



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Quelle est l'augmentation des durées de séjour liée aux
hyperkaliémies ? Comparaison de différentes méthodes statistiques.**

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2014 par :

Chloé Dumesnil

JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Louis Salomez

Assesseurs : Monsieur le Professeur Régis Beuscart

Monsieur le Professeur Alain Duhamel

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Emmanuel Chazard

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ATC	Système de classification Anatomique Thérapeutique et Chimique
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CIM-10	Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision
CNS	Conférence nationale de santé
DMS	Durée moyenne de séjour
ECDF	Empirical cumulative distribution function
EI	Événement indésirable
EIG	Événement indésirable grave
ENCC	Etude nationale de coûts à méthodologie commune
GHM	Groupement Homogène de Malades
IR	Insuffisance Rénale
IRDES	Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
MCO	Médecine, Chirurgie, Obstétrique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNSP	Programme national pour la sécurité des patients
PSI	Patient Safety Indicators
PSIP	Patient Safety through Intelligent Procedures
T2A	Tarifcation à l'activité

Table des matières

Résumé	1
Introduction	1
1. Répartition, fonctions et régulation du potassium dans l'organisme humain ..	1
2. L'hyperkaliémie : Définition, étiologies, conséquences et prise en charge	2
2.1. Définition	2
2.2. Etiologies.....	3
2.3. Conséquences	6
2.4. Principes de prise en charge	8
3. Iatrogénie et événements indésirables, quels liens avec l'hyperkaliémie ?	9
3.1. Iatrogénie	9
3.2. Iatrogénie médicamenteuse	9
3.3. Événement indésirable lié au soin.....	10
3.4. L'hyperkaliémie, un exemple d'événement indésirable	11
4. Durées de séjour et événements indésirables liés au soin : un lien complexe.....	12
4.1. Conséquences des EI	12
4.2. La durée d'hospitalisation peut influencer sur la survenue d'un EI	14
4.3. Comment estimer l'allongement de durée de séjour consécutif à la survenue d'une hyperkaliémie ?	16
5. Objectif	18
Matériels et méthodes.....	19
1. Données utilisées	19
2. Variable d'intérêt	20
3. Data-management.....	21
4. Analyse	21
4.1. Description des événements dans la base des séjours.....	21
4.2. Exploration de différentes méthodes statistiques pour estimer l'allongement de la durée de séjour consécutive à la survenue d'une hyperkaliémie.....	22

Résultats	29
1. Description de l'événement dans la base de séjours	29
1.1. Analyse des mesures de kaliémie	29
1.2. Analyse des séjours	30
1.3. Analyse de l'événement « première hyperkaliémie »	34
1.4. Analyse des deuxièmes hyperkaliémies (à titre descriptif)	37
2. Comparaison de la durée moyenne de séjour, selon la survenue d'une hyperkaliémie.	38
2.1. Tests bivariés	38
2.2. Comparaison brute diminuée de la différence de DMS observée par simulation.....	38
2.3. Modèles multivariés.....	41
2.4. Modèles surajustés	43
2.5. Modèles avec base de donnée contenant des séjours appariés.....	45
Discussion	46
Conclusion	53
Références bibliographiques	54
Annexes	58

RESUME

Contexte : Un épisode d'hyperkaliémie au cours d'une hospitalisation peut être considéré comme un événement indésirable et nécessite, par sa gravité potentielle, d'être pris en charge rapidement. Cet événement peut en outre allonger la durée de l'hospitalisation. Estimer l'allongement moyen des durées des séjours marqués par la survenue d'une hyperkaliémie peut néanmoins s'avérer difficile pour deux raisons : la distribution des durées de séjour ne suit pas une loi normale, et la probabilité cumulée que l'événement se produise peut augmenter avec le temps. L'objectif de ce travail est de mettre en évidence que comparer simplement des durées de séjours peut amener à conclure à tort, puis d'estimer l'allongement moyen de la durée moyenne de séjour (DMS) par quelques méthodes statistiques.

Méthode : Les données ont été recueillies dans le cadre du projet européen PSIP. Différentes méthodes statistiques ont été explorées : Comparaisons bivariées, méthode de simulations puis analyses multivariées.

Résultats : La comparaison des durées de séjours de deux groupes de patients avec ou sans hyperkaliémie peut fréquemment amener à rejeter à tort l'hypothèse nulle H_0 (=la survenue d'un événement ne modifie pas la durée du séjour), compte-tenu du fait que cet événement est temps-dépendant. Par ailleurs, la comparaison des durées de séjour par une méthode bivariée ne permet pas d'estimer l'allongement de durée de séjour imputable à l'hyperkaliémie. La différence brute de DMS selon la survenue d'au moins une hyperkaliémie est de 8,78 jours, alors que la différence estimée grâce aux simulations est de 2,28 jours. Les modèles multivariés explorés semblent surestimer l'allongement des durées de séjour liés à un tel événement.

Conclusion : La comparaison des durées de séjours selon la survenue d'une hyperkaliémie à l'aide de modèles de régression semble surestimer l'allongement moyen de la durée de séjour imputable à un tel événement, même si l'ajustement sur des critères de gravité diminue un peu cette surestimation. D'autres méthodes statistiques existent mais elles sont plus complexes. D'autres événements rapportés dans le PMSI pourraient être étudiés.

INTRODUCTION

1. Répartition, fonctions et régulation du potassium dans l'organisme humain

Le potassium est un cation monovalent dont le symbole chimique est K^+ . L'organisme humain contient 3500 mmol de potassium dont 98% se situe au niveau intracellulaire. Il détermine la polarisation des membranes cellulaires. La différence de concentration potassique de part et d'autre de la membrane cellulaire est maintenue activement par la pompe sodium-potassium (Na-K-ATPase) qui permet l'entrée dans la cellule des ions K^+ et la sortie des ions sodium (Na^+). La différence de concentration de potassium entre les milieux intra et extracellulaires entraîne en outre la diffusion passive du potassium de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule.

Ces échanges actifs et passifs d'ions K^+ de part et d'autre de la membrane cellulaire régulent à court terme les variations de la kaliémie (concentration plasmatique de potassium).

L'ion K^+ est un élément fondamental du fonctionnement cellulaire et neuromusculaire. Le potassium intracellulaire permet le maintien du volume cellulaire, la régulation du pH intracellulaire via la kaliocytie (taux de potassium intracellulaire), et influence la synthèse de protéines et d'ADN. Le gradient transcellulaire de potassium, quant à lui, joue un rôle majeur dans l'excitabilité neuromusculaire et le rythme cardiaque [1].

Les apports alimentaires en potassium varient de 50 à 150 mmol par jour [2]. Environ 90% du potassium ingéré est absorbé au cours de la digestion [3].

La régulation de la kaliémie est assurée par l'élimination rénale du K^+ . Les pertes potassiques extrarénales sont principalement digestives et ne sont pas

régulées. L'excrétion rénale du potassium est adaptée aux apports quotidiens et s'adapte très efficacement à une variation des apports [1].

2. L'hyperkaliémie : Définition, étiologies, conséquences et prise en charge

2.1. Définition

La kaliémie normale est comprise entre 3,5 et 5,5 mmol/L. L'hyperkaliémie est une anomalie biologique définie comme un taux de potassium sanguin supérieur à 5,5 mmol/L. Sa gravité est due aux anomalies du rythme cardiaque qu'elle peut entraîner (détaillées p.6). L'hyperkaliémie est dite « mineure » lorsqu'elle est comprise en 5,0 et 6,0 mmol/L. Habituellement de telles concentrations n'entraînent pas d'anomalie électrocardiographique. Au-delà, il n'existe pas de parallélisme strict entre la kaliémie et les perturbations de l'électrocardiogramme.

Dans certains cas, on peut observer de « fausses hyperkaliémies » ou « pseudo hyperkaliémies ». Elles sont dues à la libération du potassium intracellulaire vers le secteur extracellulaire. Cela est possible s'il y a coagulation au sein du tube de prélèvement, en cas d'hyperleucocytoses importantes ($>100\ 000/\text{mm}^3$) ou de thrombocytémies ($\geq 10^6/\text{mm}^3$). Un prélèvement avec un garrot trop serré ou une agitation prolongée du tube de prélèvement peuvent également entraîner une fausse hyperkaliémie par hémolyse. Enfin une anomalie membranaire des hématies peut en être responsable (syndrome mononucléosique, maladies immunologiques, pseudo-hyperkaliémie familiale) [1,4,5].

2.2. Etiologies

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans la survenue d'une hyperkaliémie « vraie » : l'excès d'apports, la fuite extracellulaire du potassium et la diminution de la capacité d'excrétion rénale (Tableau 1).

Tableau 1. Etiologies des hyperkaliémies (d'après Garcia [1])

<p>Pseudo-hyperkaliémie</p> <ul style="list-style-type: none"> • thrombocytémie, hyperleucocytose, hémolyse, garrot, pseudohyperkaliémie familiale, mononucléose infectieuse <p>Hyperkaliémie vraie</p> <p><i>Diminution de l'excrétion rénale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • atteinte rénale insuffisance rénale aiguë et chronique, hypoaldostéronisme et hyporéninisme, néphrite interstitielle, lupus érythémateux, amylose, pseudohypoaldostéronisme de type I et II • atteinte surrénalienne syndrome d'Addison, déficit en 21-hydroxylase • agents pharmacologiques spironolactone, triamtérène, amiloride, IEC, AINS et héparine <p><i>Transfert extracellulaire de potassium</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • acidose métabolique minérale et respiratoire • diabète insulino-prive et hyperglycémie • paralysie périodique familiale hyperkaliémique • lyse cellulaire, crush syndrome, rhabdomyolyse et brûlure • exercice musculaire prolongé • hyperosmolarité • β-bloquant, digitalique, arginine et succinylcholine <p><i>Augmentation iatrogénique des apports en potassium</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • pénicilline, sels de potassium, transfusions, géophagie

L'hyperkaliémie par excès d'apport est rare. Chez le sujet sain, seule une administration massive et brutale peut provoquer une telle hyperkaliémie (apports iatrogéniques per os ou intraveineux, ou exanguino-transfusion de sang total).

Les causes les plus fréquentes d'hyperkaliémie par transfert sont l'acidose métabolique aiguë, le catabolisme cellulaire accru (destruction tissulaire aiguë et massive), l'exercice physique intense et prolongé, ainsi que les médicaments ou les toxiques. On citera en particulier :

- les β -bloquants non sélectifs (les bloqueurs β_2 inhibent l'entrée cellulaire de potassium. C'est un facteur favorisant, en particulier en cas d'insuffisance rénale)
- les digitaliques (par inhibition de la pompe Na-K-ATPase)

- les agonistes α -adrénergiques (par limitation du passage intracellulaire de K^+)
- la succinylcholine, utilisée en anesthésie (par efflux de potassium suite à la dépolarisation musculaire) [6]
- le monohydrochloride d'arginine, utilisé dans le traitement du coma hépatique, de l'alcalose métabolique sévère ou lors du test de stimulation de l'hormone de croissance (par transfert extra-cellulaire de potassium transitoire)
- les intoxications par les fluorures ou les ions cyanures.

L'hyperkaliémie par réduction de l'excrétion rénale peut être causée par l'insuffisance rénale (IR) aiguë ou chronique (au stade d'IR préterminale), par un déficit en minéralocorticoïdes ou par résistance à l'action de l'aldostérone. Les causes iatrogènes sont de loin les plus fréquentes lorsque ces deux derniers mécanismes sont mis en jeu.

Parmi les médicaments impliqués dans le déficit en minéralocorticoïdes on pourra citer :

- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (par inhibition de la synthèse de prostaglandines et par conséquent, diminution de l'activité rénine plasmatique)
- la ciclosporine A et le tacrolimus (par syndrome hyporéninémisme - hypoaldostéronisme ou par diminution de l'activité de la pompe Na-K-ATPase)[7]
- l'héparine et l'héparine de bas poids moléculaire (par inhibition de la synthèse surrénalienne d'aldostérone)
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2)

Parmi les médicaments provoquant une résistance à l'aldostérone on pourra citer :

- la spironolactone et l'éplérénone (par antagonisme compétitif de l'aldostérone)
- l'amiloride (diurétique épargneur de potassium, par blocage du canal sodium épithélial)
- la triméthoprime et le pentamidine (par blocage du canal sodium épithélial)

Les traitements médicamenteux pouvant entraîner des hyperkaliémies sont listés dans le tableau suivant, ainsi que les mécanismes mis en jeu (Tableau 2).

Tableau 2. Causes d'hyperkaliémies induites par les traitements (d'après Buckley [8])

Mécanisme de l'hyperkaliémie	Traitement responsable
Excès d'administration de potassium	Citrate, pénicilline G, nutrition entérale et parentérale
Inhibition compétitive de l'aldostérone / diminution de l'absorption du sodium par le tubule distal	Spironolactone / amiloride, triamtèrene, triméthoprime
Inhibition de la pompe Na/K ATPase	Metoprolol, propranolol, labétanol, digoxine
Interférence dans la conversion de l'angiotensine / hypoaldostéronisme	IEC, ARAII
Diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs de l'angiotensine II induisant la réduction de la synthèse d'aldostérone	Héparine, Héparine de bas poids moléculaire
Dépolarisation des canaux ioniques	Succinylcholine

On voit donc que l'hyperkaliémie peut être provoquée par de multiples mécanismes. Le plus souvent, elle est d'ailleurs multifactorielle, la cause la plus fréquente étant l'association d'une insuffisance rénale avec la prise d'un ou plusieurs médicaments « à risque » [9].

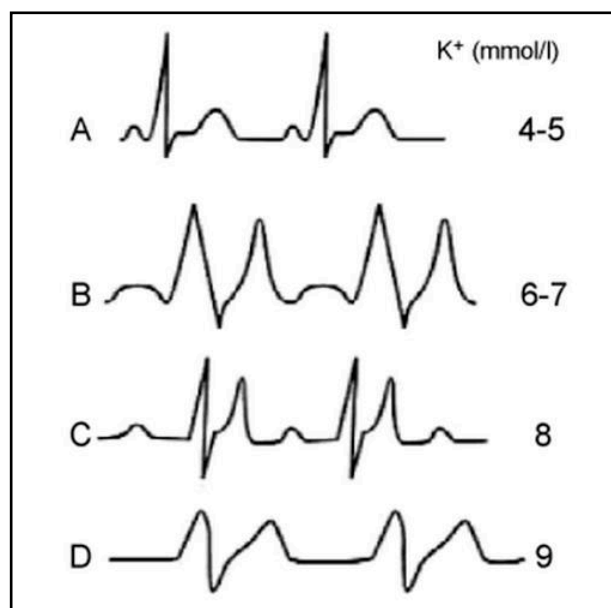
2.3. Conséquences

L'hyperkaliémie entraîne une diminution du rapport K^+ intracellulaire / K^+ extracellulaire. En conséquence, le potentiel transmembranaire est diminué, et le seuil d'hyperexcitabilité des cellules est atteint plus rapidement. Cela entraîne des troubles de la conduction du signal électrique et diminue le temps de repolarisation. Les effets de l'hyperkaliémie sont donc principalement cardiaques et musculaires.

