

**MEMOIRE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le vendredi 7 juin 2019**

**Par Laurine ROBERT**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990 tient lieu de**  
**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Hyperkaliémie du sujet âgé en milieu hospitalier :**  
**identification des profils à risque par classification hiérarchique**

---

**Membres du Jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN**

Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille  
Professeur des Universités – Faculté de Pharmacie, Université de Lille  
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Assesseurs :**

**Madame le Docteur Sophie LIABEUF**

Maître de Conférences des Universités – Faculté de Pharmacie d'Amiens  
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Madame le Docteur Sophie GAUTIER**

Maitre de Conférences des Universités – Pôle Recherche – Faculté de Médecine Lille  
Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille

**Madame le Docteur Chloé ROUSSELIERE**

Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Monsieur le Docteur Jean-Baptiste BEUSCART**

Directeur de thèse  
Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier  
Faculté de Médecine, Université de Lille – Centre Hospitalier Universitaire de Lille



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL

M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique

M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie

M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

ROBERT Laurine

**Faculté de Pharmacie de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



## **Avertissement**

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **Remerciements**

**A mon président de jury,**

**Monsieur le Professeur Décaudin**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous suis très reconnaissante de l'attention que vous portez à mes différents travaux.

Je vous prie de croire en ma sincère considération.

**A Madame le Docteur Sophie Liabeuf**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse.

Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail et de votre présence ce jour.

Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

**A Madame le Docteur Sophie Gautier**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci de l'attention que vous portez à mon travail.

Soyez assurée de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Chloé Rousselière**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

J'espère que ce travail sera à la hauteur de vos espérances.

Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Beuscart**

Je vous remercie pour votre investissement dans ma formation, pour vos précieux conseils et votre disponibilité.

J'espère que mon travail correspond à vos attentes.

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance.

## Table des matières

.....	
Avertissement.....	6
Remerciements.....	7
Table des matières .....	8
Liste des abréviations .....	11
Liste des annexes .....	12
Liste des tableaux.....	12
Liste des figures.....	12
<b>Introduction</b> .....	13
I. Généralités sur les hyperkaliémies.....	13
A. Définition.....	13
B. Etiologies.....	13
1. Hyperkaliémie par excès d'apport exogène.....	13
2. Hyperkaliémie par transfert anormal de potassium.....	13
3. Hyperkaliémie par diminution de l'excrétion rénale.....	14
C. Symptomatologie .....	15
1. Signes cardiaques.....	15
2. Signes neuromusculaires .....	15
3. Risque vital .....	15
II. Epidémiologie de l'hyperkaliémie .....	16
A. Hyperkaliémies hospitalières et communautaires .....	16
B. Incidence et gravité.....	16
C. Facteurs de risque de l'hyperkaliémie.....	17
1. Les médicaments .....	17
2. Les facteurs précipitants .....	18
III. Prévention des hyperkaliémies.....	18
A. Listes de détection des prescriptions inappropriées.....	18
B. Outils informatisés de détection des EIM .....	19
IV. Etudes et Objectifs .....	20
A. Projets & Travaux .....	20
B. Objectif de l'étude .....	20

<b>Matériels et Méthodes</b> .....	21
I. Design de l'étude.....	21
II. Ethique et liens d'intérêt .....	21
A. Déclaration CNIL .....	21
B. Conflits d'intérêt.....	21
III. Collecte des données.....	21
IV. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	21
V. Relecture experte des hyperkaliémies.....	22
A. Facteurs précipitants .....	22
B. Les médicaments.....	23
C. Caractère iatrogène des hyperkaliémies.....	24
VI. Analyse des profils à risque d'hyperkaliémie .....	24
A. Détection des profils à risque d'hyperkaliémie iatrogène.....	24
1. L'Analyse des Correspondances Multiples (ACM).....	24
2. La Classification Hiérarchique sur Composantes Principales (CHCP) .....	25
3. Identification des profils à partir des clusters .....	26
B. Analyse de sensibilité des règles de détection d'hyperkaliémie .....	26
1. Validation interne des règles .....	26
2. Analyse de sensibilité.....	26
VII. Analyse statistique .....	27
<b>Résultats</b> .....	28
I. Population .....	28
A. Flux des séjours hospitaliers.....	28
B. Caractéristiques des évènements d'hyperkaliémie .....	29
C. Hyperkaliémies avec participation potentielle médicamenteuse.....	30
II. Analyse des profils à risque d'hyperkaliémie .....	30
A. Résultats de la classification hiérarchique.....	30
B. Identification des profils à risque.....	31
C. Validation interne & Analyse de sensibilité.....	32
<b>Discussion</b> .....	34
I. Principaux résultats .....	34
II. Hyperkaliémies iatrogènes et prévention.....	34
III. Profils des patients à risque d'hyperkaliémie.....	35
IV. Forces de l'étude.....	36
V. Limites de l'étude .....	36

<b>Conclusion</b> .....	38
Références bibliographiques.....	39
Annexes.....	44

## Liste des abréviations

<b>ACM</b>	Analyse des Correspondances Multiples
<b>AINS</b>	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
<b>ARA 2</b>	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2
<b>ATC</b>	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
<b>CCAM</b>	Classification Commune des Actes Médicaux
<b>CDSS</b>	Clinical Decision Support System
<b>CHCP</b>	Classification Hiérarchique sur Composantes Principales
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CPK</b>	Créatine PhosphoKinase
<b>CPP</b>	Comité de Protection des Personnes
<b>ECG</b>	Electrocardiogramme
<b>FASDIM</b>	Fast And Simple De-Identification Method
<b>FRM</b>	Fondation pour la Recherche Médicale
<b>H<sup>+</sup></b>	Hydrogène
<b>IEC</b>	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
<b>ISRAA</b>	Inhibiteur du Système de la Rénine Angiotensine Aldostérone
<b>K<sup>+</sup></b>	Potassium
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>HBPM</b>	Héparine de Bas Poids Moléculaire
<b>HNF</b>	Héparine Non Fractionnée
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sodium
<b>PO</b>	Per Os
<b>PSIP</b>	Patient Safety through Intelligent Procedure
<b>IRA</b>	Insuffisance Rénale Aiguë
<b>IRC</b>	Insuffisance Rénale Chronique
<b>IV</b>	Intraveineux

## **Liste des annexes**

Annexe 1 : Codes ATC des médicaments connus comme facteurs de risque de l'hyperkaliémie et extraits dans cette étude	44
Annexe 2 : Algorithme de Kramer	45
Annexe 3 : Représentation de la répartition des variables en fonction des deux premières composantes de l'ACM	46
Annexe 4 : Représentation des composantes principales résultant de l'ACM avec le pourcentage d'informations apportées	47
Annexe 5 : Représentation ponctuelle de la répartition des individus en fonction des 4 clusters définis par la classification hiérarchique en fonction des deux premières composantes principales	48
Annexe 6 : Proportion des différentes variables en fonction des différents clusters	49

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Mécanismes d'action des médicaments hyperkaliémiants	18
Tableau 2 : Caractéristiques des évènements d'hyperkaliémie	29
Tableau 3 : Détails des différents profils en fonction des facteurs de risque	32
Tableau 4 : Validation interne des règles de détection des situations à risque des hyperkaliémies	32

## **Liste des figures**

Figure 1 : Modifications de l'ECG causées par les hyperkaliémies	15
Figure 2 : Prévalences annuelles moyennes des troubles ioniques selon l'âge et le sexe	16
Figure 3 : Représentation schématique de l'inertie totale en fonction de l'inertie inter-classe et de l'inertie intra-classe	25
Figure 4 : Flux des patients de l'étude	28
Figure 5 : Gain d'inertie entre les différents clusters	30
Figure 6 : Dendrogramme de la CHCP avec représentation de la coupure en 4 clusters	31
Figure 7 : Représentation des proportions de détection des profils	33

## Introduction

### **I. Généralités sur les hyperkaliémies**

#### **A. Définition**

L'hyperkaliémie est due à une perturbation de la balance interne du potassium ( $K^+$ ) entre les secteurs intracellulaire et extracellulaire.

L'hyperkaliémie se définit comme une valeur supérieure à 5,0 mmol/L. Plusieurs stades de gravité permettent de la définir (valeurs variant en fonction des laboratoires) (1) :

- Légère : 5,0 – 5,5 mmol/L
- Modérée : 5,5 – 6,0 mmol/L
- Sévère : 6,0 – 7,0 mmol/L
- Très sévère :  $\geq 7,0$  mmol/L

#### **B. Etiologies**

Une hyperkaliémie peut être expliquée par trois grands mécanismes :

- Un excès d'apport en potassium
- Un transfert potassique anormal
- Une diminution de la capacité d'excrétion rénale

L'hyperkaliémie chez un sujet sain est rare car les systèmes de régulation, notamment la sécrétion tubulaire au niveau du canal collecteur, sont efficaces.

##### **1. Hyperkaliémie par excès d'apport exogène**

En l'absence d'insuffisance rénale, l'hyperkaliémie par excès d'apport est exceptionnelle. Elle est souvent iatrogène. Elle peut survenir en cas d'administration de doses massives de potassium par voie orale ou intraveineuse ou lors de transfusions sanguines rapides.

##### **2. Hyperkaliémie par transfert anormal de potassium**

Les hyperkaliémies par transfert anormal de potassium sont secondaires à une libération de potassium intracellulaire vers le secteur extracellulaire du fait de l'action sur la pompe membranaire  $Na^+-K^+-ATPase$ .

Ces hyperkaliémies surviennent dans les situations suivantes :

- Acidose métabolique aiguë : entrée d'ion  $H^+$  dans la cellule imposant la sortie de  $K^+$

- Déficit insulinique, inhibition  $\beta$ -adrénergique : arrêt stimulation de la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  empêchant l'entrée de  $\text{K}^+$  dans la cellule
- Lyse cellulaire (excès d'apport endogène de potassium) : rhabdomyolyse, hémolyse intravasculaire, syndrome de lyse tumorale, pancréatite nécrosante
- Causes iatrogènes (favorisent la sortie de  $\text{K}^+$  par stimulation de la pompe  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ ) :  $\beta$ -bloquants, intoxication digitalique, agonistes  $\alpha$ -adrénergique, glucocorticoïdes

### 3. Hyperkaliémie par diminution de l'excrétion rénale

Ces hyperkaliémies sont les plus fréquentes car le rein joue un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie potassique, notamment au niveau du néphron distal qui régularise les pertes rénales en fonction des apports quotidiens en  $\text{K}^+$ .

