



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Hyperkaliémies du sujet âgé en milieu hospitalier: analyse de la
iatrogénie médicamenteuse à partir d'une cohorte historique sur 4 ans.**

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2017 à 18 heures
Au Pôle Formation
Par Juliette GELLENS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN

Madame le Docteur Marie FRIMAT

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

AD	Association Déconseillée
ADE	Adverse Drug Events
ARA2	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CHRU	Centre Hospitalier Régional et Universitaire
CI	Contre-Indication
CIM	Classification Internationale Médicale
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
ECG	Electrocardiogramme
FASDIM	Fast And Simple De-Identification Method
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IV	Intraveineux
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PE	Précaution d'Emploi
PO	Per os
PSIP	Patient Safety through Intelligent Procedures in medication
SD	Standard Deviation
START	Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older Person's Prescription
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

Sommaire

Résumé	1
Introduction	3
I. Physiologie.....	3
A. Homéostasie potassique.....	3
1. Distribution du potassium dans l'organisme.....	3
2. Régulation du potassium.....	3
a) Balance interne : transfert intracellulaire.....	3
b) Rôle du rein.....	4
B. Hyperkaliémie.....	5
1. Définition.....	5
2. Symptomatologie.....	6
a) Signes cardiaques.....	6
b) Signes neuromusculaires.....	6
3. Etiologies.....	7
a) Hyperkaliémie par excès d'apport.....	7
b) Hyperkaliémie de transfert.....	7
c) Diminution de l'excrétion rénale.....	7
II. Hyperkaliémies d'origine iatrogène.....	8
A. Iatrogénie médicamenteuse.....	8
1. Définition.....	8
a) Effet indésirable médicamenteux.....	8
b) Prescription inappropriée.....	9
2. Epidémiologie.....	9
B. Médicaments hyperkaliémiants.....	9
C. Hyperkaliémie à l'hôpital.....	10
1. Incidence.....	10
2. Analyse de la littérature.....	11
III. Justification de l'étude.....	12
A. Le projet PSIP.....	12
B. Objectifs de l'étude.....	12
Matériels et méthodes	13
I. Type d'étude.....	13
II. Population.....	13
A. Critères d'inclusion.....	13
B. Critères d'exclusion.....	13
III. Détection des hyperkaliémies.....	14
A. Détection automatique et validation manuelle des cas d'hyperkaliémie....	14
B. Caractéristiques de la population.....	15
C. Médicaments hyperkaliémiants.....	16
IV. Analyse des médicaments hyperkaliémiants.....	17
A. Imputabilité médicamenteuse : Algorithme de Kramer.....	17
B. Critère d'évitabilité de Hallas.....	18
C. Prescriptions inappropriées : critères STOPP AND START.....	19

D. Associations médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées et précautions d'emploi	19
E. Prescriptions non réévaluées	20
V. Ethique et liens d'intérêt	20
A. Déclaration CNIL	20
B. Lien d'intérêt	20
Résultats.....	21
I. Population	21
A. Flux des patients	21
B. Caractéristiques de la population	22
1. Caractéristiques des patients	22
2. Caractéristiques des épisodes d'hyperkaliémie	23
II. Iatrogénie médicamenteuse.....	24
A. Caractéristiques médicamenteuses des épisodes	24
B. Imputabilité médicamenteuse : score de Kramer	25
C. Évitable de l'événement indésirable médicamenteux: score de Hallas ..	27
III. Analyse des prescriptions médicamenteuses	29
A. Prescriptions inappropriées et non réévaluées	29
B. Associations médicamenteuses contre-indiquées ou déconseillées	30
Discussion.....	31
I. Principaux résultats	31
II. Validité interne	32
A. Puissance de l'étude	32
B. Choix des variables	32
1. Médicaments hyperkaliémifiants	32
2. Critères et algorithmes	33
C. Biais	34
III. Validité externe	35
A. Données de la littérature	35
B. Représentativité de l'échantillon	37
IV. Perspectives	38
Conclusion	39
Références bibliographiques	40
Annexes.....	43
Annexe 1 : Algorithme de Kramer (version française)	43

RESUME

Contexte : L'hyperkaliémie est un trouble biologique grave souvent observé en milieu hospitalier. L'analyse de la littérature montre que les études ne précisent pas le délai d'apparition de l'hyperkaliémie et ne permettent pas de différencier les hyperkaliémies acquises à domicile de celles acquises à l'hôpital. L'objectif de cette étude est d'analyser finement la part iatrogène dans la survenue des hyperkaliémies per-hospitalières.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective sur 4 ans analysant les hyperkaliémies ($\geq 5,4$ mmol/L) survenues après 3 jours d'hospitalisation chez des patients âgés de 75 ans et plus, dans un hôpital général du Nord de la France. Les cas détectés par extraction automatique ont été analysés par double relecture pour analyse des facteurs prédisposants et précipitants, de l'imputabilité médicamenteuse par l'algorithme de Kramer, de l'évitabilité de l'effet indésirable médicamenteux par les critères de Hallas, du caractère inapproprié des prescriptions par les critères STOPP&START, et des associations médicamenteuses à risque.

Résultats : 1132 (12,1%) patients ont présenté une hyperkaliémie dont 421 (4,5%) étaient considérées comme per-hospitalières. 471 épisodes d'hyperkaliémies ont été analysés. L'insuffisance rénale aiguë était présente dans 241 épisodes (51,2%). 84,5% des épisodes avaient au moins un médicament hyperkaliémant dont 91,6% étaient possiblement imputables (score de Kramer ≥ 0). Au total, 379 épisodes (80,5%) avaient une origine iatrogène probable du fait de la présence d'un médicament hyperkaliémant et d'un score de Kramer positif. Les médicaments les plus souvent incriminés étaient le potassium (45,2%), les héparines (41,2%) et les

inhibiteurs du système rénine angiotensine (35,8%). Trois quarts des prescriptions médicamenteuses étaient responsables d'une hyperkaliémie iatrogène évitable ou possiblement évitable.

Conclusion : Les hyperkaliémies per-hospitalières chez les patients de 75 ans et plus sont dans la majorité des cas d'origine iatrogène et évitables. La prévention grâce à la détection de prescriptions notifiées à risque apparaît nécessaire afin de limiter la survenue de cet événement indésirable.

INTRODUCTION

I. Physiologie

A. Homéostasie potassique

1. Distribution du potassium dans l'organisme

Le potassium est le principal cation intracellulaire de l'organisme. 98 % du pool potassique se situe dans le secteur intracellulaire (cellules musculaires, hépatiques et érythrocytaires) et 2% dans le secteur extracellulaire.

2. Régulation du potassium

a) Balance interne : transfert intracellulaire

Le gradient de concentration entre l'intérieur (150 mmol/L) et l'extérieur de la cellule (3,5 à 5 mmol/L) est assuré par la pompe Na⁺K⁺ATPase des cellules. Ce rapport kaliémie sur kaliocytie permet de maintenir un potentiel de membrane de repos indispensable au fonctionnement physiologique des cellules.

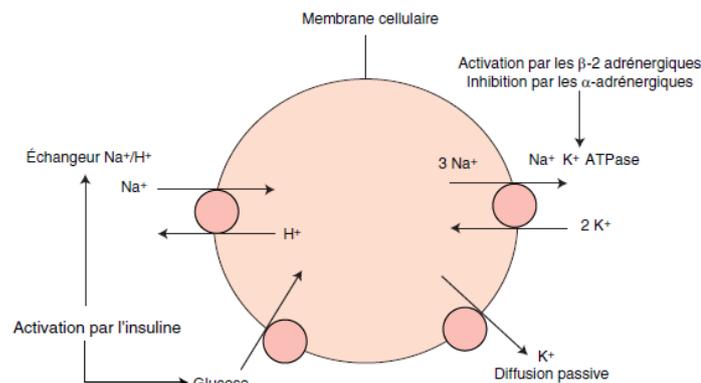


Figure 1. Régulation du gradient potassique (1)

L'homéostasie potassique est régulée par :

- Des facteurs endocrines
 - Catécholamines : Les agonistes β 2 adrénergiques stimulent l'entrée du potassium en intracellulaire en agissant sur la pompe Na+K+ATPase. Les α adrénergiques ont l'effet inverse.
 - Insuline : elle stimule l'entrée du potassium en intracellulaire par l'échangeur Na+/H+ membranaire. L'élévation du sodium en intracellulaire active secondairement la pompe Na+K+ATPase qui permet l'entrée de potassium en intracellulaire.

- Des facteurs non endocrines :

- Equilibre acide-base

Il existerait une corrélation inverse entre le pH et le taux de potassium : pour une augmentation du taux de potassium de 0,1 à 1,7 mEq/L, le pH diminue de 0,1 unité. Cette règle est approximative et ne s'applique pas à tous les déséquilibres acidobasiques. Le mouvement transmembranaire de potassium dépend de la diffusabilité de l'anion qui accompagne l'ion H⁺. Au cours des acidoses aiguës métaboliques minérales, l'ion H⁺ pénètre dans la cellule alors que l'ion Cl⁻ ne peut pas y pénétrer, cela impose la sortie de potassium en extracellulaire pour respecter l'électroneutralité.

b) Rôle du rein

Le rein est le système majeur dans la régulation de l'homéostasie potassique.

