



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Hyperkaliémies en milieu hospitalier : quelle part est liée aux médicaments? Une étude de cohorte historique sur quatre ans

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2016 à 18 heures
au Pôle Recherche

Par Hélène Rougier

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François Puisieux

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François Glowacki

Madame le Docteur Sophie Gautier

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Beuscart

Avertissement

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

Liste des abréviations

AINS	Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARAI	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
ATC	Anatomique Thérapeutique Chimique
BB	B��tabloquants
CIM	Classification Internationale des Maladies
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DM	Données Manquantes
ECG	Electrocardiogramme
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HTA	Hypertension Artérielle
IC	Intervalle de Confiance
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
PDC	Produit de contraste iodé
PSIP	Patient Safety through Intelligent Procedures in medication

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. Homéostasie potassique	3
A. Taux de potassium	3
B. Excrétion potassique	4
C. A l'échelle cellulaire	5
II. Hyperkaliémie	5
A. Définition	5
B. Retentissements cliniques et paracliniques de l'hyperkaliémie et signes de gravité	6
C. Les étiologies de l'hyperkaliémie	7
1. Etiologies non médicamenteuses	7
a) Hyperkaliémie par augmentation du pool potassique	7
b) Hyperkaliémie par anomalie de la répartition potassique cellulaire	8
2. Etiologies médicamenteuses	8
a) Hyperkaliémie par augmentation du pool potassique	8
b) Hyperkaliémie par anomalie de la répartition potassique cellulaire	9
III. Contexte de l'étude	9
A. Problématique du sujet âgé hospitalisé	9
B. Iatrogénie et interactions médicamenteuses	11
1. La polymédication	11
2. Iatrogénie	11
IV. Intérêt de l'étude	12
A. Le projet PSIP	13
B. L'outil Scorecards	13
C. Stratification selon la fonction rénale	14
V. Objectifs de l'étude	14
Matériels et méthodes	15
I. Base de données	15
II. Détection des hyperkaliémies	15
III. Données extraites des cas d'hyperkaliémie	16
IV. Application de l'algorithme de Kramer	18
Résultats	20
I. Hyperkaliémie et sévérité	20
II. Population	21
III. Facteurs prédisposants et précipitants	23
IV. Evaluation de la part iatrogène	24
A. Patients traités par un médicament potentiellement hyperkaliémiant	24
B. Imputabilité de la iatrogénie par calcul du score de Kramer	26
1. Sur l'ensemble de la population	26
2. Dans le groupe présentant une fonction rénale conservée	29
3. Dans le groupe présentant une fonction rénale altérée	30
C. Associations médicamenteuses dangereuses	31

Discussion	33
Conclusion.....	39
Références bibliographiques	40
Annexes	43
Annexe 1 : Grille du score de Kramer en anglais	43

RESUME

Contexte : L'hyperkaliémie est un trouble ionique grave fréquemment retrouvé en milieu hospitalier. L'objectif de notre étude était de déterminer la part de la iatrogénie dans la survenue d'hyperkaliémies en milieu hospitalier et d'identifier les interactions médicamenteuses les plus à risque.

Méthode : Nous avons utilisé les données médicales d'un hôpital Français de 222 lits sur quatre ans, soit un total de 59 093 séjours de patients de plus de 18 ans et présentant à plus de 48 heures du début d'hospitalisation une kaliémie \geq à 5,3 mmol/l. Les hyperkaliémies ont été détectées automatiquement et une relecture manuelle a permis d'isoler des facteurs prédisposants et/ou précipitants et les médicaments pourvoyeurs d'hyperkaliémie puis d'analyser leur imputabilité via l'algorithme de Kramer.

Résultats : 649 cas ont été inclus. 86,4% avaient au moins un médicament hyperkaliémiant et même plusieurs dans 60% des cas. La proportion de cas d'hyperkaliémie imputable aux traitements était de 64%. Les sels potassiques étaient les plus fréquemment retrouvés (60%) et potentiellement responsables de 42% des hyperkaliémies. On trouvait ensuite par ordre les bêtabloquants (20%), les IEC (16%) les HBPM (9%). L'imputabilité des sels potassiques était plus importante dans le groupe des patients à fonction rénale conservée (Kramer \geq 4 chez 33,6%) que dans le groupe des patients à fonction rénale altérée (8,2%) mais la présomption iatrogène

(Kramer ≥ 0) était globalement équivalente dans les deux groupes (41.4% chez les patients à fonction rénale altérée contre 43,4% chez ceux à fonction rénale conservée). Dans 35% des cas on retrouvait des associations de médicaments hyperkaliémiants reconnues comme dangereuses.

Conclusion : Les soignants doivent être vigilants à la prescription de médicaments hyperkaliémiants, notamment chez le sujet âgé, et réévaluer l'utilité de ces traitements, car la responsabilité iatrogène dans la survenue des hyperkaliémies apparaît importante.

INTRODUCTION

I. Homéostasie potassique

A. Taux de potassium

Le potassium est un ion jouant un rôle majeur dans l'organisme. Les perturbations de son équilibre peuvent engager le pronostic vital et nécessiter des mesures réanimatoires. Il est donc impératif de détecter les variations du taux de potassium (kaliémie) afin de les corriger rapidement.

Une kaliémie normale est définie par une concentration comprise entre 3,5 mmol/L et 5,0 mmol/L. Cependant les taux mesurés peuvent varier dans la population en raison du phénomène de dispersion comprenant les différences entre normes interlaboratoires, la précision de la mesure et les différences interindividuelles des sujets. Ainsi les valeurs de référence de la kaliémie diffèrent d'un laboratoire à un autre.

L'homéostasie potassique est régulée à deux niveaux :

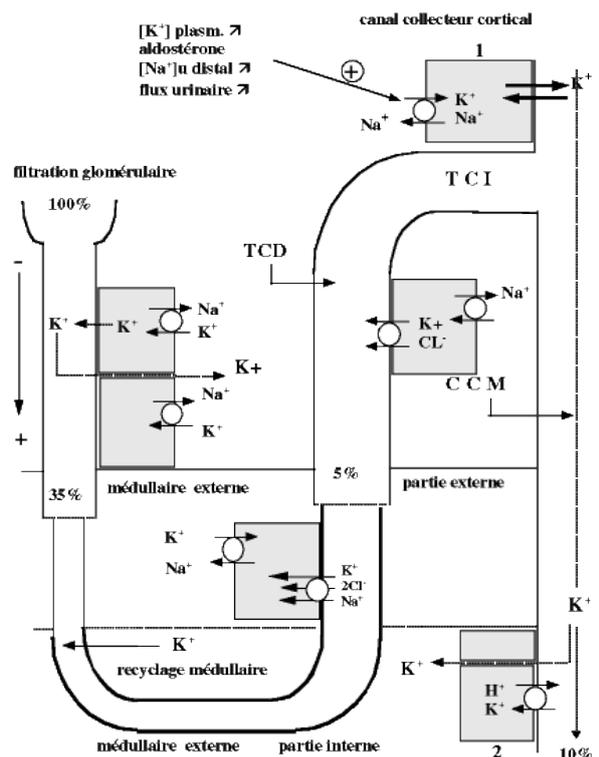
- un équilibre externe, entre les apports alimentaires de potassium et son élimination, à 90% rénale,
- un équilibre interne, entre le milieu intra et extracellulaire, gradient responsable de la polarisation des membranes cellulaires.

B. Excrétion potassique

Le potassium passe librement la membrane glomérulaire à 100%. La réabsorption a lieu à 60% dans le tube contourné proximal, entre 20 à 30 % dans l'anse de Henlé et à 10 % dans le tube contourné distal.

L'aldostérone, hormone surrénalienne, agit au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur cortical. Elle active la pompe Na/K ATPase qui favorise l'entrée du potassium dans la cellule.

L'excrétion rénale est également régulée : une baisse prolongée des apports alimentaires en potassium s'accompagne d'une diminution progressive de son excrétion.



TCD: tubule contourné distal TCI: tubule collecteur initial
CCM: canal collecteur médullaire
1: cellules principales 2: cellules intercalaires A

Figure 1 : Excrétion rénale du potassium (1)

D'autres mécanismes beaucoup plus accessoires ont un impact sur l'excrétion de la kaliémie, notamment au niveau digestif et cutané.

C. A l'échelle cellulaire

La majorité du potassium se situe en milieu intracellulaire. Les liquides intracellulaires contiennent 98% du potassium dont 75% au niveau musculaire. Seuls 2% du potassium total sont contenus dans les liquides extracellulaires: 1% dans le secteur interstitiel et 1% dans le plasma.

Cet équilibre entre le milieu intra et extracellulaire est responsable du potentiel membranaire de repos essentiel pour la vie : un déséquilibre à ce niveau entraîne une hyperexcitabilité membranaire à l'origine de troubles musculaires (notamment myocardiques) pouvant engager le pronostic vital.

Les échanges du potassium entre les milieux intra et extracellulaires sont régis par plusieurs facteurs :

- l'insuline : elle active la pompe Na/K ATPase ce qui facilite l'entrée du potassium et du glucose dans la cellule,
- les catécholamines : les alpha-agonistes sont hyperkaliémiants en diminuant la captation cellulaire. Les bêta-agonistes jouent le rôle inverse,
- l'équilibre acido-basique : au niveau du tubule, l'acidose entraîne une libération extracellulaire de potassium.

II. Hyperkaliémie

A. Définition

On considère une hyperkaliémie lorsque le taux de potassium, mesuré via la concentration sanguine, est supérieur à 5,0 mmol/L.