Ces hyperkaliémies surviennent lors de :

- Insuffisance rénale chronique (IRC) : le plus souvent aux stades avancés de la maladie chronique (stades 4 et 5)
- Insuffisance rénale aiguë (IRA) : l'hyperkaliémie apparaît en raison de la diminution du flux tubulaire distal ou en raison de la nécrose tubulaire distale, qui réduisent l'excrétion de potassium
- Déficit en minéralocorticoïdes : diminution de la sécrétion d'aldostérone
  - Insuffisance surrénalienne au cours de la maladie d'Addison ou lors de déficit enzymatique
  - Syndrome d'hyporéninisme-hypoaldostéronisme : diabète, lupus érythémateux, amylose
  - Causes iatrogènes : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), Tacrolimus, héparines, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC), Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II (ARA 2),  $\beta$ -bloquants
- Résistance à l'action de l'aldostérone :
  - Cause congénitale rare : pseudo-hypoaldostéronisme de type I ou II
  - Causes iatrogènes :
    - Antagonisme compétitif de l'aldostérone : diurétique épargneur de potassium
    - Blocage de la réabsorption de sodium : diurétique épargneur de potassium, triméthoprime, pentamidine

## C. Symptomatologie

### 1. Signes cardiaques

Les signes cardiaques d'hyperkaliémie sont les plus graves. Ils sont essentiellement électriques et résultent des modifications du gradient potassique entre le secteur intracellulaire et extracellulaire. En effet, l'hyperkaliémie entraîne une diminution du potentiel de membrane et donc une hyperexcitabilité myocardique.

Les modifications de l'électrocardiogramme (ECG) sont un paramètre clé du diagnostic. Ces modifications dépendent de la sévérité de l'hyperkaliémie, de la rapidité de son installation et de la présence ou non d'une pathologie cardiaque sous-jacente. On peut observer des modifications allant de l'apparition d'ondes T pointues et symétriques (signe de trouble de la repolarisation) à une bradycardie à QRS large puis asystolie (Figure 1).

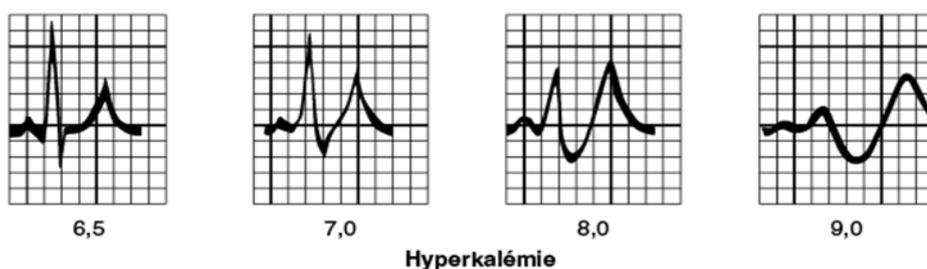


Figure 1 : Modifications de l'ECG causées par les hyperkaliémies

### 2. Signes neuromusculaires

Les signes neuromusculaires ne sont pas spécifiques de l'hyperkaliémie et surviennent tardivement. Ces signes comportent des anomalies de la sensibilité superficielle : brûlures, paresthésies des extrémités. Plus tardivement, une faiblesse musculaire peut apparaître puis une paralysie flasque ascendante débutant aux membres inférieurs.

### 3. Risque vital

Dans les formes sévères, l'hyperkaliémie a un effet sur la contractilité cardiaque donnant lieu à des hypotensions artérielles qui sont des signes de gravité. Ces signes hémodynamiques sont souvent associés aux troubles cardiaques décrits précédemment (trouble de la conduction ventriculaire) pouvant amener au décès.

L'hyperkaliémie est un trouble métabolique grave qui impose l'hospitalisation et une prise en charge immédiate.

## II. Epidémiologie de l'hyperkaliémie

### A. Hyperkaliémies hospitalières et communautaires

Les hyperkaliémies sont le plus souvent identifiées à l'hôpital. Elles peuvent être détectées à l'admission (l'hyperkaliémie a donc été acquise antérieurement, à domicile) ou au cours d'une hospitalisation (hyperkaliémie acquise à l'hôpital) (2,3). Lors de l'admission à l'hôpital, une hyperkaliémie est dite acquise à domicile si elle est présente dans les 1<sup>ères</sup> 48 heures d'hospitalisation. Toutes les hyperkaliémies présentes après ce délai sont des hyperkaliémies acquises à l'hôpital.

Le manque de données sur les médicaments avant l'hospitalisation peut conduire à une sous-estimation de la proportion d'effets indésirables médicamenteux parmi les hyperkaliémies communautaires. En effet, les données nécessaires pour identifier les hyperkaliémies acquises à domicile sont rarement disponibles (traitements à domicile, valeur de la kaliémie avant l'arrivée à l'hôpital...). Au contraire, la disponibilité grandissante des données électroniques collectées quotidiennement à l'hôpital permet une détection facilitée des hyperkaliémies hospitalières et un meilleur accès vers les médicaments (data reuse) (4–6).

### B. Incidence et gravité

L'incidence de l'hyperkaliémie survenant au cours de l'hospitalisation varie de 1,3 à 10% selon la valeur seuil prise en compte et en fonction de la population d'étude (3,7,8). Chez les personnes âgées, l'incidence tourne autour de 10% pouvant même atteindre 16%. La figure 2 ci-contre illustre ce problème et montre que les troubles ioniques sont de plus en plus fréquents lorsque l'âge augmente (9).

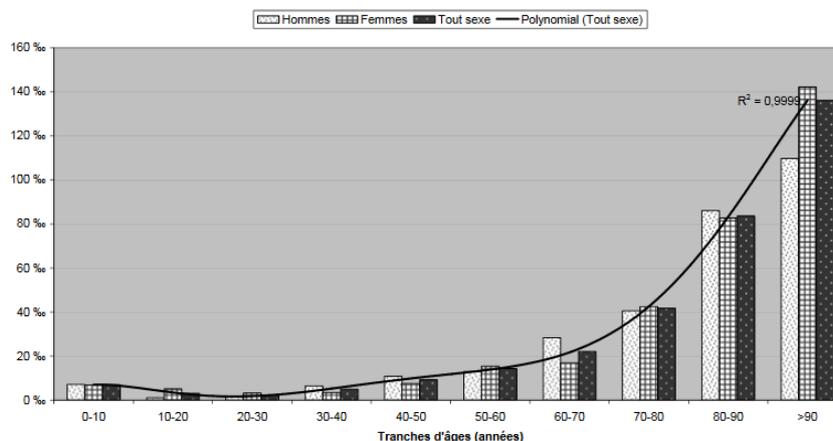


Figure 2 : Prévalences annuelles moyennes des troubles ioniques selon l'âge et le sexe dans la population belge en 2000

La poly-médication et la multi-comorbidité augmentent aussi le risque d'hyperkaliémie chez les personnes âgées (10).

L'hyperkaliémie est un facteur de risque connu de la mortalité, notamment chez les personnes sévèrement malades et les patients cardiaques (9,11). Elle est associée à une augmentation du taux de mortalité allant de 17 à 40% (12–16). La mortalité augmente aussi en fonction de l'âge, de la sévérité de l'hyperkaliémie et des pathologies associées (infection, saignement...) (9,15,17). L'hyperkaliémie est donc un trouble électrolytique fréquent et grave.

### **C. Facteurs de risque de l'hyperkaliémie**

Dans la littérature, de nombreux facteurs de risques sont décrits. Ils peuvent néanmoins être regroupés en 2 classes : les médicaments et les facteurs précipitants. L'origine médicamenteuse de l'hyperkaliémie représente 31 à 66% des cas, selon les études (7,8,10,18–22). Les facteurs précipitants sont aussi souvent impliqués dans la survenue des hyperkaliémies. L'insuffisance rénale aigue (IRA) est le facteur précipitant le plus fréquemment retrouvé dans environ 70% des événements (7,23,24).

#### **1. Les médicaments**

Il existe de nombreux médicaments pourvoyeurs d'hyperkaliémie. Ces médicaments sont résumés dans le Tableau 1 en fonction de leur mécanisme d'action sur le potassium.

Tableau 1 : Mécanismes d'action des médicaments hyperkaliémiants sur le potassium

Action sur le potassium	Médicaments
Excès d'apport en potassium	Sels de Potassium (IV ou PO) Bionolyte, Polyionique
<u>Transfert anormal de K<sup>+</sup> : Sortie de potassium du compartiment intracellulaire :</u>	
- Blocage de la pompe Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -ATPase	Agoniste α-adrénergique Digoxine β-bloquants
- Nécrose cellulaire	Chimiothérapie (Cisplatine)
- Transfert cellulaire	Solutés hypertoniques (mannitol)
<u>Diminution de l'excrétion rénale du potassium :</u>	
- Diminution de la synthèse d'aldostérone	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens Inhibiteurs de l'enzyme de conversion Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 Héparines Inhibiteurs de la rénine Inhibiteurs de la calcineurine
- Antagonisme compétitif de l'aldostérone	Spironolactone, Eplérénone
- Résistance à l'aldostérone : Blocage du canal sodique de la cellule principale	Amiloride, Triméthoprime, Pentamidine

Abréviations : IV : intraveineux ; PO : per os

## 2. Les facteurs précipitants

Les médicaments ne sont pas les seuls facteurs de risque de l'hyperkaliémie. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est le principal facteur précipitant retrouvé. On peut aussi retrouver les acidoses métaboliques, les lyses cellulaires, les transfusions, les décompensations cardiaques et la déshydratation (2,23).

## III. Prévention des hyperkaliémies

### A. Listes de détection des prescriptions inappropriées

Peu d'études proposent des interventions visant à diminuer les effets indésirables médicamenteux à type d'hyperkaliémie. L'approche habituelle de prévention du risque iatrogène chez les personnes âgées se concentre surtout sur la détection des prescriptions potentiellement inappropriées, définies comme des prescriptions où le risque potentiel dépasse le bénéfice attendu lors de l'utilisation du médicament. Ces prescriptions potentiellement inappropriées sont le plus souvent détectées par des critères explicites tels

que les listes suivantes : STOPP/START, Beers, Laroche. Les critères de détection de ces outils sont fonction de la situation du patient (biologie, antécédents) et de ces thérapeutiques (25–27). Cependant seulement 20 à 40% des effets indésirables médicamenteux sont captés par ces listes de détection des prescriptions inappropriées (28–30), et très peu se focalisent sur les hyperkaliémies. S'appuyer sur les listes de détection des prescriptions inappropriées pour détecter les situations à risque d'hyperkaliémie n'est peut-être pas le plus efficace.

De plus, d'autres outils ont été développés pour détecter les situations à risque mais selon l'étude de Stevenson et al., ces outils actuels de prévention des événements iatrogènes ne sont pas assez robustes pour prédire le risque d'occurrence de ces événements (31).

