médecins, les ergonomistes, le service de médico-économie.

Conclusion

Ce travail de thèse s'est appliqué à exploiter des données à haut volume issues du soin courant dans la continuité du projet européen « Patient Safety through Intelligent Procedure » (PSIP). L'analyse rigoureuse de ces données selon des méthodes validées a permis de montrer que les EIM à titre d'hyperkaliémie et d'IRA survenant chez les sujets âgés hospitalisés, s'apparentent plus à des syndromes gériatriques qu'à des affections aiguës induites uniquement par le médicament. En effet, les situations étudiées combinaient souvent des facteurs précipitants et prédisposants à la fois cliniques et médicamenteux. Ces résultats nous semblent de nature à soutenir et améliorer le développement d'actions de pharmacie clinique dans un but de prévention des EIM. Une optimisation des règles de détection de ces situations à risque est rendue possible par la prise en compte combinée de facteurs précipitants et prédisposants.

Ce travail intervient dans un contexte de développement important de la pharmacie clinique, de la prescription informatisée, et du développement des SIAD lors de la prescription. Leur intégration dans de futurs travaux de recherche et/ou dans la pratique clinique pourrait montrer la pertinence de notre approche, qui pourrait être appliquée sur d'autres types d'évènements indésirables.

Enfin, ce travail survient à une période où l'exploitation des données de santé ou individuelles par des méthodes avancées telle que l'intelligence artificielle est en développement et provoque un grand débat scientifique et sociétal. Les relectures expertes et fines des cas détectés montrent que déterminer qu'un évènement lié à un médicament ou non est particulièrement complexe. Les outils d'imputabilité ne sont pas toujours adaptés aux situations propres aux patients âgés poly-pathologiques, polymédiqués et hospitalisés. Il est donc douteux qu'une analyse purement robotique des données en santé à haut volume puisse résoudre seule la question de l'association médicament-évènement clinique. Il est important que l'activité et la recherche en pharmacie clinique participent à ces efforts d'exploitation des données de santé dans ce domaine.

Références bibliographiques

- Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med.* 27 avr 1998;158(8):917-24.
- AFSSAPS. Glossaire des vigilances [Internet]. 2011. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/669b2151e254e27ff9b48ba1cdabf78f.pdf
- Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2008;31(1):21-37.
- Agostini JV, Zhang Y, Inouye SK. Use of a Computer-Based Reminder to Improve Sedative–Hypnotic Prescribing in Older Hospitalized Patients: COMPUTERIZED REMINDER FOR SEDATIVE-HYPNOTIC USE. *J Am Geriatr Soc.* janv 2007;55(1):43-8.
- Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. *Pharm Hosp Clin.* mars 2019;54(1):56-63.
- An JN, Lee JP, Jeon HJ, Kim DH, Oh YK, Kim YS, et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. *Crit Care.* 21 nov 2012;16:R225.
- Anderson S, Eldadah B, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FM, et al. Acute Kidney Injury in Older Adults. *J Am Soc Nephrol.* 1 janv 2011;22(1):28-38.
- Andersson ML, Böttiger Y, Lindh JD, Wettermark B, Eiermann B. Impact of the drug-drug interaction database SFINX on prevalence of potentially serious drug-drug interactions in primary health care. *Eur J Clin Pharmacol.* mars 2013;69(3):565-71.
- Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gerontol Soc.* 2002;25 / n° 103(4):93-106.
- Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. *Gerontol Soc.* 2002;25 / n° 103(4):13-27.
- Backenroth D, Chase H, Friedman C, Wei Y. Using Rich Data on Comorbidities in Case-Control Study Design with Electronic Health Record Data Improves Control of Confounding in the Detection of Adverse Drug Reactions. *PLOS ONE.* 7 oct 2016;11(10):e0164304.
- Bahat G, Bay I, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Karan MA. Prevalence of potentially inappropriate prescribing among older adults: A comparison of the Beers 2012 and Screening Tool of Older Person's Prescriptions criteria version 2. *Geriatr Gerontol Int.* 1 sept 2017;17(9):1245-51.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet.* 2012;380(9836):37-43.

- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 5 juill 1995;274(1):29-34.
- Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci PWS*. avr 2002;24(2):46-54.
- Belaiche S, Mercier E, Cuny D, Kambia N, Wierre P, Bertoux É, et al. Community pharmacists' interventions to prevent and screen chronic kidney disease patients. *Néphrologie Thérapeutique*. avr 2017;13(2):87-92.
- Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *J Nephrol*. oct 2012;25(5):782-8.
- Belard A, Buchman T, Forsberg J, Potter BK, Dente CJ, Kirk A, et al. Precision diagnosis: a view of the clinical decision support systems (CDSS) landscape through the lens of critical care. *J Clin Monit Comput*. avr 2017;31(2):261-71.
- Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf*. sept 2014;37(9):677-92.
- Bertsche T, Pfaff J, Schiller P, Kaltschmidt J, Pruszydlo MG, Stremmel W, et al. Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. *Intensive Care Med*. avr 2010;36(4):665-72.
- Beuscart R, Hackl W, Nøhr C. Detection and prevention of Adverse Drug Events - information technologies and human factors. Preface. *Stud Health Technol Inform*. 2009;148:v-vi.
- Boussadi A, Caruba T, Karras A, Berdot S, Degoulet P, Durieux P, et al. Validity of a clinical decision rule-based alert system for drug dose adjustment in patients with renal failure intended to improve pharmacists' analysis of medication orders in hospitals. *Int J Med Inf*. oct 2013;82(10):964-72.
- Boustani MA, Campbell NL, Khan BA, Abernathy G, Zawahiri M, Campbell T, et al. Enhancing Care for Hospitalized Older Adults with Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *J Gen Intern Med*. mai 2012;27(5):561-7.
- Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies. *Drug Saf*. mai 2015;38(5):437-53.
- Brehon É. Médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée: étude portant sur 244 patients hospitalisés en gériatrie aiguë. 2016;113.
- Brueske B, Sidhu MS, Schulman-Marcus J, Kashani KB, Barsness GW, Jentzer JC. Hyperkalemia Is Associated With Increased Mortality Among Unselected Cardiac Intensive Care Unit Patients. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2 avr 2019 [cité 14 mai 2019];8(7). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.011814>

- Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annet JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *Jama*. 2006;296(15):1858–1866.
- Buffel du Vaure C, Dechartres A, Battin C, Ravaud P, Boutron I. Exclusion of patients with concomitant chronic conditions in ongoing randomised controlled trials targeting 10 common chronic conditions and registered at ClinicalTrials.gov: a systematic review of registration details. *BMJ Open*. 27 sept 2016;6(9):e012265.
- Bulloch MN, Olin JL. Instruments for evaluating medication use and prescribing in older adults. *J Am Pharm Assoc*. 1 sept 2014;54(5):530-7.
- By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. avr 2019;67(4):674-94.
- Centre Régional de Pharmacovigilance CRPV. Lexique de Pharmacovigilance [Internet]. Disponible sur: <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm>
- Chang Y-P, Huang S-K, Tao P, Chien C-W. A population-based study on the association between acute renal failure (ARF) and the duration of polypharmacy. *BMC Nephrol*. 30 août 2012;13:96.
- Chazard E, Băceanu A, Ferret L, Ficheur G. The ADE scorecards: a tool for adverse drug event detection in electronic health records. *Stud Health Technol Inf*. 2011a;166:169–179.
- Chazard E, Ficheur G, Bernonville S, Luyckx M, Beuscart R. Data mining to generate adverse drug events detection rules. *IEEE Trans Inf Technol Biomed Publ IEEE Eng Med Biol Soc*. nov 2011b;15(6):823-30.
- Chazard E, Mouret C, Ficheur G, Schaffar A, Beuscart J-B, Beuscart R. Proposal and evaluation of FASDIM, a Fast And Simple De-Identification Method for unstructured free-text clinical records. *Int J Med Inf*. avr 2014;83(4):303-12.
- Cherubini A, Del Signore S, Ouslander J, Semla T, Michel J-P. Fighting against age discrimination in clinical trials. *J Am Geriatr Soc*. sept 2010;58(9):1791-6.
- Chiatti C, Bustacchini S, Furneri G, Mantovani L, Cristiani M, Misuraca C, et al. The Economic Burden of Inappropriate Drug Prescribing, Lack of Adherence and Compliance, Adverse Drug Events in Older People. *Drug Saf*. 1 janv 2012;35(1):73-87.
- Choi KS, Lee E, Rhie SJ. Impact of pharmacists' interventions on physicians' decision of a knowledge-based renal dosage adjustment system. *Int J Clin Pharm*. 1 avr 2019;41(2):424-33.
- Coca SG. Acute Kidney Injury in Elderly Persons. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juill 2010;56(1):122-31.