B. Retentissements cliniques et paracliniques de l'hyperkaliémie et signes de gravité

Lorsque l'homéostasie potassique est perturbée entre les milieux intra et extracellulaires, le potentiel membranaire de la cellule est diminué ce qui entraîne une hyperexcitabilité notamment des cellules musculaires. Cela entraîne :

- des signes musculaires : fatigue musculaire, paresthésies et secousses involontaires,
- des signes cardiaques : la myolyse peut provoquer une hyperkaliémie responsable d'une modification du potentiel membranaire de repos et ainsi des troubles graves de l'électrogenèse myocardique repérés à l'électrocardiogramme (ECG) : l'hyperkaliémie perturbe la dépolarisation auriculaire (onde P), ventriculaire (complexe QRS) et la repolarisation (onde T). On retrouve donc à l'ECG :

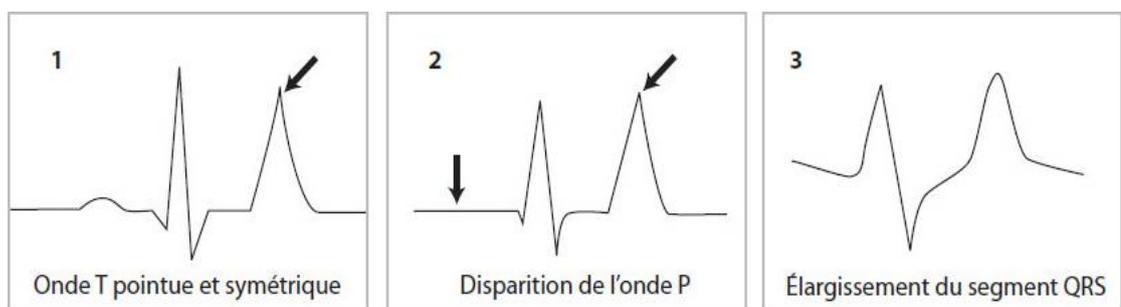


Figure 2 : Signes ECG de l'hyperkaliémie

- les signes précoces ($K^+ \geq 6$ mmol/l) : la repolarisation ventriculaire est plus rapide avec une onde T pointue et un espace QRS raccourci,
- les signes majeurs ($K^+ \geq 7$ mmol/l) : on constate un élargissement et un

aplatissement des complexes QRS, un élargissement voire une disparition de l'onde P puis une fusion du complexe QRS avec l'onde T.

Des complications graves et mortelles peuvent alors apparaître telles qu'un bloc atrio-ventriculaire complet ou une fibrillation ventriculaire.

C. Les étiologies de l'hyperkaliémie

1. Etiologies non médicamenteuses

a) Hyperkaliémie par augmentation du pool potassique

L'excrétion du potassium peut diminuer et ainsi entraîner une augmentation du pool potassique par différents troubles :

- l'insuffisance rénale aiguë : principale cause d'hyperkaliémie,
- l'insuffisance rénale chronique : l'hyperkaliémie apparaît à la phase tardive de la maladie,
- l'insuffisance surrénalienne entraînant un hypoaldostéronisme.

L'augmentation du pool potassique peut s'expliquer par des apports potassiques externes :

- l'apport alimentaire : quasiment jamais responsable en situation normo rénale du fait des capacités d'excrétion rénales très importantes,
- la transfusion sanguine massive.

b) Hyperkaliémie par anomalie de la répartition potassique cellulaire

Il s'agit de l'augmentation du passage du potassium intracellulaire vers le secteur extracellulaire :

- l'acidose métabolique ou respiratoire,
- le diabète : l'insulinopénie réduit l'entrée du glucose et du potassium dans la cellule,
- l'atteinte musculaire : il s'agit de la rhabdomyolyse secondaire à un traumatisme musculaire, à une compression ou une ischémie musculaire, à une prise d'alcool ou d'héroïne ou plus simplement à un exercice musculaire intense.

2. Etiologies médicamenteuses

De nombreux médicaments agissent sur l'équilibre du potassium et peuvent entraîner une hyperkaliémie selon trois mécanismes :

a) Hyperkaliémie par augmentation du pool potassique

Il s'agit d'une augmentation du pool potassique par diminution de l'excrétion rénale :

- les diurétiques diminuant l'excrétion du potassium : spironolactone et amiloride,
- certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine,
- les traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) entraînant un hypoaldostéronisme secondaire à un hyporéninisme par diminution de l'angiotensine,

- les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) entraînant un blocage de la synthèse d'aldostérone.

L'hyperkaliémie peut s'expliquer par une augmentation de l'apport potassique externe :

- les sels de potassium par voie orale, entérale ou parentérale.

b) Hyperkaliémie par anomalie de la répartition potassique cellulaire

Certains médicaments peuvent entraîner une augmentation du passage du potassium intracellulaire vers le secteur extracellulaire :

- les bêtabloquants, par blocage adrénergique et freinage de la sécrétion d'aldostérone,
- les chimiothérapies, responsables du phénomène de lyse tumorale (lyses cellulaires massives).

III. Contexte de l'étude

L'incidence de l'hyperkaliémie chez le sujet hospitalisé varie de 1 à 10 % selon la littérature (2).

A. Problématique du sujet âgé hospitalisé

L'espérance de vie augmente : en France en 2015, elle était de 78,9 ans pour l'homme et 85,1 ans pour la femme (3).

Le vieillissement de la population favorise la survenue d'hyperkaliémie via plusieurs mécanismes :

- le vieillissement physiologique rénal,
- l'existence de comorbidités reconnues comme facteurs prédisposant à l'hyperkaliémie : l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance cardiaque chronique, les néoplasies évolutives, le diabète,
- la survenue de facteurs précipitant l'hyperkaliémie : une déshydratation, une dénutrition, une insuffisance cardiaque aiguë, une lyse cellulaire, une acidose métabolique, une transfusion, une injection de produit de contraste (PDC) (4).

L'âge moyen de survenue d'une hyperkaliémie chez le patient hospitalisé est compris selon les études entre 75 ans (5) et 81 ans (6). Les patients plus âgés présentent de plus nombreuses comorbidités (7)(8)(9). Une étude écossaise réalisée en mars 2007 a analysé la morbidité de 40 pathologies chez 1 751 841 patients ayant consulté en soins primaires un même jour : le taux de polypathologie (au moins deux pathologies) chez les patients de plus de 85 ans était de 81.5% contre 64.9% pour les 65-84 ans et 30,4% pour les 45-64 ans. Le nombre moyen de comorbidités par patient était de 3.6 chez les plus de 85 ans contre 2.6 chez les 65-84ans et 1.2 chez les 45-64ans (10).

Ces comorbidités et la survenue d'évènements intercurrents au cours de l'hospitalisation favorisent l'introduction de nouveaux traitements potentiellement pourvoyeurs d'effets indésirables.

B. Iatrogénie et interactions médicamenteuses

1. La polymédication

Le nombre de traitements par sujet s'accroît sensiblement (7)(8)(9), et la polymédication entraîne une augmentation du risque de recours à des traitements inappropriés pouvant être à l'origine d'effets indésirables voire d'hospitalisations.

L'enquête ESPS (Enquête sur la Santé et la Protection Sociale) retrouvait en France un nombre moyen de traitements de 3,9 chez le sujet de plus de 65 ans vivant à domicile et de 4,4 chez les plus de 80 ans (11).

Une étude récente réalisée dans les Hauts-de-France estimait à 8,3 le nombre moyen de médicaments consommés par jour chez les sujets âgés de plus de 75 ans (12). Une autre étude, britannique, a évalué le caractère fréquent de la polymédication en ambulatoire, essentiellement liée à la polypathologie. A partir de 60 ans 16,9% des patients recevaient entre 4 et 9 médicaments et 4,6 % en recevaient plus de 10. Cette étude a montré que la polymédication augmentait notamment avec la survenue des pathologies cardiovasculaires (13).

2. Iatrogénie

Tout médicament agissant sur la partie distale du tubule rénal peut aggraver le risque d'hyperkaliémie (14).

Les interactions médicamenteuses responsables d'hyperkaliémie sont fréquentes, et on les retrouve chez 10 % des patients hospitalisés (15). En France, la pharmacovigilance nationale a noté, suite à une étude de 2005, une recrudescence de cas d'hyperkaliémie d'origine médicamenteuse ce qui a motivé l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) à alerter les différents

praticiens quant à la dangerosité par exemple de l'association de spironolactone avec un IEC ou un ARA II. (16)

IV. Intérêt de l'étude

La littérature montre que de nombreuses études se sont intéressées à la survenue de l'hyperkaliémie notamment iatrogène chez le sujet âgé hospitalisé présentant de nombreuses comorbidités et à haut risque d'interaction médicamenteuse, du fait des nombreux traitements (5) (6) (15). Cependant ces études ont été réalisées sur des échantillons modestes, s'intéressant essentiellement aux sujets de plus de 75 ans, sur de courtes périodes, sans utiliser de score d'imputabilité tels que l'algorithme de Kramer et de Naranjo (17).

Or, un médicament potentiellement hyperkaliémiant ne peut être tenu pour responsable de la survenue de l'hyperkaliémie sur le simple fait qu'il était présent au moment de l'effet indésirable. Ceci peut s'expliquer notamment, par l'absence de certaines données dans les dossiers papier (6), ne permettant alors pas d'établir un score d'imputabilité.

Il apparaît donc nécessaire d'établir l'imputabilité de chacun de ces traitements dans la survenue de l'hyperkaliémie, de noter les circonstances qui l'ont favorisée, afin de sensibiliser le clinicien à leur repérage. L'informatisation des données offre de nouvelles perspectives en permettant l'accès à une base de données plus exhaustive.

A. Le projet PSIP

Notre étude s'inscrit dans le projet PSIP (Patient Safety through Intelligent Procedures in medication), projet européen en informatique médicale et technologies de la santé, coordonné par le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille (18). Il s'étend sur la période de janvier 2008 à septembre 2011 puis de 2011 à 2013 (PSIP-EVAL). Le projet PSIP a permis de développer des outils automatisés et validés de détection d'effets indésirables médicamenteux dans de grandes bases de données hospitalières dans le but de concevoir des outils d'aide à la décision médicale en fonction des contextes à risque. Les données ont été anonymisées et le projet a été accepté par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous le numéro d'autorisation 1487204 ainsi que par le Comité de Protection des personnes en janvier 2008.