## **B. Outils informatisés de détection des EIM**

L'informatisation des données de santé a permis le développement d'outils d'aide à la prescription pour les médecins et d'outils d'aide à la relecture d'ordonnances pour les pharmaciens, élargissant le champ de compétence de la pharmacie hospitalière en pharmacie clinique. Ces outils ont permis une diminution des erreurs médicamenteuses mais la diminution des effets indésirables médicamenteux reste moindre (32).

La prévention d'événements indésirables facilement détectables par leur analyse biologique, tels que les hyperkaliémies, est importante pour les professionnels de santé. Le développement de la pharmacie clinique, des prescriptions informatisées et des interventions pharmaceutiques nécessite une attention particulière pour avoir un taux d'acceptation optimal. Une optimisation des interventions pharmaceutiques et une priorisation des ordonnances seraient bénéfiques pour le professionnel de santé. Une détection automatique des situations à risque iatrogène permettrait potentiellement un gain de temps pharmaceutique et une meilleure pertinence dans la relecture des ordonnances. Des outils pour détecter finement ces situations sont primordiaux et encore insuffisamment développés.

Les systèmes d'aide à la décision clinique informatisés (CDSS) sont de plus en plus décrits dans la littérature, bien qu'encore modestement utilisés. De nombreuses études utilisent ces CDSS pour identifier les prescriptions inappropriées ou encore les interactions médicamenteuses (33–35). Cependant l'identification des patients à haut risque d'effets indésirables médicamenteux est peu étudiée, bien que Vermeulen et al. aient démontré que le coût d'implémentation d'un CDSS soit moindre comparé à la survenue d'un événement indésirable (36).

Ces systèmes ont pour but de détecter les situations à risque iatrogène et de générer les alertes les plus pertinentes possibles. Ces alertes sont basées sur des règles définies par des experts et qui sont implémentées dans l'outil. Pour que ces alertes soient spécifiques et

sensibles, il est nécessaire de prendre en compte les différentes données disponibles : les médicaments et les facteurs précipitants à risque de l'évènement d'intérêt. Cependant les connaissances actuelles ne donnent pas assez d'information pour établir des règles, avec le risque d'excès d'alerte (*over-alerting*) et une implication humaine importante pour valider les alertes. L'aide du pharmacien dans cette tâche est primordiale pour le patient et le médecin (37,38).

## **IV. Etudes et Objectifs**

### **A. Projets & Travaux**

Le projet PSIP « *Patient Safety through Intelligent Procedures in medication* » (Sécurité du Patients grâce à des Procédures Intelligentes en thérapeutiques médicamenteuses) était un projet européen (FP7) qui s'est déroulé de 2007 à 2011. Il avait pour but de repérer des situations à risque d'effets indésirables médicamenteux et de développer des outils informatiques capables de détecter automatiquement ces situations afin de diminuer la survenue d'évènements indésirables. Ce projet a permis la mise en place d'une plateforme informatique ADE-SCORECARDS® donnant ainsi une interface pour la relecture de cas (39–41).

Ce projet a été suivi par le projet Géronto-PSIP, financé par la FRM (Fondation pour la Recherche Médicale) et a été porté par l'Equipe d'Accueil 2694 (EA 2694). Ce projet s'est déroulé de janvier 2014 à juin 2017. Il portait sur les prescriptions inappropriées chez le sujet âgé hospitalisé.

Cette thèse s'intègre dans le projet Geronto-PSIP et fait suite à un travail publié sur les hyperkaliémies chez les sujets âgés hospitalisés (42). Nous y avons montré que les hyperkaliémies induites par les médicaments sont des évènements fréquents (80,5%), multifactoriels (79,2%) et le plus souvent évitables (79,9%), avec une participation moindre des prescriptions inappropriées.

Les données fournies par ces projets semblent très intéressantes pour identifier les situations à risque d'hyperkaliémie qui pourraient être transformées en règles pour un CDSS.

### **B. Objectif de l'étude**

L'objectif de l'étude est donc d'identifier les profils à risque d'hyperkaliémie secondaire à des médicaments chez les personnes âgées afin de les détecter automatiquement pour permettre une intervention pharmaceutique potentielle.

## **Matériels et Méthodes**

### **I. Design de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle et mono-centrique analysant des séjours hospitaliers d'un hôpital général du Nord de la France. L'hôpital comprenait des services de chirurgie, d'obstétrique, d'urgences et des services de médecine comme la pneumologie, la cardiologie, l'angiologie, l'hépto-gastro-entérologie. Notre analyse portait sur tous les séjours hospitaliers de l'hôpital enregistrés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2013 (59 759 séjours au total). Toutes les données extraites étaient anonymes.

### **II. Ethique et liens d'intérêt**

#### **A. Déclaration CNIL**

Cette étude a utilisé des données anonymisées provenant du projet PSIP qui a été accepté par la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous les références 1487204 et V1a0335797v. L'étude a aussi été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) en janvier 2008.

#### **B. Conflits d'intérêt**

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

### **III. Collecte des données**

Pour chaque séjour hospitalier, les éléments d'informations suivants ont été extraits du dossier médical informatisé : données administratives (âge, sexe, ...), codes diagnostic (selon la classification internationale des maladies, 10<sup>ème</sup> révision (CIM 10) (43)), médicaments administrés pendant le séjour hospitalier (selon la classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) (44)), les résultats biologiques (45), les courriers et comptes-rendus d'examens anonymisés par la procédure FASDIM (Fast And Simple De-Identification Method) (46).

### **IV. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Nous avons inclus toutes les hyperkaliémies (définies comme une concentration en potassium  $\geq 5,4$  mmol/L) observées après 3 jours d'hospitalisation (i.e. acquises à l'hôpital) chez les personnes âgées. Par conséquent, seuls les séjours hospitaliers d'au moins 3 jours de patients ayant  $\geq 75$  ans et avec au moins 2 dosages de potassium étaient éligibles pour

l'étude. Les séjours hospitaliers sans hyperkaliémie ou avec une hyperkaliémie survenant dans les 2 premiers jours d'hospitalisation n'étaient pas inclus.

Pour mieux décrire les prescriptions potentiellement impliquées dans la survenue de l'hyperkaliémie, nous avons analysé individuellement les événements d'hyperkaliémie (plutôt qu'une analyse individuelle des séjours hospitaliers). Ainsi deux pics d'hyperkaliémie au cours d'un seul séjour hospitalier donnaient naissance à deux événements distincts d'hyperkaliémie.

Toutes les hyperkaliémies incluses ont été revues indépendamment par deux experts. Les hyperkaliémies ont été secondairement exclues lors : (i) d'erreur de détection automatique ; (ii) de données manquantes (concernant les médicaments, diagnostic et les résultats de laboratoires) ; (iii) d'une erreur de mesure de potassium définie comme la présence de deux mesures de potassium sérique enregistrées le même jour (une normale et une élevée) sans notion de prescription de résines échangeuses d'ions ou de gluconate de calcium. Tout désaccord a été résolu par discussion et consensus. Un 3<sup>ème</sup> expert a arbitré en cas de besoin.

Le coefficient de Cohen a été mesuré pour évaluer le niveau d'accord entre les deux experts lors de la validation des hyperkaliémies. Ce coefficient a été de 0,72 indiquant un accord substantiel (défini selon la convention par une valeur de coefficient entre 0,61 et 0,80) (47).

## **V. Relecture experte des hyperkaliémies**

Deux relecteurs indépendants et de formations différentes (un médecin et un pharmacien) ont analysé toutes les hyperkaliémies détectées automatiquement via l'outil ADE-SCORECARDS®. Cet outil a été développé lors du projet européen PSIP (« Patient Safety through Intelligent Procedure »). Cette interface résumait les données disponibles de chaque séjour hospitalier (notamment les données administratives, les résultats de laboratoire, les diagnostics, les médicaments administrés, les documents en texte libre) (39,48).

Les experts ont aussi extrait les données concernant les facteurs de risques, c'est-à-dire les facteurs précipitants et les médicaments. Ces facteurs sont décrits ci-dessous. Puis les relecteurs ont évalué le lien de causalité entre le médicament et l'hyperkaliémie via l'algorithme de Kramer. Chaque désaccord a été résolu par discussion et consensus. Un 3<sup>ème</sup> expert (néphro-gériatre) a arbitré en cas de nécessité.

### **A. Facteurs précipitants**

A partir des facteurs de risque d'hyperkaliémie décrits dans l'introduction et pris en compte dans l'étude pilote, seuls les facteurs précipitants suivants ont été conservés pour l'étude actuelle sur les profils à risque (2,23,24) :

- L'IRA : définie selon les critères KDIGO (i.e. une augmentation de la créatininémie de 3 mg/L en 48 heures (appliqué seulement si la créatinine sérique était  $\leq$  12 mg/L) ou une augmentation de la créatinine sérique de 1,5 fois la créatininémie de base en 7 jours) (49).
- L'acidose : définie comme un pH < 7.35 ou si mentionnée dans le courrier.
- La rhabdomyolyse : définie comme un dosage de CPK > 5000 UI/L ou si mentionnée dans le courrier.
- La transfusion : prise en compte seulement si elle était mentionnée dans le courrier du patient ou cotée dans les actes CCAM.

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

Les facteurs précipitants non pris en compte dans l'étude des profils sont la déshydratation, la décompensation cardiaque et les hémopathies ou les pancréatites car ces variables étaient redondantes avec d'autres données déjà prises en compte (ex : la déshydratation et l'IRA ou encore la décompensation cardiaque avec les diurétiques de l'anse) ou difficilement détectables automatiquement (les produits de contraste, les lyses cellulaires sauf la rhabdomyolyse).

## **B. Les médicaments**

Les médicaments connus pour être des facteurs de risque d'hyperkaliémie sont : les inhibiteurs du système rénine - angiotensine - aldostérone (ISRAA) (c'est-à-dire les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) et les inhibiteurs direct de la rénine), les diurétiques épargneurs de potassium, la supplémentation potassique intraveineuse et per os, les bêtabloquants, les héparines (non fractionnées et de bas poids moléculaires) (7,10,18,24,50,51).

Nous n'avons pas inclus les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) car leur implication dans la survenue de l'hyperkaliémie est sujet à débat (18,23,52).

Les codes ATC des médicaments extraits sont listés en Annexe 1.

Les médicaments devaient être administrés au moins 24 heures avant l'hyperkaliémie pour être pris en compte.

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

### **C. Caractère iatrogène des hyperkaliémies**

L'imputabilité médicamenteuse a été évaluée par l'algorithme de Kramer (détaillé en Annexe 2). Cet outil permet d'évaluer la relation causale entre un médicament et un évènement clinique.

Un score est attribué aux 6 axes de cet algorithme, le score total variant entre -7 et +7. Le score total définit différentes catégories de probabilité d'imputabilité. Dans cette étude, un médicament était jugé comme participant à la survenue de l'hyperkaliémie lorsque le score de Kramer était  $\geq 0$  (i.e. imputabilité possible, probable ou certaine). Ce score détermine ainsi une possible intervention pharmaceutique.