Les symptômes cardiaques font toute la gravité de l'hyperkaliémie. Ils se manifestent par des modifications de l'électrocardiogramme. Ces modifications apparaissent progressivement (Figure 1) :

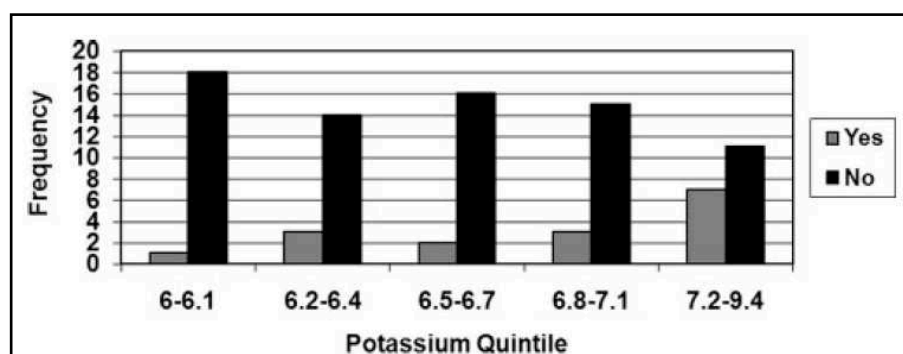
- augmentation de l'amplitude des ondes T, pointues et symétriques et raccourcissement de l'espace Q-T
- aplatissement de l'onde P, allongement de l'espace P-R, rythme habituellement sinusal et accéléré, périodes éventuelles de bradycardies par bloc sino-auriculaire
- disparition de l'onde P, élargissement de l'espace QRS, bloc auriculo-ventriculaire ou tachycardie ventriculaire
- fibrillation ventriculaire et asystolie

Figure 1. Aspects électrocardiographiques en fonction des valeurs de kaliémie (d'après Fumeaux [10])



Les anomalies observées sur l'électrocardiogramme ne sont pas toujours corrélées au degré de l'hyperkaliémie. Cela dépend de la vitesse d'installation de l'hyperkaliémie, d'éventuelles cardiopathies sous-jacentes, ainsi que de l'existence d'autres troubles métaboliques (Figure 2 tirée de [11]). Une étude de l'université de Pittsburgh avait ainsi montré que moins de 50% des patients ayant un niveau de potassium supérieur à 6 mmol/L avaient un électrocardiogramme modifié [12].

Figure 2. Fréquence des modifications électrocardiographiques selon la sévérité de l'hyperkaliémie (d'après Montague [11])



Les symptômes neuromusculaires de l'hyperkaliémie sont inconstants et apparaissent pour des kaliémies élevées (au-delà de 6 mmol/L). L'hyperkaliémie peut se manifester par une asthénie, des paresthésies voire une paralysie flasque aréflexique. L'atteinte des muscles respiratoires peut être responsable d'une hypoventilation alvéolaire.

Les autres manifestations (cliniques ou biologiques) de l'hyperkaliémie ne sont jamais au premier plan : iléus paralytique, acidose métabolique (par inhibition de la production rénale d'ammoniaque), stimulation de la sécrétion d'aldostérone et d'insuline et inhibition de l'activité rénine plasmatique

2.4. Principes de prise en charge

La prise en charge doit être rapide, voire urgente, si l'hyperkaliémie s'est installée rapidement ou s'il existe des signes électrocardiographiques. Le tableau suivant (Tableau 3 tiré de [5]) présente les grands principes de la prise en charge.

Tableau 3. Principes de prise en charge de l'hyperkaliémie (cf [5])

Kaliémie > 7 mmol/L ou menaçante au plan électrocardiographique : Urgence absolue :

- en l'absence d'intoxication digitalique, administration d'un sel de calcium par voie intraveineuse
- puis soluté glucosé (10%) avec de l'insuline IV (10-15u)
- + salbutamol (si absence de cardiopathie sous-jacente)
- + soluté bicarbonaté si acidose métabolique aiguë associée
- + furosémide à fortes doses et Kayexalate® en lavement, dans l'attente de l'épuration extrarénale si œdème aigu du poumon associé

Hyperkaliémie < 7 mmol/L sans retentissement sur la conduction cardiaque :

- diminution des apports potassiques alimentaires et intraveineux,
- résines échangeuses d'ions per os
- + augmentation de la bicarbonatémie en cas d'acidose (2 à 4 g de bicarbonate de Na par jour)
- éviction des médicaments hyperkaliémisants

Cas particulier de l'intoxication par digitalique :

- traitement rapide par anticorps spécifiques (D8ff)

Cas d'hyperkaliémie avec hypoaldostéronisme (insuffisance surrénalienne) :

- 9 α -fluorohydrocortisone

3. Iatrogénie et événements indésirables, quels liens avec l'hyperkaliémie ?

3.1. Iatrogénie

Littéralement, le terme « iatrogène » provient des mots grecs *iatros* (médecin) et *gènes* (qui est engendré) et signifie « qui est provoqué par le médecin » [13].

Le Haut Conseil de la Santé Publique définit l'iatrogénie *comme les conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé*. Cette définition reprend celle de la Conférence Nationale de Santé (CNS) en l'élargissant à l'ensemble des champs de la santé (prévention, dépistage, soin et réadaptation). L'iatrogénie n'est pas nécessairement liée à une faute, une erreur ou une négligence. Elle exclut, par ailleurs l'automédication et les actes pratiqués par des personnes non habilitées [14].

3.2. Iatrogénie médicamenteuse

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a défini en 1969 l'iatrogénie médicamenteuse comme « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitements ». Cette définition exclut l'intoxication volontaire ou accidentelle, la toxicomanie, l'abus médicamenteux et l'automédication, ainsi que l'inefficacité du médicament [15].

L'iatrogénie médicamenteuse peut-être soit « évitable » c'est à dire résultant d'un mésusage du médicament, soit « non évitable ». Il s'agit alors d'un effet indésirable (EI) [16]. L'effet indésirable est ainsi défini comme une réaction nocive non souhaitée à un médicament, qui se produit aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie ou le traitement d'une maladie. Le mésusage est

quant à lui défini comme l'utilisation d'un médicament non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit, à l'exclusion de l'usage abusif (mauvaise indication, non-respect des bonnes pratiques de prescription, posologie inadéquate et mauvaise observance) [17].

3.3. Événement indésirable lié au soin

Si l'iatrogénie médicamenteuse est ainsi clairement définie, nous avons vu que toute iatrogénie n'est pas nécessairement liée à la prise de médicaments. Cela nous amène à définir l'événement indésirable lié aux soins, forme de iatrogénie qui peut être ou non médicamenteuse.

L'événement indésirable lié au soin est défini par décret comme une forme d'iatrogénie qui survient au cours d'une hospitalisation. Il s'agit d'un incident préjudiciable à un patient hospitalisé survenu lors de la réalisation d'un acte de prévention, d'une investigation ou d'un traitement [18]. La survenue d'un tel événement ne préjuge pas nécessairement d'une erreur, d'une faute ou d'une négligence. Par ailleurs, retenons que l'EI lié aux soins n'induit pas toujours de symptôme clinique. Il peut s'agir d'une simple anomalie biologique.

L'événement indésirables graves (EIG) est défini comme un EI qui « entraîne une hospitalisation, une prolongation d'hospitalisation d'au moins un jour, un handicap, une incapacité à la fin de l'hospitalisation ainsi qu'un EI associé à une menace vitale ou à un décès, sans qu'il en ait été nécessairement la cause directe. » [19]. Nous voyons donc que l'allongement de la durée de séjour participe pleinement à la définition d'un EIG.

3.4. L'hyperkaliémie, un exemple d'événement indésirable

L'hyperkaliémie est la plupart du temps multifactorielle. Elle touche principalement des sujets fragiles, en particulier les insuffisants rénaux et les personnes diabétiques. Les sujets âgés chez qui la prévalence du diabète est élevée et dont la fonction rénale est fréquemment dégradée constituent donc un groupe particulièrement à risque [20]. Par ailleurs, un traitement médicamenteux est impliqué dans plus de la moitié des hyperkaliémies [21].

La mise en route d'un traitement médicamenteux à risque d'hyperkaliémie chez les personnes fragilisées, ou bien la survenue d'un événement intercurrent déstabilisant l'équilibre hydro-électrolytique ou l'action pharmacologique des traitements en cours, est à haut risque de provoquer la survenue d'un épisode d'hyperkaliémie. L'hospitalisation est à ce titre un moment particulièrement propice à la survenue d'un tel épisode.

L'incidence de l'hyperkaliémie chez les patients hospitalisés varie de 1,1 à 10% selon les études et les patients recrutés. Plusieurs travaux ont montré que l'hyperkaliémie chez les patients hospitalisés est très fréquemment un effet indésirable médicamenteux. Les traitements médicamenteux ont en effet été identifiés comme la cause première ou un facteur contributif dans 35% à 75% des cas [12,17,20,22,23,24].

Ainsi, une hyperkaliémie résulte souvent d'une iatrogénie médicamenteuse (qu'il s'agisse d'un effet indésirable ou d'un mésusage). En outre, lorsqu'elle survient en cours d'hospitalisation, et parce qu'elle survient en cours d'hospitalisation, elle doit être considérée comme un événement indésirable lié aux soins.

4. Durées de séjour et événements indésirables liés au soin : un lien complexe

4.1. Conséquences des EI

4.1.1. Les EI nuisent à la sécurité des patients

La sécurité des patients fait l'objet d'une attention croissante de la part de la communauté scientifique depuis une vingtaine d'années. Le nombre de publications disponibles sur le moteur de recherche PubMed sur le sujet « patient safety » a été multiplié par 10 entre 1990 et 2010, passant d'environ 500 par an à plus de 5000 par an (alors que le nombre de travaux référencé dans PubMed passait d'environ 400 000 à un peu plus de 900 000 par an, sur la même période [25]).

Les pouvoirs publics se sont emparés du sujet ; la sécurité des patients est aujourd'hui « un objectif majeur pour l'ensemble des acteurs du système de santé » [26]. Ainsi, en France, une semaine de la sécurité des patients est organisée chaque année depuis 2011 et un programme national pour la sécurité des patients (PNSP) a été lancé par le Ministère de la Santé suite aux recommandations européennes [27].

Sur les quatre grands axes de ce programme, le deuxième concerne les événements indésirables associés aux soins. Ceux-ci sont un problème majeur du système de soin, en particulier au niveau hospitalier ; on estime aujourd'hui que « la fréquence des événements indésirables graves (EIG) survenus pendant l'hospitalisation est de 6,2 EIG pour 1 000 jours d'hospitalisation (9,2 en chirurgie et 4,7 en médecine), soit environ un EIG tous les cinq jours dans un service de 30 lits ». Par ailleurs les neuf événements indésirables retenus dans l'étude de l'IRDES sur le surcoût des événements indésirables associés aux soins, sont associés à 0,5% des séjours hospitaliers [19]. Ces neuf EI sont issus des indicateurs de la sécurité des patients (Patient Safety Indicators ou PSI) initialement développés aux États-Unis par l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Les détails concernant les PSI et le choix des EI pour l'étude de l'IRDES sont présentés en annexe (p.58).

4.1.2. Les EI peuvent allonger les durées de séjours hospitaliers

Outre leur impact sur la sécurité des patients, les événements indésirables entraînent un surcoût de prise en charge non négligeable. Ce surcoût est lié à la prise en charge de l'effet indésirable, mais également à l'allongement de la durée de séjour qui peut en résulter. Certains effets indésirables, s'ils sont peu graves sur le plan médical, sont fréquents et peuvent entraîner un grand nombre de jours d'hospitalisation supplémentaires. Or, depuis la mise en place de la tarification à l'activité (T2A) [28], la durée d'un séjour hospitalier entre en jeu dans le calcul de son tarif. Par ailleurs, la diminution de la durée moyenne de séjour (DMS) permet l'augmentation de la rotation des patients et donc de la performance hospitalière. Par conséquent, la maîtrise des durées de séjour hospitalier est un enjeu économique fort, tant pour l'Assurance Maladie que pour les établissements de soins.

L'allongement des durées de séjour hospitalier, en plus de son impact économique, est un marqueur de la gravité de l'EI. D'ailleurs, ainsi que nous l'avons vu précédemment, le prolongement de la durée d'hospitalisation fait partie de la définition des EI graves [19].

Plusieurs études évaluent l'impact de la survenue des EI sur la durée de séjour en comparant les durées de séjour des patients présentant ou non l'événement indésirable. C'est le cas d'une étude américaine publiée en 2003, qui a pour objectif d'évaluer l'allongement des durées de séjour, le surcoût et la mortalité attribuables à des événements indésirables survenus à l'hôpital [29]. Il s'agit d'une étude cas témoin, avec appariement sur des critères sociodémographiques et de gravité à l'entrée. Des allongements moyens de 4,0 jours pour l'ulcère de décubitus et de 9,6 jours pour les infections liées aux soins sont mis en évidence dans cette étude.

L'étude de l'IRDES précédemment citée [19] utilise la même méthodologie. Il s'agit également d'une étude cas-témoin, dans laquelle les séjours ont été regroupés par strates à partir de quatre variables : le sexe, l'âge, le GHM (groupement homogène de malades) du séjour, et le statut juridique de l'établissement. Les données proviennent de l'Étude nationale de coûts à méthodologie commune (ENCC) de l'année 2007 et du programme de médicalisation des systèmes

d'informations (PMSI) [30]. Ainsi, « [...] pour chaque strate observée dans la base ENCC, le coût et la durée moyenne de séjour sont calculés pour les séjours avec et sans événements indésirables. En comparant les deux résultats, [...] l'allongement de la durée de séjour imputable aux événements indésirables [a été établi] pour chaque PSI. ».

Une autre étude américaine publiée en 2012 portant sur les conséquences des événements indésirables liés aux soins dans les suites opératoires d'une cystectomie radicale montre une proportion de « séjours longs » bien supérieure en cas d'événement (quel que soit l'événement). Par exemple, 35% des séjours avec ulcère de décubitus sont des « séjours longs » contre 11% en l'absence d'escarre ($p < 0,01$) [31].

Dans ces trois exemples, la survenue d'un EI est interprétée uniquement comme un facteur de risque d'allongement de la durée du séjour.