B. L'outil Scorecards

L'outil Scorecards® est issu du projet PSIP et permet de relire tous les séjours hospitaliers en fournissant un ensemble de données informatisées comme les données administratives, les actes réalisés pendant le séjour, les diagnostics encodés selon la classification CIM10 (19), les médicaments prescrits encodés selon la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) (20), les résultats biologiques et les courriers de sortie (21). Il s'agit d'une interface ergonomique de relecture experte de cas qui permet ici d'appliquer l'algorithme de Kramer, développé et validé afin d'évaluer la causalité des effets indésirables médicamenteux (22).

Une étude française menée en 2014 avait mis en évidence les avantages de la détection automatisée d'effets indésirables notamment en terme de rapidité et de

nombre de données traitées mais elle soulignait la nécessité d'y intégrer des données cliniques et biologiques pour en affiner les résultats (23).

C. Stratification selon la fonction rénale

L'insuffisance rénale constitue la principale cause de survenue d'hyperkaliémie et certaines études ont démontré que ce critère était plus déterminant que d'autres facteurs de risque. Ainsi, une étude américaine de 2005 a montré que les patients traités par un ARAII et souffrant d'une insuffisance rénale évoluée étaient les plus à risque de développer une hyperkaliémie et ce indépendamment d'autres facteurs prédisposants comme l'insuffisance cardiaque ou le diabète (24).

Il semblait donc nécessaire d'effectuer une étude avec stratification de l'échantillon selon la fonction rénale afin d'établir la responsabilité de chacun des traitements potentiellement pourvoyeurs d'hyperkaliémie aussi bien chez les patients à fonction rénale normale qu'altérée.

V. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de déterminer la part de la iatrogénie médicamenteuse dans la survenue des hyperkaliémies à l'aide d'un algorithme d'imputabilité (algorithme de Kramer) en milieu hospitalier en fonction de la fonction rénale et d'identifier les associations médicamenteuses les plus à risque d'hyperkaliémie.

MATERIELS ET METHODES

I. Base de données

Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective monocentrique et observationnelle au sein d'un hôpital du nord de la France, comprenant 222 lits dans des services de pneumologie, cardiologie, angiologie, hépato-gastro-entérologie, chirurgie et médecine interne. Les données ont été extraites de janvier 2010 à décembre 2013. Les données ont été anonymisées et le projet a été accepté par la CNIL ainsi que par le Comité de Protection des personnes en janvier 2008.

La base de données comportait : les données administratives et démographiques, les diagnostics selon la Classification Internationale des Maladies CIM10 (19), les traitements prescrits répertoriés selon la Classification Anatomique Thérapeutique et Chimique (ATC) (20), les actes diagnostiques répertoriés selon la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), les résultats biologiques selon la nomenclature de l'IUPAC (25), les comptes-rendus d'actes médicaux et les courriers de sortie anonymisés par la procédure FASDIM (« Fast And Simple De-Identification Method ») (26).

II. Détection des hyperkaliémies

Toutes les kaliémies supérieures à 5,3 mmol/L à 48 heures du début d'hospitalisation de janvier 2010 à décembre 2013 ont été détectées

automatiquement et incluses. Pour chaque séjour, une relecture experte via l'outil ADE-Scorecards® (21) élaboré pendant le projet européen PSIP (convention de subvention n° 216130) (18), permettait d'exclure :

- les cas d'hémolyse :
 - erreurs de mesure,
 - deux mesures de kaliémie sur une même journée d'hospitalisation dont une était inférieure à 5,3 mmol/l sans prescription de médicaments correcteurs retrouvée (résine échangeuse d'ion, gluconate de calcium, insuline...),
- les patients hémodialysés.

Les hyperkaliémies ont été classées selon leur degré de sévérité : hyperkaliémie modérée ($5,3 \text{ mmol} \leq K \leq 6 \text{ mmol}$), sévère ($6 \text{ mmol} \leq K \leq 7 \text{ mmol}$) et très sévère ($K \leq 7 \text{ mmol}$).

III. Données extraites des cas d'hyperkaliémie

Ainsi pour chaque cas d'hyperkaliémie, un dossier informatisé synthétisant les informations disponibles permettait de recueillir les renseignements et mesures suivants :

- les données démographiques : âge, sexe,
- les mesures biologiques : valeur de l'hyperkaliémie et créatininémie correspondante. Une attention particulière a été en effet portée sur la fonction rénale car toute dysfonction rénale, qu'elle soit aiguë ou chronique, peut être identifiée comme facteur principal ou simple facteur favorisant l'hyperkaliémie. Toute

créatininémie élevée (≥ 12 mg/L) ou toute notion d'insuffisance rénale figurant dans le courrier de sortie permettait donc de classer le patient dans un sous-groupe à fonction rénale altérée ou non,

- le relevé des facteurs prédisposants, c'est à dire toute comorbidité chronique favorisant la survenue d'une hyperkaliémie, mais non suffisante pour l'expliquer exclusivement :

- l'HTA mentionnée dans les courriers de sortie,
- l'insuffisance cardiaque chronique identifiée grâce au code CIM10 (19), ou au courrier de sortie,
- le diabète de type 2 mentionné dans le courrier de sortie ou déduit par la présence d'un traitement par insuline ou antidiabétiques oraux,
- une néoplasie évolutive mentionnée dans le courrier de sortie.

- le relevé des facteurs précipitants, c'est à dire tout événement intercurrent pouvant être responsable de la survenue d'une hyperkaliémie, mais non suffisant pour l'expliquer exclusivement :

- une dénutrition importante mentionnée dans le courrier de sortie ou définie par une albuminémie inférieure à 30 g/L,
- une transfusion sanguine identifiée dans les prescriptions du séjour ou mentionnée dans le courrier de sortie,
- une insuffisance cardiaque aiguë mentionnée dans le courrier de sortie,
- une injection de produit de contraste iodé au cours du séjour,

- un épisode de déshydratation extracellulaire mentionné dans le courrier de sortie,
- la mention de diarrhées dans le courrier de sortie,
- une acidose métabolique, mentionnée dans le courrier de sortie,
- une lyse cellulaire conséquence d'une chirurgie ou d'une rhabdomyolyse identifiée par un taux de CPK élevé ou par une mention dans le courrier de sortie.

IV. Application de l'algorithme de Kramer

Pour chaque cas d'hyperkaliémie, nous avons extrait et encodé, selon la classification ATC (20), les médicaments reconnus dans la littérature comme pourvoyeurs d'hyperkaliémie (15) :

- IEC,
- ARA II,
- diurétiques épargneurs de potassium,
- agent immunosuppresseur : la ciclosporine,
- sels de potassium per os et par voie veineuse,
- HBPM,
- Bêtabloquants,

L'imputabilité de l'hyperkaliémie au médicament était confirmée grâce à un outil validé, l'algorithme de Kramer, permettant d'évaluer la cause de l'effet indésirable médicamenteux selon six axes (annexe 1) : I) médicament connu dans la littérature comme pourvoyeur de l'effet indésirable, II) étiologie alternative pouvant expliquer l'effet indésirable, III) chronologie d'apparition de l'effet indésirable en fonction du

moment de prescription du médicament, IV) éventuelle présence d'un surdosage, V) disparition ou non de l'effet indésirable en cas d'arrêt du traitement, VI) survenue de nouveau de l'effet indésirable en cas de réintroduction du médicament.

Pour chaque axe, un score était calculé et la somme totale de ces scores permettait de classer en catégories de probabilité : peu probable (somme <0), possible ($0 \leq \text{somme} \leq 3$), probable ($4 \leq \text{somme} \leq 5$) ou certaine ($6 \leq \text{somme} \leq 7$) (22).

Parmi ces axes, le second tenait compte des étiologies alternatives pouvant expliquer l'effet indésirable, comme la présence d'une insuffisance rénale.

L'axe 3 considérait la chronologie, et le score était positif s'il existait une supplémentation les jours précédents la survenue de l'hyperkaliémie, ou si les médicaments des classes IEC, ARAII, HBPM, bêtabloquants, immunosuppresseurs, inhibiteurs du système rénine angiotensine, avaient été introduits au moins deux jours précédant l'effet indésirable (au moins cinq jours avant pour les diurétiques épargneurs de potassium).

Par la suite les associations médicamenteuses décrites comme dangereuses dans le Vidal ont été analysées en stratifiant selon la présence ou non d'une insuffisance rénale :

- Association contre-indiquée : l'association d'une supplémentation potassique avec un diurétique épargneur de potassium,
- Associations déconseillées : l'association d'une supplémentation potassique avec un ARAII ou un IEC, et l'association d'un diurétique épargneur de potassium avec un ARAII,
- Associations nécessitant des précautions d'emploi : l'association d'un IEC avec un diurétique épargneur de potassium ou avec un ARAII.

RESULTATS

I. Hyperkaliémie et sévérité

Au total, nous avons inclus 649 patients âgés de plus de 18 ans présentant une hyperkaliémie sur 59 093 séjours pendant une durée de 4 ans.

La majorité des hyperkaliémies était modérée (entre 5,3 et 6 mmol/l) (74,6%), on retrouvait 19,7% d'hyperkaliémies sévères et 5,2% d'hyperkaliémies très sévères (> 7 mmol/l).

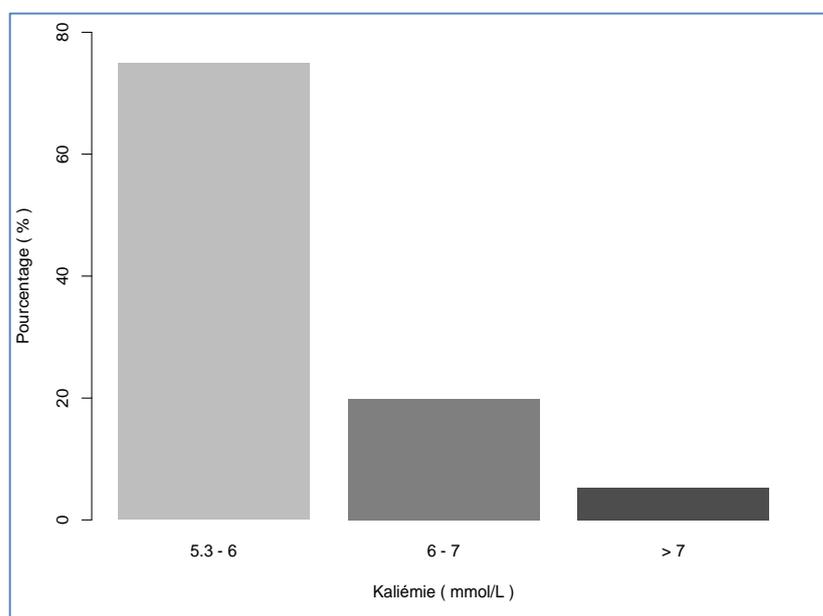


Figure 3 : Pourcentages des hyperkaliémies selon leur sévérité

II. Population

Sur l'ensemble des 649 séjours détectés, la population était à prédominance féminine (n=374, 57,6%). L'âge moyen était de 77,5 ans (écart-type 12,4).