## **VI. Analyse des profils à risque d'hyperkaliémie**

### **A. Détection des profils à risque d'hyperkaliémie iatrogène**

Pour permettre une description des profils à risque d'hyperkaliémie hospitalière induite par les médicaments, les experts ont extraits et validés tous les facteurs de risque. Seuls les médicaments décrits précédemment ayant un score de Kramer  $\geq 0$  (i.e. possiblement imputable) ont été pris en compte dans l'analyse. Les autres facteurs de risque d'hyperkaliémie décrits ci-dessus ont aussi été pris en compte pour cette détection des profils à risque. Ainsi 10 variables ont donc été prises en compte pour les analyses suivantes.

Les profils de patients à risque d'hyperkaliémie iatrogène ont été définis grâce à une Analyse des Correspondances Multiples (ACM) associée à une Classification Hiérarchique sur Composantes Principales (CHCP) effectuées sur l'échantillon de données des hyperkaliémies potentiellement induites par les médicaments (n=379) de l'étude pilote.

#### **1. L'Analyse des Correspondances Multiples (ACM)**

L'ACM est une analyse factorielle, c'est-à-dire une méthode statistique permettant de représenter géométriquement les différences et les rapprochements des individus en fonction des caractéristiques qui les représentent pour donner une information globale des données de l'étude. L'ACM nécessite la sélection *a priori* de q variables à étudier et la mise sous forme binaire de chaque variable (0 ou 1) pour permettre de faire l'analyse. Le but est donc de transformer les variables qualitatives en variables quantitatives.

Cette analyse est un système de représentation qui préserve au mieux les distances entre les individus dans un espace à p dimension (p étant plus petit que q) pour permettre de les discerner le mieux possible entre eux (53). Les graphes de représentation de ces distances

nous permettent d'observer les proximités entre les individus avec les modalités des variables qualitatives.

L'ACM donne naissance à des composantes principales qui sont  $p$  nouvelles variables résultant de la combinaison des  $q$  variables initiales et pour laquelle la perte d'information est moindre. Cette analyse factorielle permet donc de synthétiser les liaisons entre les individus en fonction des modalités des variables sélectionnées par représentation sur des composantes principales, nécessaires pour la classification hiérarchique.

## 2. La Classification Hiérarchique sur Composantes Principales (CHCP)

La classification hiérarchique (ascendante) est une approche permettant l'exploration de données multivariées. L'objectif de cette méthode est d'identifier des groupes d'individus (i.e. clusters) maximisant les similarités intragroupes et les différences intergroupes.

La CHCP se base sur la méthode d'agrégation de Ward, à partir des composantes principales de l'ACM (54).

Le but est de diviser la population en clusters, selon la perte relative d'inertie (i.e. la distance entre le barycentre du cluster et les coordonnées de l'individu sur les composantes principales de l'ACM). L'inertie est un critère d'homogénéité qui mesure la dispersion d'un nuage de points ; l'inertie est faible lorsque la classe est homogène. Deux critères de bonne classification sont une petite inertie intra-classe et une grande inertie inter-classe. La stratégie d'agrégation de la CHCP a pour but de rechercher l'agrégation faisant perdre le moins d'inertie inter-classe (i.e. minimiser l'inertie intra-classe et maximiser l'inertie inter-classe) pour avoir des groupes les plus homogènes possibles (Figure 3). Le choix du regroupement de classes se base sur l'augmentation minimum de l'inertie intra-classe (= indice de niveau).

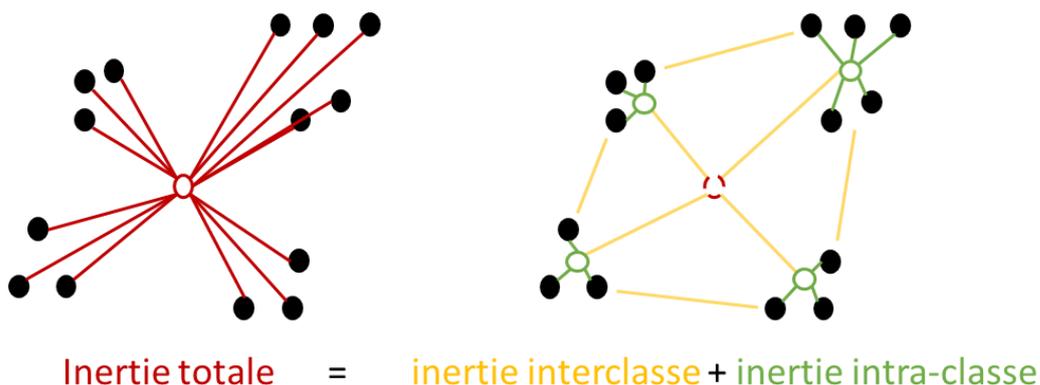


Figure 3 : Représentation schématique de l'inertie totale en fonction de l'inertie inter-classe et de l'inertie intra-classe

L'arbre de classification (ou dendrogramme) de la CHCP permet une visualisation de ces clusters et nous indique la valeur de l'indice d'agrégation : la longueur des branches de l'arbre représente l'augmentation de l'inertie inter-classe résultant de l'agrégation de 2 classes.

Pour déterminer le nombre de clusters, il faut couper ce dendrogramme au niveau d'un saut important de cet indice. Ainsi les individus regroupés en dessous de la coupure sont proches et ceux regroupés après sont éloignés.

Par défaut, le nombre de clusters défini pour les profils se fait de manière automatique afin d'avoir le plus grand gain d'inertie inter-classe, c'est-à-dire la meilleure partition du nombre de groupes avec la perte d'inertie intra-classe minimale. Cependant, le choix du nombre de clusters peut aussi se faire manuellement s'il existe un saut important (passage d'un regroupement d'un cluster à un autre) et/ou une perte d'inertie jugée comme significative.

### **3. Identification des profils à partir des clusters**

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

Cette méthode a été validée secondairement par un autre expert.

## **B. Analyse de sensibilité des règles de détection d'hyperkaliémie**

### **1. Validation interne des règles**

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

Pour valider les règles, il fallait la présence des variables constituant la règle indépendamment de la présence ou non des autres facteurs de risque.

### **2. Analyse de sensibilité**

Afin de voir s'il était possible d'optimiser les profils, nous avons réalisé une analyse de sensibilité. Le principe est d'examiner dans quelle mesure le résultat d'une recherche est

influencé par un changement de valeurs, de variables, etc... Les différents scénarii essayés permettent d'identifier les variables qui influencent le plus les résultats.

Dans notre étude, l'analyse de sensibilité permet de voir quel serait l'effet obtenu si nous faisons varier le nombre de variables prises en compte dans les clusters et/ou le nombre de clusters sur l'ajustement global du modèle. Le but étant de définir le curseur pour trouver des règles spécifiques et sensibles.

## **VII. Analyse statistique**

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R Studio® version 3.3.3 (55).

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques normaux (gaussiens) ont été décrits en termes de moyennes et de déviations standard (d.s.), les paramètres numériques non normaux (non-gaussiens) en termes de médianes et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

## Résultats

### I. Population

#### A. Flux des séjours hospitaliers

L'analyse automatique a permis de détecter 59 759 séjours hospitaliers sur la période 2010-2013. Il y avait 13 119 séjours hospitaliers de patients âgés de 75 ans ou plus, dont 9 339 avaient une durée minimale de 2 jours ou plus et un dosage de la kaliémie.

Parmi ces derniers, 1 132 séjours hospitaliers avaient une hyperkaliémie dont 636 ont présenté une hyperkaliémie avant le 3<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation.

La relecture par les 2 experts des 496 séjours hospitaliers a permis d'en exclure 30 pour erreur de détection automatique, 17 en raison de l'absence de donnée sur les médicaments administrés et 28 pour fausses hyperkaliémies.

Au final 421 séjours hospitaliers ont été analysés dans cette étude, correspondant à 471 évènements d'hyperkaliémie.

Le flux des patients est résumé dans la Figure 4.

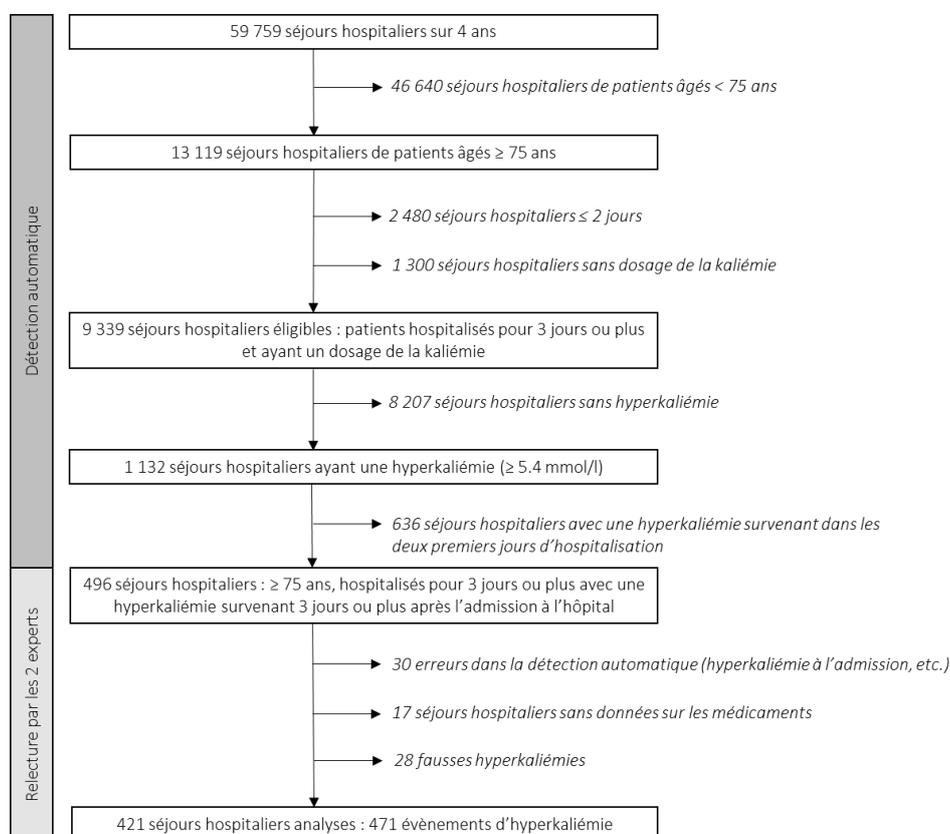


Figure 4 : Flux des patients de l'étude

## B. Caractéristiques des évènements d'hyperkaliémie

Parmi les 471 évènements d'hyperkaliémie confirmés par les experts, la moyenne d'âge des patients était de  $84,7 \pm 5,3$  ans. Les femmes étaient les plus fréquemment retrouvées (63,7%).