4.2. La durée d'hospitalisation peut influencer sur la survenue d'un EI

Certains événements indésirables peuvent être temps-dépendants : leur probabilité cumulée de survenue augmente lorsque le séjour se prolonge. En d'autres termes, la probabilité qu'un séjour comprenne au moins une fois l'événement augmente avec sa durée. Cela peut concerner des événements dont la probabilité journalière de survenue est constante, mais également des événements dont la probabilité journalière de survenue est croissante au cours du temps. A l'inverse, certains EI peuvent être temps-indépendant : leur probabilité de survenue est définie par séjour et non par jour d'hospitalisation.

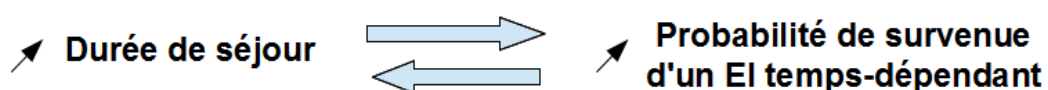
Le lien entre les durées de séjour et la survenue des effets indésirables a été étudié à plusieurs reprises. Une étude américaine cas-témoins de 1999 étudie les facteurs de risques d'événements indésirables à l'hôpital. Les cas sont des patients ayant présenté un événement indésirable au cours du séjour. Ces cas ont été appariés avec des contrôles : des patients de la même unité avec une durée de séjour « pré-événement » comparable. Par ailleurs, les cas sont comparés à

l'ensemble des patients hospitalisés sur la même période. La durée de séjour médiane est la même entre les cas et les contrôle, mais est de 6 jours supérieure à la moyenne de l'ensemble des patients hospitalisés sur la période d'étude. Les auteurs concluent que les patients plus lourds ayant des durées d'hospitalisation plus longues sont un facteur de risque d'événement indésirable [32]. Une étude de 2011 montre que les probabilités d'événement indésirable par séjour sont plus élevées au Japon qu'aux USA alors que les incidences par patients*jour sont similaires [33]. Les auteurs font l'hypothèse que les durées de séjour bien supérieures au Japon expliquent cette différence. Une étude australienne publiée en 2012 s'intitule « How dangerous is a day in hospital ? A model of adverse events and length of stay for medical inpatients. » Les auteurs y construisent un modèle prédictif de la survenue d'EI en fonction de plusieurs paramètres y compris la durée de séjour [34]. Une journée d'hospitalisation est associée à un risque de 5% d'événement indésirable lié aux médicaments, de 17,6% d'infection et de 3,1% ulcère, et chaque jour d'hospitalisation supplémentaire augmente le risque de survenue d'un de ces événements. Dans le modèle construit pour cette étude, la variable « durée de séjour » est considérée comme endogène : c'est-à-dire à la fois explicative de la survenue d'un EI, mais également expliquée par la survenue d'un EI.

Dans ces exemples, un séjour prolongé est interprétée comme un facteur de risque de survenue d'un EI.

On voit donc qu'il existe une relation complexe entre la survenue d'un EI temps-dépendant et la durée de séjour ; l'EI est alors lié à la durée de séjour d'une part comme facteur d'allongement des durées de séjour et d'autre part comme conséquence de durées de séjour plus longue. Cette relation est schématisée dans la figure ci-dessous (Figure 3) :

Figure 3. Événement indésirable et durée de séjour hospitalier : une relation complexe



4.3. Comment estimer l'allongement de durée de séjour consécutif à la survenue d'une hyperkaliémie ?

4.3.1. Difficulté liée à la relation complexe entre durée de séjour et hyperkaliémie

Lorsqu'on souhaite estimer l'impact de la survenue d'un EI au cours d'un séjour, l'hypothèse nulle $H_0(a)$ qui devrait être posée est « l'épisode n'induit pas d'allongement de la durée de séjour ». Si l'on se contente de comparer la durée de séjour moyenne entre deux groupes de patients dont le séjour a été marqué ou non par la survenue d'un EI, l'hypothèse nulle $H_0(b)$ sous-jacente est « La durée de séjour n'est pas différente selon le groupe », alors que c'est généralement l'hypothèse $H_0(a)$ qu'on souhaite tester.

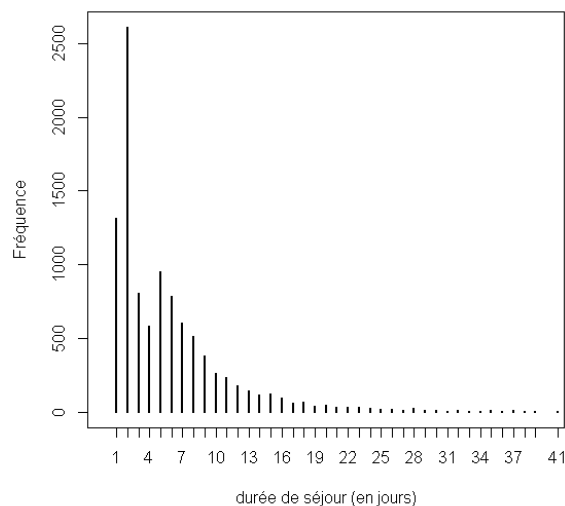
Or, si l'EI est temps-dépendant, la durée de séjour a probablement de grandes chances d'être différente entre les groupes, et l'hypothèse $H_0(b)$ rejetée, même si l'EI n'impacte pas la durée du séjour. L'erreur de raisonnement peut alors amener l'auteur à rejeter à tort l'hypothèse $H_0(a)$. Ainsi que nous l'avons vu, il semble néanmoins que plusieurs études procèdent ainsi [19,29]. Par ailleurs, même si l'événement étudié allonge effectivement la durée du séjour, il est probable que la comparaison simple des durées de séjour estime de façon biaisée l'allongement de la durée moyenne de séjour imputable à l'événement, alors que c'est cette information qui permet d'estimer le poids médico-économique de l'événement indésirable en question, au sein du système hospitalier.

4.3.2. Méthodes statistiques disponibles pour comparer des durées de séjour

La durée d'un séjour hospitalier, exprimée en jours, est définie comme la date de sortie du séjour moins la date d'entrée du séjour plus un jour (afin que les hospitalisations d'une journée ne soient pas considérées comme des hospitalisations de « zéro jour »). La durée de séjour est donc une variable quantitative discrète, qui comprend beaucoup d'ex-æquo. Par ailleurs, la distribution des durées de séjours hospitalières ne suit pas une distribution gaussienne et comprend de nombreuses

valeurs extrêmes qui lui donnent un aspect très asymétrique. Un exemple figure ci-dessous (Figure 4).

Figure 4. Distribution des durées de séjours (MCO, CH Nord de la France, 2007)



Cette distribution particulière pose la question des tests les plus appropriés pour comparer des durées de séjour. Plusieurs travaux ont étudié la question. D'une manière générale, les données sont plutôt concordantes concernant les tests bivariés.

Les tests bivariés qui semblent convenir le mieux pour comparer des durées de séjour hospitalière sont les tests de Wilcoxon et de Kruskal Wallis. Le test de Student semble moins puissant, et le test du Log-rank semble surestimer le risque alpha¹ [35].

Concernant les tests multivariés, il semblerait selon Chazard et al. que la régression gamma surestime nettement le risque alpha, et soit peu puissante. La régression linéaire est assez peu puissante également. Cette étude retient le modèle de Cox comme meilleur modèle pour expliquer les différences de durées de séjours hospitaliers dans un modèle ajusté. La limite d'une telle régression est qu'elle ne permet pas d'estimer explicitement la différence moyenne de durée de séjour entre

¹Chazard E, Preda C, Beuscart R. How to compare the length of stay of two groups of inpatients ? A simulation study to compare alpha risks and powers of seven statistical tests, article en cours de soumission

deux groupes, mais ne permet que d'estimer le sur-risque journalier d'événement (c'est-à-dire de sortie), à partir du Hazard Ratio. La régression log linéaire pourrait être un bon compromis ; la puissance est un peu faible mais le risque alpha ne semble pas surestimé.

D'autres études suggèrent que la régression gamma serait plus appropriée (mais davantage dans un contexte de diminution des résidus lors de la prédiction) [36,37]. Enfin, selon une étude portant sur les services de soins intensifs en Australie, les modèles log-linéaires seraient les modèles les plus adaptés, également dans un contexte de prédiction [38].

5. Objectif

L'objectif de ce travail est d'explorer différentes méthodes statistiques permettant d'estimer l'allongement des durées moyennes de séjour imputable à l'hyperkaliémie, événement indésirable temps-dépendant.

Dans un premier temps, la fréquence, et la distribution temporelle des hyperkaliémies survenant en cours d'hospitalisation sont décrites, à partir d'une base de données contenant les séjours de l'année 2007 d'un centre hospitalier du Nord de la France.

Dans un second temps, les probabilités journalières de survenue d'une hyperkaliémie sont estimées.

Enfin, on explore différentes possibilités statistiques permettant d'estimer l'allongement de la durée de séjour imputable à la survenue d'une hyperkaliémie.

MATERIELS ET METHODES

1. Données utilisées

Les données utilisées dans ce travail proviennent des données recueillies dans le cadre du projet européen PSIP (Patient Safety through Intelligent Procedures in medication). Ce projet, coordonné par le CHRU de Lille depuis 2008, implique des partenaires issus de sept pays européens : treize centres hospitaliers (CH) au Danemark, trois CH en France et un CH en Bulgarie, ainsi que des partenaires académiques et industriels [39,40].

Le projet PSIP porte sur la détection d'événements indésirables médicamenteux au cours de séjours hospitaliers. Son but est d'améliorer la sécurité des patients, en facilitant d'une part la production systématique des connaissances épidémiologiques sur les événements indésirables liés aux médicaments et en améliorant d'autre part la prise en charge médicamenteuse globale dans l'environnement hospitalier.

Les bases de données hospitalières structurées des établissements participant sont utilisées pour recueillir les séjours hospitaliers de court séjour MCO (médecine, chirurgie, obstétrique) et les informations médicales et administratives relatives à ces séjours.

Les données regroupées dans huit tables comprenant en tout 92 variables, contiennent les informations suivantes :

- Informations médicales et administratives telles que recueillies dans le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) [41]
- Diagnostics codés selon la dixième révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM 10) [42]
- Actes diagnostiques et thérapeutiques codés selon la (CCAM) [43]

- Médicaments administrés codés selon le système de classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC) [44]
- Résultats de laboratoires codés selon la terminologie « C-NPU » de l'IUPAC [45]

Dans le cadre de ce travail, les données d'un centre hospitalier français de l'année 2007 sont extraites de la base du projet PSIP, soit 10 244 séjours hospitaliers. Parmi les données disponibles, trois tables sont utilisées :

- La table « stay » contient les informations administratives et médicales relatives aux séjours : une ligne par séjour.
- La table « bio » contient l'ensemble des mesures de biologie pour chaque séjour, ainsi que le jour de prélèvement pour chaque mesure.
- La table « diag_step_stay » contient l'ensemble des codes diagnostiques relatifs au séjour. Pour chaque séjour, elle comprend autant de lignes que de diagnostics portés.

2. Variable d'intérêt

L'événement « au moins une hyperkaliémie » est défini comme le fait d'avoir au moins un épisode d'hyperkaliémie au cours d'un séjour, en dehors du premier jour d'hospitalisation. Pour ce travail, un épisode d'hyperkaliémie est défini comme la survenue d'une ou plusieurs mesures successives de kaliémie strictement supérieure à 5,5 mmol/L. Un séjour peut comporter plusieurs épisodes d'hyperkaliémie, mais l'événement étudié est bien la survenue d'au moins un épisode. Nous nous intéresserons donc au premier épisode s'il en existe plusieurs. En cas de survenue de l'événement, le délai correspondant à l'événement est le délai jusqu'à la première mesure supérieure à 5,5 mmol/L. Un séjour est considéré comme exempt d'événement si aucune mesure de kaliémie n'est supérieure au seuil fixé, et également s'il ne comporte aucune mesure de la kaliémie.

3. Data-management

La table de mesure des kaliémies est extraite de la table de données biologiques (plusieurs lignes par séjour). Puis elle est mise en cohérence avec la base des séjours (une ligne par séjour) afin d'éliminer les incohérences (problèmes d'identifiants, mesure sans séjour,...).

4. Analyse

4.1. Description des événements dans la base des séjours

Une analyse de la base de données des mesures de kaliémies est effectuée afin de décrire la distribution des valeurs mesurées ainsi que la fréquence des hyperkaliémies sur l'ensemble des mesures de kaliémie.

On décrit la proportion de séjours comportant l'événement et le nombre d'épisodes d'hyperkaliémies parmi ceux-ci.

L'opportunité de conserver les séjours marqués par la survenue d'une hyperkaliémie et dont le mode de sortie est le décès est appréhendée via une analyse des diagnostics de ces séjours.

Une analyse des hyperkaliémies est réalisée à titre descriptif

4.2. Exploration de différentes méthodes statistiques pour estimer l'allongement de la durée de séjour consécutive à la survenue d'une hyperkaliémie

Plusieurs méthodes statistiques sont explorées :

- Tests bivarié
- Méthode par simulations
- Méthodes multivariées
 - Régression linéaire
 - Régression linéaire avec prise en compte des interactions significatives
 - Régression log-linéaire

Les trois modèles multivariés sont ensuite de nouveau présentés, avec sur-ajustement sur un score de propension, et en utilisant une base de données dans laquelle les cas sont appariés avec des témoins (appariement sur le même score de propension).

4.2.1. Tests bivariés

Dans un premier temps, on réalise des tests bivariés : test de Student, test du et test de Wilcoxon.

4.2.2. Comparaison brute diminuée de la différence de DMS observée par simulation

Dans un second temps, on réalise une étape de simulation sous l'hypothèse H_0 (a) (la survenue d'une hyperkaliémie n'allonge pas la durée de séjour), en utilisant la probabilité cumulée de survenue d'une première hyperkaliémie. Cela nous permet de chercher le risque alpha associé à une comparaison bivariée des durées de séjour ayant pour but de rechercher si la survenue d'une hyperkaliémie allonge la durée de séjour. Cette simulation permet d'estimer l'allongement réel de la DMS en soustrayant la différence sous H_0 (a) de la différence réelle observée selon la survenue de l'événement.

Une figure récapitulative des étapes du travail de simulation, détaillées ci-dessous est présentée à la fin de cette section ([Figure 5](#)).

4.2.2.1. Estimation de la probabilité cumulée de survenue d'au moins une hyperkaliémie au cours du séjour.

La distribution des délais de survenue de la première mesure supérieure à 5,5 mmol/L est décrite et la probabilité de survenue de l'événement « au moins une hyperkaliémie » est estimée selon la durée d'hospitalisation. Cette estimation est également réalisée pour un second épisode d'hyperkaliémie à titre descriptif.

Dans une table de 1000 séjours générés aléatoirement, on simule pour chaque séjour de la survenue d'une hyperkaliémie sous $H_0(a)$.