Tableau 1 : Références des caractéristiques de l'étude de la population

Caractéristiques	Patients (N=649)	Données manquantes (%)
Âge en années [moyenne ± sd]	77,5 ± 12,4	0,2
Femme, N (%)	374 (57,6%)	0
Données biologiques		
Entrée pour cause d'hyperkaliémie, N (%)	0	0,1
Créatinine au moment de l'élévation [médiane] (IQR)	13 (13)	0,4
Facteurs prédisposants, N (%)		
Diabète de type II	197 (30,5%)	0,4
Hypertension artérielle	376 (58,0%)	0,2
Insuffisance cardiaque chronique	48 (7,4%)	0,3
Néoplasie	81 (12,5%)	0
Facteurs précipitants, N (%)		
Dénutrition	345 (53,2%)	20,5
Transfusion	101 (15,6%)	0,2
Insuffisance cardiaque aiguë	107 (16,5%)	0
Injection de produit de contraste	131 (20,2%)	1,2
Déshydratation	169 (26%)	0
Diarrhée	19 (2,9%)	0
Acidose métabolique	6 (0,9%)	0
Hypominéralocorticisme	1 (0,2%)	0
Lyse cellulaire N (%)	168 (26,0%)	1,4
Chirurgie orthopédique	60 (9,2%)	
Chirurgies autres	43 (6,6%)	
Rhabdomyolyse	15 (2,3%)	
Autres	50 (7,7%)	
Insuffisance rénale aiguë	335 (51,6%)	0,2
Insuffisance rénale chronique	109 (15,7%)	0
Conséquences		
Signes à l'ECG	2 (0,3%)	0,2
Décès	130 (20,0%)	1,7
Présence d'un courrier	644 (92,3%)	1,5

La majorité des patients avait entre 80 et 90 ans (45,7%), 27,5% avaient entre 65 et 80 ans. Seuls 18,2% étaient âgés de moins de 65 ans et 8,6% de plus de 90 ans.

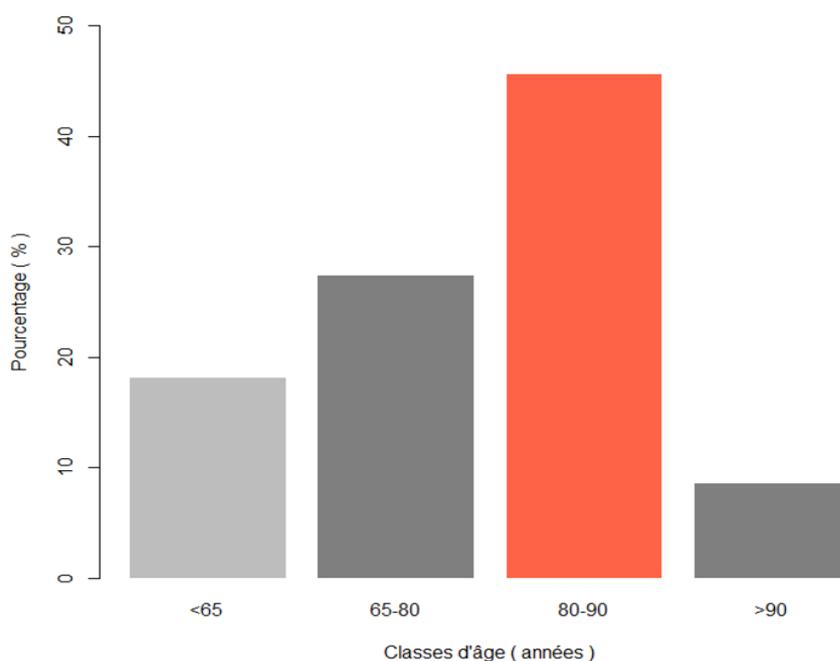


Figure 4 : Répartition par tranches d'âge des patients présentant une hyperkaliémie

La médiane de la créatininémie de la population incluse était de 13,0 mg/L (avec un espace inter-quartiles de 13, Q1=8 et Q3=21).

Une élévation de la créatininémie supérieure à 12 mg/L témoignant d'une altération de la fonction rénale, était retrouvée chez 353 patients (54.4%), avec un taux moyen de créatinine de 23,7 mg/l (écart-type 13,5). Chez les patients ne présentant pas de dysfonction rénale le taux de créatinine moyen était de 8,3 mg/l (écart-type 2,2).

III. Facteurs prédisposants et précipitants

Sur l'ensemble des patients inclus, les facteurs prédisposant à la survenue d'une hyperkaliémie étaient par ordre de fréquence une HTA (n=376 ; 58 %), un diabète de type II (n=197 ; 30,5%), une néoplasie évolutive (n=81 ; 12,5%) et enfin une insuffisance cardiaque chronique (n=48 ; 7,4%).

Tableau 2 : fréquence des facteurs prédisposants dans la population présentant une hyperkaliémie

Facteurs prédisposants	DM	Patients	
	(%)	n=649	(%)
Diabète de type II	0,4	197	30,5
Hypertension artérielle	0,2	376	58
Insuffisance cardiaque chronique	0,3	48	7,4
Néoplasie	0	81	12,5

Parmi les facteurs précipitants, une dénutrition sévère était la plus fréquemment retrouvée (53.2% de la population incluse). On trouvait ensuite une déshydratation (26%), une lyse cellulaire (26%), une injection de produit de contraste iodé (20,2%), une insuffisance cardiaque aiguë (16,5%), puis une transfusion (15,6%).

**Tableau 3 : Fréquence des facteurs précipitants dans la population
présentant une hyperkaliémie**

Facteurs précipitants	DM	Patients	
	(%)	n=649	(%)
Dénutrition	20,5	345	53,2
Transfusion	0,2	101	15,6
Injection de pdc	1,2	131	20,2
Insuffisance cardiaque aiguë	0	107	16,5
Déshydratation	0	169	26
Diarrhée	0	19	2,9
Acidose métabolique	0	6	0,9
Lyse cellulaire	1,4	168	26
Chirurgie ortho	0	60	9,2
Chirurgie autres	0	43	6,6
Rhabdomyolyse	0	15	2,3
Autres lyses	0	50	7,7

IV. Evaluation de la part iatrogène

A. Patients traités par un médicament potentiellement hyperkaliémiant

Parmi les 649 cas d'hyperkaliémie inclus, 17 dossiers ne permettaient pas de recueillir les données nécessaires à l'identification des traitements pris par le patient. Ces cas n'ont donc pas été pris en compte pour l'analyse de la part iatrogène.

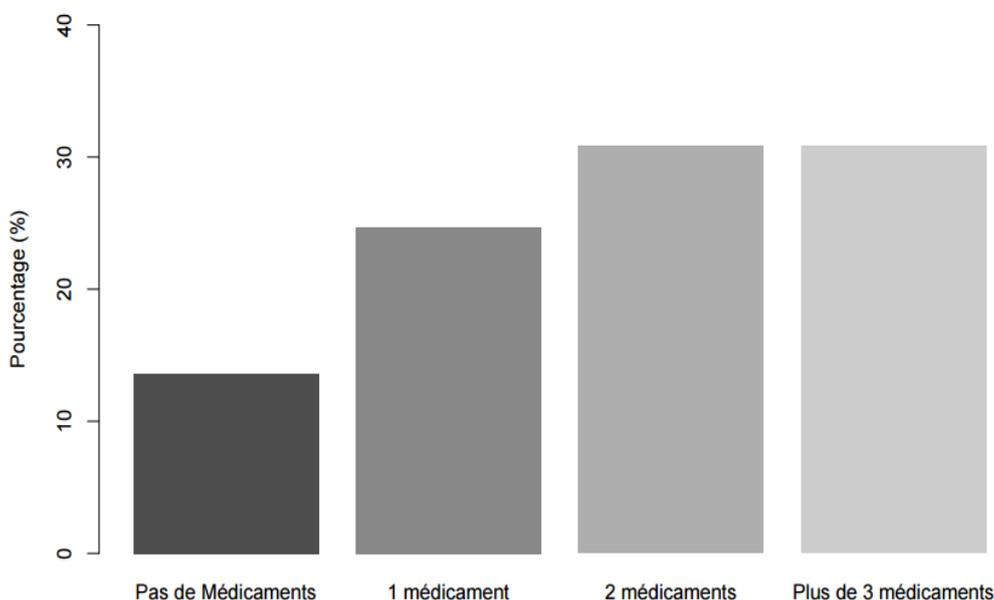


Figure 5 : Répartition du nombre de médicaments hyperkaliémiant par patient

Sur l'ensemble des 632 séjours évalués, la relecture via l'outil Scorecards® identifiait 546 cas (86,4%) où un traitement potentiellement hyperkaliémiant avait été prescrit au moins deux jours avant la survenue de l'hyperkaliémie. Les associations étaient fréquentes avec présence d'au moins deux médicaments pourvoyeurs d'hyperkaliémie dans plus de 60% des cas dont 30,9 % en recevaient plus de trois.

L'analyse des résultats dans la population incluse montrait que dans 86 cas d'hyperkaliémie (13,6%), aucun traitement hyperkaliémiant n'avait été retrouvé.