Les hyperkaliémies étaient majoritairement peu sévères (i.e. un taux de kaliémie entre 5,4 et 5,9 mmol/L) dans 345 (73,2%) évènements d'hyperkaliémie. Cependant, une hyperkaliémie très sévère (i.e. un taux supérieur ou égal à 7 mmol/L) a été retrouvée dans 30 cas (6,4%).

Au moins un facteur précipitant était retrouvé dans 358 cas (76%) et un évènement sur deux (51,2%) présentait une insuffisance rénale aiguë.

Les caractéristiques des évènements d'hyperkaliémie sont résumées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques des évènements d'hyperkaliémie

Caractéristiques des hyperkaliémies	Nombre d'évènements (N = 471)
Kaliémie, mmol/l (médiane [rang interquartile])	5,7 [5,5;6,0]
5,4 – 5,9, n (%)	345 (73,2%)
6,0 – 6,9, n (%)	96 (20,4%)
≥ 7,0, n (%)	30 (6,4%)
<b>Facteurs précipitants, n (%)</b>	
Insuffisance Rénale Aiguë	241 (51,2%)
Transfusion	47 (10,0%)
Acidose Métabolique	32 (6,8%)
Rhabdomyolyse	18 (3,8%)
<b>Médicaments, n (%)</b>	
Supplémentation potassique (intraveineux et per os)	243 (51,6%)
Diurétiques épargneurs potassiques	39 (8,3%)
Inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine Aldostérone	184 (39,1%)
Héparines	202 (42,9%)
Bêtabloquants	155 (32,9%)
Diurétiques de l'anse et diurétiques thiazidiques	173 (36,7%)

### C. Hyperkaliémies avec participation potentielle médicamenteuse

A partir de l'algorithme de Kramer, la double relecture experte a conclu que parmi les 471 évènements d'hyperkaliémie, 379 (80,5%) étaient potentiellement induites par un médicament (i.e. un score de Kramer  $\geq 0$ ). Un évènement pouvait avoir plusieurs médicaments imputables.

## II. Analyse des profils à risque d'hyperkaliémie

### A. Résultats de la classification hiérarchique

La Figure 5 et la Figure 6 : Dendrogramme de la CHCP avec représentation de la coupure en 4 clusters ci-dessous représentent le dendrogramme de la CHCP et le gain d'inertie inter-classe lors du passage de  $n$  à  $n-1$  clusters. On remarque que le saut d'inertie est important lors du passage de 5 à 4 clusters. Il existe aussi un saut d'inertie lors du passage de 8 à 7 clusters. La classification hiérarchique sélectionne automatiquement 4 clusters. La sélection manuelle a placé le niveau de coupe lors du passage de 8 à 7 clusters et abouti ainsi à 7 clusters. Après comparaison des caractéristiques des clusters, les experts ont gardé la sélection automatique (4 clusters), jugeant les profils des clusters de la sélection manuelle (7 profils) moins pertinents/discriminants pour une détection automatique et rendant une intervention pharmaceutique plus compliquée (ex : bêtabloquant + héparine).

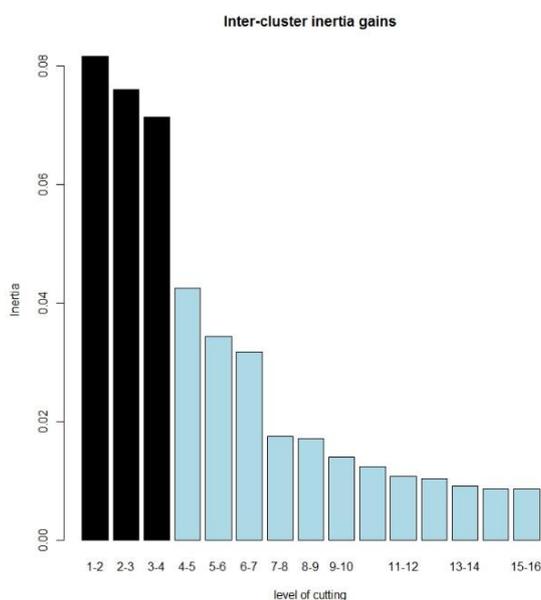


Figure 5 : Gain d'inertie entre les différents clusters

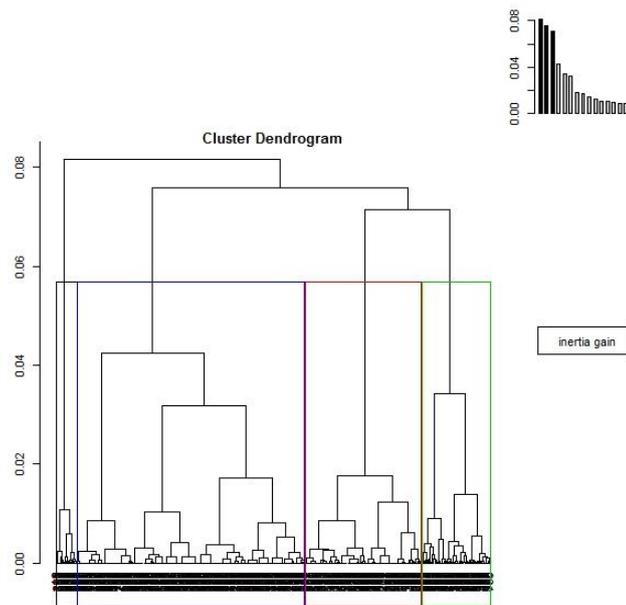


Figure 6 : Dendrogramme de la CHCP avec représentation de la coupure en 4 clusters

La représentation de la répartition des individus en fonction des 4 clusters est en Annexe 5. C'est une représentation en nuage des individus en 2 dimensions en fonction des clusters. Cette représentation est partielle car les individus sont normalement représentés entre les différentes composantes de l'ACM, c'est-à-dire en 10 dimensions.

## B. Identification des profils à risque

Les 4 profils sont donc représentés par les 4 clusters et sont caractérisés par les différents facteurs de risque identifiés en fonction des critères décrits dans la méthode. Les nombres d'individus dans les 4 clusters sont respectivement 18, 189, 54 et 118. Les proportions des différentes variables de l'étude qui constituent les clusters sont résumés dans l'annexe 6. Le tableau 3 illustre le détail des 4 profils.

Tableau 3 : Détails des différents profils en fonction des facteurs de risque

Variables	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
<b>Facteurs précipitants :</b>				
- Insuffisance Rénale Aigue			x	x
- Acidose				
- Transfusion				
- Rhabdomyolyse	x			
<b>Médicaments :</b>				
- ISRAA				x
- Héparines		x	x	
- Potassium IV/PO	x	x	x	x
- Diurétique Epargneur de K+				
- Diurétique de l'anse ou diurétique thiazidique			x	x
- Bêtabloquants				

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

De cet ensemble de profils, on remarque que l'insuffisance rénale aigue, les héparines, la supplémentation potassique ainsi que les diurétiques hypokaliémiant sont des facteurs prépondérants dans la survenue des hyperkaliémies. Néanmoins les ISRAA et les diurétiques épargneurs potassiques ne sont pas impliqués autant que l'on ne pourrait le penser.

### C. Validation interne & Analyse de sensibilité

Les règles de détection ont été créées à partir des profils à risque décrits ci-dessus.

Le Tableau 4 donne les résultats de la validation interne via la détection de ces profils à risque d'hyperkaliémie iatrogène sur les données sources.

Tableau 4 : Validation interne des règles de détection des situations à risque des hyperkaliémies sur les données sources (n = 471)

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

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

Ces résultats montrent une faible spécificité de ces règles. En effet, l'implémentation des profils à risque dans les données sources, permet de détecter 196 cas, mais en excluant les doublons on arrive à un total de 149 cas. Les profils à risque détectés nous permettent donc d'identifier 31,6% des hyperkaliémies (Figure 7). Ce résultat est modeste montrant la difficulté à fournir des profils à risque d'hyperkaliémie.



Figure 7 : Représentation des proportions de détection des profils

Néanmoins, une partie des 471 hyperkaliémies confirmées et non détectées par nos règles concerne les patients sans médicament et sans facteur précipitant (79 cas, 16,8%), pour lesquels une hyperkaliémie survient sans cause évidente.

L'analyse de sensibilité a montré que faire varier le nombre de variables ou le nombre de clusters ou les critères de définition des profils à risque génère :

- Soit des profils quasi-similaires et donc peu spécifiques (i.e. détection sensible mais peu de cas)
- Soit des profils très larges (ex : potassium seul) permettant une large détection mais de faible sensibilité

Les analyses de sensibilité nous montrent que la composition des règles est soit peu modifiée (règles précises mais détectant un faible nombre de cas) soit abouti à une détection trop large et non spécifique.

## Discussion

### **I. Principaux résultats**

Les hyperkaliémies acquises à l'hôpital sont des événements graves et fréquents chez les personnes âgées. Dans 80,5% des cas, les hyperkaliémies étaient secondaires à un médicament.

A partir des résultats de l'étude initiale montrant que 79,9% des hyperkaliémies induites par les médicaments étaient évitables (42), une prévention passant par la description de profils à risque d'hyperkaliémie est envisageable. A partir de l'ACM et de la CHCP, 4 profils à risque d'hyperkaliémie iatrogène ont pu être définis. L'analyse de ces profils montre que la supplémentation potassique est un facteur de risque toujours impliqué et que l'IRA, les héparines et les diurétiques hypokaliémisants sont fréquemment retrouvés lors de la survenue de ces hyperkaliémies. Néanmoins, lors de la validation interne sur la base de données source, ces profils ne détectent que peu de cas. L'analyse de sensibilité montre que la définition de profils spécifiques et sensibles est difficile sans frôler l'*under-* ou l'*over-alerting*.

### **II. Hyperkaliémies iatrogènes et prévention**

Notre pourcentage d'hyperkaliémie iatrogène (80,5%) est plus élevé que les pourcentages retrouvés dans la littérature dont les taux varient entre 31% et 66% (7,10,22). Pourtant l'utilisation dans l'étude d'une double relecture experte ainsi que d'un critère d'imputabilité (i.e. score de Kramer) aurait dû détecter moins de cas car notre méthode est conservatrice. En effet, dans beaucoup d'études, la principale méthode utilisée pour analyser l'imputabilité d'un médicament est l'utilisation seule des critères de temporalité (2,7,23,56). Mais cette méthode n'est pas assez efficace pour détecter la iatrogénie. De plus, notre pourcentage plus élevé peut s'expliquer par une différence d'âge à l'inclusion. Seul les personnes âgées de 75 ans ou plus ont été inclus, et ces personnes sont surtout à risque d'évènement indésirable. Enfin nous avons limité notre étude aux hyperkaliémies acquises à l'hôpital bien que la majorité des études ne les différencient pas des hyperkaliémies acquises à domicile. Or ces dernières ont un risque de manque de données, notamment sur l'exposition au médicament avant l'hyperkaliémie. Les études avaient donc tendance à sous-estimer la proportion d'évènements iatrogènes parmi les hyperkaliémies acquises à domicile.