- Colpaert K, Hoste EA, Steurbaut K, Benoit D, Van Hoecke S, De Turck F, et al. Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. *Crit Care Med.* avr 2012;40(4):1164-70.
- Comble P-H, RENAUD-SALIS J-L, LAGOUARDE P, DARMONI S. Etude des systèmes d'aide à la décision médicale (partie 1) [Internet]. 2010. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/etude_sadm_etat_des_lieux_1.pdf
- Cossec CL, Sermet C, Perronnin CM. Mesurer la polymédication chez les personnes âgées : impact de la méthode sur la prévalence et les classes thérapeutiques. 2015;8.
- Curtain C, Peterson GM. Review of computerized clinical decision support in community pharmacy. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(4):343-8.
- Curtain CM, Bindoff IK, Westbury JL, Peterson GM. A Comparison of Prescribing Criteria When Applied to Older Community-Based Patients. *Drugs Aging.* nov 2013;30(11):935-43.
- Czock D, Konias M, Seidling HM, Kaltschmidt J, Schwenger V, Zeier M, et al. Tailoring of alerts substantially reduces the alert burden in computerized clinical decision support for drugs that should be avoided in patients with renal disease. *J Am Med Inform Assoc.* juill 2015;22(4):881-7.
- Dalleur O, Lang PO, Boland B. La nouvelle version des critères STOPP/START adaptée en français. *Pharmactuel* [Internet]. 3 janv 2016 [cité 10 juill 2019];49(1). Disponible sur: <https://pharmactuel.com/index.php/pharmactuel/article/view/1095>
- Dalton K, O'Brien G, O'Mahony D, Byrne S. Computerised interventions designed to reduce potentially inappropriate prescribing in hospitalised older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 1 sept 2018;47(5):670-8.
- De Figueiredo, De Souza Groia, Barroso SCC, do N, Reis AMM. Factors associated with adverse drug reactions in older inpatients in teaching hospital. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(4):679-85.
- Desmedt S, Spinewine A, Jadoul M, Henrard S, Wouters D, Dalleur O. Impact of a clinical decision support system for drug dosage in patients with renal failure. *Int J Clin Pharm.* 1 oct 2018;40(5):1225-33.
- Doerfler RM, Diamantidis CJ, Wagner L-A, Scism BM, Vaughn-Cooke M, Fink WJ, et al. Usability Testing of a Sick-Day Protocol in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 5 avr 2019;14(4):583-5.
- van Doormaal JE, van den Bemt PMLA, Zaal RJ, Egberts ACG, Lenderink BW, Kosterink JGW, et al. The Influence that Electronic Prescribing Has on Medication Errors and Preventable Adverse Drug Events: an Interrupted Time-series Study. *J Am Med Inform Assoc JAMIA.* 2009;16(6):816-25.
- EMA. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I - Definitions. 2017;33.

- EMA. Medication errors [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medication-errors>
- Emmett L, Tollitt J, McCorkindale S, Sinha S, Poulidakos D. The Evidence of Acute Kidney Injury in the Community and for Primary Care Interventions. *Nephron*. 2017;136(3):202-10.
- Every-Palmer S, Howick J. How evidence-based medicine is failing due to biased trials and selective publication. *J Eval Clin Pract*. déc 2014;20(6):908-14.
- Falconer N, Barras M, Cottrell N. Systematic review of predictive risk models for adverse drug events in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol*. mai 2018;84(5):846-64.
- Ferron C, El Kouri D, Potel G. Hyperkaliémie dans un service de médecine polyvalente: la iatrogénie est-elle évitable? *Médecine Thérapeutique*. 2006;12(2):104-107.
- Finlay S, Bray B, Lewington AJ, Hunter-Rowe CT, Banerjee A, Atkinson JM, et al. Identification of risk factors associated with acute kidney injury in patients admitted to acute medical units. *Clin Med*. 2013;13(3):233-238.
- Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, Lucchesi S, Angelica R, Crisafulli S, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(7):681-95.
- Forni LG, Dawes T, Sinclair H, Cheek E, Bewick V, Dennis M, et al. Identifying the patient at risk of acute kidney injury: a predictive scoring system for the development of acute kidney injury in acute medical patients. *Nephron Clin Pract*. 2013;123(3-4):143-50.
- Fortin M, Contant E, Savard C, Hudon C, Poitras M-E, Almirall J. Canadian guidelines for clinical practice: an analysis of their quality and relevance to the care of adults with comorbidity. *BMC Fam Pract* [Internet]. déc 2011 [cité 14 août 2019];12(1). Disponible sur: <https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-12-74>
- Fortin M, Stewart M, Poitras M-E, Almirall J, Maddocks H. A Systematic Review of Prevalence Studies on Multimorbidity: Toward a More Uniform Methodology. *Ann Fam Med*. 1 mars 2012;10(2):142-51.
- Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age Ageing*. janv 2008;37(1):96-101.
- Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of Computerized Clinical Decision Support Systems on Practitioner Performance and Patient Outcomes: A Systematic Review. *JAMA*. 9 mars 2005;293(10):1223-38.
- Ghibelli S, Marengoni A, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, et al. Prevention of Inappropriate Prescribing in Hospitalized Older Patients Using a Computerized Prescription Support System (INTERcheck®). *Drugs Aging*. 1 oct 2013;30(10):821-8.

- Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. sept 2012;65(9):989-95.
- Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug-disease interactions in the ED: analysis of a high-risk population. *Am J Emerg Med*. sept 1996;14(5):447-50.
- Gong Y, Zhang F, Ding F, Gu Y. Elderly patients with acute kidney injury (AKI): Clinical features and risk factors for mortality. *Arch Gerontol Geriatr*. mars 2012;54(2):e47-51.
- Griffey RT, Lo HG, Burdick E, Keohane C, Bates DW. Guided medication dosing for elderly emergency patients using real-time, computerized decision support. *J Am Med Inform Assoc*. janv 2012;19(1):86-93.
- Guaraldo L, Cano FG, Damasceno GS, Rozenfeld S. Inappropriate medication use among the elderly: a systematic review of administrative databases. *BMC Geriatr*. 30 nov 2011;11:79.
- Hackl WO, Ammenwerth E, Marcilly R, Chazard E, Luyckx M, Leurs P, et al. Clinical evaluation of the ADE scorecards as a decision support tool for adverse drug event analysis and medication safety management. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(S1):78-90.
- Hakkarainen KM, Hedna K, Petzold M, Hägg S. Percentage of Patients with Preventable Adverse Drug Reactions and Preventability of Adverse Drug Reactions – A Meta-Analysis. Gagnier JJ, éditeur. *PLoS ONE*. 15 mars 2012;7(3):e33236.
- Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med*. 1990;228(2):83-90.
- Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients. *Arch Intern Med*. 13 juin 2011;171(11):1013-9.
- Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1 oct 1992;45(10):1045-51.
- HAS. Outils de sécurisation et d'autoévaluation de l'administration des médicaments [Internet]. 2011 [cité 7 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_946211/fr/outils-de-securisation-et-d-autoevaluation-de-l-administration-des-medicaments
- HAS. Note méthodologique et synthèse documentaire - Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf
- HAS. Mettre en oeuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé. 2018.