4.2.2.2. Génération des données simulées

A partir de la table « stay », on génère aléatoirement un échantillon de 1000 séjours en utilisant l'échantillonnage avec remise. On conserve les variables « identifiant du séjour » et « durée du séjour ». L'utilisation de la table « stay » pour cette étape est sans rapport avec l'utilisation de cette même table pour estimer les probabilités journalières de survenue des trois événements étudiés. Elle sert uniquement de support pour estimer la loi de distribution des durées de séjour et obtenir par simulation une base de données de 1000 séjours de durées variables et réalistes.

Pour chaque séjour généré, la survenue d'un événement est simulée aléatoirement en fonction de sa durée selon la probabilité de survenue cumulée estimée à l'étape 1.

4.2.2.3. Application d'un test statistique de comparaison des durées de séjour et stockage de la P-value associée

L'échantillon généré est donc séparé en deux sous-groupes, une avec et un sans événement. Les durées de séjour de ces sous-groupes sont ensuite comparées par un test de Wilcoxon et la P-value est stockée dans une base de données.

Les deux étapes précédentes : génération de 1000 séjours comprenant ou non l'événement étudié, et comparaison des durées de séjour, sont réalisées 10 000 fois.

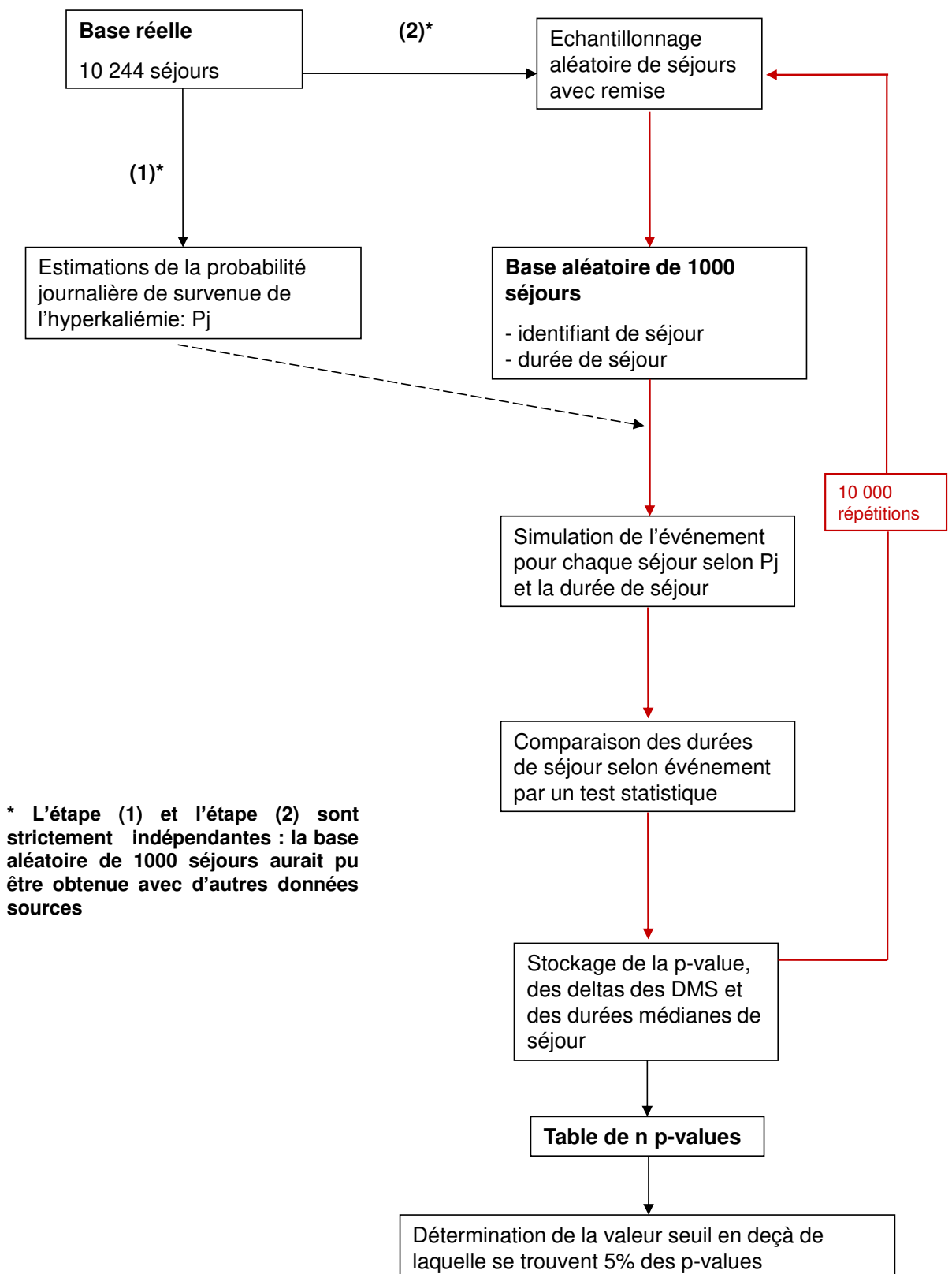
4.2.2.4. Observation de la distribution des 10 000 P-values obtenue sous $H_0(a)$ et conclusion sur l'inflation du risque alpha

Dans un premier temps, la distribution des proportions de séjours comprenant l'événement ainsi que la distribution des différences de durées de séjours selon la survenue de l'événement sont décrites.

La courbe de fréquence cumulative des P-values (courbe ECDF, Empirical cumulative distribution function) est tracée. La fréquence des P-values inférieures à 5% est estimée.

4.2.2.5. Estimation de la durée de séjour imputable à l'hyperkaliémie

La différence de durée moyenne de séjour selon la survenue d'une hyperkaliémie sous l'hypothèse $H_0(a)$ (l'hyperkaliémie n'allonge pas la durée de séjour) est utilisée afin de réaliser une estimation de la durée de séjour *imputable* à l'hyperkaliémie.

Figure 5. Diagramme synthétique des étapes de simulations

4.2.3. Modèles multivariés

4.2.3.1. Modèles initiaux

Trois modèles sont testés pour comparer les durées de séjour selon qu'une première hyperkaliémie est survenue ou non. Les variables d'ajustement choisies sont l'âge, le sexe, et le nombre de diagnostics. Le code utilisé sous le logiciel R pour ces trois modèles est détaillé ci-dessous (« db » est le nom de la base de données).

Régression linéaire :

```
glm(duree ~ hyperkaliemie + age + sexe + nb.diags ,  
data= db, family="gaussian")
```

Régression linéaire avec prise en compte des interactions significatives

```
glm(duree ~ hyperkaliemie + age + sexe + nb.diags +  
hyperkaliemie*nb.diags , data= db, family="gaussian")
```

Régression log-linéaire :

```
glm(ln(duree) ~ hyperkaliemie + age + sexe +  
nb.diags , data= db, family="gaussian")
```

Le modèle de régression linéaire sans prise en compte des interactions significatives permet d'obtenir directement une estimation de la différence de DMS entre les groupes (coefficient correspondant à la variable hyperkaliémie). Le calcul de l'estimation de la différence de DMS obtenue via la régression linéaire tenant compte de l'interaction significative et via la régression log-linéaire est plus complexe.

Dans un premier temps, on applique la valeur de durée de séjour prédite à chaque individu. Dans un second temps, en utilisant l'équation du modèle, on lui applique la valeur de durée de séjour qui aurait été prédite si la survenue d'une hyperkaliémie avait été inverse. En d'autres termes, pour les individus qui n'ont pas eu d'hyperkaliémie, on calcule une estimation de ce qu'aurait été leur durée de

séjour s'ils avaient eu une hyperkaliémie, et pour les individus ayant eu un épisode, on estime ce qu'aurait été leur durée de séjour sans épisode, d'après le modèle. Ainsi, pour chaque individu, on obtient la différence de durée de séjour prédite selon la survenue de l'événement.

On réalise enfin une moyenne de ces différences, ce qui permet d'estimer, dans cette population, et selon ses caractéristiques, quelle est l'allongement moyen des durées de séjour imputable à l'événement.

4.2.3.2. Modèles sur-ajustés

Le score de propension est un score associé à chaque séjour, qui est estimé via un modèle de régression logistique, et qui permet d'estimer la propension à subir l'événement Durant le séjour. Les variables explicatives sont l'âge, le sexe et le nombre de diagnostics.

On teste de nouveau les trois modèles de la section 5.3.1 en ajustant en plus sur le score de propension (sur-ajustement).

4.2.3.3. Modèles avec base de données contenant des séjours appariés

On apparie chaque séjour avec hyperkaliémie avec quatre séjours sans hyperkaliémie, via les valeurs du score de propension. Le pas utilisé pour l'appariement est de 0,05 (le score variant de 0,0018 à 0,39). Suite à cet appariement, les différences de durées de séjour sont de nouveau estimées via les trois modèles précédemment décrits. Les variables d'ajustement sont l'âge, le sexe, et le nombre de diagnostics.

Pour l'ensemble des modèles explorés sauf dans le cas de l'analyse sur base appariée, on retire les dix individus les plus influents afin de tester la robustesse du modèle et d'appréhender la stabilité du coefficient associé à la variable « hyperkaliémie ».

Toutes les simulations et les analyses sont réalisées à l'aide du logiciel R version 3.1.0 [46].

RESULTATS

1. Description de l'événement dans la base de séjours

1.1. Analyse des mesures de kaliémie

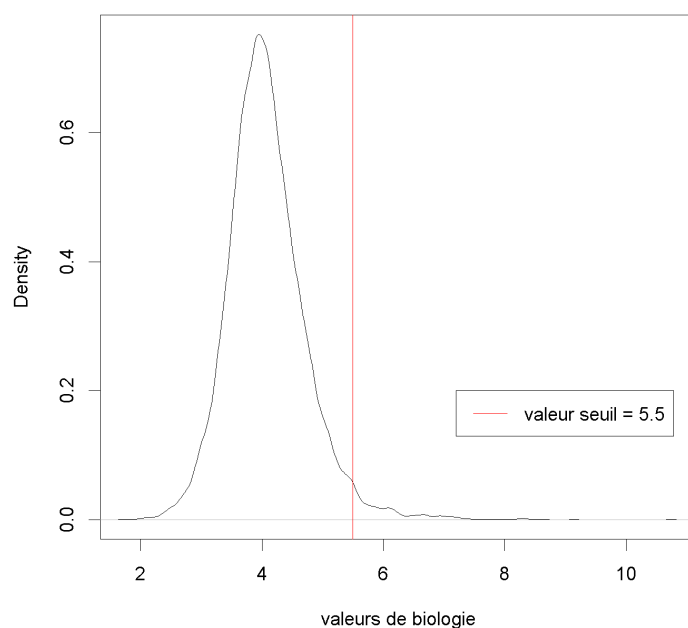
Sur les 13 741 résultats de kaliémie contenus dans la table « bio », 310 sont strictement supérieures à 5,5 mmol/L (soit 2.2 %) (Tableau 4).

Tableau 4. Nombre d'hyperkaliémies sur l'ensemble des kaliémies prélevées

Hyperkaliémie	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
Non	13431	97,8	[97,5-98,0]
Oui	310	2,2	[2,0-2,5]
Total.valides	13741	100	-

La figure ci-dessous (Figure 6) représente la distribution des valeurs de kaliémies obtenues sur l'ensemble des prélèvements. On constate de nouveau qu'environ 2,5 % des kaliémies prélevées sont supérieures à 5,5 mmol/L.

Figure 6. Distribution des valeurs de kaliémies sur l'ensemble des kaliémies prélevées



1.2. Analyse des séjours

Le tableau ci-dessous ([Tableau 5](#)) présente le nombre de séjours comprenant au moins un épisode d'hyperkaliémie ; cela concerne 162 séjours, soit 2,3% des séjours. Le délai médian d'apparition d'une première hyperkaliémie est de 4 jours.

Tableau 5. Nombre de séjours avec au moins un épisode d'hyperkaliémie

Groupe	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
Hyperkaliémie = non	6841	97,7	[97,3-98,0]
Hyperkaliémie = oui	162	2,3	[2,0-2,7]
Total.valides	7003	100	-

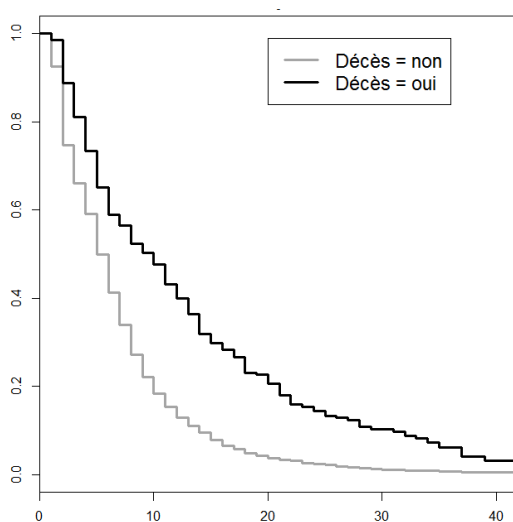
1.2.1. Prise en compte des décès

Sur 7003 séjours, 195 (soit 2,8%) s'achèvent par le décès du patient. Parmi les patients qui présentent au moins une hyperkaliémie au cours de leur séjour, 19,8 % [14,1-26,9] sont décédés (n=32)

La DMS et la durée médiane de séjours des patients qui décèdent à l'issue du séjour sont beaucoup plus élevée que celles des patients qui ne décèdent pas ; 13,4 jours [11,5-15,3] (médiane = 10) contre 7 jours [6,9-7,2] (médiane = 5). La figure ci-dessous l'illustre bien (

Figure 7).

Figure 7. Durées d'hospitalisation (en jours) selon que l'issue du séjour soit ou non un décès (courbe de survie)



Il est très probable que les patients qui décèdent au cours de leur séjour soient d'emblée des patients en fin de vie ou en soins palliatifs. La survenue d'une hyperkaliémie sur ce terrain particulier ne peut pas être considérée comme un événement indésirable, mais plutôt comme une conséquence de la défaillance des organes précédant le décès.

Afin de vérifier cette hypothèse, le diagnostic « soins palliatifs » a été recherché dans la base de données (diagnostic codé Z515 en CIM-10). Le tableau suivant

détaille les diagnostics principaux correspondant aux séjours marqués par au moins une hyperkaliémie et se terminant par un décès (Tableau 6).

On constate qu'aucun de ces séjours n'a le diagnostic de soins palliatifs en diagnostic principal. D'une manière générale, le diagnostic de soins palliatifs est très peu utilisé en tant que diagnostic principal (19 fois sur 7003 séjours). Au total, 34 séjours sur 7003 comprennent le diagnostic Z515, et 4 séjours sur les 32 qui associent hyperkaliémie et décès.