Le potassium est filtré par le glomérule, 95 % de celui-ci est réabsorbé par le tube proximal et l'anse de Henlé.

Le rein est également la voie d'élimination principale qui permet d'excréter 90% du potassium ingéré.

- Réabsorption potassique

Le tube contourné proximal réabsorbe 55 à 60 % du potassium filtré uniquement par voie paracellulaire.

La branche ascendante et le tube distal réabsorbent 30 à 40% du potassium filtré par voie transcellulaire et paracellulaire.

- Excrétion urinaire potassique

Le tube collecteur régule la quantité de potassium éliminée dans les urines. Il contient 3 types de cellules :

- Les cellules principales qui sont les plus nombreuses et qui permettent une sécrétion passive du potassium.
- Les cellules intercalaires alpha qui réabsorbent du potassium et sécrètent des ions H^+ (pompes H^+ /ATP ases luminales).
- Les cellules intercalaires bêta qui sécrètent du potassium en même temps que des ions HCO_3^- (pompes H^+ ATP ases basolatérales).

La régulation de la sécrétion potassique se fait majoritairement par l'aldostérone et les apports de potassium.

Les apports de potassium stimulent eux-mêmes la sécrétion d'aldostérone.

B. Hyperkaliémie

1. Définition

Le potassium total est peu abondant dans le compartiment extracellulaire mais sa concentration plasmatique est très finement régulée. Les valeurs normales plasmatiques se situent entre 3,5 et 5,0 mmol/L.

L'hyperkaliémie est due à une perturbation de la balance interne du potassium entre le secteur intra et extracellulaire.

2. Symptomatologie

a) Signes cardiaques

Les signes sont avant tout électriques. L'ECG reflète le rapport K^+ intracellulaire sur K^+ extracellulaire. L'abaissement de ce rapport entraîne des modifications du potentiel d'action des cellules myocardiques et donc une hypoexcitabilité myocardique.

Les anomalies observées sont :

- Troubles de repolarisation avec apparition d'ondes T pointues et symétriques
- Troubles de conduction
 - auriculaire (diminution puis disparition de l'onde P)
 - auriculo-ventriculaire (blocs atrioventriculaires)
 - intra-ventriculaire (élargissement des QRS)
- Troubles ventriculaires (flutter, fibrillation ventriculaire et arrêt cardiaque)
- Bradycardie à QRS larges précédant l'asystolie

b) Signes neuromusculaires

Les signes neuromusculaires ne sont pas spécifiques de l'hyperkaliémie et surviennent tardivement :

- Paralysie flasque ascendante débutant aux membres inférieurs
- Paresthésies des extrémités et péri-buccales
- Hypotonie musculaire

3. Etiologies

Une hyperkaliémie peut être due à 3 mécanismes :

- Excès d'apport
- Transfert
- Diminution de la capacité d'excrétion rénale

a) Hyperkaliémie par excès d'apport

L'hyperkaliémie par excès d'apport est rare en l'absence d'insuffisance rénale, elle peut survenir en cas d'administration de doses massives de potassium par voie orale ou intraveineuse.

b) Hyperkaliémie de transfert

Les hyperkaliémies de transfert sont secondaires à une libération de potassium du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire.

- Transfert transmembranaire de potassium : acidose métabolique aiguë, déficit insulinique, inhibition β adrénergique
- Lyse cellulaire : rhabdomyolyse, hémolyses intravasculaires, syndrome de lyse tumorale
- Causes iatrogènes : β -Bloquants, intoxication digitalique, agoniste α adrénergique, succinylcholine

c) Diminution de l'excrétion rénale

- Insuffisance rénale chronique : le plus souvent aux stades avancés de la maladie rénale chronique (stade 4 et 5), et est souvent favorisée par un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA 2).
- Insuffisance rénale aiguë

- Déficit en minéralocorticoïdes
 - Insuffisance surrénalienne au cours de la maladie d'Addison ou de déficit enzymatiques
 - Syndrome hyporéninisme-hypoaldostéronisme : diabète, lupus érythémateux, amylose, infection par le VIH
 - Causes iatrogènes : AINS, tacrolimus, héparines, IEC, ARA 2, β -bloquants
- Résistance à l'action de l'aldostérone :
 - Causes congénitales rares : pseudohypoaldostéronisme de type I ou II
 - Causes iatrogènes
 - Antagonisme compétitif de l'aldostérone : spironolactone, éplérénone
 - Blocage du canal sodium épithélial : diurétique épargneur de potassium, triméthoprime, pentamidine

II. Hyperkaliémies d'origine iatrogène

A. Iatrogénie médicamenteuse

1. Définition

a) Effet indésirable médicamenteux

L'OMS a défini l'effet indésirable médicamenteux comme une réaction médicamenteuse nocive et non voulue qui survient à des doses habituellement utilisées chez l'homme à but prophylactique, diagnostique ou thérapeutique. (2)

b) Prescription inappropriée

Un médicament est inapproprié quand le risque potentiel lié à son utilisation dépasse le bénéfice attendu. (3)

2. Epidémiologie

La iatrogénie est responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité, du nombre d'hospitalisations, de l'augmentation de la durée de séjour et représente donc un coût important en matière de dépense de santé.

Elle représenterait 10 % des hospitalisations chez les sujets de plus de 65 ans et jusqu'à 20 % des hospitalisations des sujets de plus de 80 ans. (4)

La prévention de la iatrogénie est devenue un enjeu économique et politique sachant que 30 à 60% des effets indésirables des médicaments seraient prévisibles et évitables. (5)

Afin de diminuer la iatrogénie médicamenteuse, de nombreux outils de détection des prescriptions inappropriées ont été développés depuis les années 1990. (3) (6)

B. Médicaments hyperkaliémiants

Il existe de nombreux médicaments pourvoyeurs d'hyperkaliémie décrits dans la littérature. Les médicaments hyperkaliémiants et leurs mécanismes d'action sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Médicaments hyperkaliémiants et leurs mécanismes d'action

Mécanismes	Médicaments
<u>Augmentation des apports en K</u>	sels de régime, chlorure de K chlorure de K
<u>Sortie de K+ du compartiment intracellulaire</u>	
blocage de la pompe Na+K+ATPase	agoniste α adrénergique digoxine β -bloquant
nécrose cellulaire	chimiothérapie (cisplatine...)
transfert cellulaire	solutés hypertoniques (mannitol)
<u>Défaut d'excrétion rénale</u>	
diminution de la synthèse d'aldostérone	AINS IEC ARA II héparines inhibiteur de la rénine inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus)
antagonisme de l'action de l'aldostérone	spironolactone, éplérénone.
blocage du canal sodique de la cellule principale	amiloride, triméthoprime, pentamidine

Abréviations : K = potassium, AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien, IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA 2 = antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

C. Hyperkaliémie à l'hôpital

1. Incidence

L'incidence de l'hyperkaliémie survenant au cours d'une hospitalisation varie de 1,3% à 10% selon la valeur seuil de kaliémie prise en compte. (7)

L'hyperkaliémie serait responsable d'un décès sur 1000 chez les patients hospitalisés. (8)

Elle survient le plus souvent chez le sujet âgé. (9) Cette population est d'autant plus à risque en raison :

- de modifications physiologiques pouvant entraîner un risque de surdosage médicamenteux : réduction de la fonction rénale,

hypoprotidémie et hémococoncentration associées à la dénutrition. (10)

(11)

- Augmentation du nombre de comorbidités, de pathologies chroniques entraînant une polymédication avec risque d'interactions médicamenteuses. (12)

2. Analyse de la littérature

De nombreuses études ont analysé la survenue des hyperkaliémies et ce essentiellement chez des patients hospitalisés. Cependant, ces dernières étudient toutes les hyperkaliémies quelque soit leur délai d'apparition et ne permettent pas de différencier la iatrogénie acquise à domicile de celle acquise à l'hôpital. Les hyperkaliémies survenant dans les 2 premiers jours sont liées à des prises médicamenteuses à domicile, et l'étude de leur imputabilité dans la survenue de cet événement indésirable est difficile du fait du manque de certaines données (valeur de la créatinine et de la kaliémie avant l'arrivée à l'hôpital, respect des prescriptions à domicile).

Par ailleurs, l'analyse de la littérature montre que les médicaments seraient en cause dans 37 à 63% des hyperkaliémies. (13) (14) (15) Mais les études n'utilisent pas de score d'imputabilité médicamenteuse afin de démontrer l'origine iatrogène de l'événement. Les hyperkaliémies sont dites médicamenteuses uniquement en fonction du critère de temporalité. De plus, les associations médicamenteuses sont rarement étudiées ainsi que l'évitabilité de l'événement indésirable médicamenteux. (14) (16)

III. Justification de l'étude

A. Le projet PSIP

Cette thèse s'intègre dans le projet PSIP « Patient Safety through Intelligent Procedures in medication » (Sécurité du Patient grâce à des Procédures Intelligentes en thérapeutique médicamenteuse). (17) Ce projet est coordonné par le CHRU de Lille et s'est déroulé de janvier 2008 à juillet 2011 et prolongé par le projet PSIP-EVAL de 2011 à 2013.