- HAS. Systèmes d'aide à la décision indexée par médicaments (SAM) [Internet]. 2019 [cité 19 juin 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2664184/fr/systemes-d-aide-a-la-decision-indexee-par-medicaments-sam
- Hazara AM, Elgaali M, Naudeer S, Holding S, Bhandari S. The Use of Automated Electronic Alerts in Studying Short-Term Outcomes Associated with Community-Acquired Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2017;135(3):181-8.
- HCAAM. Personnes âgées: état de santé et dépendance : quelques éléments statistiques. 2015.
- Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2015;71(12):1525-33.
- Helmons PJ, Suijkerbuijk BO, Panday PVN, Kosterink JGW. Doing the right things and doing things right: inpatient drug surveillance assisted by clinical decision support. *Eur J Hosp Pharm*. 1 juill 2015;22(4):236-42.
- Henz S, Maeder MT, Huber S, Schmid M, Loher M, Fehr T. Influence of drugs and comorbidity on serum potassium in 15 000 consecutive hospital admissions. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. déc 2008;23(12):3939-45.
- Herrera AP, Snipes SA, King DW, Torres-Vigil I, Goldberg DS, Weinberg AD. Disparate Inclusion of Older Adults in Clinical Trials: Priorities and Opportunities for Policy and Practice Change. *Am J Public Health*. avr 2010;100(Suppl 1):S105-12.
- Holmes J, Roberts G, Meran S, Williams JD, Phillips AO. Understanding Electronic AKI Alerts: Characterization by Definitional Rules. *Kidney Int Rep*. 1 mai 2017;2(3):342-9.
- Hsu C-N, Lee C-T, Su C-H, Wang Y-CL, Chen H-L, Chuang J-H, et al. Incidence, Outcomes, and Risk Factors of Community-Acquired and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. mai 2016;95(19):e3674.
- Hughes LD, McMurdo MET, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing*. janv 2013;42(1):62-9.
- Husson F, Josse J, Pages J. Principal component methods - hierarchical clustering - partitional clustering: why would we need to choose for visualizing data? :17.
- INSEE. INSEE Référence [Internet]. 2018. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303333?sommaire=3353488>
- IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry. International Union of Pure and Applied Chemistry [Internet]. [cité 6 mars 2018]. Disponible sur: <https://iupac.org/>
- Jean-Bart E, Faure R, Omrani S, Guilli T, Roubaud C, Krolak-Salmon P, et al. Place du pharmacien clinicien dans l'optimisation thérapeutique en hôpital de jour gériatrique. *Ann Pharm Fr*. mai 2014;72(3):184-93.

- Johnson LS, Mattsson N, Sajadieh A, Wollmer P, Söderholm M. Serum Potassium Is Positively Associated With Stroke and Mortality in the Large, Population-Based Malmö Preventive Project Cohort. *Stroke*. nov 2017;48(11):2973-8.
- Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 8 mai 2006;166(9):955-64.
- Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of Computerized Physician Order Entry and Clinical Decision Support Systems on Medication Safety: A Systematic Review. *Arch Intern Med*. 23 juin 2003;163(12):1409-16.
- Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay--a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2013;69(12):1985-96.
- Khan LM, Al-Harathi SE, Osman A-MM, Sattar MAAA, Ali AS. Dilemmas of the causality assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J SPJ Off Publ Saudi Pharm Soc*. juill 2016;24(4):485-93.
- Khanagavi J, Gupta T, Aronow WS, Shah T, Garg J, Ahn C, et al. Hyperkalemia among hospitalized patients and association between duration of hyperkalemia and outcomes. *Arch Med Sci AMS*. 12 mai 2014;10(2):251-7.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-184.
- Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. *Ann Pharmacother*. juill 2008;42(7):1017-25.
- Koza Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights. *J Inj Violence Res*. 2016;8(1):58.
- Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions: I. Background, description, and instructions for use. *Jama*. 1979;242(7):623-632.
- Kuijvenhoven MA, Haak EAF, Gombert-Handoko KB, Crul M. Evaluation of the concurrent use of potassium-influencing drugs as risk factors for the development of hyperkalemia. *Int J Clin Pharm*. déc 2013;35(6):1099-104.
- Labetoulle M. La iatrogénie : quelle ampleur, pourquoi et comment la réduire ? /data/revues/01815512/v32i1/S0181551208000168/ [Internet]. 26 févr 2009 [cité 7 août 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/201997>
- Lafrance J-P, Miller DR. Dispensed Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Moderate to Severe Hyperkalemia: A Nested Case-Control Study. *Am J Kidney Dis*. juill 2012;60(1):82-9.

- Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. déc 2015;15(90):323-36.
- Laroche M-L, Charmes J-P, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*. févr 2007;63(2):177-86.
- Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):68-74.
- Lavan AH, Gallagher P. Predicting risk of adverse drug reactions in older adults. *Ther Adv Drug Saf*. févr 2016;7(1):11-22.
- Lawson DH. Adverse reactions to potassium chloride. *Q J Med*. juill 1974;43(171):433-40.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 15 avr 1998;279(15):1200-5.
- Le Cossec C, Perrine A-L, Beltzer N, Fuhrman C, Carcaillon-Bentata L. Pre-Frailty, Frailty, and Multimorbidity: Prevalences and Associated Characteristics from Two French National Surveys. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(8):860-9.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 5 mai 2009;150(9):604-12.
- Lewis T. Using the NO TEARS tool for medication review. *BMJ*. 19 août 2004;329(7463):434.
- Lisby M, Nielsen LP, Brock B, Mainz J. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. *Int J Qual Health Care*. 1 déc 2010;22(6):507-18.
- Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function—the ‘triple whammy’. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):239-243.
- Lugtenberg M, Burgers JS, Clancy C, Westert GP, Schneider EC. Current guidelines have limited applicability to patients with comorbid conditions: a systematic analysis of evidence-based guidelines. *PloS One*. 2011;6(10):e25987.
- Madaras-Kelly KJ, Hannah EL, Bateman K, Samore MH. Experience with a clinical decision support system in community pharmacies to recommend narrow-spectrum antimicrobials, nonantimicrobial prescriptions, and OTC products to decrease broad-spectrum antimicrobial use. *J Manag Care Pharm JMCP*. juin 2006;12(5):390-7.
- Mangerel K, Armand-Branger S, Rhalimi M. Le pharmacien clinicien face aux syndromes gériatriques. 2014;33:13.

- Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* sept 2011;10(4):430-9.
- Martindale A-M, Elvey R, Howard SJ, McCorkindale S, Sinha S, Blakeman T. Understanding the implementation of « sick day guidance » to prevent acute kidney injury across a primary care setting in England: a qualitative evaluation. *BMJ Open.* 8 nov 2017;7(11):e017241.
- Matsushita K. Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate | Chronic Kidney Disease | JAMA | The JAMA Network [Internet]. JAMA; 2012. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1151529>
- Mattison MLP. Preventing Potentially Inappropriate Medication Use in Hospitalized Older Patients With a Computerized Provider Order Entry Warning System. *Arch Intern Med.* 9 août 2010;170(15):1331.
- Maxwell A, Linden K, O'Donnell S, Hamilton P, McVeigh G. Management of hyperkalaemia. *J R Coll Physicians Edinb.* 30 sept 2013;43(3):246-51.
- McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother.* sept 2002;36(9):1331-6.
- Merle L, Laroche M-L, Dantoine T, Charmes J-P. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging.* 2005;22(5):375-92.
- Mesropian PD, Othersen J, Mason D, Wang J, Asif A, Mathew RO. Community-acquired acute kidney injury: A challenge and opportunity for primary care in kidney health. *Nephrol Carlton Vic.* sept 2016;21(9):729-35.
- Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform.* août 2017;26(1):38-52.
- Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B. Causality assessment in pharmacovigilance: The French method and its successive updates. *Therapies.* avr 2016;71(2):179-86.
- Mittal N, Gupta MC. Comparison of agreement and rational uses of the WHO and Naranjo adverse event causality assessment tools. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6(2):91-3.
- Monégat M, Sermet C. La polymédication : définitions, mesures et enjeux. 2014;8.
- Morin L, Johnell K, Laroche M-L, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: Register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol.* 2018;10:289-98.
- Morrison C, Wilson DM. MEDICINE SICK DAY RULES CARDS – UPDATE TO EVALUATION. :3.