B. Imputabilité de la iatrogénie par calcul du score de

Kramer

1. Sur l'ensemble de la population

1281 médicaments potentiellement hyperkaliémiants ont été retrouvés. Pour chacun, le calcul du score de Kramer a été effectué. 14% de la population (n=86) ne recevaient aucun traitement hyperkaliémiant. 21% (n=133) avaient au moins une thérapeutique potentiellement hyperkaliémiante mais le calcul du score de Kramer était négatif rendant l'imputabilité iatrogène peu probable. 65% (n=413) avaient au moins un traitement potentiellement hyperkaliémiant pour lequel le score de Kramer était positif accréditant l'hypothèse iatrogène.

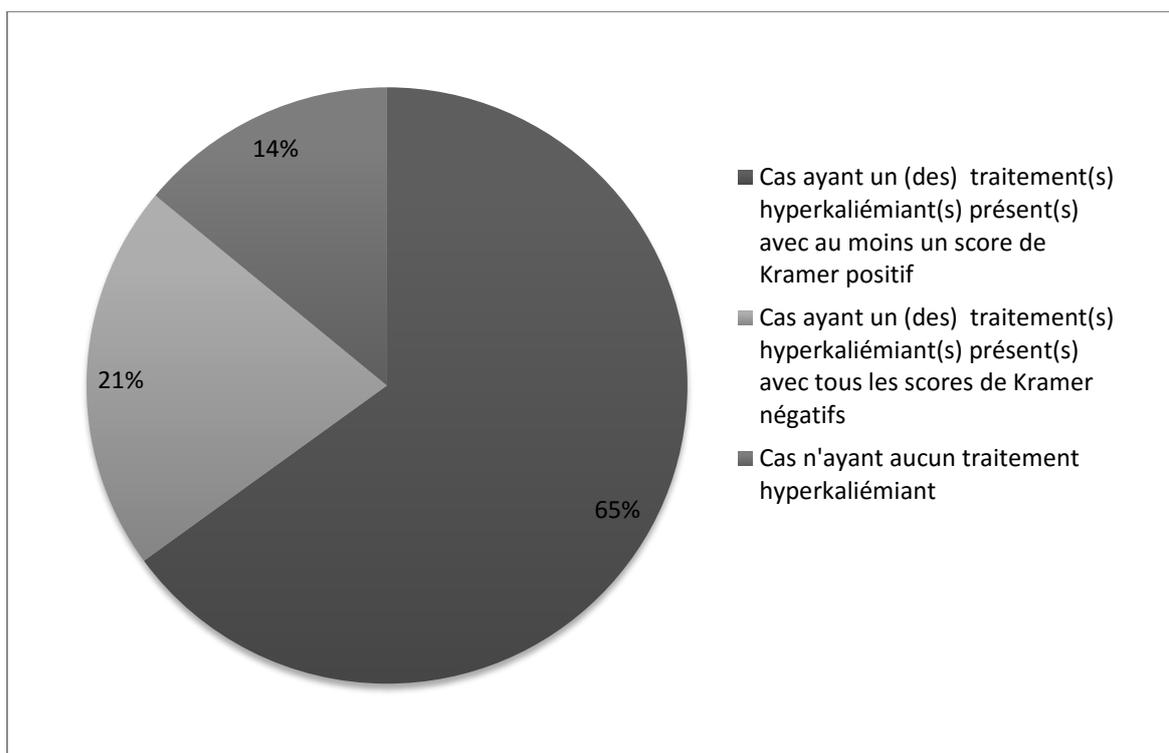


Figure 6 : Répartition des scores de Kramer dans la population

Parmi l'ensemble des médicaments potentiellement à l'origine d'une hyperkaliémie, et indépendamment de la fonction rénale, les sels potassiques étaient les plus fréquemment relevés (59,9% ; n=379). Puis suivaient par ordre, les bêtabloquants (35,3% ; n=223), les HBPM (32,7% ; n=207), les IEC (28,4%, n=179), les ARAII (16,2% ; n=102), les diurétiques épargneurs de potassium (13,6% ; n=86) et les immunosuppresseurs (1,1% ; n=7).

Dans l'ensemble de la population étudiée, un score de Kramer positif, évocateur d'une participation iatrogène à l'hyperkaliémie, était retrouvé dans 42,2 % (n=267) des cas pour les sels potassiques, dans 19,9% (n=126) pour les bêtabloquants, 16,3% (n=103) pour les IEC, 9,4% (n=59) pour les HBPM, 7,9% (n=50) pour les ARAII, 7,1% (n=45) pour les diurétiques épargneurs de potassium et 0,8% (n=5) pour les immunosuppresseurs.

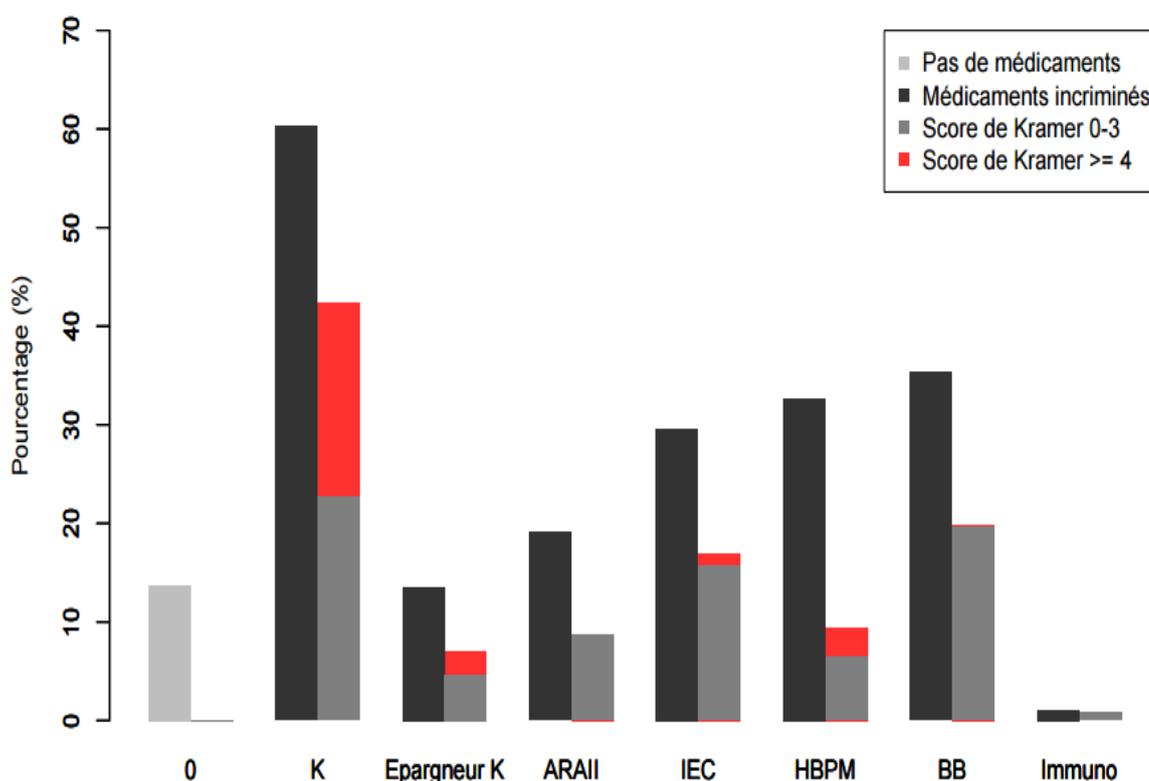


Figure 7 : Répartition des scores de Kramer par médicament dans la population incluse

Pour les 379 patients traités par sels potassiques et ayant présenté une hyperkaliémie, le calcul du score de Kramer était positif dans 70,4 % (n=267) des cas répartis entre une possibilité d'imputabilité ($0 \leq \text{Kramer} \leq 3$) de 37,5% (n= 142) et une probabilité voire certitude ($4 \leq \text{Kramer} \leq 7$) de 32,9% (n=125). Dans 29,6% des cas (n=112), le score de Kramer était négatif ce qui signifiait que l'imputabilité des sels potassiques était peu probable.

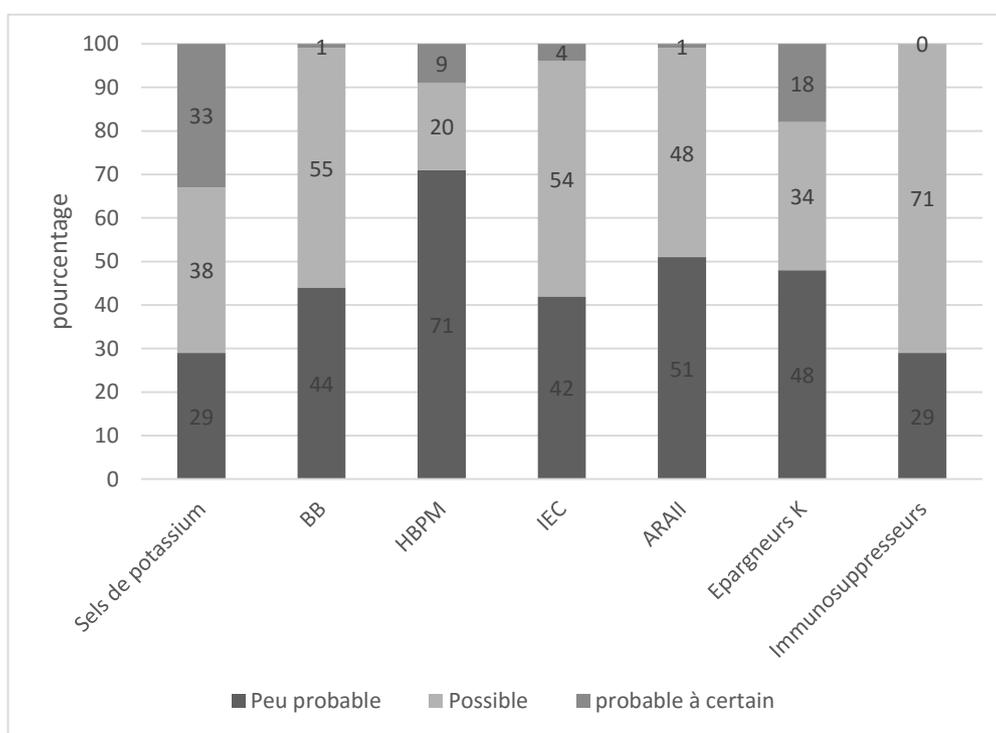


Figure 8 : Degré d'imputabilité par médicament selon le score de Kramer

Pour les autres traitements, le degré d'imputabilité variait.