Il a pour but de repérer des situations à risque d'effet indésirable médicamenteux et de développer des outils informatiques capables de détecter automatiquement ces situations afin de diminuer la survenue d'événements indésirables. Ce projet a permis la mise en place d'une plateforme informatique ADE-SCORECARDS® donnant ainsi une interface pour la relecture de cas. (18)

B. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la part iatrogène dans les hyperkaliémies survenant après trois jours d'hospitalisation chez les sujets de 75 ans et plus.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier les médicaments incriminés, leur caractère approprié, les associations à risque ainsi que l'évitabilité de l'événement indésirable.

Il s'agit d'une étude réalisée avec Laurine Robert, interne de pharmacie en Innovation Pharmaceutique et Recherche, dans le cadre de sa thèse d'Université.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique analytique, rétrospective et monocentrique analysant les séjours d'hospitalisation de 2010 à 2013 dans les services de médecine et de chirurgie d'un hôpital général du Nord de la France.

II. Population

A. Critères d'inclusion

La population de l'étude était constituée de patients de 75 ans ou plus ayant été hospitalisés deux jours ou plus au sein d'un service de médecine ou de chirurgie et ayant présenté une hyperkaliémie définie par un taux de potassium strictement supérieur à 5,3 mmol/L, au moins trois jours après le début de leur séjour d'hospitalisation. Le seuil de trois jours a été choisi afin d'éliminer les hyperkaliémies liées à des prescriptions médicamenteuses à domicile.

B. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient : l'âge inférieur à 75 ans, une durée d'hospitalisation inférieure à deux jours, l'absence de dosage de la kaliémie réalisé au cours de l'hospitalisation, la survenue de l'hyperkaliémie avant le troisième jour d'hospitalisation.

III. Détection des hyperkaliémies

A. Détection automatique et validation manuelle des cas d'hyperkaliémie

Les hyperkaliémies ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion ont été détectés de manière automatique par algorithme informatique.

Chaque cas d'hyperkaliémie a été relu via l'outil ADE-SCORECARDS® par deux lecteurs différents, l'un de formation pharmaceutique et l'autre de formation médicale.

Cette vérification a permis de valider tous les cas détectés et d'exclure secondairement des épisodes suspects de fausse hyperkaliémie définie par la présence de deux mesures de kaliémie le même jour (une normale, une élevée) sans notion de traitement hypokaliémiant administré mais également de repérer les erreurs de détection automatique. Les cas dont la kaliémie était élevée dès l'entrée étaient analysés uniquement si le taux de kaliémie était revenu à la normale avant le pic détecté.

En parallèle, les deux relecteurs ont saisi de manière indépendante les caractéristiques démographiques, les facteurs précipitants et prédisposants, les médicaments hyperkaliémians grâce à l'accès à différentes données :

- Données démographiques et administratives : âge, sexe, date d'admission, décès
- Diagnostics codés selon la classification internationale des maladies CIM 10
- Courriers et comptes rendus d'examen anonymisés par la procédure FASDIM (Fast And Simple De-Identification Method) (19)

- Médicaments administrés au patient pour chaque jour d'hospitalisation et codés par la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique, Chimique)
- Résultats biologiques
- Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM)

B. Caractéristiques de la population

Pour chaque cas inclus, ont été recueillis :

- Les données démographiques : âge, sexe, la présence d'un courrier d'hospitalisation, la survenue d'un décès
- Les mesures biologiques : taux de kaliémie à l'entrée, taux d'hyperkaliémie, taux de créatininémie au moment de l'hyperkaliémie
- Le délai d'apparition de l'hyperkaliémie
- Les facteurs prédisposants et précipitants d'hyperkaliémie au moment du pic d'hyperkaliémie par sélection et réalisation d'une liste prédéfinie de facteurs décrits dans la littérature : (20) (13) (21)
 - Facteurs prédisposants (inclus si antécédent mentionné dans le courrier de sortie ou identifié par le code CIM 10) : diabète, HTA, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance rénale chronique.
 - Facteurs précipitants :
 - Décompensation cardiaque
 - Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë était définie selon les critères d'AKIN (Acute Kidney Injury Network) par une augmentation de la créatininémie de 3 mg/L en 48 heures ou une majoration de la créatinine 1,5 fois supérieure à la créatininémie de base. (22)

- Produits de contraste iodés dans les 2 jours précédant l'hyperkaliémie. Si la date d'injection était non renseignée, ce facteur n'était pas considéré
- Acidose : définie par un pH inférieur à 7,38 ou si décrite dans le courrier de sortie
- Hypominéralocorticisme
- Déshydratation extracellulaire et/ou intracellulaire : notification dans le courrier de sortie ou natrémie supérieure à 145 mmol/L
- Lyse cellulaire :
 - Hémopathie : leucémie aiguë ou chronique bénéficiant d'une chimiothérapie avec risque de syndrome de lyse (inclus si mentionné dans le courrier de sortie ou identifié par le code CIM 10)
 - Rhabdomyolyse en cas de dosage de CPK supérieur à 5000 UI/L
 - Pancréatite nécrosante (inclus si mentionné dans le courrier de sortie ou identifié par le code CIM 10)
- Transfusion de culot globulaire dans les 2 jours précédant l'hyperkaliémie

C. Médicaments hyperkaliémiants

Les médicaments hyperkaliémiants ont été choisis après une revue de la littérature et devaient être prescrits au minimum 24 heures avant l'épisode d'hyperkaliémie : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC), Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA 2), diurétiques épargneurs de potassium,

bionolyte ou polyionique, supplémentation potassique per os ou intraveineuse, inhibiteur direct de la rénine, héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire, β -bloquants, immunosuppresseurs. (23) (24) (7)

IV. Analyse des médicaments hyperkaliémiants

Différents concepts ont été étudiés pour chaque ligne de prescription :

- L'imputabilité médicamenteuse par l'algorithme de Kramer
- L'évitabilité de l'événement indésirable par le score de Hallas
- Le caractère approprié ou non de la prescription incriminée en fonction des critères STOPP
- Les associations médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées et les précautions d'emploi
- Les prescriptions non réévaluées au moment d'une insuffisance rénale aiguë

Chaque ligne de prescription médicamenteuse a été analysée par double relecture. L'utilisation des différents scores et critères d'évaluation a été harmonisée après plusieurs phases de tests. En cas de désaccord, un avis était pris auprès d'un troisième expert spécialisé en néphrogériatrie.

A. Imputabilité médicamenteuse : Algorithme de Kramer

L'algorithme de Kramer est un outil permettant de définir l'imputabilité d'un médicament face à une manifestation clinique.(25)

Il se compose en six axes (Annexe 1) :

- Axe 1 : médicament connu ou non comme étant une cause de la manifestation clinique
- Axe 2 : autres causes potentielles pouvant être à l'origine de la manifestation clinique
- Axe 3 : chronologie concordante ou non entre la survenue de la manifestation clinique et la prescription médicamenteuse
- Axe 4 : dosage du médicament pouvant prouver un surdosage ou non
- Axe 5 : amélioration ou non de la manifestation clinique après arrêt du médicament
- Axe 6 : réapparition ou non de la manifestation clinique en cas de réintroduction du médicament

La somme des axes permet de calculer un score global allant de -7 à 7 et qui définit différentes catégories d'imputabilité :

- < 0: peu probable
- 0-3: possible
- 4-5: probable
- 6-7: certaine

B. Critère d'évitabilité de Hallas

Les critères d'évitabilité de Hallas permettent de définir si l'événement indésirable médicamenteux aurait pu être évité par la mise en place de mesures appropriées par le personnel soignant, ils se décomposent en quatre catégories :

(26)

- Definitely avoidable : prescription médicamenteuse inappropriée ou inadaptée au moment de l'évènement indésirable selon les connaissances médicales de bonne pratique.

- Possibly avoidable : prescription médicamenteuse appropriée mais qui aurait pu être évitée en raison de la présence de facteurs de risque d'hyperkaliémie.
- Not avoidable : l'événement indésirable n'aurait pas pu être évité par quelque moyen, ou événement imprévisible au cours d'un traitement conforme à la bonne pratique médicale. (réaction immuno-allergique)
- Unevaluable : les données pour évaluer l'évitabilité n'ont pas pu être obtenues ou sont contradictoires.

C. Prescriptions inappropriées : critères STOPP AND START

Il s'agit d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. Les critères START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) permettent de repérer les omissions de prescription. Les critères STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescription) définissent les situations cliniques où la prescription médicamenteuse est inappropriée. (27)

Les critères STOPP ont été utilisés pour l'évaluation du caractère approprié ou non de chaque ligne de prescription.