Le caractère évitable des hyperkaliémies laisse suggérer que le professionnel de santé peut intervenir sur ces événements et ainsi les prévenir (9,42). Notre analyse permet d'approfondir l'étude de Stevenson et al. sur les outils de prévention des événements

iatrogènes (31). Son étude montrait que les outils n'étaient pas assez robustes pour prédire le risque d'occurrence des événements iatrogènes. L'étude de Falconer et al. montre aussi que la détection des situations à risque iatrogène est globale et inadaptée chez la personne âgée (57). En effet les variables prises en compte pour la détection des situations à risque sont par exemple le nombre de médicaments, l'âge du patient, la durée de séjour à l'hôpital. Ces variables ne permettent pas de distinguer les profils à risque de patients âgés.

### III. Profils des patients à risque d'hyperkaliémie

L'analyse des profils de patients à risque d'hyperkaliémie n'a pas encore été étudié. Dans la littérature, de nombreux système d'aide à la décision (CDSS) sont décrits et ont pour but de détecter a priori les situations à risque iatrogène en alertant le pharmacien clinicien afin de l'aider à prioriser ses ordonnances. Le but de ces alertes est d'être la plus pertinente possible (i.e. bonne spécificité et bonne sensibilité). Face à l'alerte, le pharmacien pourra décider ou non d'une intervention pharmaceutique par sa connaissance experte. Ces outils permettront alors un gain de temps humain (i.e. temps pharmacien) et une détection *en temps réel* des événements iatrogènes potentiels.

Ces systèmes sont basés sur des règles cliniques implémentées dans le logiciel. Ces règles portent actuellement sur des interactions médicamenteuses, sur les listes de prescriptions inappropriées, ou encore sur des consensus d'experts portant sur des médicaments spécifiques (58–64). Ces règles sont théoriques et peu basées sur l'observationnel, la pratique clinique. Les CDSS sont donc un outil complémentaire à l'analyse d'ordonnances qui ne saurait, pour le moment, substituer une analyse experte des prescriptions tant la spécificité et la sensibilité sont encore modestes.

Notre analyse de profils à risque d'hyperkaliémie iatrogène permet donc d'enrichir ces systèmes. Il est nécessaire d'identifier de manière plus importante ces situations à risque, surtout lorsque le diagnostic est facilement identifiable (ex : biologie). Ces profils pourraient notamment répertorier les réévaluations des thérapeutiques lors d'une situation aiguë (exemple dans cette étude : arrêt d'une prescription de potassium pour une hypokaliémie corrigée qui pourrait aboutir sinon à une hyperkaliémie).

L'identification de ces profils passe ensuite par une traduction en règle de détection et enfin en code informatique pour pouvoir les implémenter dans ces CDSS. La qualité de rédaction de ces règles est primordiale pour permettre de détecter le *juste nombre* de situations à risque. Il faut que les règles soient spécifiques et sensibles : détecter finement les situations sans être trop large ou trop précis. En effet, le risque est que la règle génère de nombreux faux-positifs

et faux-négatifs et aboutisse à une frustration chez les cliniciens. Dans cette étude, l'analyse de sensibilité pour valider les profils à risque a montré cette difficulté à définir des profils à risque pertinents. En effet, lors de la variation du nombre de clusters et du nombre de variables à prendre en compte, on s'est rendu compte que nos règles étaient :

- soit trop précises : règle pertinente mais arrivant peu fréquemment (*under-alerting*)
- soit trop large : règle détectant fréquemment des événements mais de pertinence moindre (*over-alerting*)

Le réglage du curseur pour trouver le juste milieu entre des règles pertinentes et précises n'est pas si facile. La balance spécificité/sensibilité dépend notamment des objectifs voulus. La validation des règles nécessitera donc 1) une validation par des experts (pharmaciens cliniciens et médecins du service de gériatrie) ; 2) une phase test sur un échantillon de données. Cette double validation permettra de voir les problèmes lors de la pratique clinique, qui sont parfois difficiles à percevoir lors de données rétrospectives.

Pour une optimisation de la prévention des situations à risque, l'éducation thérapeutique du patient est aussi nécessaire. Deux études menées par Belaiche et al. ont montré que les patients sont rarement au courant des situations à risque de leur maladie chronique (e.g. déshydratation et insuffisance rénale chronique) lors d'un traitement médicamenteux (65,66). Cette éducation est primordiale pour une meilleure prévention des événements iatrogènes.

#### **IV. Forces de l'étude**

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

#### **V. Limites de l'étude**

L'étude comporte des limites. Elle se base sur des données venant d'un seul hôpital. La généralisation des données au reste de la population doit se faire avec précaution car les résultats reflètent l'activité de l'hôpital et des patients âgés de l'étude. Néanmoins, l'âge d'inclusion n'est pas une limite car les événements iatrogènes sont surtout observés chez les personnes âgées (67,68) et que la moyenne d'âge des patients avec une hyperkaliémie était élevée dans des études incluant des patients âgés de 18 ans ou plus (2,24,69). Au moment

de l'extraction des données, la conciliation médicamenteuse n'était pas réalisée. Etant donné que l'étude est rétrospective, il est possible que certaines informations soient manquantes et donc qu'il y ait une source potentielle d'erreur lors de l'analyse experte. La limite de 3 jours post-hospitalisation a été choisie pour détecter uniquement les hyperkaliémies acquises à l'hôpital. Cependant, ce seuil de 3 jours peut avoir exclu de vraies hyperkaliémies acquises à l'hôpital durant les deux premiers jours d'hospitalisation. La détection des profils à risque d'hyperkaliémie s'est basée uniquement sur des données rétrospectives, il paraît nécessaire de tester ces règles de détection de manière prospective afin de valider ces règles. Pour la prévention des situations, nous avons restreints la détection des profils à risque aux facteurs de risque facilement détectables et déjà connus dans la littérature. Cette étude n'avait pas pour but d'identifier de nouveaux facteurs de risque, déterminés habituellement lors d'études de pharmaco-épidémiologique.

## **Conclusion**

Les hyperkaliémies sont des évènements graves et fréquents chez les personnes âgées hospitalisées, et 80,5% de ces évènements sont iatrogènes. L'identification des profils à risque d'hyperkaliémie iatrogène montre que la détection de profils pertinents est difficile. Le risque est soit d'en détecter de manière trop large et d'aboutir à un épuisement de la part des professionnels de santé, soit d'en détecter qu'une petite partie et donc de passer à côté de situations à risque.

De manière plus générale, l'identification de profils de patients à risque d'hyperkaliémie est novatrice. Ces résultats suggèrent que la détection de ces profils permettrait une meilleure prévention des hyperkaliémies induites par les médicaments, notamment grâce à l'émergence des systèmes électroniques d'aide à la décision. Ces outils sont complémentaires à l'analyse des prescriptions et ont pour but de prioriser les ordonnances. Ils sont un pas vers une meilleure efficacité dans la prévention des effets indésirables médicamenteux.

## **Références bibliographiques**

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). :196.
2. 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: DRUG-ASSOCIATED HYPERKALEMIA. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* juill 2011;20(7):747-53.
3. Turgutalp K, Bardak S, Helvacı I, İşgüzar G, Payas E, Demir S, et al. Community-acquired hyperkalemia in elderly patients: risk factors and clinical outcomes. *Ren Fail.* oct 2016;38(9):1405-12.
4. Backenroth D, Chase H, Friedman C, Wei Y. Using Rich Data on Comorbidities in Case-Control Study Design with Electronic Health Record Data Improves Control of Confounding in the Detection of Adverse Drug Reactions. *PLOS ONE.* 7 oct 2016;11(10):e0164304.
5. Meystre SM, Lovis C, Bürkle T, Tognola G, Budrionis A, Lehmann CU. Clinical Data Reuse or Secondary Use: Current Status and Potential Future Progress. *Yearb Med Inform.* août 2017;26(1):38-52.
6. Chazard E, Ficheur G, Bernonville S, Luyckx M, Beuscart R. Data mining to generate adverse drug events detection rules. *IEEE Trans Inf Technol Biomed Publ IEEE Eng Med Biol Soc.* nov 2011;15(6):823-30.
7. Acker CG, Johnson JP, Palevsky PM, Greenberg A. Hyperkalemia in hospitalized patients: causes, adequacy of treatment, and results of an attempt to improve physician compliance with published therapy guidelines. *Arch Intern Med.* 27 avr 1998;158(8):917-24.
8. Ponce SP, Jennings AE, Madias NE, Harrington JT. Drug-Induced Hyperkalemia. *Medicine (Baltimore).* nov 1985;64(6):357.
9. Radermacher L, Bodson L, Theissen F, Godon J-P. Prévalence élevée des troubles de la natrémie et de la kaliémie dans la population extra-hospitalière : conséquences cliniques et économiques. :18.
10. Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. *Am J Med.* 2000;109(4):307-314.
11. Brueske B, Sidhu MS, Schulman-Marcus J, Kashani KB, Barsness GW, Jentzer JC. Hyperkalemia Is Associated With Increased Mortality Among Unselected Cardiac Intensive Care Unit Patients. *J Am Heart Assoc [Internet].* 2 avr 2019 [cité 14 mai 2019];8(7). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.011814>
12. Younis A, Goldenberg I, Goldkorn R, Younis A, Peled Y, Tzur B, et al. Elevated Admission Potassium Levels and 1-Year and 10-Year Mortality Among Patients With Heart Failure. *Am J Med Sci.* sept 2017;354(3):268-77.
13. Johnson LS, Mattsson N, Sajadieh A, Wollmer P, Söderholm M. Serum Potassium Is Positively Associated With Stroke and Mortality in the Large, Population-Based Malmö Preventive Project Cohort. *Stroke.* nov 2017;48(11):2973-8.
14. Moore ML, Bailey RR. Hyperkalaemia in patients in hospital. *N Z Med J.* 25 oct 1989;102(878):557-8.