Tableau 6. DP des séjours avec hyperkaliémie et décès

Chapitre	Diagnostic principal (DP)	Code DP	N
Maladies de l'appareil circulatoire	Insuffisance cardiaque congestive	I50	3
	Embolie pulmonaire	I26	2
	Fibrillation et flutter auriculaires	I48	1
	Infarctus cérébral	I63	1
	Embolie et thrombose artérielles	I74	1
	Autres atteintes des artères et artérioles	I77	1
Maladies de l'appareil respiratoire	Insuffisance respiratoire	J96	7
	Épanchement pleural, non classé ailleurs	J90	1
Tumeur	Tumeur maligne secondaire de sièges autres et non précisés	C79	3
	Tumeur maligne des bronches et du poumon	C34	2
	Tumeur maligne du rectum	C20	1
	Mésothéliome	C45	1
	Tumeur maligne du sein	C50	1
Sepsis	Autres sepsis	A41	3
Maladies de l'appareil digestif	Iléus paralytique et occlusion intestinale sans hernie	K56	1
	Péritonite	K65	1
Troubles mentaux	Démence de la maladie d'Alzheimer	F00	1
Maladies de l'appareil génito-urinaire	Insuffisance rénale aiguë	N17	1

Malgré l'absence de preuves formelles que les hyperkaliémies au cours d'un séjour suivi d'un décès ne sont pas un événement indésirable, il est probable qu'il ne

s'agisse que d'une défaillance parmi d'autres survenues au moment de la fin de vie. Un argument de poids et la grande rareté des décès consécutifs à une hyperkaliémie.

1.2.2. Analyse après exclusion des décès

Pour cette raison, les personnes décédées au cours de leur séjour seront exclues de l'analyse. Cela concerne aussi les personnes admises en hyperkaliémie (qu'on ne peut pas, alors considérer comme un événement indésirable lié à l'hospitalisation).

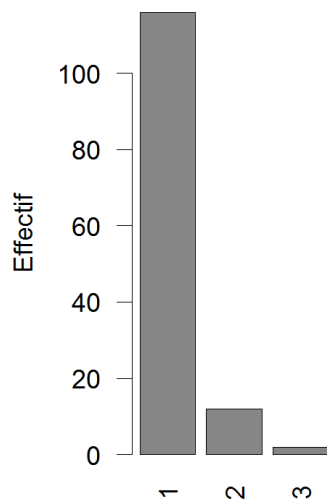
Le tableau ci-dessous (Tableau 7) présente donc le nombre de séjours comprenant au moins un épisode d'hyperkaliémie parmi les séjours pris en compte. Il correspond au tableau après exclusion de 130 séjours avec décès, soit 2% des séjours. Le délai médian d'apparition d'une première hyperkaliémie est de 4 jours.

Tableau 7. Nombre de séjours avec au moins un épisode d'hyperkaliémie (hors décès)

Groupe	Effectif	Pourcentage	IC à 95%
Hyperkaliémie = non	6678	98,0	[97,7-98,4]
Hyperkaliémie = oui	130	2,0	[1,6-2,3]
Total.valides	6808	100	-

La figure ci-dessous (Figure 8) décrit le nombre d'hyperkaliémies par séjour comprenant au moins une hyperkaliémie. Sur les 130 séjours comprenant au moins un épisode d'hyperkaliémie, 12 (9,2%) en comprennent deux et 2 (1,5%) en comprennent trois.

Figure 8. Nombre d'hyperkaliémies par séjour comprenant au moins une hyperkaliémie



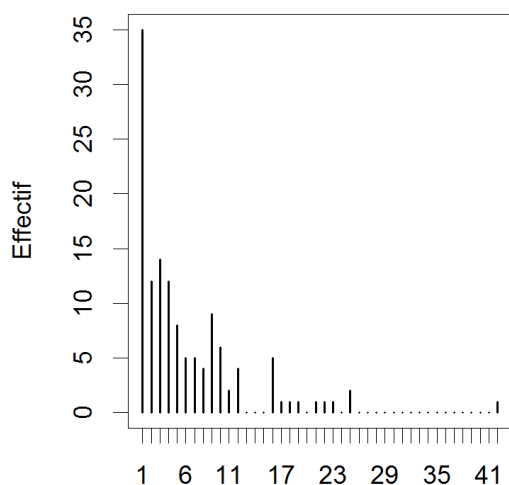
Enfin, on compte 3 événements pour 1000 patient*jour.

1.3. Analyse de l'événement « première hyperkaliémie »

Le délai de survenue moyen d'un premier épisode d'hyperkaliémie est de 6,1 jours, et la médiane de 4 jours.

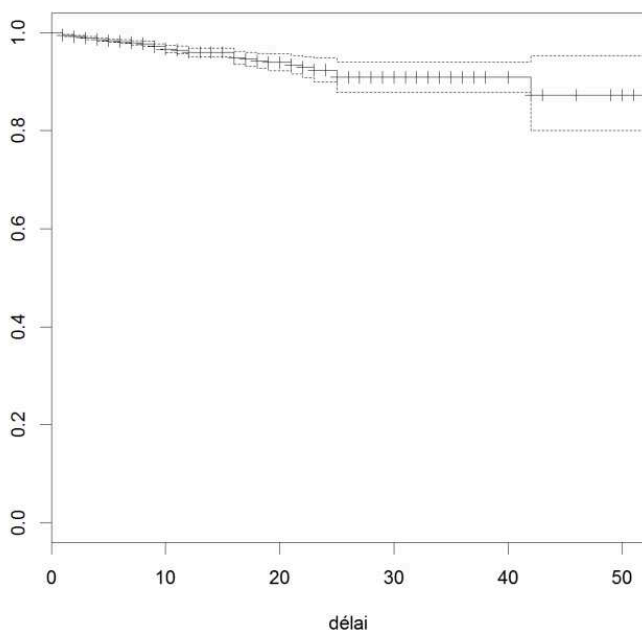
Ainsi que précisé précédemment, les hyperkaliémies présentes au premier jour d'hospitalisation ne pouvant constituer un événement lié aux soins hospitaliers, elles ne sont pas prises en compte dans la définition de l'événement « au moins une hyperkaliémie ». C'est pourquoi, la figure suivante ([Figure 9](#)) qui présente la distribution de l'événement, ne comprend pas le premier jour d'hospitalisation (délai = 0).

Figure 9. Distribution des délais de survenue de la première hyperkaliémie



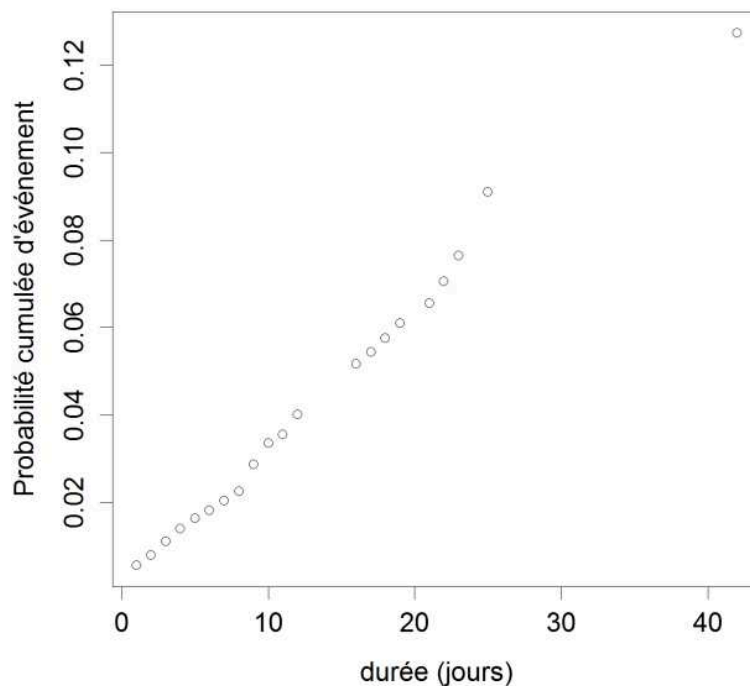
La courbe de Kaplan-Meier suivante ([Figure 10](#)) représente la probabilité de survie au cours du temps (ici, la probabilité que l'événement ne survienne pas). La courbe est d'aspect linéaire.

Figure 10. Courbe de survie (première kaliémie supérieure à 5,5 mmol/L)



La figure ci-dessous (Figure 11) représente la probabilité cumulée de l'événement en fonction de la durée du séjour. Il s'agit de l'inverse des valeurs obtenues par la l'analyse de Kaplan-Meier. Ce sont ces probabilités cumulées qui ont été utilisées dans l'étape de simulation suivante.

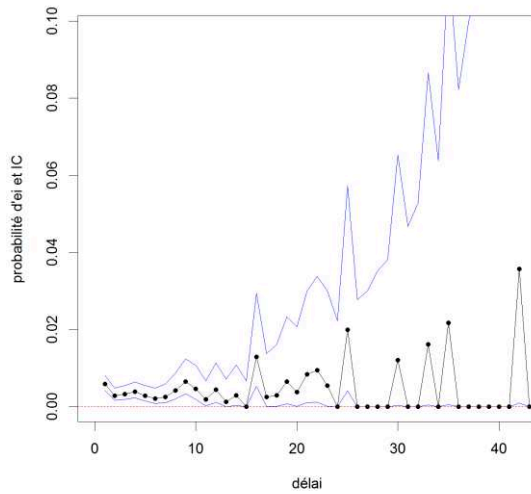
Figure 11. Probabilité cumulée d'hyperkaliémie



On voit que la probabilité d'une première hyperkaliémie est plutôt stable dans les 15 premiers jours d'hospitalisations. Cet événement est donc bien temps-dépendant, puisque sa probabilité cumulée de survenue augmente.

Le graphique suivante (Figure 12) représente à titre descriptif les probabilités journalières de survenue d'une hyperkaliémie sachant qu'il n'y en n'a pas eu précédemment, avec leurs intervalles de confiance (qui sont de plus en plus larges car il y a de moins en moins de séjours).

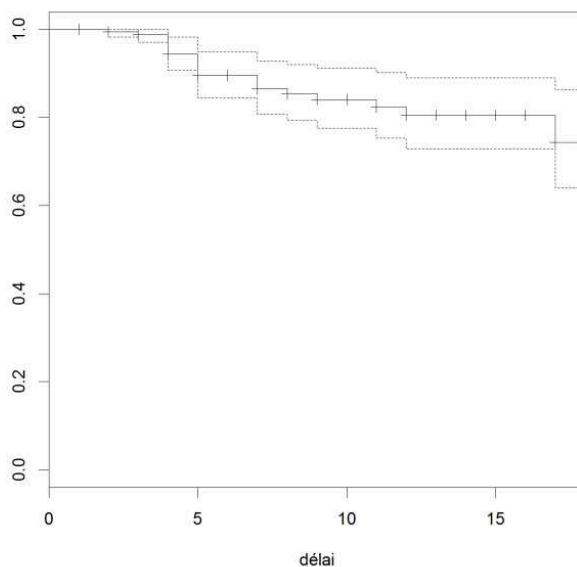
Figure 12. Probabilités de survenue d'une première kaliémie >5,5 mmol/L par jour d'hospitalisation



1.4. Analyse des deuxièmes hyperkaliémies (à titre descriptif)

Sur les 130 séjours comprenant au moins un épisode d'hyperkaliémie, 14 en comprennent au moins deux (10,8%), ce qui représente 0,21 % de l'ensemble des séjours. Le délai de survenue moyen est de 6,33 jours, et la médiane de 5 jours (Figure 13).

Figure 13. Courbe de survie (deuxième kaliémie supérieure à 5,5 mmol/L)



2. Comparaison de la durée moyenne de séjour, selon la survenue d'une hyperkaliémie.

2.1. Tests bivariés

La différence moyenne de durée de séjour entre les groupes avec au moins une hyperkaliémie et sans hyperkaliémie est de 8,78 jours. La différence entre les médianes est de 8 jours. Dans un premier temps, les durées de séjours ont été comparées en utilisant deux tests bivariés : le test de Student et le test de Wilcoxon. Le tableau suivant (Tableau 8) présente les P-values associées à ces deux tests.

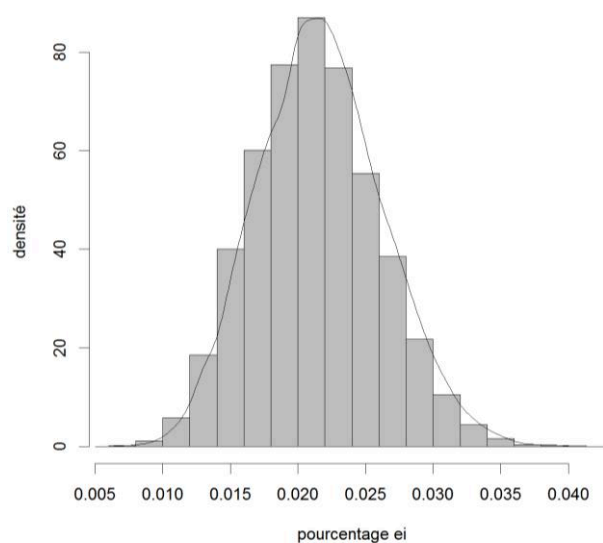
Tableau 8. Comparaison brute des durées de séjour

Test	Différence estimée de DMS	P-value
Test de Student	8,78	$6,46 \cdot 10^{-15}$
Test de Wilcoxon		$1,11 \cdot 10^{-31}$

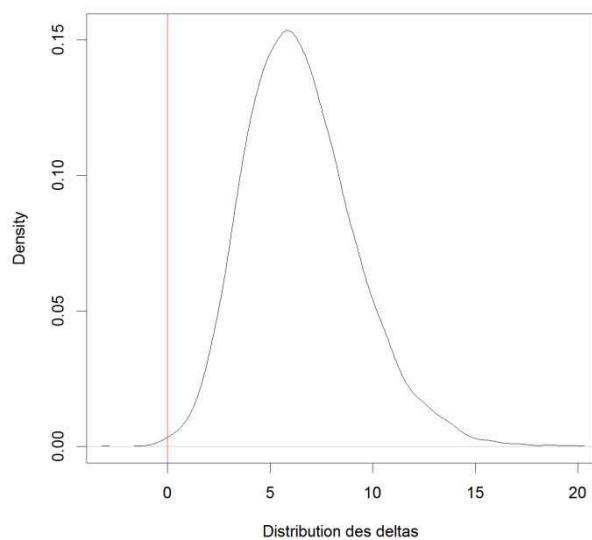
2.2. Comparaison brute diminuée de la différence de DMS observée par simulation

Dans cette partie, « l'individu statistique » est l'échantillon simulé de 1000 séjours. La simulation ayant été répétée 10 000 fois, on analyse donc une base de données de 10 000 « individus statistiques ».

La distribution des proportions d'hyperkaliémie suit une loi normale. La moyenne du pourcentage d'événement est égale 0,021, ce qui est assez proche du pourcentage d'événements réellement observé (0,023) (Figure 14).