Les plus souvent validés étaient : les immunosuppresseurs du type ciclosporine (score de Kramer positif dans 71% des cas), les IEC (Kramer ≥ 0 dans 58% des cas),

les diurétiques épargneurs de potassium et les bêtabloquants (Kramer ≥ 0 dans 52% des cas).

Les plus souvent rejetés étaient : les HBPM (score de Kramer négatif dans 71 % des cas) et les ARAll (Kramer < 0 dans 51% des cas).

La responsabilité du traitement était probable, voire certaine dans 18% des cas du groupe diurétique épargneur de potassium, 9% des cas du groupe HBPM et 4% du groupe IEC.

2. Dans le groupe présentant une fonction rénale conservée

Chez les sujets ayant une fonction rénale préservée au moment de l'hyperkaliémie, aucun médicament pourvoyeur d'hyperkaliémie n'était retrouvé dans 21,7% des cas.

Les sels de potassium étaient les plus incriminés et leur imputabilité était importante (Kramer ≥ 4 chez 33,6% des patients à fonction rénale préservée et chez 59,6% des patients à fonction rénale préservée traités par sels potassiques). Les HBPM et les diurétiques épargneurs de potassium présentaient également une proportion importante de probabilité forte, respectivement 5,8% et 4,8% de la population à fonction rénale préservée (soit 15,7% et 34,2% de leur groupe respectif).

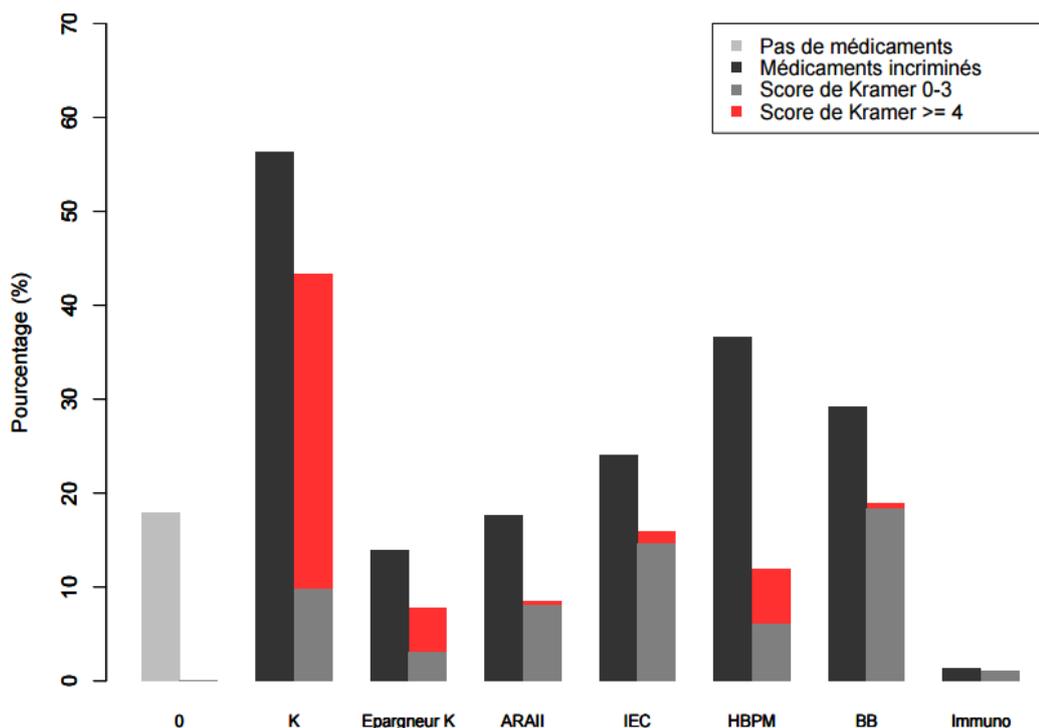


Figure 9 : Proportion des scores de Kramer par médicament chez les patients à fonction rénale préservée

3. Dans le groupe présentant une fonction rénale altérée

Chez les sujets ayant une fonction rénale altérée, aucun médicament pourvoyeur d'hyperkaliémie n'était retrouvé dans 15 % des cas.

Les sels de potassium étaient les plus incriminés et leur imputabilité était importante (Kramer ≥ 4) chez 8.2% des patients à fonction rénale altérée soit 13% des patients du sous-groupe traités par sels potassiques ; leur imputabilité était possible ($0 \leq \text{Kramer} \leq 3$) chez 33,1% de ces patients (soit 52,5% des patients à fonction rénale altérée traités par sels potassiques). Concernant les autres classes thérapeutiques, on notait essentiellement une imputabilité possible des bêtabloquants (20,7% soit 51% des patients à fonction rénale altérée traités par

bêtabloquants) et des IEC (16,2% soit 49,1% des patients à fonction rénale altérée traités par IEC).

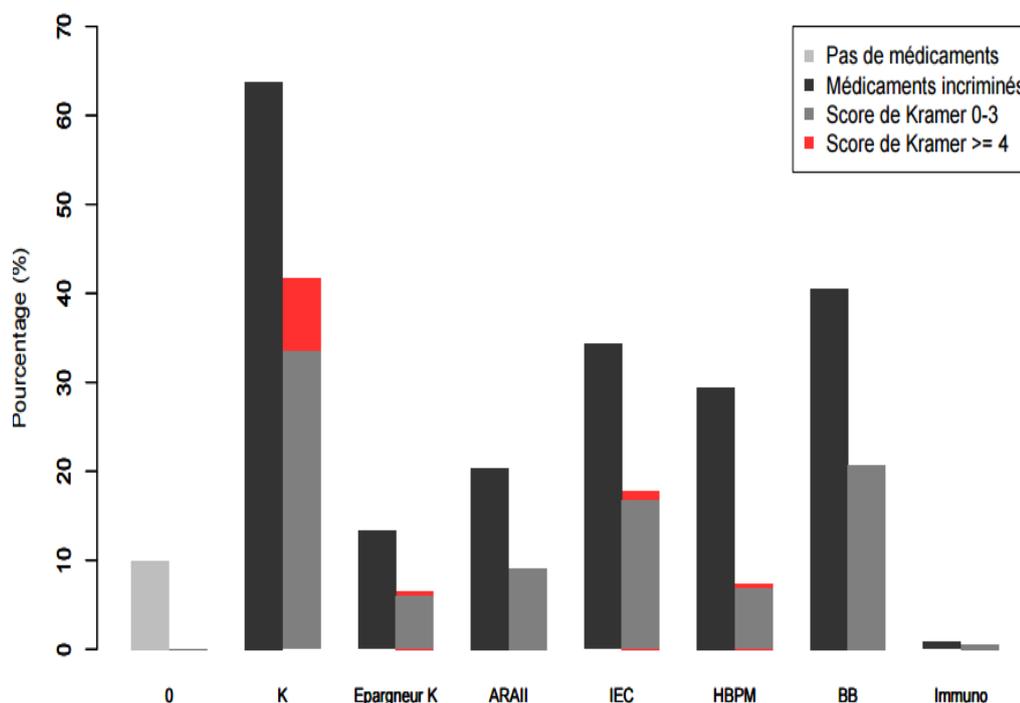


Figure 10 : Proportion des scores de Kramer par médicament chez les patients à fonction rénale altérée

C. Associations médicamenteuses dangereuses

Sur la totalité des séjours inclus, 227 patients (35%) ont reçu au cours de leur hospitalisation au moins deux traitements constituant une association dangereuse.

53 (8,2 %) ont reçu à la fois des sels potassiques et des diurétiques épargneurs de potassium, association contre-indiquée selon l'ANSM (27), 7,1% des patients ayant une fonction rénale altérée ont reçu cette association contre 9,5% des patients à fonction rénale conservée.

D'autres associations déconseillées telles que {sels potassiques + ARAII}, {sels potassiques + IEC} ou {diurétiques épargneurs de potassium + ARAII} ont été

retrouvées sur l'ensemble des séjours dans 30,7% des cas (n=199) (chez 36,2% des patients ayant une fonction rénale altérée contre 24,1% des patients à fonction rénale préservée).

Associations :	Nb patients		Fonction rénale altérée		Fonction rénale conservée	
	n=649	(%)	n=353	(%)	n=296	(%)
Potassium + Epargneur K	53	8,2	25	7,1	28	9,5
Potassium + ARAII	59	9,1	36	10,2	23	7,8
Potassium + IEC	127	19,6	82	23,2	45	15,3
Epargneur K + ARAII	13	2	10	2,8	3	1
Epargneur K + IEC	30	4,6	19	5,4	11	3,7
ARAII + IEC	12	1,8	7	2	5	1,7
TOTAL	227	35	134	38	93	31,5

	Contre indication absolue*		Associations déconseillées*		Précaution d'emploi*
--	----------------------------	--	-----------------------------	--	----------------------

* selon Vidal

Tableau 4 : incidence des associations médicamenteuses dangereuses

DISCUSSION

Notre étude a permis d'inclure 649 cas d'hyperkaliémie sur une durée de quatre ans. Elle a montré que les cas d'hyperkaliémie étaient fréquemment rencontrés en milieu hospitalier (1,1%). Il s'agissait majoritairement d'hyperkaliémies modérées (74,6%). Nos données confirment que l'hyperkaliémie est un problème survenant essentiellement chez la personne âgée avec plus de 50% des cas chez les plus de 80 ans. Une étude française rétrospective menée sur 7 ans et incluant 42 patients retrouvait un âge moyen de survenue de l'hyperkaliémie à 81 ans (6), tous stades de sévérité confondus. Les personnes âgées à comorbidités multiples sont les plus susceptibles de développer une complication grave de l'hyperkaliémie pouvant aller jusqu'au décès. Une étude hollandaise menée pendant 17 mois en milieu hospitalier a permis d'isoler 52 cas d'hyperkaliémie dont 67% modérées et 29% sévères et l'âge moyen retrouvé était de 75 ans (5). Une autre étude française multicentrique et rétrospective sur un an et incluant 168 cas d'hyperkaliémie sévère (supérieur à 6,5 mmol/l) retrouvait un âge moyen de 76,1 ans(28). L'âge élevé s'explique par le vieillissement rénal physiologique, la polypathologie et la polymédication, plus fréquents à cet âge.