15. An JN, Lee JP, Jeon HJ, Kim DH, Oh YK, Kim YS, et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. *Crit Care*. 21 nov 2012;16:R225.
16. Dunlay RW, Stevens MS. Hyperkalemia in hospitalized patients. *Int Urol Nephrol*. 2000;32(2):177-180.
17. McMahon GM, Mendu ML, Gibbons FK, Christopher KB. Association between hyperkalemia at critical care initiation and mortality. *Intensive Care Med*. 1 nov 2012;38(11):1834-42.
18. Henz S, Maeder MT, Huber S, Schmid M, Loher M, Fehr T. Influence of drugs and comorbidity on serum potassium in 15 000 consecutive hospital admissions. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. déc 2008;23(12):3939-45.
19. O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, Eustace J, Byrne S, O'Mahony D. Prevention of Hospital-Acquired Adverse Drug Reactions in Older People Using Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria: A Cluster Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc*. août 2016;64(8):1558-66.
20. Paice B, Gray JM, McBride D, Donnelly T, Lawson DH. Hyperkalaemia in patients in hospital. *Br Med J Clin Res Ed*. 9 avr 1983;286(6372):1189-92.
21. Rimmer JM, Horn JF, Gennari FJ. Hyperkalemia as a complication of drug therapy. *Arch Intern Med*. mai 1987;147(5):867-9.
22. Lawson DH. Adverse reactions to potassium chloride. *Q J Med*. juill 1974;43(171):433-40.
23. Onno C, Rémignon H, Lagarce L, Bruhat C, Tourmen Y, Subra J-F, et al. Prospective Observational Study of Drug-induced Hyperkalemia in Hospitalized non Dialized Adult Patients. *Thérapie*. 1 janv 2007;62(1):55-60.
24. Khanagavi J, Gupta T, Aronow WS, Shah T, Garg J, Ahn C, et al. Hyperkalemia among hospitalized patients and association between duration of hyperkalemia and outcomes. *Arch Med Sci AMS*. 12 mai 2014;10(2):251-7.
25. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. déc 2015;15(90):323-36.
26. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. nov 2015;63(11):2227-46.
27. 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*. juill 2009;30(7):592-601.
28. Laroche M-L, Charmes J-P, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharmacol*. févr 2007;63(2):177-86.
29. Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. juill 2005;61(5-6):453-9.

30. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 2015;71(12):1525-33.
31. Stevenson J, Williams JL, Burnham TG, Prevost AT, Schiff R, Erskine SD, et al. Predicting adverse drug reactions in older adults; a systematic review of the risk prediction models. *Clin Interv Aging*. sept 2014;1581.
32. Nuckols TK, Smith-Spangler C, Morton SC, Asch SM, Patel VM, Anderson LJ, et al. The effectiveness of computerized order entry at reducing preventable adverse drug events and medication errors in hospital settings: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 4 juin 2014;3:56.
33. Bertsche T, Pfaff J, Schiller P, Kaltschmidt J, Pruszydlo MG, Stremmel W, et al. Prevention of adverse drug reactions in intensive care patients by personal intervention based on an electronic clinical decision support system. *Intensive Care Med*. avr 2010;36(4):665-72.
34. Scott IA, Pillans PI, Barras M, Morris C. Using EMR-enabled computerized decision support systems to reduce prescribing of potentially inappropriate medications: a narrative review. *Ther Adv Drug Saf*. sept 2018;9(9):559-73.
35. Dalton K, O'Brien G, O'Mahony D, Byrne S. Computerised interventions designed to reduce potentially inappropriate prescribing in hospitalised older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 1 sept 2018;47(5):670-8.
36. Vermeulen KM, van Doormaal JE, Zaal RJ, Mol PGM, Lenderink AW, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Cost-effectiveness of an electronic medication ordering system (CPOE/CDSS) in hospitalized patients. *Int J Med Inf*. août 2014;83(8):572-80.
37. Rommers MK, Teepe-Twiss IM, Guchelaar H-J. A computerized adverse drug event alerting system using clinical rules: a retrospective and prospective comparison with conventional medication surveillance in the Netherlands. *Drug Saf*. 1 mars 2011;34(3):233-42.
38. Kaboli PJ, Hoth AB, McClimon BJ, Schnipper JL. Clinical pharmacists and inpatient medical care: a systematic review. *Arch Intern Med*. 8 mai 2006;166(9):955-64.
39. Chazard E, Băceanu A, Ferret L, Ficheur G. The ADE scorecards: a tool for adverse drug event detection in electronic health records. *Stud Health Technol Inf*. 2011;166:169-179.
40. Marcilly R, Chazard E, Beuscart-Zépher M-C, Hackl W, Băceanu A, Kushniruk A, et al. Design of Adverse Drug Events-Scorecards. *Stud Health Technol Inform*. 2011;164:377-81.
41. Chazard E, Luyckx M, Beuscart J-B, Ferret L, Beuscart R. Routine use of the « ADE scorecards », an application for automated ADE detection in a general hospital. *Stud Health Technol Inform*. 2013;192:308-12.
42. Robert L, Ficheur G, Décaudin B, Gellens J, Luyckx M, Perichon R, et al. Hospital-acquired hyperkalemia events in older patients are mostly due to avoidable, multifactorial, adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 22 sept 2018;
43. WHO | International Classification of Diseases [Internet]. WHO. [cité 6 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

44. WHO | The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD) [Internet]. WHO. [cité 6 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>
45. International Union of Pure and Applied Chemistry [Internet]. IUPAC | International Union of Pure and Applied Chemistry. [cité 6 mars 2018]. Disponible sur: <https://iupac.org/>
46. Chazard E, Mouret C, Ficheur G, Schaffar A, Beuscart J-B, Beuscart R. Proposal and evaluation of FASDIM, a Fast And Simple De-Identification Method for unstructured free-text clinical records. *Int J Med Inf.* avr 2014;83(4):303-12.
47. Cohen J. A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational and psychological measurement.* 1 avr 1960;20:37-46.
48. Beuscart R, Hackl W, Nøhr C. Detection and prevention of Adverse Drug Events - information technologies and human factors. Preface. *Stud Health Technol Inform.* 2009;148:v-vi.
49. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
50. Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. *Drug Saf.* sept 2014;37(9):677-92.
51. Maxwell A, Linden K, O'Donnell S, Hamilton P, McVeigh G. Management of hyperkalaemia. *J R Coll Physicians Od Edinb.* 30 sept 2013;43(3):246-51.
52. Lafrance J-P, Miller DR. Dispensed Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and the Risk of Moderate to Severe Hyperkalemia: A Nested Case-Control Study. *Am J Kidney Dis.* juill 2012;60(1):82-9.
53. Greenacre M, Blasius J. Multiple Correspondence Analysis and Related Methods [Internet]. CRC Press. 2006 [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.crcpress.com/Multiple-Correspondence-Analysis-and-Related-Methods/Greenacre-Blasius/p/book/9781584886280>
54. Husson F, Josse J, Pages J. Principal component methods - hierarchical clustering - partitional clustering: why would we need to choose for visualizing data? :17.
55. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.R-project.org/>
56. O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? *Age Ageing.* 1 nov 2012;41(6):771-6.
57. Falconer N, Barras M, Cottrell N. Systematic review of predictive risk models for adverse drug events in hospitalized patients. *Br J Clin Pharmacol.* mai 2018;84(5):846-64.
58. Boustani MA, Campbell NL, Khan BA, Abernathy G, Zawahiri M, Campbell T, et al. Enhancing Care for Hospitalized Older Adults with Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *J Gen Intern Med.* mai 2012;27(5):561-7.
59. Griffey RT, Lo HG, Burdick E, Keohane C, Bates DW. Guided medication dosing for elderly emergency patients using real-time, computerized decision support. *J Am Med Inform Assoc.* janv 2012;19(1):86-93.

60. Ghibelli S, Marengoni A, Djade CD, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, et al. Prevention of Inappropriate Prescribing in Hospitalized Older Patients Using a Computerized Prescription Support System (INTERcheck®). *Drugs Aging*. 1 oct 2013;30(10):821-8.
61. Agostini JV, Zhang Y, Inouye SK. Use of a Computer-Based Reminder to Improve Sedative-Hypnotic Prescribing in Older Hospitalized Patients: COMPUTERIZED REMINDER FOR SEDATIVE-HYPNOTIC USE. *J Am Geriatr Soc*. janv 2007;55(1):43-8.
62. Mattison MLP. Preventing Potentially Inappropriate Medication Use in Hospitalized Older Patients With a Computerized Provider Order Entry Warning System. *Arch Intern Med*. 9 août 2010;170(15):1331.
63. Peterson JF, Kuperman GJ, Shek C, Patel M, Avorn J, Bates DW. Guided Prescription of Psychotropic Medications for Geriatric Inpatients. *Arch Intern Med*. 11 avr 2005;165(7):802.
64. Terrell KM, Perkins AJ, Dexter PR, Hui SL, Callahan CM, Miller DK. Computerized Decision Support to Reduce Potentially Inappropriate Prescribing to Older Emergency Department Patients: A Randomized, Controlled Trial: DECISION SUPPORT FOR INAPPROPRIATE PRESCRIBING. *J Am Geriatr Soc*. août 2009;57(8):1388-94.
65. Belaiche S, Mercier E, Cuny D, Kambia N, Wierre P, Bertoux É, et al. Community pharmacists' interventions to prevent and screen chronic kidney disease patients. *Néphrologie Thérapeutique*. avr 2017;13(2):87-92.
66. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *J Nephrol*. oct 2012;25(5):782-8.
67. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlov J, Xu H, Henriksson KM, Coresh J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol*. 15 oct 2017;245:277-84.
68. Takaichi K, Takemoto F, Ubara Y, Mori Y. Analysis of factors causing hyperkalemia. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2007;46(12):823-9.
69. Kuijvenhoven MA, Haak EAF, Gombert-Handoko KB, Crul M. Evaluation of the concurrent use of potassium-influencing drugs as risk factors for the development of hyperkalemia. *Int J Clin Pharm*. déc 2013;35(6):1099-104.