Figure 14. Distribution des pourcentages d'hyperkaliémies

La moyenne des deltas moyens des durées de séjour (différence moyenne entre les séjours sans hyperkaliémie et les séjours avec hyperkaliémie) est de 6,34 jours et la médiane des deltas moyens des durées de séjour est de 6 jours ([Figure 15](#)).

Figure 15. Distribution des deltas de durées de séjour

Les deux figures suivantes sont les courbes ECDF des P-value obtenues (Figure 16, Figure 17) en comparant les durées de séjour par le test de Wilcoxon. Etant sous hypothèse nulle, si la formulation était cohérente, l'ECDF des P-values devrait être une droite d'équation $X=Y$. Cette droite est figurée en rouge sur les deux figures suivantes. On observe un décalage très important entre la courbe ECDF des P-values obtenues et la courbe des P-values théoriques. Cette différence tient naturellement à la différence entre les hypothèses $H_0(a)$ et $H_0(b)$, comme expliqué dans la partie introductive (Section 4.3.1 de l'introduction).

On constate donc que pour l'événement « au moins une hyperkaliémie » qui est temps-dépendant, la probabilité de constater par hasard une différence de durée de séjour entre les séjours en fonction de la présence de l'événement au cours du séjour se situe bien au delà de 5%.

Figure 16. Courbe ECDF des P-values (test de Wilcoxon)

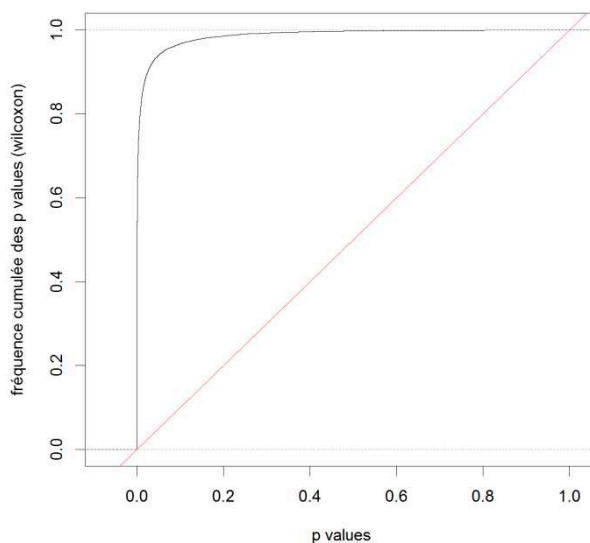
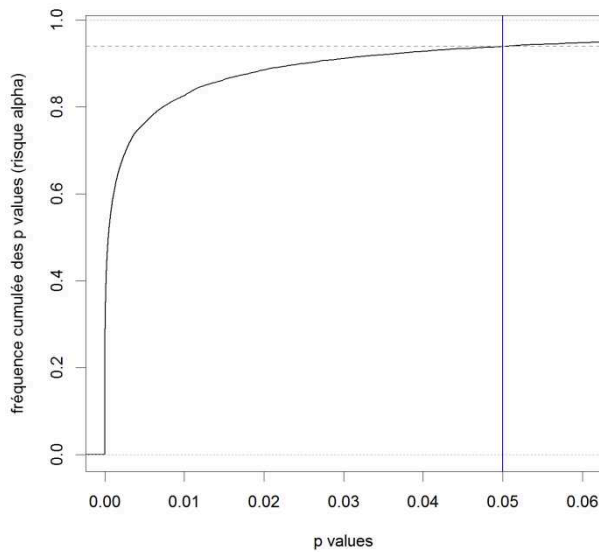


Figure 17. Agrandissement focalisé de la figure précédente

La droite bleue de la figure ci-dessus (Figure 17) correspond à une P-value de 0,05. La droite grise donne la valeur du risque alpha si on commet l'erreur d'utiliser un seuil de P-value égal à 0,05 lorsqu'on souhaite estimer l'allongement de la durée de séjour consécutif à une hyperkaliémie en se contentant de comparer les durées de séjour par un test du Wilcoxon. Ici, le risque alpha est de 94%.

La moyenne des différences de DMS est de 6,50 jours sous l'hypothèse nulle. En ce qui concerne les données réelles, la différence « brute » de DMS selon la survenue d'au moins une hyperkaliémie était de 8,78 jours. On estime donc à 2,28 jours l'allongement moyen des durées de séjour consécutif à la survenue d'une première hyperkaliémie.

2.3. Modèles multivariés

Trois modèles différents sont testés pour comparer les durées de séjour selon qu'une première hyperkaliémie est survenue ou non : un modèle de régression linéaire sans prise en compte des interactions significatives, un modèle de régression linéaire avec prise en compte des interactions significatives et un modèle de régression log-linéaire.

La seule interaction significative retrouvée dans le modèle de régression linéaire est entre l'événement « hyperkaliémie » et le nombre de diagnostics.

2.3.1. Modèles initiaux

Le tableau suivant présente les résultats de ces modèles (Tableau 9).

Tableau 9. Comparaisons ajustées des durées de séjour

Modèle	Allongement moyen estimé	P-value
régression linéaire	6,01	$9,93.10^{-28}$
régression linéaire avec interaction	4,19	NA*
régression log-linéaire	4,45	$2,63.10^{-6}$

* Il y a deux valeurs de petit p associées à l'hyperkaliémie

La différence estimée de DMS est de 6 jours environ selon le modèle de régression linéaire et de 4 jours environ selon le modèle de régression log-linéaire. Par ailleurs, les P-values sont assez différentes entre les deux modèles.

Le tableau ci-dessous présente de nouveau les résultats des trois modèles, après retrait des dix individus qui influent le plus sur le modèle (Tableau 10).

Tableau 10. Comparaisons ajustées des durées de séjour après retrait des dix individus les plus influents sur le modèle

Modèle	Allongement moyen estimé	P-value
régression linéaire	4,45	$1,99.10^{-16}$
régression linéaire avec interaction	4,35	NA*
régression log-linéaire	4,60	$1,50.10^{-18}$

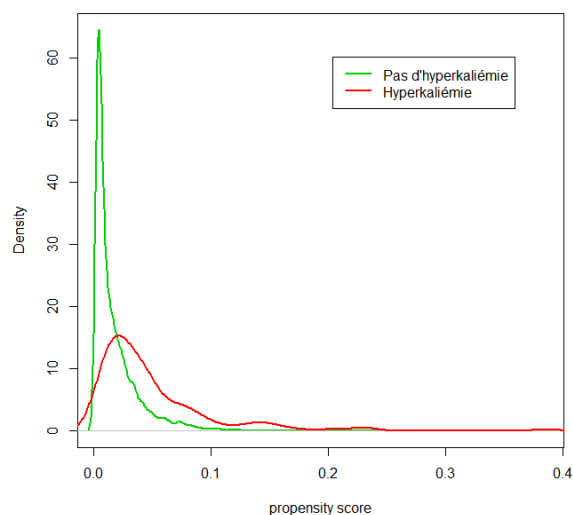
* Il y a deux valeurs de petit p associées à l'hyperkaliémie

On constate que l'allongement estimé tend à s'harmoniser avec le retrait des individus les plus influents. De même, les P-values sont plus homogènes. Par ailleurs, l'interaction hyperkaliémie*nombre de diagnostics n'est plus significative dans le deuxième modèle.

2.4. Modèles surajustés

Un score de propension à au moins une hyperkaliémie a été calculé pour chaque séjour. Ce score est obtenu en utilisant les variables « âge » et « nombre de diagnostics ». La figure ci-dessous présente les distributions du score de propension selon la survenue ou non d'au moins une hyperkaliémie au cours du séjour (Figure 18).

Figure 18. Distribution du score de propension selon l'événement "au moins une hyperkaliémie"



On constate que les distributions sont très différentes selon les groupes.

Les deux modèles ont été de nouveau testés en réalisant un ajustement supplémentaire sur le score de propension. Le tableau suivant présente les résultats de ces deux modèles (Tableau 11).

Tableau 11. Comparaisons des durées de séjour, ajustées sur le score de propension

Modèle	Allongement moyen estimé	P-value
régression linéaire	5,74	$1,76.10^{-25}$
régression linéaire avec interaction	4,58	NA*
régression log-linéaire	3,83	$2,90.10^{-15}$

* Il y a deux valeurs de petit p associées à l'hyperkaliémie

Le sur-ajustement diminue légèrement les différences de DMS estimées entre les groupes pour la régression linéaire et la régression log-linéaire. A l'inverse, le modèle prenant en compte l'interaction donne une estimation légèrement plus haute de l'allongement du séjour imputable à l'hyperkaliémie. Néanmoins, les résultats restent relativement similaires à ceux observés avec les modèles simplement ajustés.

Le tableau ci-dessous présente de nouveau les résultats des trois modèles, après retrait des dix individus qui influent le plus sur le modèle ([Tableau 12](#)).

Tableau 12. Comparaisons ajustées sur le score de propension des durées de séjour après retrait des dix individus les plus influents sur le modèle

Modèle	Allongement moyen estimé	P-value
régression linéaire	4,48	$1,91.10^{-16}$
régression linéaire avec interaction	4,61	NA*
régression log-linéaire	4,38	$1,52.10^{-17}$

* Il y a deux valeurs de petit p associées à l'hyperkaliémie

De nouveau, le retrait des individus les plus influents tend à harmoniser les résultats, et l'interaction hyperkaliémie*nombre de diagnostics n'est plus significative.

2.5. Modèles avec base de donnée contenant des séjours appariés

Les séjours ont été appariés selon le score de propension. Chaque séjour comportant l'événement a été apparié avec 4 séjours non marqué par l'événement. La différence de durées de séjour « brute » après appariement est de 6,00 jours.

Suite à cet appariement, les différences de durées de séjour ont de nouveau été estimées via deux des trois modèles précédemment décrits. En effet, il n'y avait plus d'interaction dans le modèle de régression linéaire. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous ([Tableau 13](#)).

Tableau 13. Comparaisons ajustées des durées de séjour (table appariée)

Modèle	Allongement moyen estimé	P-value
régression linéaire	5,92	$2,72.10^{-14}$
régression log-linéaire	5,27	$3,34.10^{-13}$

Après appariement, on ne constate que la régression linéaire sans prise en compte des interaction significatives donne pratiquement la même estimation de l'allongement de la DMS, alors que la régression log-linéaire donne une estimation moins élevée.

Compte-tenu de l'appariement, et pour ne pas déséquilibrer l'analyse, on ne réalise pas d'estimation en enlevant les individus influents dans les modèles.

On notera que pour l'ensemble des modèles ; le R-carré varie entre 0,15 et 0,20. Ces modèles sont donc relativement peu prédictifs de la durée de séjour.

DISCUSSION

L'objectif principal de ce travail était d'explorer différentes méthodes statistiques permettant d'estimer l'allongement des durées moyennes de séjour imputable à l'hyperkaliémie, événement indésirable temps-dépendant.

Dans un premier temps, nous avons réalisé des analyses bivariées.

Puis, nous avons montré que la comparaison des durées de séjours de deux groupes de patients avec au moins une ou sans hyperkaliémie pouvait fréquemment amener à rejeter à tort l'hypothèse nulle $H_0(a)$ (la survenue d'un événement ne modifie pas la durée du séjour), compte-tenu du fait que cet événement est temps-dépendant.

En effet, sous l'hypothèse $H_0(a)$, on a constaté que les P-values obtenues en comparant les durées de séjours selon qu'au moins une hyperkaliémie ait eu lieu ou non étaient inférieures à 5% dans 94% des cas (en utilisant le test de Wilcoxon). En d'autres termes, nous assistons à une inflation du risque alpha. Il y a donc lieu de corriger le seuil de la P-value lorsqu'on souhaite comparer via des tests bivariés des durées de séjour selon la survenue d'un événement dépendant du temps. Dans ce cas, l'hypothèse $H_0(b)$ est différente de l'hypothèse $H_0(a)$.

En ce qui concerne nos propres données, la différence brute de DMS selon la survenue d'au moins une hyperkaliémie était de 8,78 jours, alors que la différence estimée par simulation est de 2,28 jours.

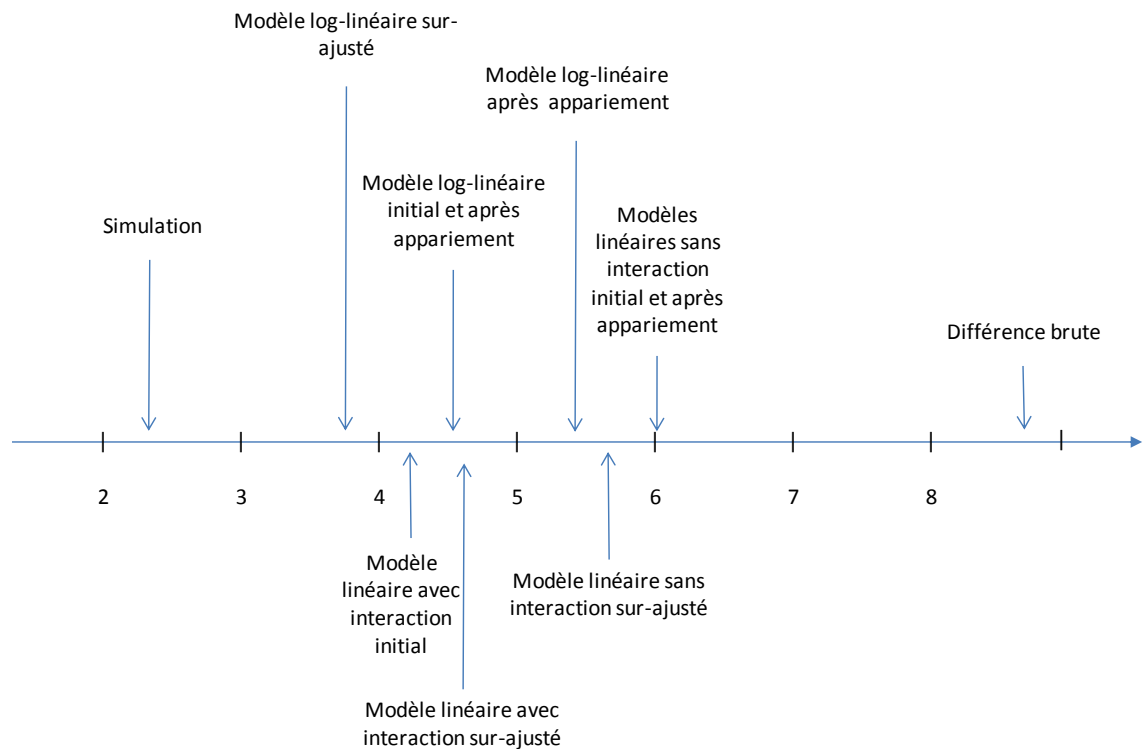
On voit donc qu'on ne peut pas se contenter d'une simple analyse bivariée dans ce contexte.