- Musen MA, Shahar Y, Shortliffe EH. Clinical Decision-Support Systems. In: Shortliffe EH, Cimino JJ, éditeurs. *Biomedical Informatics: Computer Applications in Health Care and Biomedicine* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2006 [cité 23 juill 2019]. p. 698-736. (Health Informatics). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/0-387-36278-9_20
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1 août 1981;30(2):239-45.
- National Clinical Guideline Centre (UK). *Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy* [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 [cité 17 juill 2019]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247665/>
- NICE. *Medicines optimisation* [Internet]. 2015 [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng5/evidence/full-guideline-pdf-6775454>
- Nice CRC. *SFPC Mémo Conciliation des traitements médicamenteux.* :18.
- Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv J, Xu H, Henriksson KM, Coresh J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol.* 15 oct 2017;245:277-84.
- Noize P, Bagheri H, Durrieu G, Haramburu F, Moore N, Giraud P, et al. Life-threatening drug-associated hyperkalemia: a retrospective study from laboratory signals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juill 2011;20(7):747-53.
- Nuckols TK, Smith-Spangler C, Morton SC, Asch SM, Patel VM, Anderson LJ, et al. The effectiveness of computerized order entry at reducing preventable adverse drug events and medication errors in hospital settings: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 4 juin 2014;3:56.
- O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? *Age Ageing.* 1 nov 2012;41(6):771-6.
- Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department: a prospective survey. *Drugs Aging.* 2009;26(6):475-82.
- O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 1 mars 2015;44(2):213-8.
- OMS. *Vieillesse et santé* [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol.* juill 2005;61(5-6):453-9.

- Onder G, Petrovic M, Tangiisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1142–1148.
- Onno C, Rémignon H, Lagarce L, Bruhat C, Tourmen Y, Subra J-F, et al. Prospective Observational Study of Drug-induced Hyperkalemia in Hospitalized non Dialized Adult Patients. *Thérapie.* 1 janv 2007;62(1):55-60.
- Ordre National des Pharmaciens. Pharmacie Clinique : états des lieux et perspectives d'une discipline en développement. 2018.
- Ottomani H, Viprey M, Mouchoux C, Pour le groupe « Gériatrie » de la Société française de pharmacie clinique. Approches d'identification des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée. *Cah Année Gérontologique.* juin 2014;6(2):44-52.
- Paice B, Gray JM, McBride D, Donnelly T, Lawson DH. Hyperkalaemia in patients in hospital. *Br Med J Clin Res Ed.* 9 avr 1983;286(6372):1189-92.
- Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging.* 2005;22(9):767-77.
- Patel NS, Patel TK, Patel PB, Naik VN, Tripathi CB. Hospitalizations due to preventable adverse reactions-a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* avr 2017;73(4):385-98.
- Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders CL, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2014;70(5):575-81.
- Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med.* 2000;109(4):307–314.
- Peterson JF, Kuperman GJ, Shek C, Patel M, Avorn J, Bates DW. Guided Prescription of Psychotropic Medications for Geriatric Inpatients. *Arch Intern Med.* 11 avr 2005;165(7):802.
- Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. PCNE-classification V 8.01. :10.
- Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case - noncase study of a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2017;83(6):1341-9.
- Ponce SP, Jennings AE, Madias NE, Harrington JT. Drug-Induced Hyperkalemia. *Medicine (Baltimore).* nov 1985;64(6):357.
- Pou PA, Gonzalez IA, García AI, Garcia-Fernandez N. Improvement of drug prescribing in acute kidney injury with a nephrotoxic drug alert system. *Eur J Hosp Pharm.* 1 janv 2019;26(1):33-8.

- Pruitt SD. Former les personnels de santé du XXI^e siècle: le défi des maladies chroniques. Genève: Organisation Mondiale de la Santé, Groupe des Maladies Non Transmissibles et Santé Mentale, Dép. Maladies Chroniques et Promotion de la Santé; 2005.
- R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.R-project.org/>
- Radermacher L, Bodson L, Theissen F, Godon J-P. Prévalence élevée des troubles de la natrémie et de la kaliémie dans la population extra-hospitalière : conséquences cliniques et économiques. :18.
- Rapport de la commission des comptes de la sécurité sociale. La consommation médicamenteuse en ville chez les personnes âgées. 2012;4.
- Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ. Hyperkalemia as a complication of drug therapy. Arch Intern Med. mai 1987;147(5):867-9.
- Robert L, Ficheur G, Décaudin B, Gellens J, Luyckx M, Perichon R, et al. Hospital-acquired hyperkalemia events in older patients are mostly due to avoidable, multifactorial, adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 22 sept 2018;
- Roberts G, Phillips D, McCarthy R, Bolusani H, Mizen P, Hassan M, et al. Acute kidney injury risk assessment at the hospital front door: what is the best measure of risk? Clin Kidney J. déc 2015;8(6):673-80.
- Roberts GW, Farmer CJ, Cheney PC, Govis SM, Belcher TW, Walsh SA, et al. Clinical decision support implemented with academic detailing improves prescribing of key renally cleared drugs in the hospital setting. J Am Med Inform Assoc. mai 2010;17(3):308-12.
- Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar H-J. Preventing adverse drug events in hospital practice: an overview. Pharmacoepidemiol Drug Saf. oct 2007;16(10):1129-35.
- Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar H-J. A computerized adverse drug event alerting system using clinical rules: a retrospective and prospective comparison with conventional medication surveillance in the Netherlands. Drug Saf. 1 mars 2011;34(3):233-42.
- Rommers MK, Zwaveling J, Guchelaar H-J, Teepe-Twiss IM. Evaluation of rule effectiveness and positive predictive value of clinical rules in a Dutch clinical decision support system in daily hospital pharmacy practice. Artif Intell Med. sept 2013;59(1):15-21.
- Rosner MH. Acute kidney injury in the elderly. Clin Geriatr Med. août 2013;29(3):565-78.
- Ruiter R, Visser LE, Rodenburg EM, Trifiró G, Ziere G, Stricker BH. Adverse Drug Reaction-Related Hospitalizations in Persons Aged 55 Years and Over. Drugs Aging. 1 mars 2012;29(3):225-32.
- Schissler MM, Zaidi S, Kumar H, Deo D, Brier ME, McLeish KR. Characteristics and outcomes in community-Acquired versus hospital-Acquired acute kidney injury. Nephrology. 2013;18(3):183-7.