D. Associations médicamenteuses contre-indiquées, déconseillées et précautions d'emploi

Des associations médicamenteuses ont été étudiées et classées en trois sous groupes selon les recommandations du Vidal :

- Associations contre-indiquées : diurétiques épargneurs de potassium et potassium
- Associations déconseillées : potassium associé à un ARA 2 ou un IEC

- Précautions d'emploi : diurétiques épargneurs de potassium associés à un ARA 2 ou IEC

E. Prescriptions non réévaluées

Au cours de l'étude, nous avons remarqué que certaines prescriptions étaient parfaitement appropriées au vu de l'indication thérapeutique (non notifiées dans les critères STOPP) mais jugées à risque au moment de l'analyse de l'hyperkaliémie notamment en raison de l'altération de la fonction rénale et notifiées comme « prescriptions non réévaluées ». Les prescriptions non réévaluées concernent notamment les médicaments néphrotoxiques potentiels comme les IEC, ARA 2 qui doivent être arrêtés en cas d'insuffisance rénale aiguë afin de prévenir la persistance d'une insuffisance rénale. (28)

V. Ethique et liens d'intérêt

A. Déclaration CNIL

Cette étude utilise des données anonymisées et fait partie du projet PSIP qui 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. Lien d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun lien d'intérêt.

RESULTATS

I. Population

A. Flux des patients

Le Flux des patients est résumé page 22.

L'analyse a permis de détecter 13119 patients âgés de 75 ans et plus dont 9339 avaient séjourné 2 jours ou plus à l'hôpital et avaient eu un dosage de kaliémie. Parmi ces derniers, 1132 (12,1%) patients avaient présenté une hyperkaliémie dont 636 (6,8%) ont présenté une hyperkaliémie avant le troisième jour d'hospitalisation, ces hyperkaliémies étaient considérées comme ayant été acquises à domicile.

La relecture des 496 cas a permis d'exclure 30 cas pour erreur de détection automatique, 28 pour fausse hyperkaliémie, et 17 en raison de l'absence de donnée sur les médicaments administrés.

Au final, 421 patients (4,5%) ont été analysés dans cette étude.

A noter que 40 patients ont présenté deux pics d'hyperkaliémie et 5 patients 3 pics. 471 épisodes d'hyperkaliémie ont donc été analysés.

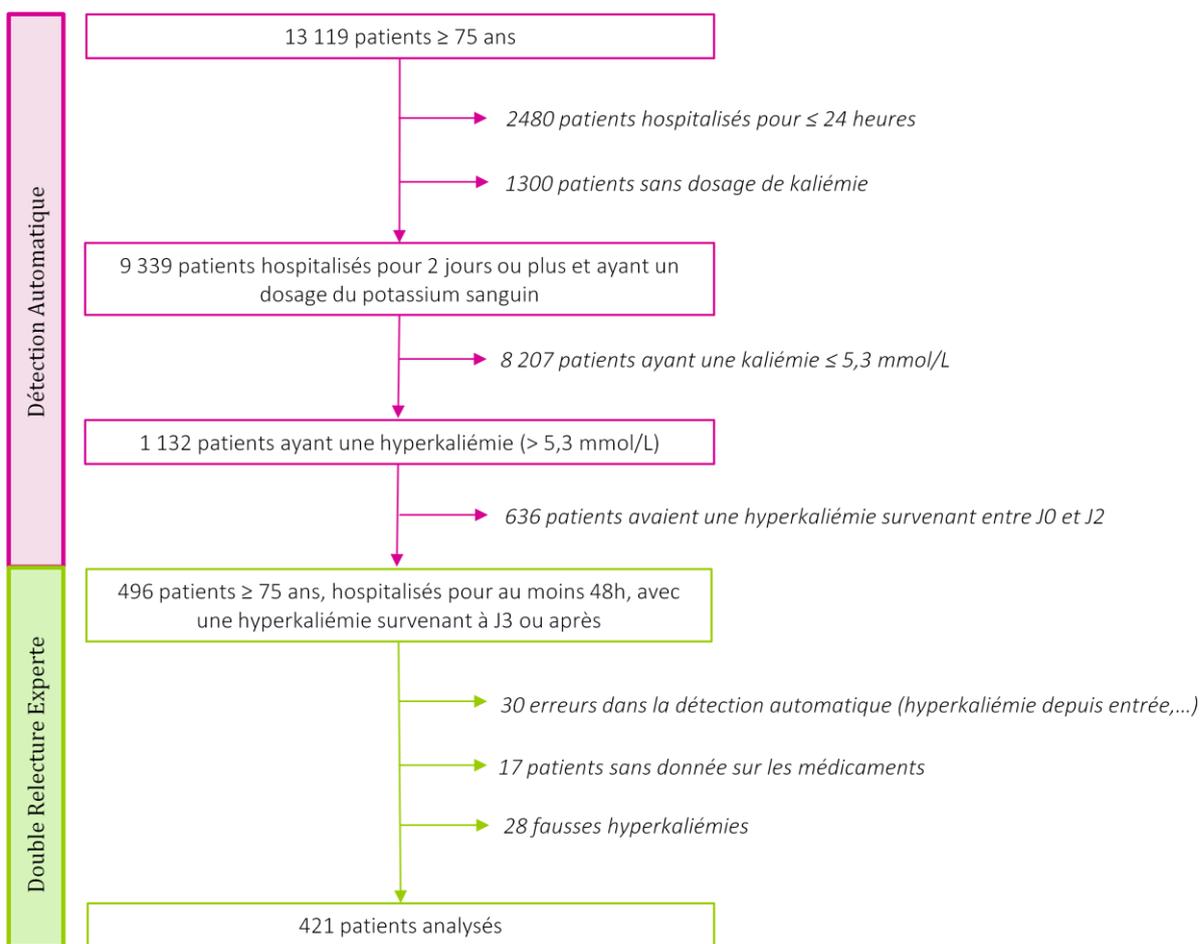


Figure 2: Diagramme de flux

B. Caractéristiques de la population

1. Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 2.

Les classes d'âge les plus touchées par la survenue d'une hyperkaliémie étaient les 80-85 ans et 85-90 ans correspondant respectivement à 29,9% et 33% des 421 patients analysés.

344 patients (81,7%) présentaient au moins un facteur prédisposant et 271 (64,4%) avaient pour antécédent une hypertension artérielle.

La kaliémie d'entrée était normale pour 313 patients (74.3%) et 35 (8,3%) avaient une hypokaliémie à l'entrée.

268 patients étaient des femmes (63,7%) et 153 étaient des hommes (36,3 %).

103 patients (24.5%) sont décédés au cours de l'hospitalisation.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients analysés

Caractéristiques des patients	Patients (N = 421)
Âge, années [moyenne \pm sd]	84,7 \pm 5,3
Femmes, n (%)	268 (63,7 %)
Hommes, n (%)	153 (36,3 %)
Données biologiques	
Kaliémie à l'entrée, mmol/L [moyenne \pm sd]	4.6 \pm 1.1
Facteurs prédisposants, n (%)	
Insuffisance rénale chronique	80 (19 %)
Hypertension artérielle	271 (64,4 %)
Diabète de type II	136 (32,3 %)
Insuffisance cardiaque chronique	72 (17,1 %)
Décès, n (%)	103 (24,5 %)
Présence d'un courrier, n (%)	401 (95,2 %)

Abréviations : sd : standard-deviation

2. Caractéristiques des épisodes d'hyperkaliémie

Les caractéristiques des épisodes sont résumées dans le tableau 3.

Pour 366 des 421 épisodes (77,8%), l'hyperkaliémie survenait entre 3 et 15 jours d'hospitalisation.

L'hyperkaliémie était peu sévère avec un taux compris entre 5,4 et 6 mmol/L pour 345 épisodes (73,2%). 30 épisodes (6,4%) avaient un taux supérieur ou égal à 7 mmol/L.

La fonction rénale était altérée au moment de l'hyperkaliémie avec une créatininémie supérieure à 12 mg/L pour 268 épisodes (56,9%) et plus d'un quart des

patients avaient une créatininémie supérieure à 20 mg/L. La médiane de la créatininémie au pic d'hyperkaliémie était de 13 mg/L.

358 cas (76%) avaient au moins un facteur précipitant et 241 (51,2%) présentaient une insuffisance rénale aiguë.

Tableau 3: Caractéristiques des épisodes

Caractéristiques des épisodes d'hyperkaliémie	Episode (N = 471)
Données biologiques	
Kaliémie au pic, mmol/L [médiane] (IQR)	5,7 (0,5)
[5,4 – 6[, n (%)	345 (73,2 %)
[6 – 7[, n (%)	96 (20,4 %)
≥ 7, n (%)	30 (6,4 %)
Délai avant l'hyperkaliémie, jours [médiane] (IQR)	8 (8)
Créatinine au moment de l'élévation, mg/L [médiane] (IQR)	13 (11,9)
Facteurs précipitants, n (%)	
Insuffisance rénale aiguë	241 (51,2 %)
Décompensation cardiaque	128 (27,2 %)
Acidose	32 (6,8 %)
Déshydratation	92 (19,5 %)
Injection de produit de contraste	27 (5,7 %)
Hypominéralocorticisme	0
Transfusion	47 (10 %)
Lyse cellulaire	35 (7,4 %)
Hémopathie	16 (3,4 %)
Rhabdomyolyse	18 (3,8 %)
Pancréatite nécrosante	1 (0,2 %)

Abréviations : IQR : interquartile range

II. Iatrogénie médicamenteuse

A. Caractéristiques médicamenteuses des épisodes

73 épisodes n'avaient pas de médicament hyperkaliémiant, 835 prescriptions de médicaments hyperkaliémiants ont été analysées.