Enfin, d'autres possibilités statistiques permettant d'estimer l'allongement de la durée de séjour imputable à la survenue d'une hyperkaliémie ont été explorées.

Les résultats principaux obtenus avec différentes techniques sont présentés dans le tableau et la figure ci-dessous (Tableau 14, Figure 19. Synthèse graphique des principaux résultats Figure 19).

Tableau 14. Synthèse des principaux résultats

	Sans retrait des individus les plus influents	Avec retrait des individus les plus influents
Différence "brute"	8,78	
Simulations	2,28	
Modèle linéaire	6,01	4,45
Modèle avec interaction	4,19	4,35
Modèle log-linéaire	4,45	4,60
Modèles surajustés		
Modèle linéaire	5,74	4,48
Modèle avec interaction	4,58	4,61
Modèle log-linéaire	3,83	4,38
Base appariée		
Différence "brute"	6,01	
Modèle linéaire	5,98	
Modèle log-linéaire	5,43	

Figure 19. Synthèse graphique des principaux résultats

On constate que les estimations de l'allongement moyen du séjour imputable à l'événement étudié varient de 4 à 6 jours environ, lorsqu'on réalise ces estimations via des modèles classiques de régression. Néanmoins, lorsque les dix individus qui influent le plus sur chacun des modèles sont soustraits de l'analyse, les estimations sont beaucoup plus stables, et la durée moyenne de l'allongement est estimée aux alentours de 4,40 jours.

Le modèle de régression linéaire sans prise en compte des interactions semble peu robuste, mais cela peut s'expliquer par la non prise en compte d'une interaction très significative, qui ne l'est plus lorsqu'on retire les individus influents. Cela explique par ailleurs que le coefficient lié à l'événement dans le modèle tenant compte des interactions est plus stable.

Le surajustement sur le score de propension ne semble pas apporter de variations majeures. Enfin, l'appariement des individus et l'analyse sur base appariée donne une estimation plus élevée pour le modèle log-linéaire (5 jours et demi environs). Cela peut sembler étonnant, néanmoins l'appariement a probablement

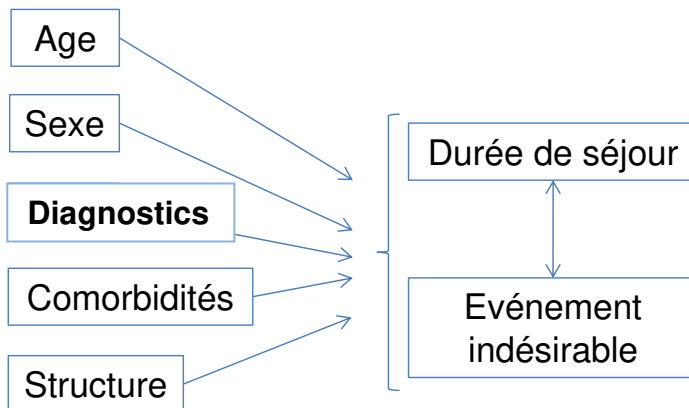
sélectionné les individus n'ayant pas eu l'événement qui avaient un âge et un nombre de diagnostics élevés, et c'est sur cette population qu'a été estimé le coefficient, alors que la base de donnée totale comprend des individus « moins à risque » et c'est avec l'ensemble de la base que les estimations d'allongement moyen imputable à l'hyperkaliémie ont été réalisées dans les modèles utilisés sur la base totale.

Des estimations d'allongement moyen des durées de séjour uniquement chez les personnes présentant l'hyperkaliémie, en utilisant tous les modèles présentés montraient d'ailleurs un allongement imputable à l'événement aux alentours de cinq jours et demi à six jours (résultats non montrés ici).

En posant l'hypothèse que la méthode par simulations permet d'obtenir l'allongement moyen de la durée de séjour le plus proche de la réalité au sein des séjours étudiés (2,28 jours), il semble que l'allongement moyen imputable à la survenue d'une hyperkaliémie est surévalué dans tous les modèles de régression.

On voit donc que poser l'hypothèse « les durées de séjour sont identiques » en sous entendant « l'événement n'allonge pas la durée de séjour » est risqué quant à l'interprétation des résultats, dans le cas d'un événement temps-dépendant tel que l'hyperkaliémie. Néanmoins, la construction d'un modèle linéaire expliquant la durée de séjour par la survenue d'une hyperkaliémie avec ajustement sur quelques variables liées à la « lourdeur » de la prise en charge, semble amortir un peu le biais inhérent à cette analyse. Cela est probablement très lié à l'organisation des liens entre ces différentes variables. La figure ci-dessous présente une modélisation des liens probables entre-elles.

Figure 20. Hypothèse sur la structure des liens existants entre durée de séjour, probabilité de survenue d'un EI et les variables explicatives indépendantes



Ce sont probablement les mêmes variables qui sont explicatives de la durée de séjour et de la probabilité de survenue d'un événement indésirable, ce qui explique qu'un modèle linéaire explicatif de la durée de séjour puisse être plus proche d'une estimation non biaisée, qu'une analyse bivariée sans ajustement.

Cependant, les méthodes utilisées dans ce travail ne prend pas en compte l'endogénéité de la variable « durée de séjour » qui est à la fois une conséquence et un facteur de risque d'EI. Lorsque cet effet est pris en compte, la variable « durée de séjour » est facteur de risque d'EI qui est lui-même un risque supplémentaire d'allongement de la durée du séjour. Une étude récente précédemment citée construisait un modèle complexe en tenant compte de cette endogénéité à l'aide de variables instrumentales [34]. Néanmoins, cette étude utilisait des variables exogènes (explicatives) différentes selon qu'elles étaient explicatives de « durée de séjour » ou de « survenue d'événement indésirable », alors que l'hypothèse la plus probable est que l'ensemble des variables exogènes défini d'une part une « fragilité » (âge, maladie, comorbidités...), et d'autre part un « système de prise en charge » (hôpital, service...) qui sont des facteurs pouvant jouer tant sur la durée de séjour que sur la probabilité de survenue d'un événement indésirable. Les modèles structuraux seraient donc probablement adaptés pour une analyse fine, mais leur maniement est très complexe et sous tendu par des hypothèses fortes.

On a vu en introduction que certaines études comparent les durées de séjour en fonction de la survenue d'un EI [18,29]. Ces études cas-témoins sont souvent appariées sur des critères sociodémographiques ou de gravité (comme l'âge ou le nombre de diagnostics à l'entrée). Nos résultats suggèrent que cet appariement permet de comparer des séjours similaires, et donc dont les durées prévisibles seraient *a priori* proches ce qui limite l'erreur d'interprétation. Cependant, nos résultats ont montré que la différence « brute » des DMS était proche de 6 entre les groupes même après appariement, alors que la comparaison par un modèle log-linéaire est un peu plus proche de l'estimation faite par simulations.

Beaucoup d'études prennent en compte le fait que les événements indésirables sont souvent temps-dépendants, en appariant par exemple directement sur le délai « pré-événement » [31]. Ces études sont ingénieuses et permettent des estimations non biaisées du nombre de jours d'hospitalisations imputables aux EI. Néanmoins, elles sont lourdes à mettre en œuvre et nécessitent des recueils de données ad hoc. Notre travail cherchait à identifier des méthodes statistiques simples et éventuellement utilisables sur les bases de données issues du PMSI. Ces bases de données permettent d'identifier certains événements indésirables via le codage mais n'indiquent pas le moment de survenue de celui-ci au cours du séjour.

Dans notre base de données, parmi les 130 séjours marqués par la survenue d'une hyperkaliémie, seuls 5 contenaient le diagnostic correspondant *E875*. Ce diagnostic semble donc peu fiable dans les données PMSI, mais rappelons que ces données concernent l'année 2007, et le codage est susceptible de s'améliorer. On peut néanmoins se demander si le seuil choisi était représentatif d'un seuil qui entraîne une réelle prise en charge médicale.

Nous n'avons pas utilisé de modèle de survie dans notre analyse, car de tels modèles n'auraient pas permis de comparer les DMS entre les deux groupes. Un travail similaire pourrait être mené non pas pour l'estimation de la différence de durée de séjour en nombre de jours, mais pour l'estimation d'un « hazard ratio ». Schématiquement, lorsqu'on estime la probabilité journalière de sortie de l'hôpital de chaque groupe (avec ou sans hyperkaliémie), s'il existait une constante permettant

de passer de la probabilité journalière d'un groupe à celle de l'autre (c'est l'hypothèse des risques proportionnels), alors le hazard ratio serait cette constante. L'utilisation simpliste d'un modèle de Cox avec le groupe (avec ou sans hyperkaliémie) pour seule variable explicative permettrait sans doute de la même manière que dans notre analyse bivariée de surestimer le hazard ratio. Néanmoins, le modèle de Cox permet également de prendre en compte des variables explicatives qui changent dans le temps. Chaque séjour avec hyperkaliémie serait alors utilisé en deux tronçons : un premier tronçon sans hyperkaliémie pour lequel la sortie n'est pas observée, et un deuxième avec hyperkaliémie pour lequel la sortie est observée dans un délai variable. Le hazard ratio serait alors probablement mieux estimé. De plus, le modèle de Cox étant un modèle multivarié, nous pourrions également tester les ajustements et appariements comme précédemment.

CONCLUSION

En conclusion, après avoir testé différentes méthodes statistiques, l'ensemble des méthodes de régression explorées surévaluent probablement l'allongement des durées de séjour imputable à une hyperkaliémie, même si elles sont moins biaisées qu'une analyse bivariée simple. L'introduction de d'autres variables d'ajustement ou d'appariement pourrait peut-être approcher un peu plus la réalité. Néanmoins, l'allongement de la durée de séjours estimé par des modèles de régression semble systématiquement surestimé même si celles-ci permettent de réaliser des estimations sans connaître le moment de survenue de l'événement, et sont donc applicables aux données du PMSI. D'autres méthodes statistiques plus complexes pourraient être explorées. Par ailleurs, d'autres événements rapportés dans le PMSI pourraient être étudiés, en particuliers les PSI (Patient Safety Indicators) déjà utilisés dans la mesure de la prévalence des événements indésirables liés aux soins.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Garcia, P., Belhoula, M., & Grimaud, D. (1999). Les dyskaliémies. *Conférences d'actualisation*, 41, 407-33
2. Lafay, L., Mennen, L., Six, M. A., Calamassi-Tran, G., Hercberg, S., Volatier, J. L., ... & Martin, A. (2002). Étude de validation d'un carnet de consommation alimentaire de 7 jours pour l'enquête INCA2-ENNS. Actes des Journées de méthodologie statistique (16-17 décembre 2002), sous presse.
3. Agarwal, R. A. J. I. V., Afzalpurkar, R. E. K. H. A., & Fordtran, J. S. (1994). Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology*, 107(2), 548-571
4. [http://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Dipl%C3%B4me-d-Etude-Sp%C3%A9cialis%C3%A9-en-Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation-\(DESAR\)/Les-cours-DESAR/Milieu-int%C3%A9rieur-2012/Hyperkali%C3%A9mies-\(Dr-Clouzeau\)](http://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Dipl%C3%B4me-d-Etude-Sp%C3%A9cialis%C3%A9-en-Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation-(DESAR)/Les-cours-DESAR/Milieu-int%C3%A9rieur-2012/Hyperkali%C3%A9mies-(Dr-Clouzeau)) (dernière visite le 25 juillet 2014)
5. <http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?rubrique14> (dernière visite le 25 juillet 2014)
6. <http://www.sfar.org/article/943/la-succinylcholine-en-reanimation-qfp-2012> (dernière visite le 25 juillet 2014)
7. Aker, S., et al. "Different effects of cyclosporine a and FK506 on potassium transport systems in MDCK cells." *Nephron Experimental Nephrology* 9.5 (2001): 332-340.
8. Buckley, M. S., LeBlanc, J. M., & Cawley, M. J. (2010). Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Critical care medicine*, 38, S253-S264.
9. Folia Pharmacotherapeutica 37, avril 2010 - www.cbip.be , Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A.
10. Z. Fumeaux (2007). Hyperkaliémie. *Revue Médicale Suisse* N° 101
11. Montague, B. T., Ouellette, J. R., & Buller, G. K. (2008). Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(2), 324-330.

12. Acker, C. G., Johnson, J. P., Palevsky, P. M., & Greenberg, A. (1998). Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Archives of internal medicine*, 158(8), 917-924.
13. Barbut, F. (2010). Avant-propos. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2010 (426), 39-40.
14. Garros, B. (1998). Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. *Actualités et dossiers en santé publique*, (25), 9-12.
15. Ankri, J. (2002). Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie et société*, (4), 93-106.
16. Murff, H. J., Patel, V. L., Hripcsak, G., & Bates, D. W. (2003). Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. *Journal of biomedical informatics*, 36(1), 131-143.
17. Ferron, Claire, Dominique El Kouri, and Gilles Potel. "Hyperkaliémie dans un service de médecine polyvalente: la iatrogénie est-elle évitable?." *Médecine thérapeutique* 12.2 (2006): 104-107.
18. Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé, Art.R. 6111-1.NOR : SASH1017107D. <http://www.legifrance.gouv.fr>
19. Nestrigue C, Or Z (Irdes). Surcoût des évènements indésirables associés aux soins à l'hôpital, Premières estimations à partir de neuf indicateurs de sécurité des patients. *Questions d'économie de la santé* n°171 – Décembre 2011.
20. Dunlay, Robert W., and Marc S. Stevens. "Hyperkalemia in hospitalized patients." *International urology and nephrology* 32.2 (2000): 177-180.
21. Rimmer, J. M., Horn, J. F., & Gennari, F. J. (1987). Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Archives of internal medicine*, 147(5), 867-869
22. Buckley, M. S., LeBlanc, J. M., & Cawley, M. J. (2010). Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Critical care medicine*, 38, S253-S264.72.
23. Evans KJ, Greenberg A: Hyperkalemia: A review. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 272–290.
24. Khanagavi, J., Gupta, T., Aronow, W. S., Shah, T., Garg, J., Ahn, C., ...& Peterson, S. (2014). Hyperkalemia among hospitalized patients and association between duration of hyperkalemia and outcomes. *Archives of Medical Science: AMS*, 10(2), 251.