- Schmader KE, Hanlon JT, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, Lewis I, et al. Appropriateness of Medication Prescribing in Ambulatory Elderly Patients. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(12):1241-7.
- Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J, Drewelow B, Siegmund W, Hippus M, et al. Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf.* févr 2018;17(2):125-37.
- Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* juin 1992;27(6):538.
- Scott IA, Pillans PI, Barras M, Morris C. Using EMR-enabled computerized decision support systems to reduce prescribing of potentially inappropriate medications: a narrative review. *Ther Adv Drug Saf.* sept 2018;9(9):559-73.
- Shalayel MH, Mohamed Ayed IA, Huneif MA, Mohammed Kordofani Y. A retrospective evaluation of cutaneous adverse drug reactions (CADRs) due to antibiotics using naranjo adverse drug reactions (ADRs) probability scale. *J Young Pharm.* 2018;10(1):113-6.
- Silva C, Ramalho C, Luz I, Monteiro J, Fresco P. Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention. *Int J Clin Pharm.* avr 2015;37(2):327-34.
- Soto K, Campos P, Pinto I, Rodrigues B, Frade F, Papoila AL, et al. The risk of chronic kidney disease and mortality are increased after community-acquired acute kidney injury. *Kidney Int.* nov 2016;90(5):1090-9.
- Spinewine A. La prescription appropriée chez la personne âgée. In: Dagneaux I, éditeur. *Une prescription sur mesure : Moins mais mieux sied au grand âge* [Internet]. Louvain-la-Neuve: Presses universitaires de Louvain; 2013 [cité 9 août 2019]. p. 32-45. (Sâges/Monographies de la Chaire de médecine générale de l'UCL). Disponible sur: <http://books.openedition.org/pucl/1669>
- Stevenson J, Williams JL, Burnham TG, Prevost AT, Schiff R, Erskine SD, et al. Predicting adverse drug reactions in older adults; a systematic review of the risk prediction models. *Clin Interv Aging.* sept 2014;1581.
- Stucker F, Ponte B, De la Fuente V, Alves C, Rutschmann O, Carballo S, et al. Risk factors for community-acquired acute kidney injury in patients with and without chronic kidney injury and impact of its initial management on prognosis: a prospective observational study. *BMC Nephrol* [Internet]. déc 2017 [cité 26 janv 2018];18(1). Disponible sur: <https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0792-2>
- Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, Mori Y. Analysis of factors causing hyperkalemia. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2007;46(12):823-9.
- Talabani B, Zouwail S, Pyart RD, Meran S, Riley SG, Phillips AO. Epidemiology and outcome of community-acquired acute kidney injury. *Nephrology.* 2014;19(5):282-7.

- Terrell KM, Perkins AJ, Dexter PR, Hui SL, Callahan CM, Miller DK. Computerized Decision Support to Reduce Potentially Inappropriate Prescribing to Older Emergency Department Patients: A Randomized, Controlled Trial: DECISION SUPPORT FOR INAPPROPRIATE PRESCRIBING. *J Am Geriatr Soc.* août 2009;57(8):1388-94.
- Thaker SJ, Sinha RS, Gogtay NJ, Thatte UM. Evaluation of inter-rater agreement between three causality assessment methods used in pharmacovigilance. *J Pharmacol Pharmacother.* 1 janv 2016;7(1):31.
- Tomson C, Tomlinson LA. Stopping RAS Inhibitors to Minimize AKI: More Harm than Good? *Clin J Am Soc Nephrol.* 5 avr 2019;14(4):617-9.
- Trikalinos TA, Segal JB, Boyd CM. Addressing multimorbidity in evidence integration and synthesis. *J Gen Intern Med.* avr 2014;29(4):661-9.
- Turgutalp K, Bardak S, Helvacı I, İşgüzar G, Payas E, Demir S, et al. Community-acquired hyperkalemia in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. *Ren Fail.* oct 2016;38(9):1405-12.
- Van Spall HGC, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility Criteria of Randomized Controlled Trials Published in High-Impact General Medical Journals: A Systematic Sampling Review. *JAMA.* 21 mars 2007;297(11):1233.
- Verdoorn S, Kwint HF, Hoogland P, Gussekloo J, Bouvy ML. Drug-related problems identified during medication review before and after the introduction of a clinical decision support system. *J Clin Pharm Ther.* avr 2018;43(2):224-31.
- Verkerk EW, Tanke MAC, Kool RB, van Dulmen SA, Westert GP. Limit, lean or listen? A typology of low-value care that gives direction in de-implementation. *Int J Qual Health Care.* nov 2018;30(9):736-9.
- Vermeulen KM, van Doormaal JE, Zaal RJ, Mol PGM, Lenderink AW, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Cost-effectiveness of an electronic medication ordering system (CPOE/CDSS) in hospitalized patients. *Int J Med Inf.* août 2014;83(8):572-80.
- Wang Y, Wang J, Su T, Qu Z, Zhao M, Yang L, et al. Community-Acquired Acute Kidney Injury: A Nationwide Survey in China. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(5):647-57.
- Whiting P, Morden A, Tomlinson LA, Caskey F, Blakeman T, Tomson C, et al. What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(4):e012674.
- WHO | International Classification of Diseases. WHO | International Classification of Diseases [Internet]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
- WHO | The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD). WHO | The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD) [Internet]. [cité 6 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>

- Wilson FP, Reese PP, Shashaty MG, Ellenberg SS, Gitelman Y, Bansal AD, et al. A trial of in-hospital, electronic alerts for acute kidney injury: Design and rationale. *Clin Trials J Soc Clin Trials*. oct 2014;11(5):521-9.
- de Wit HAJM, Hurkens KPGM, Mestres Gonzalvo C, Smid M, Sipers W, Winkens B, et al. The support of medication reviews in hospitalised patients using a clinical decision support system. *SpringerPlus* [Internet]. 24 juin 2016 [cité 28 mars 2019];5(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4920784/>
- de Wit HAJM, Mestres Gonzalvo C, Cardenas J, Derijks HJ, Janknegt R, van der Kuy P-HM, et al. Evaluation of clinical rules in a standalone pharmacy based clinical decision support system for hospitalized and nursing home patients. *Int J Med Inf*. 1 juin 2015;84(6):396-405.
- Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and Outcomes in Community-Acquired Versus Hospital-Acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 6 juin 2014;9(6):1007-14.
- Younis A, Goldenberg I, Goldkorn R, Younis A, Peled Y, Tzur B, et al. Elevated Admission Potassium Levels and 1-Year and 10-Year Mortality Among Patients With Heart Failure. *Am J Med Sci*. sept 2017;354(3):268-77.

Annexe 1 : Algorithme de Naranjo pour l'évaluation de la causalité d'un évènement indésirable

Questions	Oui	Non	Ne sait pas
Y a-t-il déjà eu des rapports concluants sur cette réaction?	+1	0	0
L'EIM est-il apparu après l'administration du médicament suspecté?	+2	-1	0
L'état du patient s'est-il amélioré après l'arrêt du médicament ou l'administration d'un antidote spécifique?	+1	0	0
La réaction est-elle réapparue lorsque le médicament a été ré-administré?	+2	-1	0
Y a-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui pourraient à elles seules avoir provoqué la réaction?	-1	+2	0
Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou autre liquide) à une concentration réputée toxique?	+1	0	0
La réaction était-elle plus grave quand la dose était augmentée, ou moins grave quand la dose était diminuée?	+1	0	0
Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament similaire lors d'une précédente exposition?	+1	0	0
L'évènement indésirable a-t-il été confirmé par des données objectives?	+1	0	0

Les catégories de score total se définissent comme suit :

- Réaction certaine si score total >9
- Réaction probable si score total est entre 5-8
- Réaction possible si score totale est entre 1-4
- Réaction improbable si score = 0

Annexe 2 : Algorithme de Kramer pour l'évaluation de la causalité d'un évènement indésirable

	+1*	0	-1**
AXE I	MC connue comme EIM pouvant être lié à l'un des médicaments suspectés	MC peu connue pour être liée à l'un des médicaments suspectés	MC jamais rapportée auparavant pour aucun des médicaments suspectés
AXE II	(a) Aucune autre cause potentielle présente (score +2) ; (b) Exacerbation ou manifestation inexpliquée d'une pathologie sous-jacente (score +1)	D'autres causes potentielles sont présentes mais ne peuvent pas être incriminées	Existence d'une autre cause potentielle compatible avec la survenue de l'EIM.
AXE III	Chronologie concordante avec la possibilité que l'un des médicaments suspectés ait causé l'EIM.	Chronologie équivoque ou non connue	Chronologie non concordante avec la possibilité que l'un des médicaments suspectés ait causé l'EIM. (score -2)
AXE IV	Le dosage du/des médicament(s) suspecté(s) ou toute autre donnée prouve un surdosage	Absence de donnée pouvant prouver l'existence d'un surdosage	Le dosage du/des médicament(s) indique qu'il n'y a pas eu de surdosage
AXE V	(a) La MC s'améliore ou disparaît après l'arrêt du/des médicaments suspecté(s) ; (b) La nature de la MC ne permet pas l'évaluation de l'évolution après arrêt du/des médicament(s) suspecté(s)	(a) LA MC s'améliore mais pas de manière dans une mesure permettant de conclure ; (b) La MC est prise en charge par une manœuvre auxiliaire	(a) La MC s'améliore malgré le maintien du/des médicament(s) suspecté(s) ; (b) La MC est potentiellement réversible mais ne s'améliore pas après l'arrêt du/des médicament(s)
AXE VI	La MC réapparaît de manière non équivoque ou s'aggrave lors de la réintroduction du/des médicament(s)	(a) La réintroduction du/des médicament(s) n'est pas réalisée ; (b) L'évolution de la MC avec la réintroduction du/des médicament(s) est masquée par une manœuvre auxiliaire	La MC ne réapparaît pas lors de la réintroduction du/des médicament(s)