Plus de la moitié des épisodes avaient du potassium prescrit toute forme confondue, 203 (43,1%) avaient une héparine fractionnée ou de bas poids moléculaire et 185 (39,2%) un bloqueur du système rénine angiotensine (IEC, ARA2 ou inhibiteur direct de la rénine) (tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques médicamenteuses

Médicaments	Patients (N=471)
Médicaments augmentant la charge potassique, n (%)	
Bionolyte - Polyionique	119 (25,3 %)
Supplémentation potassique IV	76 (16,3 %)
Supplément potassique Per Os	118 (25,1 %)
K global (K IV, K PO, Bionolyte/Polyionique)	242 (51,4 %)
Médicaments perturbant ou supprimant l'excrétion rénale, n (%)	
IEC	116 (24,6 %)
ARA 2	68 (14,4 %)
Diurétiques épargneurs potassique	39 (8,3 %)
HBPM	137 (29,1 %)
HNF	66 (14 %)
Immunosuppresseurs	11 (2,3 %)
Inhibiteurs direct de la rénine	1 (0,2 %)
Médicaments favorisant l'échange intracellulaire à extracellulaire, n (%)	
β-Bloquant	155 (32,9 %)
Pas de médicament, n (%)	73 (15,5 %)

Abréviations : IV : Intraveineux ; K : potassium ; PO : Per Os ; IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion ; ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II ; HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire ; HNF : Héparine Non Fractionnée

B. Imputabilité médicamenteuse : score de Kramer

398 épisodes (84,5%) avaient au moins un médicament hyperkaliémiant et 125 (26,5%) avaient 3 médicaments hyperkaliémiants ou plus.

379 épisodes (80,5%) avaient un score de Kramer positif. 363 (77,1%) avaient une imputabilité probable (score de Kramer entre 0 et 3) et 16 (3,4%) avaient une imputabilité certaine (score de Kramer ≥ 4).

La majorité des épisodes avec des médicaments avaient un score de Kramer positif, la iatrogénie est donc probable pour ces cas là. Cette iatrogénie augmentait avec le nombre de médicaments par épisode.

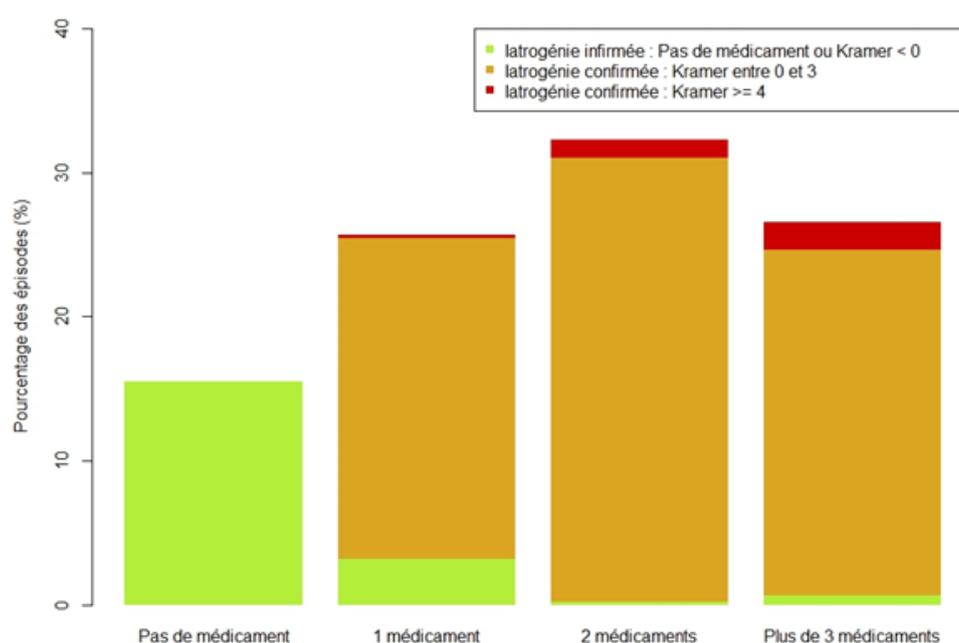


Figure 3 : Nombre de médicaments par épisode et répartition des scores de Kramer

Le potassium était retrouvé en tant que cause iatrogène probable ou certaine dans 213 épisodes (45,2%), les héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire dans 194 épisodes (41,2%) et les inhibiteurs du système rénine angiotensine dans 169 épisodes (35,8%).

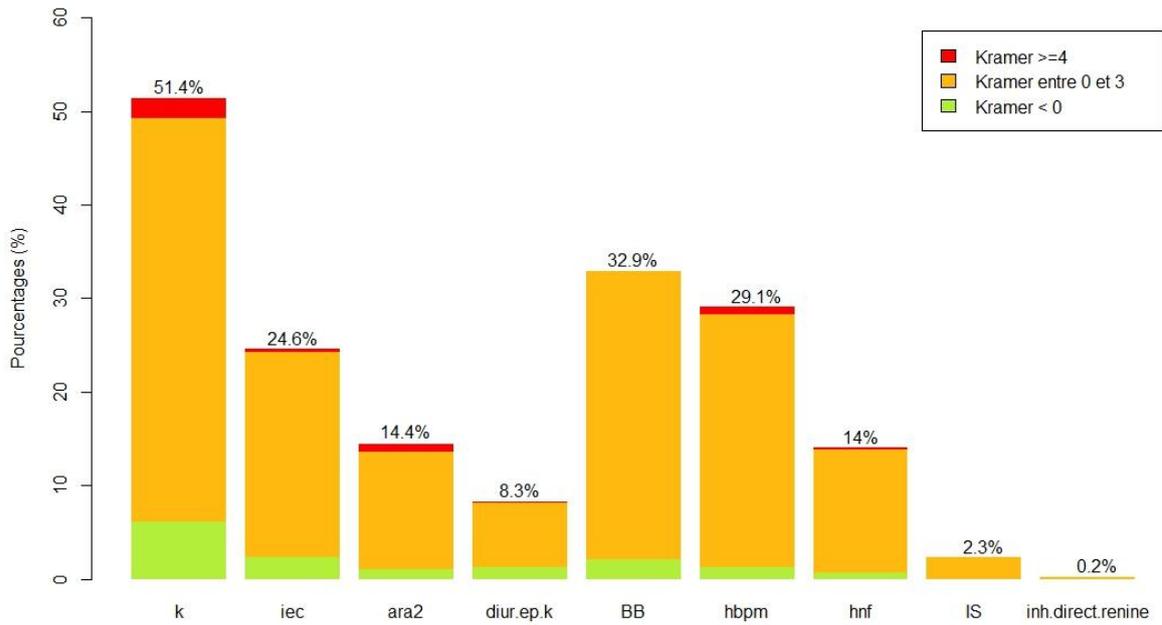


Figure 4 : Répartition des scores de Kramer pour chaque médicament

**C. Évitabilité de l'événement indésirable médicamenteux:
score de Hallas**

633 prescriptions médicamenteuses (75,8%) étaient associées à une hyperkaliémie considérée comme « possibly avoidable » ou « definitely avoidable ».

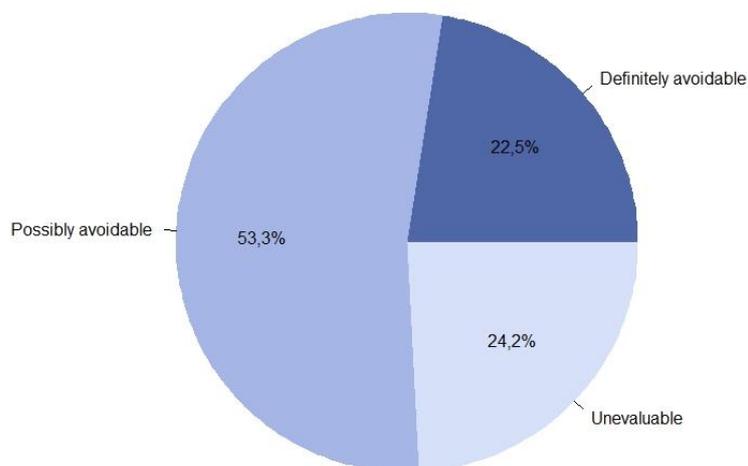


Figure 5 : Proportion des médicaments selon les catégories d'évitabilité de l'hyperkaliémie iatrogène

L'hyperkaliémie était jugée évitable dans 51,5 % des prescriptions d'ARA 2, 44,6% des prescriptions de potassium, et 33,3% des prescriptions de diurétiques épargneurs de potassium.