Notre étude retrouvait au moins un médicament potentiellement hyperkaliémiant dans 86% des cas. Chez quasiment deux tiers des patients ayant présenté une hyperkaliémie (n=413), une cause iatrogène apparaissait possible voire probable. Des études française et espagnole montraient qu'une cause iatrogène potentielle était identifiée dans respectivement 83% (6) et 66,7% des cas d'hyperkaliémie intrahospitalière (29). Ces études n'avaient pas recours à un

algorithme d'imputabilité. Noize et al détectaient un traitement hyperkaliémiant dans 60% des cas d'hyperkaliémie sévère (28).

Dans l'ensemble de la population de notre étude, la classe médicamenteuse la plus fréquemment prescrite était les sels potassiques, présents dans 60% des cas et tenus pour potentiellement responsables (score de Kramer ≥ 0) de 42% des hyperkaliémies. Le rôle joué par les autres classes thérapeutiques semblait moindre bien que les bêtabloquants (20%), les IEC (16%) ou les HBPM (9%) aient accusé une part non négligeable de responsabilité. Ces résultats sont surprenants, car à la différence d'autres études, c'est la supplémentation potassique qui représentait la première cause d'hyperkaliémie médicamenteuse. Dans une étude réalisée dans le Sud-Ouest de la France, les médicaments les plus souvent impliqués étaient par ordre les IEC 47,1%, le spironolactone 41,2%, et les ARA II 23,5%. La supplémentation potassique ne représentait que 23,5% des étiologies médicamenteuses (28). Cependant cette étude ne s'intéressait qu'aux hyperkaliémies sévères (supérieurs à 6,5 mmol/l) dans des services incluant des soins intensifs et chez des patients plus lourds, traités majoritairement par des médicaments à visée cardiovasculaire (59,8% des patients présentaient une cardiopathie). Ainsi les causes iatrogènes pourraient différer selon la sévérité de l'hyperkaliémie. Une étude sur un échantillon plus représentatif de la population hospitalière pourrait éventuellement confirmer cette hypothèse.

Notre étude a permis d'inclure 649 cas d'hyperkaliémies identifiés par détection automatique sur une durée de quatre ans. Il existait 17 cas où des données manquaient, ne permettant pas d'évaluer une quelconque imputabilité. Pour chacun des 632 cas restants, nous avons établi par relecture manuelle un score de Kramer, outil d'imputabilité connu et validé, qui a permis de mettre en évidence un lien de probabilité de responsabilité pour chaque médicament potentiellement

hyperkaliémiant. Plusieurs autres études ont fait état de la responsabilité des traitements dans la survenue des hyperkaliémies mais en utilisant des cohortes plus petites ou n'ayant pas recours à un outil de détection validé (5) (15) (29) (28). Grâce à la détection automatique et à la relecture manuelle, l'étude s'est avérée plus exhaustive et a permis d'inclure un plus grand nombre de patients. Pour chaque groupe de patients traités par un des médicaments hyperkaliémiants, le taux de Kramer positif permettait d'évoquer la responsabilité du dit traitement dans au moins 50% des cas, excepté le groupe HBPM (Kramer ≥ 0 dans 19% des cas). On retrouvait dans l'ordre les sels potassiques (71%), les immunosuppresseurs (71%), les IEC (58%), les bêtabloquants (56%), les diurétiques épargneurs de potassium (52%) et les ARA II (49%).

Dans notre étude, les médicaments potentiellement hyperkaliémiants étaient associés chez 60% des patients. De plus, une co-prescription d'au moins deux médicaments hyperkaliémiants, définis comme associations dangereuses, était présente dans 35% de la population étudiée. Dans 8,2% des cas il s'agissait de l'association théoriquement contre-indiquée de sels potassiques avec des diurétiques épargneurs de potassium et dans 30,7% d'associations déconseillées. Une étude néerlandaise a comparé un groupe de patients ne présentant qu'une classe thérapeutique hyperkaliémiante à un autre groupe en disposant de plusieurs : il était montré que le risque d'hyperkaliémie augmentait dans le groupe des patients avec polymédication (9,9 versus 5,9% ; Risque Relatif 1,9 ; Intervalle de Confiance IC 95% 1,3-2,1). Le risque le plus élevé était la combinaison des diurétiques épargneurs de potassium avec des sels potassiques (30). Suite à l'étude américaine RALES, la prescription de spironolactone chez les insuffisants cardiaques, fréquemment associée à un traitement par IEC, a été multipliée par 5, ce qui a triplé la morbi-mortalité en rapport avec l'hyperkaliémie (31).

Une étude espagnole s'intéressant aux hyperkaliémies sévères ($>7\text{mmol/L}$) ne retrouvait une étiologie iatrogène isolée que dans 6% des cas. Par contre, des interactions médicamenteuses et notamment l'association {spironolactone + IEC} avaient favorisé la survenue de ces hyperkaliémies chez 79% des patients (29).

L'origine médicamenteuse intervient donc fréquemment comme facteur favorisant l'hyperkaliémie et les co-prescriptions dangereuses de médicaments hyperkaliémisants sont à prendre en compte. Une étude rétrospective réalisée dans les Pays de la Loire a étudié l'association {IEC + spironolactone}. Chez 85% des cas d'hyperkaliémie avec cette association, les recommandations officielles de prescriptions n'avaient pas été respectées (32).

L'absence d'altération de la fonction rénale, considérée comme étiologie alternative, permettait de mettre en évidence un plus grand pourcentage de Kramer élevés, et donc d'affirmer plus fréquemment le caractère iatrogène probable voire certain de l'hyperkaliémie. Toutefois, il apparaissait que les taux de scores de Kramer simplement positifs étaient répartis dans des proportions équivalentes dans les deux groupes, ce qui laisse sous-entendre que la part iatrogène des étiologies d'hyperkaliémie est prépondérante quelle que soit la fonction rénale. Plusieurs études ont montré des résultats différents : Henz et al. ont mis en évidence que la valeur du débit de filtration glomérulaire (DFG) était le facteur prédictif le plus important de l'évolution de la kaliémie ($p < 0,001$) (33). De même, une étude néerlandaise a mis en évidence qu'un DFG $< 50\text{mL/min}$ prédisposait les patients à développer une hyperkaliémie lors de l'utilisation concomitante d'un médicament hyperkaliémisant (odds ratio 5,08 et IC 2,46-10,48) (5).

Les principales forces de notre étude résidaient dans l'importance de la base de données qui regroupait un grand nombre d'hospitalisations, ce qui a permis d'isoler plus de 600 cas d'hyperkaliémie. De plus, la population cible représentait un panel

de patients adultes de plus de 18 ans contrairement à d'autres études se focalisant sur la population gériatrique. Grâce au projet PSIP, l'utilisation d'une interface spécifique permettait une détection automatique exhaustive en utilisant une synthèse de données de chaque séjour. Les recours à l'outil Scorecards® (21) et à l'algorithme de Kramer (22) garantissaient l'analyse de résultats selon une méthodologie validée par la littérature. Cette étude a donc permis d'évaluer la prévalence de l'hyperkaliémie iatrogène via un algorithme d'imputabilité, ce qui n'est pas retrouvé dans la littérature. La stratification de l'échantillon selon la fonction rénale permettait d'intégrer un facteur d'interaction important.

Notre étude comporte toutefois certaines limites : il s'agit d'une étude rétrospective ce qui implique un biais de mémorisation avec existence de données manquantes (DM) : par exemple 7,7% des cas ne disposaient pas de courrier de sortie essentiel à l'extraction de certains facteurs prédisposants/précipitants. De plus, notre étude est monocentrique, sur un hôpital général des Hauts-de-France ; elle concerne donc un bassin de population spécifique et reflète les habitudes de prescriptions d'un nombre restreint de praticiens. Cela constitue un biais d'extrapolation. L'étude comporte un biais d'analyse puisqu'une fois extraites, les données étaient relues manuellement par un seul médecin. Concernant la stratification selon la fonction rénale, nous n'avons pas utilisé le calcul de la clairance de la créatinine car le poids était rarement indiqué dans les dossiers. Le recours au seuil de 12 mg/L de créatininémie ne permettait donc qu'une évaluation approximative de l'état rénal. Il aurait pu être intéressant également de stratifier les résultats selon les autres facteurs prédisposants tels que le diabète ou l'HTA et d'effectuer des analyses multivariées selon l'âge, le sexe, le traitement utilisé...

Ces résultats soulignent que toute prescription de médicaments pourvoyeurs d'hyperkaliémie devrait être réévaluée régulièrement, a fortiori la simple supplémentation potassique dont la prescription pourrait être jugée comme inoffensive. Ainsi le praticien doit être sensibilisé à la juste prescription des traitements potentiellement hyperkaliémians et à la prise en compte des interactions médicamenteuses éventuelles. Des précautions simples pourraient éviter de nouveaux cas d'hyperkaliémie : déclaration d'effets indésirables à la pharmacovigilance, utilisation d'un logiciel d'aide à la prescription et surtout respect des alarmes signalant les prescriptions inadaptées.