MC: Manifestation Clinique

* sauf lorsqu'un score de +2 est indiqué

** sauf lorsqu'un score de -2 est indiqué

Le score total des différents axes varie entre -7 et +7, définissant les catégories suivantes :

- Score <0 : imputabilité peu probable
- Score de 0 à 3 : imputabilité possible
- Score entre 4 et 5 : imputabilité probable
- Score entre 6 et 7 : imputabilité certaine

Annexe 3 : Critères de Hallas

Definitely avoidable:

Drug treatment Inconsistent with present-day knowledge or was clearly unrealistic (ex: inappropriate prescribing)

⇒ Présence d'un médicament inapproprié selon les critères de STOPP & START

Possibly avoidable:

Prescription not erroneous but could be avoided by an effort exceeding the obligatory demands

⇒ Présence d'un médicament incriminé mais approprié et présence d'un facteur de risque clinique d'IRA

Not avoidable:

Drug event could not have been avoided by any reasonable means OR unpredictable event with a treatment in accordance with good medical practice

⇒ Réaction immuno-allergique

Unevaluable:

Data for rating could not be obtained or the evidence was conflicted

⇒ Présence d'un médicament incriminé mais sans facteur de risque de l'évènement identifié

Annexe 4 : Critères STOPP utilisés dans les études sur les hyperkaliémies et les insuffisances rénales aiguës

Section A: Drug indication criteria

- A1.** Any drug prescribed without an evidence-based clinical indication.
- A2.** Any drug prescribed beyond the recommended duration, where treatment duration is well defined.
- A3.** Any duplicate drug class prescription e.g. two concurrent NSAIDs, SSRIs, loop diuretics, ACE inhibitors, anticoagulants (optimisation of monotherapy within a single drug class should be observed prior to considering a new agent).

Section B: Cardiovascular System criteria

- B3.** Beta-blocker in combination with verapamil or diltiazem (risk of heart block).
- B4.** Beta blocker with symptomatic bradycardia (< 50/min), type II heart block or complete heart block (risk of profound hypotension, asystole).
- B6.** Loop diuretic as first-line treatment for hypertension (lack of outcome data for this indication; safer, more effective alternatives available).
- B7.** Loop diuretic for dependent ankle oedema without clinical, biochemical evidence or radiological evidence of heart failure, liver failure, nephrotic syndrome or renal failure (leg elevation and /or compression hosiery usually more appropriate).
- B8.** Thiazide diuretic with current significant hypokalaemia (i.e. serum K⁺ < 3.0 mmol/l), hyponatraemia (i.e. serum Na⁺ < 130 mmol/l) hypercalcaemia (i.e. corrected serum calcium > 2.65 mmol/l) or with a history of gout (hypokalaemia, hyponatraemia, hypercalcaemia and gout can be precipitated by thiazide diuretic)
- B9.** Loop diuretic for treatment of hypertension with concurrent urinary incontinence (may exacerbate incontinence).
- B11.** ACE inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in patients with hyperkalaemia.
- B12.** Aldosterone antagonists (e.g. spironolactone, eplerenone) with concurrent potassium-conserving drugs (e.g. ACEI's, ARB's, amiloride, triamterene) without monitoring of serum potassium (risk of dangerous hyperkalaemia i.e. > 6.0 mmol/l – serum K should be monitored regularly, i.e. at least every 6 months).

Section C: Coagulation System criteria

- C1.** Long-term aspirin at doses greater than 160mg per day (increased risk of bleeding, no evidence for increased efficacy).
- C2.** Aspirin with a past history of peptic ulcer disease without concomitant PPI (risk of recurrent peptic ulcer).
- C3.** Aspirin, clopidogrel, dipyridamole, vitamin K antagonists, direct thrombin inhibitors or factor Xa inhibitors with concurrent significant bleeding risk, i.e. uncontrolled severe hypertension, bleeding diathesis, recent non-trivial spontaneous bleeding) (high risk of bleeding).
- C4.** Aspirin plus clopidogrel as secondary stroke prevention, unless the patient has a coronary stent(s) inserted in the previous 12 months or concurrent acute coronary syndrome or has a high grade symptomatic carotid arterial stenosis (no evidence of added benefit over clopidogrel monotherapy)
- C5.** Aspirin in combination with vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in patients with chronic atrial fibrillation without a clear indication for aspirin (no added benefit from aspirin)
- C10.** NSAID and vitamin K antagonist, direct thrombin inhibitor or factor Xa inhibitors in combination (risk of gastrointestinal bleeding).
- C11.** NSAID with concurrent antiplatelet agent(s) without PPI prophylaxis (increased risk of peptic ulcer disease)

Section E. Renal System criteria.

- E4.** NSAID's if eGFR < 50 ml/min/1.73m² (risk of deterioration in renal function).

Section H: Musculoskeletal System criteria.

- H1.** Non-COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) with history of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding, unless with concurrent PPI or H2 antagonist (risk of peptic ulcer relapse).
- H2.** NSAID with established hypertension (risk of exacerbation of hypertension) or heart failure (risk of exacerbation of heart failure).
- H3.** Long-term use of NSAID (>3 months) for symptom relief of osteoarthritis pain where paracetamol has not been tried (simple analgesics preferable and usually as effective for pain relief)

H6. Long-term NSAID or colchicine for prevention of relapses of gout where there is no contraindication to a xanthine-oxidase inhibitor e.g. allopurinol, febuxostat (xanthine-oxidase inhibitors are first choice prophylactic drugs in gout).

H7. COX-2 selective NSAIDs with concurrent cardiovascular disease (increased risk of myocardial infarction and stroke)

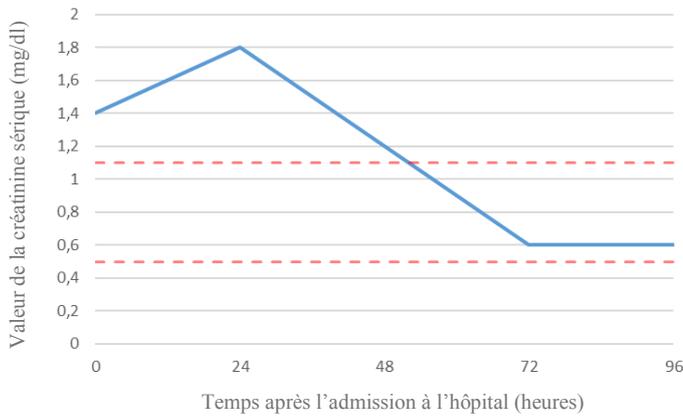
H8. NSAID with concurrent corticosteroids without PPI prophylaxis (increased risk of peptic ulcer disease)

Section J: Endocrine System criteria.

J3. Beta-blockers in diabetes mellitus with frequent hypoglycaemic episodes (risk of suppressing hypoglycaemic symptoms).