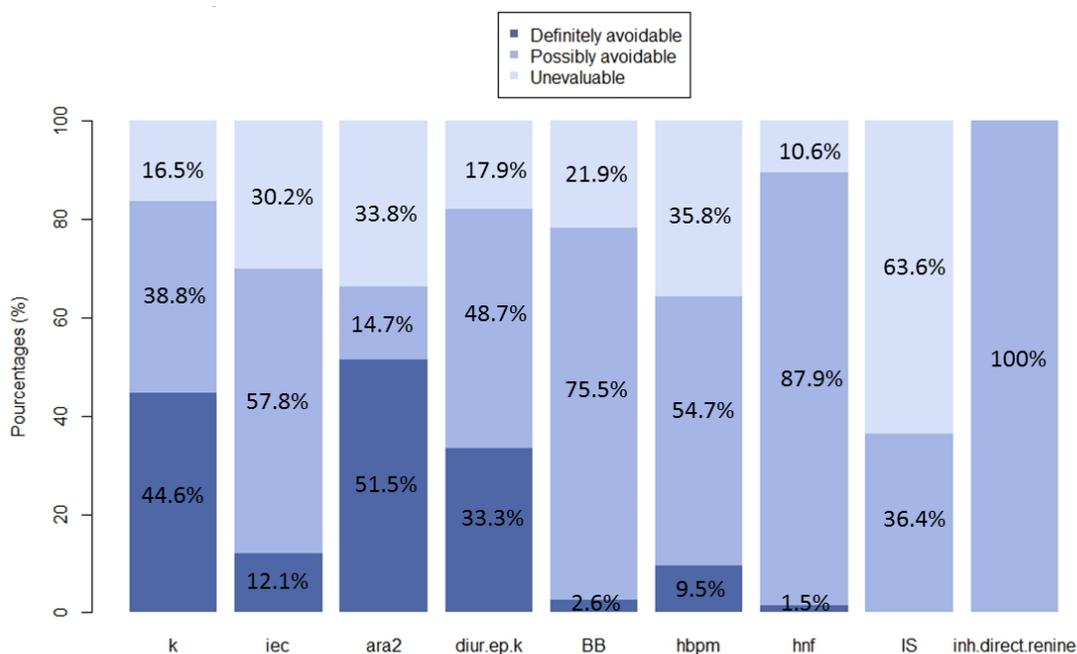


Figure 6 : Répartition des catégories d'évitabilité en fonction de chaque médicament

108 épisodes d'hyperkaliémie jugée évitable étaient liés à une prescription de potassium et 49 étaient liés à une prescription d'un inhibiteur du système rénine angiotensine.

III. Analyse des prescriptions médicamenteuses

A. Prescriptions inappropriées et non réévaluées

168 prescriptions étaient inappropriées selon les critères STOPP and START soit 20,1% des 835 prescriptions médicamenteuses. 44,6% des prescriptions de potassium étaient inappropriées le plus souvent liées à l'absence d'indication retrouvée.

112 prescriptions médicamenteuses (13,4%) des prescriptions totales étaient considérées comme non réévaluées c'est-à-dire poursuivis malgré la survenue de l'IRA. La plupart des médicaments non réévalués étaient les IEC (42,2%) et les ARA 2 (45,6%).

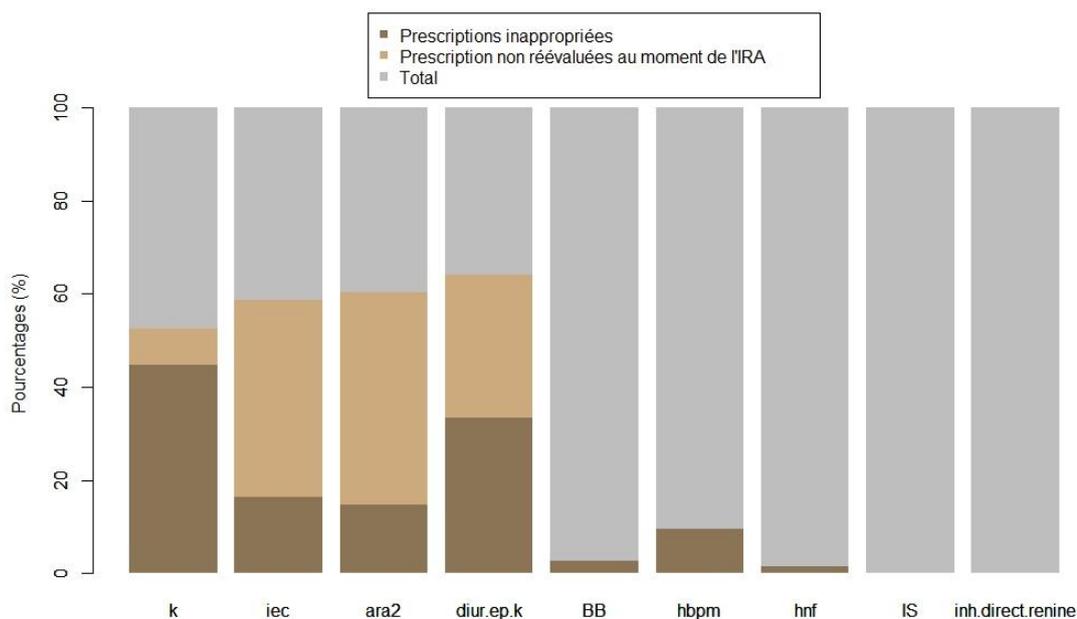


Figure 7 : Médicaments inappropriés et non réévalués au moment de l'IRA en fonction des médicaments

B. Associations médicamenteuses contre-indiquées ou déconseillées

130 épisodes (27,6%) avaient au moins une association médicamenteuse contre indiquée, déconseillée ou une précaution d'emploi.

273 épisodes (58%) avaient une IRA et/ou une IRC, parmi eux 77 (16,3%) avaient une association médicamenteuse à risque.

Tableau 5: Associations médicamenteuses cliniquement significatives identifiées dans les 471 épisodes hyperkaliémiants, selon le présence d'une IRA et/ou IRC au moment de la prescription

	Contre-Indication	Association Déconseillée		Précaution d'Emploi		Total
	Diur Ep K + K	K + ARA2	K + IEC	Diur Ep K + ARA2	Diur Ep K + IEC	
N (%)	25 (5,3%)	36 (7,6%)	70 (14,9%)	8 (1,7%)	14 (3%)	130 (27,6%)
Insuffisance rénale, n (%)	16 (3,4 %)	20 (4,2%)	41 (8,7%)	6 (1,3%)	6 (1,3%)	77 (16,3%)
IRA, n (%)	16 (3,4%)	17 (3,6%)	37 (7,9%)	6 (1,3%)	6 (1,3%)	70 (14,9%)
IRC, n (%)	0	8 (1,7%)	11 (2,3%)	0	0	19 (4%)

Abréviations : K: Potassium ; ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II ; IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion ; Diur Ep K : diurétiques épargneurs potassique ; IRA : Insuffisance Rénale Aiguë ; IRC : Insuffisance Rénale Chronique

DISCUSSION

I. Principaux résultats

L'hyperkaliémie est un événement fréquent et touche plus de 10% des personnes âgées hospitalisées.

Les hyperkaliémies sont le plus souvent retrouvées dès l'entrée suggérant que plus de la moitié des hyperkaliémies sont liées à des prescriptions médicamenteuses du domicile et sont donc non accessibles à une prévention automatique.

4,5% des patients ont présenté une hyperkaliémie après le troisième jour considérée comme acquise au cours de l'hospitalisation.

L'analyse de ces cas par double relecture avec algorithme dédié révèle que ces hyperkaliémies sont souvent d'origine iatrogène et très souvent associées à une insuffisance rénale aiguë.

Trois quarts des prescriptions médicamenteuses étaient responsables d'une hyperkaliémie iatrogène évitable ou possiblement évitable.

Cette étude démontre le fort potentiel d'une intervention pharmaceutique à visée préventive guidée par des détections automatiques basées sur ces éléments biologiques et médicamenteux.

II. Validité interne

A. Puissance de l'étude

496 patients ont été inclus, parmi eux 421 ont été analysés. Au total, 471 épisodes d'hyperkaliémie et 835 lignes de prescriptions ont été étudiées.

B. Choix des variables

1. Médicaments hyperkaliémiant

Nous avons décidé d'exclure certains médicaments hyperkaliémiant car leur effet sur le taux de kaliémie est débattu dans la littérature.