25. PubMed Health [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>] (dernière visite le 12 août 2014)
26. <http://www.sante.gouv.fr/semaine-de-la-securite-des-patients-du-26-au-30-novembre-2012-engageons-nous-pour-des-soins-plus-surs.html>
27. Conseil de l'Europe. Recommandations du conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci. Journal officiel de l'Union européenne, C 151/1, du 3.7.2009.
28. Ordonnance no2005-406 du 2 mai 2005 simplifiant le régime juridique des établissements de santé. NOR : SANX0500028R. <http://www.legifrance.gouv.fr>
29. Zhan C, Miller MR. Excess Length of Stay, Charges, and Mortality Attributable to Medical Injuries During Hospitalization. JAMA. 2003;290(14):1868-1874.
30. Le programme de médicalisation des systèmes d'informations est défini dans la loi du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière.
31. Kim SP, Shah ND, Karnes RJ, Weight CJ, Frank I, Moriarty JP, Han LC, Borah B, Tollefson MK and Boorjian SA. The implications of hospital acquired adverse events on mortality, length of stay and costs for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. The journal of urology. Vol. 187, 2011-2017, June 2012.
32. Bates DW, Miller EB, Cullen DJ., Burdick L, Williams L, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Vander Vliet M, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. Arch Intern Med. 1999 November 22; 159(21): 2553–2560
33. Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, Fukui T, Saito M, Hiraide A, Bates DW. Incidence of Adverse Drug Events and Medication Errors in Japan: the JADE Study. J Gen Intern Med. 2011 February; 26(2): 148–153. Published online 2010 September 25.
34. Hauck K, Zhao X. How dangerous is a day in hospital? A model of adverse events and length of stay for medical inpatients. Med Care. 2011 Dec;49(12):1068-75.
35. Qualls, M., Pallin, D. J., & Schuur, J. D. (2010). Parametric versus nonparametric statistical tests: the length of stay example. Academic Emergency Medicine, 17(10), 1113-1121.
36. Marazzi, A., Paccaud, F., Ruffieux, C., & Beguin, C. (1998). Fitting the distributions of length of stay by parametric models. Medical care, 36(6), 915-927.

-
37. Manning, W. G., Basu, A., & Mullahy, J. (2005). Generalized modeling approaches to risk adjustment of skewed outcomes data. *Journal of health economics*, 24(3), 465-488.
 38. Moran, J. L., & Solomon, P. J. (2012). A review of statistical estimators for risk-adjusted length of stay: analysis of the Australian and new Zealand intensive care adult patient data-base, 2008–2009. *BMC medical research methodology*, 12(1), 68.
 39. <http://www.psip-project.eu/>
 40. Chazard E, Preda C, Merlin B, Ficheur G, the PSIP consortium, Beuscart R. Data-Mining-Based Detection of Adverse Drug Events. *Medical Informatics in a United and Healthy Europe*. K.-P. Adlassnig et al. (Eds.) IOS Press, 2009.
 41. Le programme de médicalisation des systèmes d'informations est défini dans la loi du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière.
 42. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
 43. <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>
 44. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 45. <http://www.iupac.org/>
 46. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

ANNEXES

Annexe 1 : Événements indésirables retenus dans l'étude de l'IRDES

Des indicateurs de la sécurité des patients (*Patient Safety Indicators* ou PSI) ont été construits à partir des bases de données médico-administratives hospitalières afin de mesurer la prévalence des événements indésirables liés aux soins. Ces indicateurs ont été initialement créés aux Etats-Unis, puis validés au niveau international et en France. Ces PSI sont codés à l'aide de la Classification Internationale des Maladies (CIM).

Neufs événements indésirables ont été retenus dans l'étude de l'IRDES (Surcoût des événements indésirables associés aux soins à l'hôpital, Premières estimations à partir de neuf indicateurs de sécurité des patients. Questions d'économie de la santé n°171 – Décembre 2001.). Les critères de sélection des EI étaient les suivants :

- algorithmes de sélection adaptables aux données hospitalières françaises
- effectifs minimum de 50 observations par EI.

Les neufs EI retenus étaient les suivants :

- **PSI 3** Escarre de décubitus ;
- **PSI 5** Corps étranger oublié pendant une procédure de soins ;
- **PSI 7** Infection liée aux soins médicaux (infection sur cathéter vasculaire) ;
- **PSI 10** Désordre physiologique et métabolique postopératoire ;
- **PSI 12** Embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde postopératoire ;
- **PSI 13** Septicémie postopératoire ;
- **PSI 15** Difficulté technique lors d'une procédure de soins - Lacération ou piqûre accidentelle au cours d'un soin ;
- **PSI 18** Traumatisme obstétrical du vagin lors d'un accouchement par voie naturelle - avec instrument ;
- **PSI 19** Traumatisme obstétrical du vagin lors d'un accouchement par voie naturelle - sans instrument.

AUTEUR : Nom : Dumesnil Prénom : Chloé

Date de Soutenance : 22 octobre 2014

Titre de la Thèse : Quelle est l'augmentation des durées de séjour liée aux hyperkaliémies ? Comparaison de différentes méthodes statistiques

Thèse : Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES de Santé publique et médecine sociale

Mots-clés : Hyperkaliémie, Durée de séjour, Événement indésirable, Statistique

Contexte : Un épisode d'hyperkaliémie au cours d'une hospitalisation peut être considéré comme un événement indésirable et nécessite, par sa gravité potentielle, d'être pris en charge rapidement. Cet événement peut en outre allonger la durée de l'hospitalisation. Estimer l'allongement moyen des durées des séjours marqués par la survenue d'une hyperkaliémie peut néanmoins s'avérer difficile pour deux raisons : la distribution des durées de séjour ne suit pas une loi normale, et la probabilité cumulée que l'événement se produise peut augmenter avec le temps. L'objectif de ce travail est de mettre en évidence que comparer simplement des durées de séjours peut amener à conclure à tort, puis d'estimer l'allongement moyen de la durée moyenne de séjour (DMS) par quelques méthodes statistiques.

Méthode : Les données ont été recueillies dans le cadre du projet européen PSIP. Différentes méthodes statistiques ont été explorées : Comparaisons bivariées, méthode de simulations puis analyses multivariées.

Résultats : La comparaison des durées de séjours de deux groupes de patients avec ou sans hyperkaliémie peut fréquemment amener à rejeter à tort l'hypothèse nulle H_0 (=la survenue d'un événement ne modifie pas la durée du séjour), compte-tenu du fait que cet événement est temps-dépendant. Par ailleurs, la comparaison des durées de séjour par une méthode bivariée ne permet pas d'estimer l'allongement de durée de séjour imputable à l'hyperkaliémie. La différence brute de DMS selon la survenue d'au moins une hyperkaliémie est de 8,78 jours, alors que la différence estimée grâce aux simulations est de 2,28 jours. Les modèles multivariés explorés semblent surestimer l'allongement des durées de séjour liés à un tel événement.

Conclusion : La comparaison des durées de séjours selon la survenue d'une hyperkaliémie à l'aide de modèles de régression semble surestimer l'allongement moyen de la durée de séjour imputable à un tel événement, même si l'ajustement sur des critères de gravité diminue un peu cette surestimation. D'autres méthodes statistiques existent mais elles sont plus complexes. D'autres événements rapportés dans le PMSI pourraient être étudiés.

Composition du Jury :

Président : Pr Jean-Louis Salomez

Assesseurs : Pr Régis Beuscart, Pr Alain Duhamel, Dr Emmanuel Chazard

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Garcia, P., Belhoula, M., & Grimaud, D. (1999). Les dyskaliémies. *Conférences d'actualisation*, 41, 407-33
- 2 Lafay, L., Mennen, L., Six, M. A., Calamassi-Tran, G., Hercberg, S., Volatier, J. L., ... & Martin, A. (2002). Étude de validation d'un carnet de consommation alimentaire de 7 jours pour l'enquête INCA2-ENNS. Actes des Journées de méthodologie statistique (16-17 décembre 2002), sous presse.
- 3 Agarwal, R. A. J. I. V., Afzalpurkar, R. E. K. H. A., & Fordtran, J. S. (1994). Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. *Gastroenterology*, 107(2), 548-571
- 4 [\(http://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Dipl%C3%B4me-d-Etude-Sp%C3%A9cialis%C3%A9-en-Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation-\(DESAR\)/Les-cours-DESAR/Milieu-int%C3%A9rieur-2012/Hyperkali%C3%A9mies-\(Dr-Clouzeau\)\)](http://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-initiale/Dipl%C3%B4me-d-Etude-Sp%C3%A9cialis%C3%A9-en-Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation-(DESAR)/Les-cours-DESAR/Milieu-int%C3%A9rieur-2012/Hyperkali%C3%A9mies-(Dr-Clouzeau)) (dernière visite le 25 juillet 2014)
- 5 <http://www.cuen.fr/umvf/spip.php?rubrique14> (dernière visite le 25 juillet 2014)
- 6 <http://www.sfar.org/article/943/la-succinylcholine-en-reanimation-qfp-2012> (dernière visite le 25 juillet 2014)
- 7 Aker, S., et al. "Different effects of cyclosporine a and FK506 on potassium transport systems in MDCK cells." *Nephron Experimental Nephrology* 9.5 (2001): 332-340.
- 8 Buckley, M. S., LeBlanc, J. M., & Cawley, M. J. (2010). Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Critical care medicine*, 38, S253-S264.
- 9 Folia Pharmacotherapeutica 37, avril 2010 - www.cbip.be , Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A.
- 10 Z. Fumeaux (2007). Hyperkaliémie. *Revue Médicale Suisse* N° 101
- 11 Montague, B. T., Ouellette, J. R., & Buller, G. K. (2008). Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 3(2), 324-330.
- 12 Acker, C. G., Johnson, J. P., Palevsky, P. M., & Greenberg, A. (1998). Hyperkalemia

in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Archives of internal medicine*, 158(8), 917-924.

- 13 Barbut, F. (2010). Avant-propos. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2010 (426), 39-40.
- 14 Garros, B. (1998). Contribution du HCSP aux réflexions sur la lutte contre l'iatrogénie. *Actualités et dossiers en santé publique*, (25), 9-12.
- 15 Ankri, J. (2002). Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet agé. *Gérontologie et société*, (4), 93-106.
- 16 Murff, H. J., Patel, V. L., Hripcsak, G., & Bates, D. W. (2003). Detecting adverse events for patient safety research: a review of current methodologies. *Journal of biomedical informatics*, 36(1), 131-143.
- 17 Ferron, Claire, Dominique El Kouri, and Gilles Potel. "Hyperkaliémie dans un service de médecine polyvalente: la iatrogénie est-elle évitable?." *Médecine thérapeutique* 12.2 (2006): 104-107.
- 18 Décret n° 2010-1408 du 12 novembre 2010 relatif à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins dans les établissements de santé, Art.R. 6111-1.NOR : SASH1017107D. <http://www.legifrance.gouv.fr>
- 19 Nestrigue C, Or Z (Irdes). Surcoût des évènements indésirables associés aux soins à l'hôpital, Premières estimations à partir de neuf indicateurs de sécurité des patients. *Questions d'économie de la santé* n°171 – Décembre 2011.
- 20 Dunlay, Robert W., and Marc S. Stevens. "Hyperkalemia in hospitalized patients." *International urology and nephrology* 32.2 (2000): 177-180.
- 21 Rimmer, J. M., Horn, J. F., & Gennari, F. J. (1987). Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Archives of internal medicine*, 147(5), 867-869
- 22 Buckley, M. S., LeBlanc, J. M., & Cawley, M. J. (2010). Electrolyte disturbances associated with commonly prescribed medications in the intensive care unit. *Critical care medicine*, 38, S253-S264.72.
- 23 Evans KJ, Greenberg A: Hyperkalemia: A review. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 272–290.
- 24 Khanagavi, J., Gupta, T., Aronow, W. S., Shah, T., Garg, J., Ahn, C., ...& Peterson, S. (2014). Hyperkalemia among hospitalized patients and association between duration of hyperkalemia and outcomes. *Archives of Medical Science: AMS*, 10(2), 251.
- 25 PubMed Health [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>] (dernière visite le 12 août 2014)

-
- 26 <http://www.sante.gouv.fr/semaine-de-la-securite-des-patients-du-26-au-30-novembre-2012-engageons-nous-pour-des-soins-plus-surs.html>
 - 27 Conseil de l'Europe. Recommandations du conseil du 9 juin 2009 relative à la sécurité des patients, y compris la prévention des infections associées aux soins et la lutte contre celles-ci. Journal officiel de l'Union européenne, C 151/1, du 3.7.2009.
 - 28 Ordonnance no2005-406 du 2 mai 2005 simplifiant le régime juridique des établissements de santé. NOR : SANX0500028R. <http://www.legifrance.gouv.fr>
 - 29 Zhan C, Miller MR. Excess Length of Stay, Charges, and Mortality Attributable to Medical Injuries During Hospitalization. JAMA. 2003;290(14):1868-1874.
 - 30 Le programme de médicalisation des systèmes d'informations est défini dans la loi du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière.
 - 31 Kim SP, Shah ND, Karnes RJ, Weight CJ, Frank I, Moriarty JP, Han LC, Borah B, Tollefson MK and Boorjian SA. The implications of hospital acquired adverse events on mortality, length of stay and costs for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. The journal of urology. Vol. 187, 2011-2017, June 2012.
 - 32 Bates DW, Miller EB, Cullen DJ., Burdick L, Williams L, Laird N, Petersen LA, Small SD, Sweitzer BJ, Vander Vliet M, et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. Arch Intern Med. 1999 November 22; 159(21): 2553–2560
 - 33 Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, Fukui T, Saito M, Hiraide A, Bates DW. Incidence of Adverse Drug Events and Medication Errors in Japan: the JADE Study. J Gen Intern Med. 2011 February; 26(2): 148–153. Published online 2010 September 25.
 - 34 Hauck K, Zhao X. How dangerous is a day in hospital? A model of adverse events and length of stay for medical inpatients. Med Care. 2011 Dec;49(12):1068-75.
 - 35 Qualls, M., Pallin, D. J., & Schuur, J. D. (2010). Parametric versus nonparametric statistical tests: the length of stay example. Academic Emergency Medicine, 17(10), 1113-1121.
 - 36 Marazzi, A., Paccaud, F., Ruffieux, C., & Beguin, C. (1998). Fitting the distributions of length of stay by parametric models. Medical care, 36(6), 915-927.
 - 37 Manning, W. G., Basu, A., & Mullahy, J. (2005). Generalized modeling approaches to risk adjustment of skewed outcomes data. Journal of health economics, 24(3), 465-488.
 - 38 Moran, J. L., & Solomon, P. J. (2012). A review of statistical estimators for risk-adjusted length of stay: analysis of the Australian and new Zealand intensive care adult patient data-base, 2008–2009. BMC medical research methodology, 12(1), 68.

-
- 39 <http://www.psip-project.eu/>
- 40 Chazard E, Preda C, Merlin B, Ficheur G, the PSIP consortium, Beuscart R. Data-Mining-Based Detection of Adverse Drug Events. Medical Informatics in a United and Healthy Europe.K.-P. Adlassnig et al. (Eds.) IOS Press, 2009.
- 41 Le programme de médicalisation des systèmes d'informations est défini dans la loi du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière.
- 42 <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
- 43 <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/index.php>
- 44 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- 45 <http://www.iupac.org/>
- 46 R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.URL <http://www.R-project.org/>.