Annexe 5 : Exemple des situations d'inclusion et d'exclusion des IRA communautaires

Cas n°1 : augmentation significative de la créatinine sérique selon les critères KDIGO lors des premières 48 heures après l'admission à l'hôpital

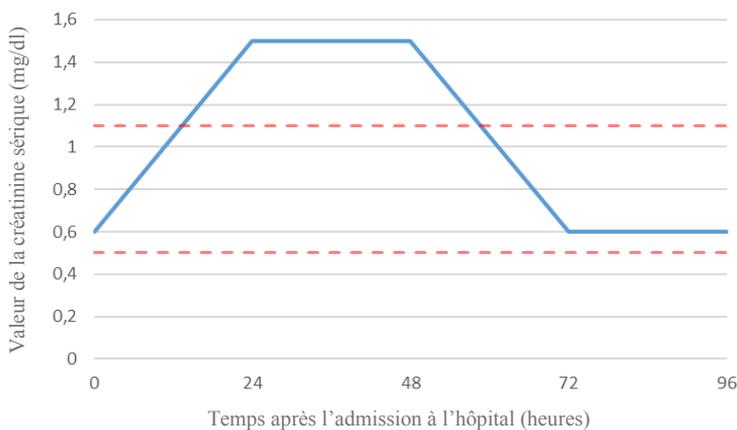


Créatinine sérique à l'admission = 1,4 mg/dl

Valeur de créatinine la plus haute (1,8 mg/dl) = 3 fois la valeur de la créatinine de base (0,6 mg/dl)

=> Stade 3 selon les critères KDIGO

=> La double relecture expert a confirmé l'IRA communautaire



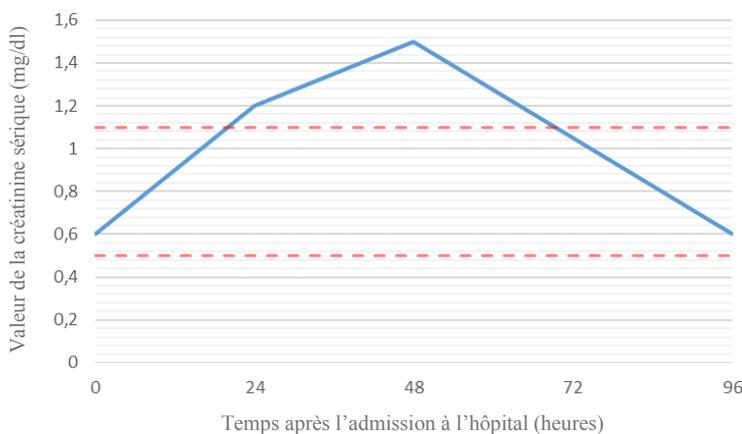
Créatinine sérique à l'admission = 0,6 mg/dl

Augmentation de la créatinine sérique pendant les premières 48 heures après l'admission à l'hôpital

Valeur de créatinine la plus haute (1,5 mg/dl) = 2,5 fois la valeur de la créatinine de base (0,6 mg/dl)

=> Stade 2 selon les critères KDIGO

=> La double relecture expert a confirmé l'IRA communautaire



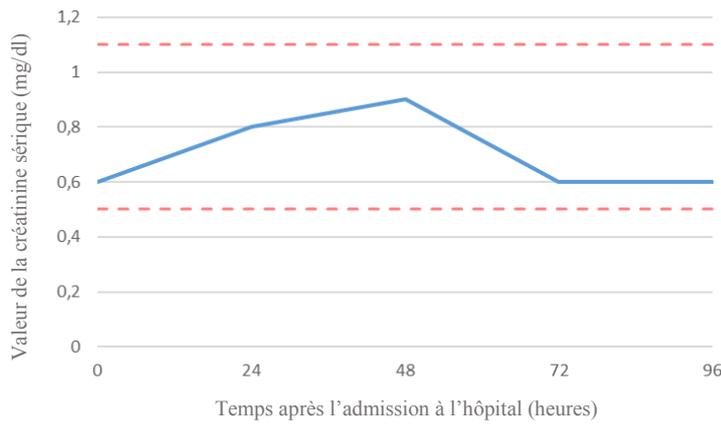
Créatinine sérique à l'admission = 0,6 mg/dl

Augmentation de la créatinine sérique pendant les premières 48 heures après l'admission à l'hôpital

Valeur de créatinine la plus haute (1,5 mg/dl) = 2,5 fois la valeur de la créatinine de base (0,6 mg/dl)

=> Stade 2 selon les critères KDIGO

=> La double relecture expert a confirmé l'IRA communautaire



Créatinine sérique à l'admission = 0,6 mg/dl

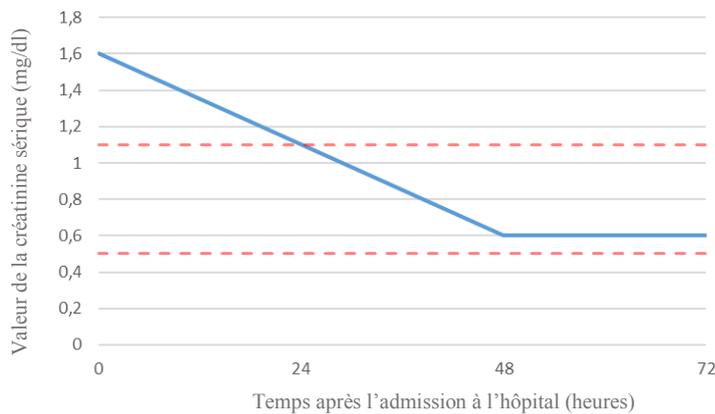
Augmentation de la créatinine sérique pendant les premières 48 heures après l'admission à l'hôpital

Valeur de créatinine la plus haute (0,9 mg/dl) = augmentation de 0,3 mg/dl comparé à la base

=> Stade 1 selon les critères KDIGO

=> La double relecture expert a confirmé l'IRA communautaire

Cas n°2 : diminution significative de la créatinine sérique selon les critères KDIGO pendant le séjour hospitalier du patient, avec une valeur de la créatinine sérique à l'admission significativement supérieure que la plus basse valeur de créatinine pendant le séjour hospitalier.



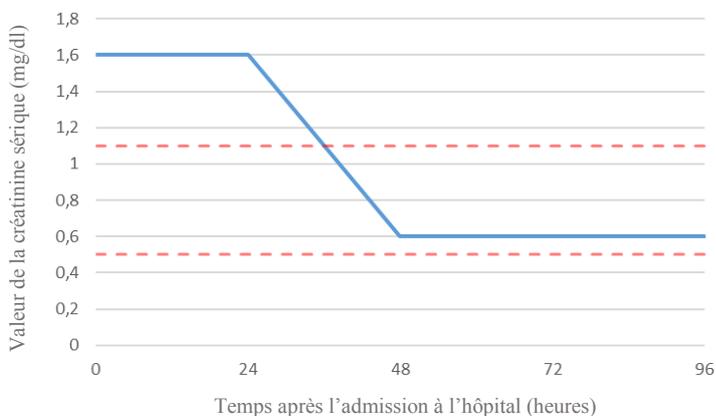
Créatinine sérique à l'admission = 1,6 mg/dl

Diminution de la créatinine sérique pendant le séjour hospitalier

Valeur de créatinine la plus haute (1,6 mg/dl) = 2,6 fois la valeur de la créatinine de base (0,6 mg/dl)

=> Stade 2 selon les critères KDIGO

=> La double relecture expert a confirmé l'IRA communautaire



Créatinine sérique à l'admission = 1,6 mg/dl

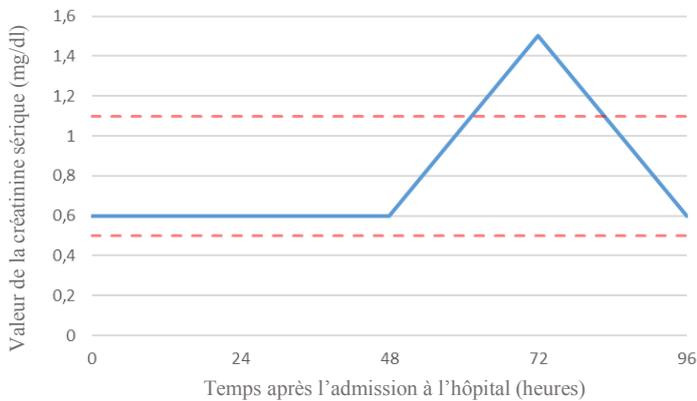
Diminution de la créatinine sérique pendant le séjour hospitalier