La digoxine provoquerait des hyperkaliémies uniquement pour des doses allant de 20 à 40 fois les doses thérapeutiques ou en cas de facteurs prédisposants associés comme l'hémodialyse. (8) (24)

Henz et al. en 2008, montraient qu'il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre la prise d'AINS et la survenue d'une hyperkaliémie après ajustement sur la fonction rénale. (29) Rimmer et al. en 1987, montraient que, parmi les AINS, seules l'indométacine et le piroxicam étaient liées à des hyperkaliémies en l'absence d'insuffisance rénale aiguë. (15) En cas de fonction rénale normale, les AINS augmenteraient le potassium plasmatique uniquement de 0,2mmol/L. (24) Les hyperkaliémies surviendraient en cas de pathologies sous-jacentes (insuffisance cardiaque, diabète, cirrhose hépatique), de traitement hyperkaliémiant associé ou d'altération de la fonction rénale. (30) (31)

En ce qui concerne la triméthoprim, les hyperkaliémies surviendraient chez les patients traités à hautes doses, notamment les patients VIH positifs. (7)

2. Critères et algorithmes

De nombreuses méthodes de description de l'imputabilité médicamenteuse sont décrites dans la littérature. L'algorithme de Kramer permet d'analyser séparément plusieurs médicaments et ainsi d'identifier le médicament le plus susceptible d'être en cause dans la survenue d'une manifestation clinique. (25)

Il a l'avantage d'être composé de plusieurs étapes ce qui permet en cas de désaccord inter-observateur d'identifier les erreurs plus facilement et de les corriger. (32) La reproductibilité de cet algorithme a également été démontrée chez les médecins expérimentés. (33)

Il existe de nombreux outils de détection de prescriptions inappropriées. Nous avons choisi les critères STOPP car ce sont des critères validés dans la littérature et adaptés à la population gériatrique. Hamilton et al. ont démontré que les événements médicamenteux évitables ou potentiellement évitables étaient cités dans les critères BEERS dans 28,5% des cas contre 67,7% des cas dans les critères STOPP. (34) Desnoyer et al. ont comparé 14 de ces outils et ont démontré que les critères STOPP and START étaient parmi les grilles les plus exhaustives et pour lesquelles une diminution de la morbidité induite par les prescriptions médicamenteuses inappropriées avait été démontrée par une étude prospective. (35) Par ailleurs, une équipe canadienne a adapté ces critères à la langue française. (27)

Il existe une limite dans l'application du score de Kramer par le fait que l'insuffisance rénale aiguë diminue le score d'un point car considérée comme une cause alternative. Ainsi l'imputabilité due à la iatrogénie médicamenteuse est sous-estimée et ne prend pas en compte le phénomène synergique dans lequel l'IRA potentialise le risque d'hyperkaliémie en cas d'utilisation de médicaments hyperkaliémisants et notamment les IEC ou ARA 2. Cependant, Il n'existe pas à ce jour de score prenant en compte ces effets synergiques.

Aucun critère de mesure de l'évitabilité médicamenteuse n'a été validé. Les critères de Hallas ont la particularité d'avoir une catégorie « unevaluable » pour les cas où des données sont manquantes ou contradictoires. (36) Pascale Olivier-Abbal faisait l'état des lieux des mesures de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux en 2015 et précisait que la mesure de l'évitabilité n'est pas une fin en soi et que l'objectif était de caractériser les événements indésirables médicamenteux évitables en mettant en évidence les situations cliniques et les classes pharmacologiques à risque afin de proposer des actions cliniques ciblées pour corriger ces situations et améliorer le bon usage de ces médicaments. (37)

C. Biais

Il s'agit d'une étude rétrospective dont les données sont issues d'une plateforme informatique permettant d'accéder à des dossiers renseignés. Il existe donc un biais de mémorisation par l'absence de certaines données : 4,8% des patients inclus n'avaient pas de courrier de sortie.

La détection automatique des critères d'inclusion et d'exclusion permet de limiter les biais mais on constate qu'il existe des erreurs malgré l'algorithme informatique. Ainsi, 30 patients ont été exclus secondairement après double relecture.

Par ailleurs, l'utilisation des scores de Kramer et de Hallas relève de la subjectivité de l'examineur. Le principe de double relecture permet de limiter ce biais d'interprétation et de détection des données. Ce d'autant plus que les deux examinateurs sont issues de deux cursus étudiants différents : la pharmacie et la médecine, leurs connaissances sont très probablement complémentaires et

permettent d'obtenir une analyse précise des données. De plus, en cas de désaccord un avis était pris auprès d'un troisième relecteur expert en néphrogériatrie.

III. Validité externe

A. Données de la littérature

Il existe de nombreuses études analysant la survenue des hyperkaliémies à l'hôpital. Cependant, aucune d'entre elles ne différencie les hyperkaliémies survenant les premiers jours probablement liées à des prescriptions médicamenteuses à domicile de celles survenant bien après et liées à des prescriptions hospitalières. Nous avons montré que plus de la moitié des hyperkaliémies survenaient avant le troisième jour d'hospitalisation. Une autre étude pourrait être réalisée afin d'analyser l'imputabilité des prescriptions médicamenteuses à domicile dans la survenue de l'hyperkaliémie. Toutefois, sa réalisation pourrait être difficile en raison de l'accessibilité limitée à des données comme la biologie.

Les médicaments seraient en cause dans 35 à 75% des hyperkaliémies per-hospitalières. (7) Cependant, parmi les nombreuses études ayant analysé les hyperkaliémies d'origine iatrogène, on remarque qu'aucune n'a utilisé de score permettant d'argumenter l'imputabilité médicamenteuse, ni l'évitabilité de l'hyperkaliémie.

Noize et al. en 2011 avaient étudié de manière rétrospective la survenue d'hyperkaliémies sévères (≥ 6.5 mmol/L) chez les patients hospitalisés et âgés de plus de 18 ans. Pour eux, l'hyperkaliémie était considérée d'origine iatrogène si un médicament spécifié hyperkaliémiant avait été administré au patient au moment de

l'hyperkaliémie. 33% des hyperkaliémies étaient survenues durant l'hospitalisation dont 60% étaient d'origine iatrogène. (16)

Acker et al. ont montré également que les médicaments étaient incriminés dans 63% des cas d'hyperkaliémie per-hospitalière. (13)

Nous avons montré que près d'un quart des patients avaient 3 médicaments hyperkaliémisants ou plus. Eschmann et al. ont démontré que plus le nombre de médicaments potentiellement hyperkaliémisants administrés augmentait, plus la fréquence de survenue d'hyperkaliémies était importante et ce d'autant plus marqué en cas d'altération de la fonction rénale. (38)

Dans notre étude, plus de la moitié des épisodes présentait une fonction rénale altérée. Une étude néerlandaise avait démontré qu'une clairance inférieure à 50 mL/min était associée à un risque de survenue d'une hyperkaliémie 5 fois plus élevé. (20) Henz et al. ont démontré que la fonction rénale était le principal facteur prédictif d'hyperkaliémie. (29)

Noize et al. avaient montré que les médicaments les plus en causes étaient les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone dans 47% des cas ; cela s'explique par la fréquence élevée d'une hypertension artérielle chez les patients inclus. Celle-ci était retrouvée dans 62,7% des cas contre 64,4% dans notre étude. (16)

Oster et al. ont montré que chez 7 à 8% des patients traités par héparine, quelque soit l'héparine et le dosage utilisés, une hyperkaliémie pouvait survenir par suppression de la sécrétion d'aldostérone.(39) Nous avons retrouvé que les héparines non fractionnées et de bas poids moléculaire étaient en cause dans 41,2% des épisodes d'hyperkaliémies hospitalières. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que plus de la moitié de nos patients présentait une altération de la fonction rénale et de ce fait une diminution initiale de l'aldostérone. Une étude

complémentaire pourrait être réalisée afin d'analyser l'imputabilité des héparines dans la survenue des hyperkaliémies per-hospitalières.

Ces hyperkaliémies sont le plus souvent multifactorielles. Nous avons démontré que 81,7% des patients avaient un facteur prédisposant et 76% avaient un facteur précipitant. Dans une étude française, 94% des hyperkaliémies étaient liées à un facteur de risque (insuffisance rénale aiguë, acidose métabolique, déshydratation).(16)

Par ailleurs, le taux de mortalité dans notre étude est extrêmement élevé avec près d'un patient sur quatre. Cependant, ces décès ne sont pas tous attribuables à l'hyperkaliémie. Le taux de mortalité est très variable d'une étude à l'autre. Noize et al. avaient retrouvé que parmi les patients inclus, 9,8% étaient décédés en raison de l'hyperkaliémie et 14% étaient décédés d'une autre cause. (16) (24) Toutefois, les patients inclus dans cette étude présentaient une hyperkaliémie $\geq 6,5$ mmol/L. Paice et al. avaient démontré que 58 des 406 patients inclus (14,3%) étaient décédés au cours de l'hospitalisation mais seuls 7 (1,7%) décès étaient liés à l'hyperkaliémie. La moyenne d'âge des patients inclus dans cette dernière était de $58 \pm 1,6$ ans contre $84,7 \pm 5,29$ dans notre étude. (14) Cette différence s'explique par le fait que les patients inclus dans notre étude sont plus âgés et présentent plus de comorbidités.

B. Représentativité de l'échantillon

Cette étude est monocentrique et inclut uniquement des hyperkaliémies survenues chez des patients hospitalisés de plus de 75 ans. Les résultats ne sont pas extrapolables à l'ensemble de la population.

IV. Perspectives

Cette étude montre l'intérêt de la pharmacie clinique dans la prévention de la survenue des hyperkaliémies par l'identification de prescriptions fréquemment inappropriées (potassium) ou devenues à risque en raison de la modification de la situation clinique initiale (IEC et ARA2 en cas d'insuffisance rénale aiguë). Cette prévention peut être effective dès l'entrée d'hospitalisation par la conciliation médicamenteuse mais également tout au long du séjour par réévaluation quotidienne des prescriptions médicamenteuses.