CONCLUSION

Notre étude montre que l'hyperkaliémie est fréquente chez le sujet âgé à l'hôpital et que la iatrogénie est fréquemment impliquée. Une origine médicamenteuse apparaît possible voire probable dans quasiment deux tiers des cas. Par ailleurs, une association dangereuse était retrouvée chez un tiers des patients. Il est donc indispensable de limiter au maximum la polymédication et de prendre en compte le contexte clinique et biologique du patient avant d'initier un traitement. De plus, les praticiens doivent réévaluer fréquemment leurs prescriptions car celles-ci peuvent engendrer des événements indésirables évitables survenant la plupart du temps chez les sujets polypathologiques avec polymédication.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. P. Garcia, M. Belhoula, D. Grimaud. Excrétion rénale du potassium [Internet]. Elsevier, Paris et SFAR; 1999. Available from: http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca99/html/ca99_26/99_26.htm
2. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med.* 1998 Apr 27;158(8):917–24.
3. INSEE. Espérance de vie à divers âges, France [Internet]. INSEE, statistiques de l'état civil et estimations de population; 2015. Available from: http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age3d.htm
4. Perazella MA, Mahnensmith RL. Hyperkalemia in the Elderly. *J Gen Intern Med.* 1997 Oct;12(10):646–56.
5. Kuijvenhoven MA, Haak EAF, Gombert-Handoko KB, Crul M. Evaluation of the concurrent use of potassium-influencing drugs as risk factors for the development of hyperkalemia. *Int J Clin Pharm.* 2013 Dec;35(6):1099–104.
6. Ferron C, Kouri DE, Potel G. Hyperkaliémie dans un service de médecine polyvalente : la iatrogénie est-elle évitable ? *Médecine Thérapeutique.* 2006 Mar 1;12(2):104–7.
7. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 2007 Apr 1;32(2):113–21.
8. Si H, K J, M T, J F. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007 2007;45(12):643–53.
9. al KHBH et. Increase in polypharmacy—an individual-based study of the Swedish population 2005-2008 [Internet]. *BMC Clinical Pharmacology*; 2010. Available from: <http://bmcclinpharma.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6904-10-16>
10. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *The Lancet.* 2012 Jul;380(9836):37–43.
11. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées. *Gérontologie Société.* 2009 Apr 1;(103):13–27.
12. Beuscart J-B, Dupont C, Defebvre M-M, Puisieux F. Potentially inappropriate medications (PIMs) and anticholinergic levels in the elderly: A population based study in a French region. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014 Nov 1;59(3):630–5.
13. Payne RA, Avery AJ, Duerden M, Saunders CL, Simpson CR, Abel GA. Prevalence of polypharmacy in a Scottish primary care population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 May;70(5):575–81.
14. Michelis MF. Hyperkalemia in the elderly. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1990 Oct;16(4):296–9.

15. Eschmann E, Beeler PE, Kaplan V, Schneemann M, Zünd G, Blaser J. Patient- and physician-related risk factors for hyperkalemia in potassium-increasing drug-drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Feb;70(2):215–23.
16. Andréjak M, Adriamanana I, Gras-champel V, Lemaire-hurtel AS, Masson H. Spironolactone-associated severe hyperkalemia. *Fundam Clin Pharmacol* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2016 Aug 21];19(2). Available from: <http://insights.ovid.com/fundamental-clinical-pharmacology/funcp/2005/04/000/spironolactone-associated-severe-hyperkalemia/68/00003837>
17. Busto U, Naranjo C, Sellers E. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*. 1982 Feb 1;13(2):223–7.
18. Beuscart R, McNair P, Brender J, PSIP consortium. Patient safety through intelligent procedures in medication: the PSIP project. *Stud Health Technol Inform*. 2009;148:6–13.
19. WHO | International Classification of Diseases [Internet]. WHO. [cited 2016 Sep 8]. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
20. World Health Organization Anatomical and Therapeutical Classification. internet; 2015.
21. Chazard E, Băceanu A, Ferret L, Ficheur G. The ADE scorecards: a tool for adverse drug event detection in electronic health records. *Stud Health Technol Inform*. 2011;166:169–79.
22. Kramer MS, Leventhal JM, Hutchinson TA, Feinstein AR. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions: I. background, description, and instructions for use. *JAMA*. 1979 Aug 17;242(7):623–32.
23. Ficheur G, Chazard E, Beuscart J-B, Merlin B, Luyckx M, Beuscart R. Adverse drug events with hyperkalemia during inpatient stays: evaluation of an automated method for retrospective detection in hospital databases. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2014;14:83.
24. Einhorn LM, Zhan M, Hsu V, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2009 Jun 22;169(12):1156–62.
25. International Union of Pure and Applied Chemistry [Internet]. IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry. [cited 2016 Sep 8]. Available from: <https://iupac.org/>
26. Chazard E, Mouret C, Ficheur G, Schaffar A, Beuscart J-B, Beuscart R. Proposal and evaluation of FASDIM, a Fast And Simple De-Identification Method for unstructured free-text clinical records. *Int J Med Inf*. 2014 Apr 1;83(4):303–12.
27. Notice spironolactone BIOGARAN [Internet]. BIOGARAN; Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0228043.htm>
28. Noize P, Bagheri H, Durrieu G, Haramburu F, Moore N, Giraud P, et al. Life-threatening drug-associated hyperkalemia: a retrospective study from laboratory signals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011 Jul 1;20(7):747–53.
29. Ramírez E, Rossignoli T, Campos AJ, Muñoz R, Zegarra C, Tong H, et al. Drug-induced life-threatening potassium disturbances detected by a pharmacovigilance program from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Jan;69(1):97–110.
30. Uijtendaal EV, Zwart-van Rijkom JEF, van Solinge WW, Egberts TCG. Frequency of laboratory measurement and hyperkalemia in hospitalised patients using serum potassium concentration increasing drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Sep;67(9):933–40.
31. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al.

Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*. 2004 Aug 5;351(6):543–51.

32. Besançon J-F, Lagarce L, Diquet B, Lainé-Cessac P. Study of the use of a spironolactone and angiotensin-converting enzyme inhibitor combination: a population-based analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Feb 1;17(2):172–9.

33. Henz S, Maeder MT, Huber S, Schmid M, Loher M, Fehr T. Influence of drugs and comorbidity on serum potassium in 15 000 consecutive hospital admissions. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2008 Dec;23(12):3939–45.

ANNEXES

Annexe 1 : Grille du score de Kramer en anglais

	Score +1*	Score 0	Score -1**
AXIS I	CM well accepted as ADR to the suspected drug	CM is not well-known or the suspected drug is new	CM previously unreported as ADR to well-known drug
AXIS II	(a) no good alternative candidate (score +2) (b) otherwise unexplained exacerbation or recurrence of underlying illness (score +1)	Candidate(s) exist but no good ones	Good alternative candidate
AXIS III	Timing as expected for ADR for the suspected drug	Timing equivocal or non assessable	Timing inconsistent for ADR for the suspected drug (score -2)
AXIS IV	Drug level or other data provide unequivocal evidence of overdose	Unobtained, unknown, equivocal level or other evidence of overdose	Drug level strongly against overdose
AXIS V	(a) CM imposes suitability after dechallenge (b) nature of CM prevents assessment of dechallenge for otherwise likely ADR	(a) CM improved, but degree or rate are unexpected (b) CM is treated by auxiliary maneuver	(a) CM improves without dechallenge (b) potentially reversible CM fails to improve after dechallenge
AXIS VI	CM unequivocally recurs or exacerbates on rechallenge	(a) non rechallenge attempted (b) response of CM obscured by auxiliary maneuver	CM fails to recur or exacerbate on dechallenge

CM : Clinical Manifestation
 ADR : Adverse Drug Reaction
 * : except where noted as +2
 ** : except where noted as -2

AUTEUR : Nom : ROUGIER

Prénom : Hélène

Date de Soutenance : 30 septembre 2016

Titre de la Thèse : Hyperkaliémies en milieu hospitalier : quelle part est liée aux médicaments ? Une étude de cohorte historique sur quatre ans.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : médecine générale

DES + spécialité : médecine générale

Mots-clés : hyperkaliémie- iatrogénie- événement indésirable médicamenteux- interactions médicamenteuses

Résumé

Contexte : L'hyperkaliémie est un trouble ionique grave fréquemment retrouvé en milieu hospitalier. L'objectif de notre étude était de déterminer la part de la iatrogénie dans la survenue d'hyperkaliémies en milieu hospitalier et d'identifier les interactions médicamenteuses les plus à risque.

Méthode : Nous avons utilisé les données médicales d'un hôpital Français de 222 lits sur quatre ans, soit un total de 59 093 séjours de patients de plus de 18 ans et présentant à plus de 48 heures du début d'hospitalisation une kaliémie \geq à 5,3 mmol/l. Les hyperkaliémies ont été détectées automatiquement et une relecture manuelle a permis d'isoler des facteurs prédisposants et/ou précipitants et les médicaments pourvoyeurs d'hyperkaliémie puis d'analyser leur imputabilité via l'algorithme de Kramer.

Résultats : 649 cas ont été inclus. 86,4% avaient au moins un médicament hyperkaliémiant et même plusieurs dans 60% des cas. La proportion de cas d'hyperkaliémie imputable aux traitements était de 64%. Les sels potassiques étaient les plus fréquemment retrouvés (60%) et potentiellement responsables de 42% des hyperkaliémies. On trouvait ensuite par ordre les bêtabloquants (20%), les IEC (16%) les HBPM (9%). L'imputabilité des sels potassiques était plus importante dans le groupe des patients à fonction rénale conservée (Kramer \geq 4 chez 33,6%) que dans le groupe des patients à fonction rénale altérée (8,2%) mais la présomption iatrogène (Kramer \geq 0) était globalement équivalente dans les deux groupes (41.4% chez les patients à fonction rénale altérée contre 43,4% chez ceux à fonction rénale conservée). Dans 35% des cas on retrouvait des associations de médicaments hyperkaliémiants reconnues comme dangereuses.

Conclusion : Les soignants doivent être vigilants à la prescription de médicaments hyperkaliémiants, notamment chez le sujet âgé, et réévaluer l'utilité de ces traitements, car la responsabilité iatrogène dans la survenue des hyperkaliémies apparaît importante.

Composition du Jury :

Président : Pr PUISIEUX François

Assesseurs : Pr GLOWACKI François, Dr GAUTIER Sophie

Directeur de thèse : Dr BEUSCART Jean-Baptiste