Valeur de créatinine la plus haute (1,6 mg/dl) = 2,6 fois la valeur de la créatinine de base (0,6 mg/dl)

=> Stade 2 selon les critères KDIGO

=> La double relecture expert a confirmé l'IRA communautaire

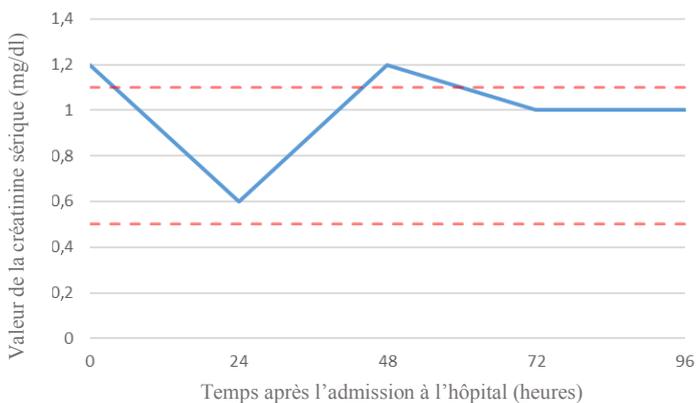
Cas n°3 : critères d'exclusion des IRA communautaires



Créatinine sérique à l'admission = 0,6 mg/dl

Valeur de créatinine la plus haute est pendant le séjour hospitalier (i.e. après les 48 heures de l'admission à l'hôpital)

=> La double relecture expert n'a pas confirmé l'IRA communautaire



Créatinine sérique à l'admission = 1,2 mg/dl

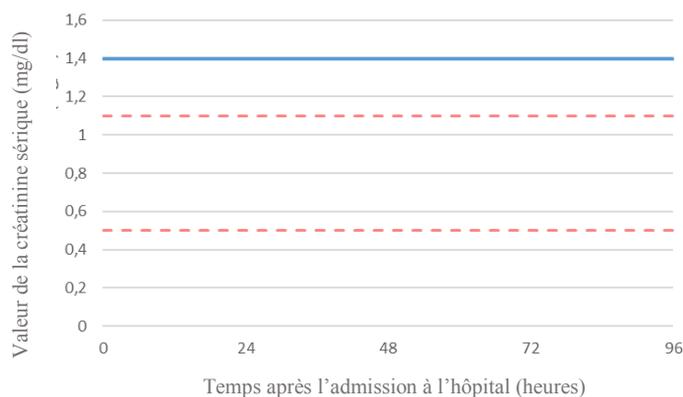
Diminution de la créatinine sérique à 0,6 mg/dl

Mais la valeur de base de la créatinine est en fait 1 mg/dl

Valeur de créatinine la plus haute (1,2 mg/dl) = 1,2 fois la créatinine de base

=> Pas un stade selon les critères KDIGO

=> La double relecture expert n'a pas confirmé l'IRA communautaire



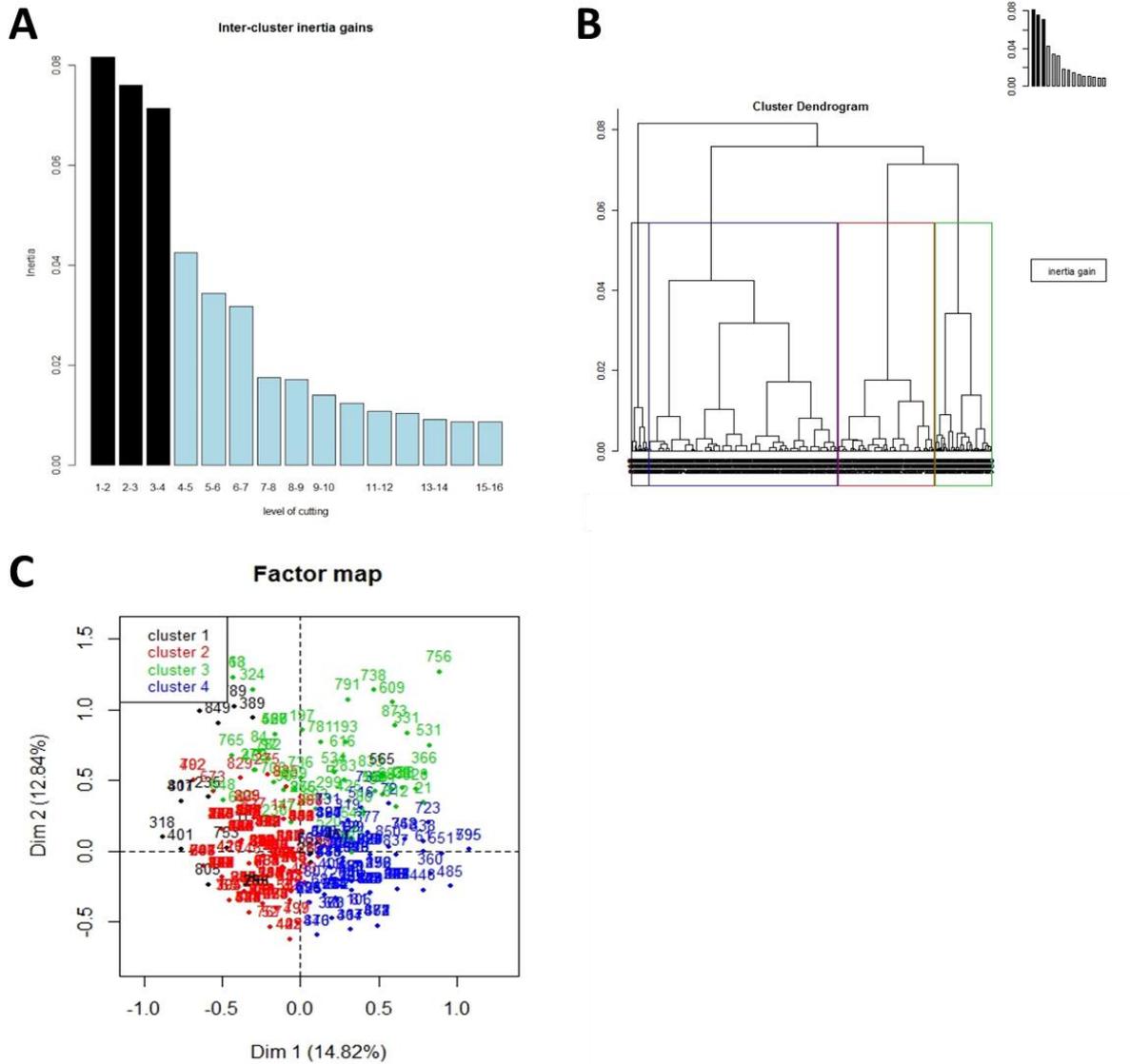
Créatinine sérique à l'admission = 1,4 mg/dl

Valeur de la créatinine sérique est constant pendant l'hospitalisation sans aucune amélioration de la valeur de la créatinine

=> Ce cas semble être une insuffisance rénale chronique

=> La double relecture expert n'a pas confirmé l'IRA communautaire

Annexe 6 : Résultats de la classification hiérarchique sur composantes principales



On observe sur la figure A, le gain d'inertie entre les différents clusters ; sur la figure B, on observe le dendrogramme de la CHCP avec représentation de la coupure en 4 clusters. Enfin, sur la figure C, on observe la représentation ponctuelle de la répartition des individus en fonction des 4 clusters définis par la classification.