Nous avons pu définir des facteurs de risque d'hyperkaliémie qui permettront de définir des profils à risque repérables par détection automatique et qui feront l'objet d'une autre étude.

CONCLUSION

Cette étude est novatrice en raison de l'utilisation d'outils méthodologiques solides. L'emploi de critères et de scores validés ainsi que l'extraction et l'analyse des données par double relecture a permis de démontrer que les hyperkaliémies survenant au cours d'hospitalisation chez les patients âgés sont le plus souvent d'origine iatrogène et évitables.

L'analyse des facteurs de risque, des médicaments les plus souvent imputables, des associations médicamenteuses non recommandées, et des prescriptions inappropriées et non réévaluées permet de mieux définir les situations à risque d'hyperkaliémie et d'en prévenir la survenue par l'information et la sensibilisation des soignants.

Un travail complémentaire est actuellement réalisé afin de définir des profils à risque d'hyperkaliémie repérables par détection automatique informatisée. Ces profils décrivent différents niveaux d'information ayant été soulevés dans cette étude : l'analyse de la fonction rénale au moment de l'hyperkaliémie, la présence d'un médicament hyperkaliémiant fréquemment imputable, la présence d'une prescription non réévaluée au moment d'une insuffisance rénale aiguë, et les situations ayant favorisé la prescription de potassium.

Le but de ces travaux est de donner des bases essentielles pour les systèmes de prédiction automatique des hyperkaliémies per-hospitalières afin d'en éviter la survenue.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dussol B. Équilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues17697255v6i3S1769725510000520](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/revues/17697255v6i3S1769725510000520) [Internet]. 2010 Aug 6 [cited 2017 Jun 21]; Available from: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/254106/resultatrecherche/120](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/254106/resultatrecherche/120)
2. WHO_TRS_425.pdf [Internet]. [cited 2017 Jul 26]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40747/1/WHO_TRS_425.pdf
3. Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly: An Update. *Arch Intern Med*. 1997 Jul 28;157(14):1531–6.
4. pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf [Internet]. [cited 2017 Jul 6]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf
5. 9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf [Internet]. [cited 2017 Aug 7]. Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf
6. Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. *Rev Médecine Interne*. 2009 Jul 1;30(7):592–601.
7. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med*. 2000 Sep 1;109(4):307–14.
8. Drug-Induced Hyperkalemia. : *Medicine* [Internet]. LWW. [cited 2017 Jul 14]. Available from: http://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/1985/11000/Drug_Induced_Hyperkalemia_.1.aspx
9. 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.
10. Les événements indésirables graves dans les établissements de santé : fréquence, évitabilité et acceptabilité - Études et résultats - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cited 2017 Aug 8]. Available from: <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/les-evenements-indesirables-graves-dans-les-etablissements-de-sante-frequence>
11. Merle L, Laroche M-L, Dantoine T, Charmes J-P. Predicting and Preventing Adverse Drug Reactions in the Very Old. *Drugs Aging*. 2005 May 1;22(5):375–92.
12. Maher RL, Hanlon JT, Hajjar ER. Clinical Consequences of Polypharmacy in Elderly. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2014 Jan;13(1). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864987/>
13. 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.
14. Paice B, Gray JM, McBride D, Donnelly T, Lawson DH. Hyperkalaemia in patients in hospital. *Br Med J Clin Res Ed*. 1983 Apr 9;286(6372):1189–92.

15. Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ. Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Arch Intern Med.* 1987 May;147(5):867–9.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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;83(4):303–12.
20. 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.
21. Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, Mori Y. Analysis of factors causing hyperkalemia. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2007;46(12):823–9.
22. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007 Mar 1;11:R31.
23. Preston RA, Hirsh MJ MD, Oster MD, Oster HR MD. University of Miami Division of Clinical Pharmacology therapeutic rounds: drug-induced hyperkalemia. *Am J Ther.* 1998 Mar;5(2):125–32.
24. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf.* 2014 Sep;37(9):677–92.
25. 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.
26. Hallas J, Harvald B, Gram LF, Grodum E, Brøsen K, Haghfelt T, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. *J Intern Med.* 1990 Aug 1;228(2):83–90.
27. Lang P-O, Hasso Y, Belmin J, Payot I, Baeyens J-P, Vogt-Ferrier N, et al. STOPP-START: Adaptation en langue française d'un outil de détection de la prescription médicamenteuse inappropriée chez la personne âgée. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique.* 2009;100(6):426–31.
28. DuBose TD, Warnock DG, Mehta RL, Bonventre JV, Hammerman MR, Molitoris BA, et al. Acute renal failure in the 21st century: Recommendations for management and outcomes assessment. *Am J Kidney Dis.* 1997 May 1;29(5):793–9.
29. 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.
30. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int.* 1993 Sep 1;44(3):643–53.
31. Rastegar A, Soleimani M, Rastegar A. Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J.* 2001 Dec;77(914):759–64.
32. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for Causality Assessment of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf.* 2008 Jan 1;31(1):21–37.
33. Leventhal JM, Hutchinson TA, Kramer MS, Feinstein AR. An Algorithm for the

- Operational Assessment of Adverse Drug Reactions: III. Results of Tests Among Clinicians. *JAMA*. 1979 Nov 2;242(18):1991–4.
34. Potentially Inappropriate Medications Defined by STOPP Criteria and the Risk of Adverse Drug Events in Older Hospitalized Patients | Clinical Pharmacy and Pharmacology | *JAMA Internal Medicine* | The JAMA Network [Internet]. [cited 2017 Jul 22]. Available from:
<http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/227481>
35. Desnoyer A, Guignard B, Lang P-O, Desmeules J, Vogt-Ferrier N, Bonnabry P. Prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées en gériatrie : quels outils utiliser pour les détecter ? *Presse Médicale*. 2016 Nov 1;45(11):957–70.
36. Hakkarainen KM, Andersson Sundell K, Petzold M, Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review. *Drug Saf*. 2012 Feb 1;35(2):105–26.
37. Olivier-Abbal P. Mesure de l'évitabilité des effets indésirables médicamenteux en France : état des lieux en 2015. *Thérapie*. 2016 Apr 1;71(2):187–94.
38. 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 1;70(2):215–23.
39. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med*. 1995 Jun 1;98(6):575–86.

ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme de Kramer (version française)

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

MC: Manifestation Clinique, EIM : Evénement indésirable médicamenteux

* sauf lorsqu'un score de +2 est indiqué

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

AUTEUR : Nom : GELLENS

Prénom : Juliette

Date de Soutenance : 18 octobre 2017

Titre de la Thèse : Hyperkaliémies du sujet âgé en milieu hospitalier: analyse de la iatrogénie médicamenteuse à partir d'une cohorte historique sur 4 ans.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Médecine générale

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : Hyperkaliémie / iatrogénie / événement indésirable médicamenteux / interactions médicamenteuses/ imputabilité médicamenteuse / évitabilité

Résumé :

Contexte : L'hyperkaliémie est un trouble biologique grave souvent observé en milieu hospitalier. L'analyse de la littérature montre que les études ne précisent pas le délai d'apparition de l'hyperkaliémie et ne permettent pas de différencier les hyperkaliémies acquises à domicile de celles acquises à l'hôpital. L'objectif de cette étude est d'analyser finement la part iatrogène dans la survenue des hyperkaliémies per-hospitalières.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective sur 4 ans analysant les hyperkaliémies ($\geq 5,4$ mmol/L) survenues après 3 jours d'hospitalisation chez des patients âgés de 75 ans et plus, dans un hôpital général du Nord de la France. Les cas détectés par extraction automatique ont été analysés par double relecture pour analyse des facteurs prédisposants et précipitants, de l'imputabilité médicamenteuse par l'algorithme de Kramer, de l'évitabilité de l'effet indésirable médicamenteux par les critères de Hallas, du caractère inapproprié des prescriptions par les critères STOPP&START, et des associations médicamenteuses à risque.

Résultats : 1132 (12,1%) patients ont présenté une hyperkaliémie dont 421 (4,5%) étaient considérées comme per-hospitalières. 471 épisodes d'hyperkaliémies ont été analysés. L'insuffisance rénale aiguë était présente dans 241 épisodes (51,2%). 84,5% des épisodes avaient au moins un médicament hyperkaliémant dont 91,6% étaient possiblement imputables (score de Kramer ≥ 0). Au total, 379 épisodes (80,5%) avaient une origine iatrogène probable du fait de la présence d'un médicament hyperkaliémant et d'un score de Kramer positif. Les médicaments les plus souvent incriminés étaient le potassium (45,2%), les héparines (41,2%) et les inhibiteurs du système rénine angiotensine (35,8%). Trois quarts des prescriptions médicamenteuses étaient responsables d'une hyperkaliémie iatrogène évitable ou possiblement évitable.

Conclusion : Les hyperkaliémies per-hospitalières chez les patients de 75 ans et plus sont dans la majorité des cas d'origine iatrogène et évitables. La prévention grâce à la détection de prescriptions notifiées à risque apparaît nécessaire afin de limiter la survenue de cet événement indésirable.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François PUISIEUX

Assesseurs : Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN, Madame le Docteur Marie FRIMAT

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Baptiste BEUSCART