## Annexes

### Annexe 1 : Codes ATC des médicaments connus comme facteurs de risque de l'hyperkaliémie et extraits dans cette étude

Classes médicamenteuses		Code ATC	
ISRAA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	C09AA	C09BB
		C09BA	C09BX
	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine	C09CA	C09DB
		C09DA	C09DX
	Inhibiteurs direct de l'angiotensine	C09XA	
Supplémentation potassique		A12BA	
		B05BB	
Bêtabloquants		C07AA	C07CB
		C07AB	C07CG
		C07AG	C07DA
		C07BA	C07DB
		C07BB	C07E
		C07BG	C07FB
		C07CA	C07FX
Héparines	HBPM et HNF	B01AB	
Diurétiques épargneurs de potassium		C03DA	C03EA
		C03DB	C03EB
Diurétiques hypokaliémiants	Diurétiques thiazidiques	C03AA	C03AX
		C03AB	C03BA
		C03AH	
	Diurétiques de l'anse	C03CA	C03CD
		C03CB	C03CX
		C03CC	

*Abréviations : ISRAA : inhibiteurs du système rénine - angiotensine – aldostérone ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HNF : héparine non fractionnée ; ATC : Anatomique, Thérapeutique et Chimique*

**Annexe 2 : Algorithme de Kramer**

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

MC: Manifestation Clinique

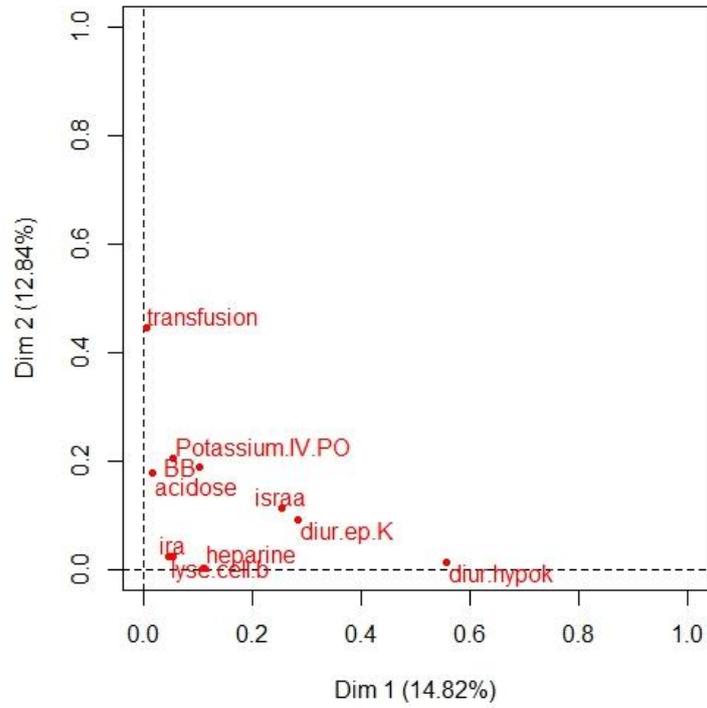
\* sauf lorsqu'un score de +2 est indiqué

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

Le score total définit les catégories d'imputabilité suivantes :

- Score < 0 : « peu probable »
- Score entre 0 et 3 : « possible »
- Score entre 4 et 5 : « probable »
- Score entre 6 et 7 : « certaine »

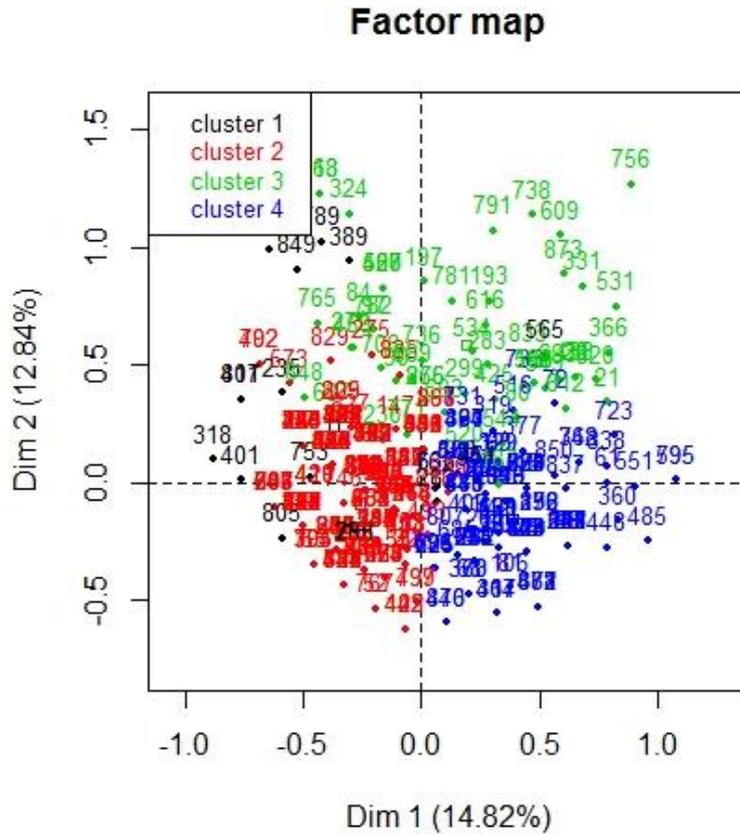
**Annexe 3 : Représentation de la répartition des variables en fonction des deux premières composantes de l'ACM**



**Annexe 4 : Représentation des composantes principales résultant de l'ACM avec le pourcentage d'informations apportées**

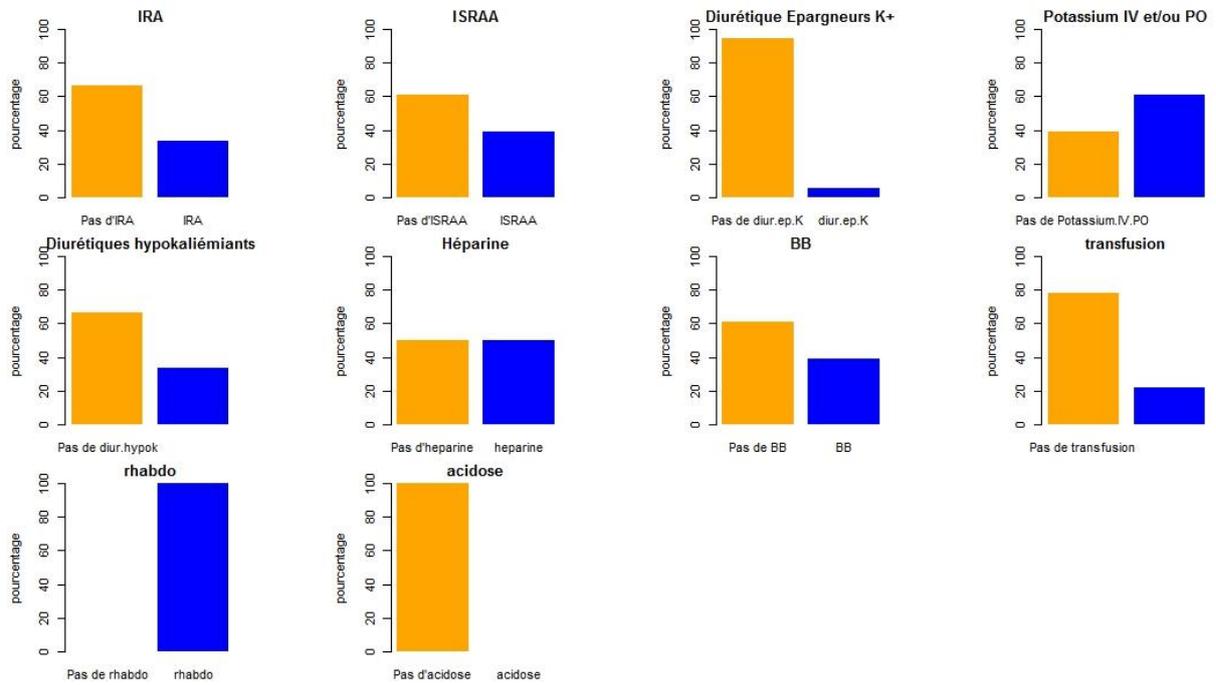
	Valeur propre	pourcentage de variance	pourcentage cumulé de variance
dim 1	0.14823177	14.823177	14.82318
dim 2	0.12837659	12.837659	27.66084
dim 3	0.11678142	11.678142	39.33898
dim 4	0.11301521	11.301521	50.64050
dim 5	0.10022722	10.022722	60.66322
dim 6	0.09521103	9.521103	70.18432
dim 7	0.08586960	8.586960	78.77128
dim 8	0.07972076	7.972076	86.74336
dim 9	0.07431176	7.431176	94.17454
dim 10	0.05825464	5.825464	100.00000

**Annexe 5 : Représentation ponctuelle de la répartition des individus en fonction des 4 clusters définis par la classification hiérarchique en fonction des deux premières composantes principales**

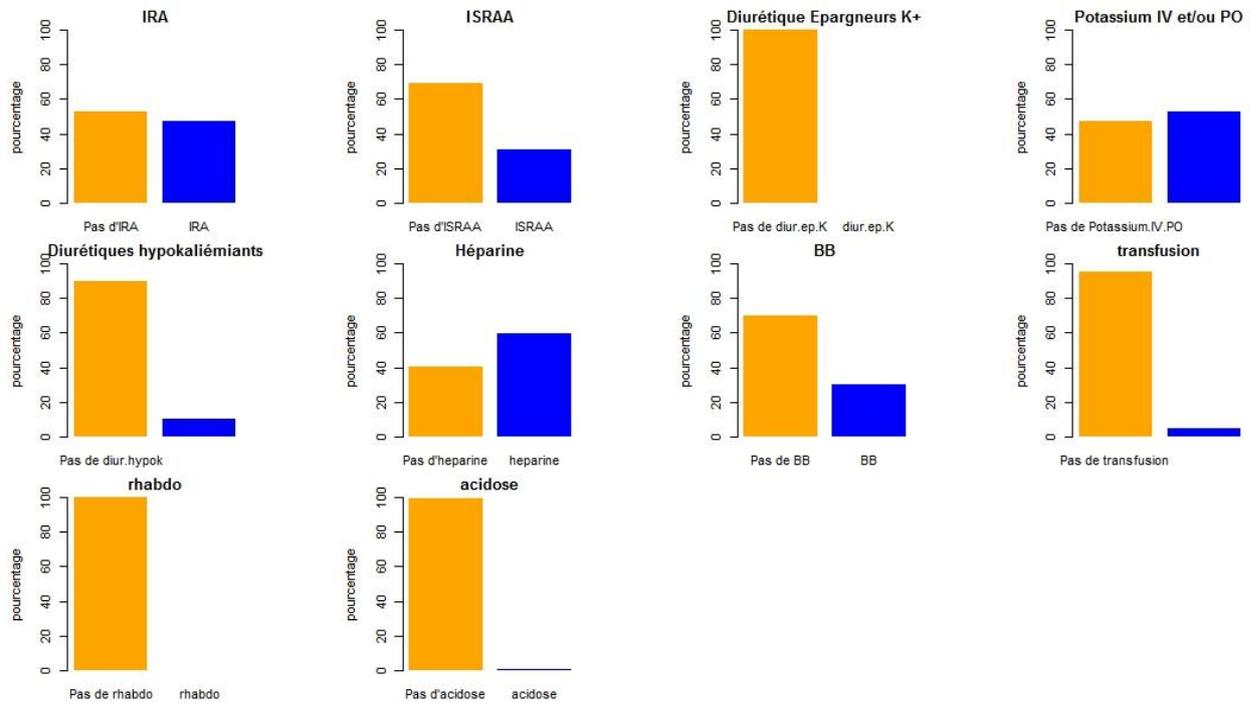


## Annexe 6 : Proportion des différentes variables en fonction des différents clusters

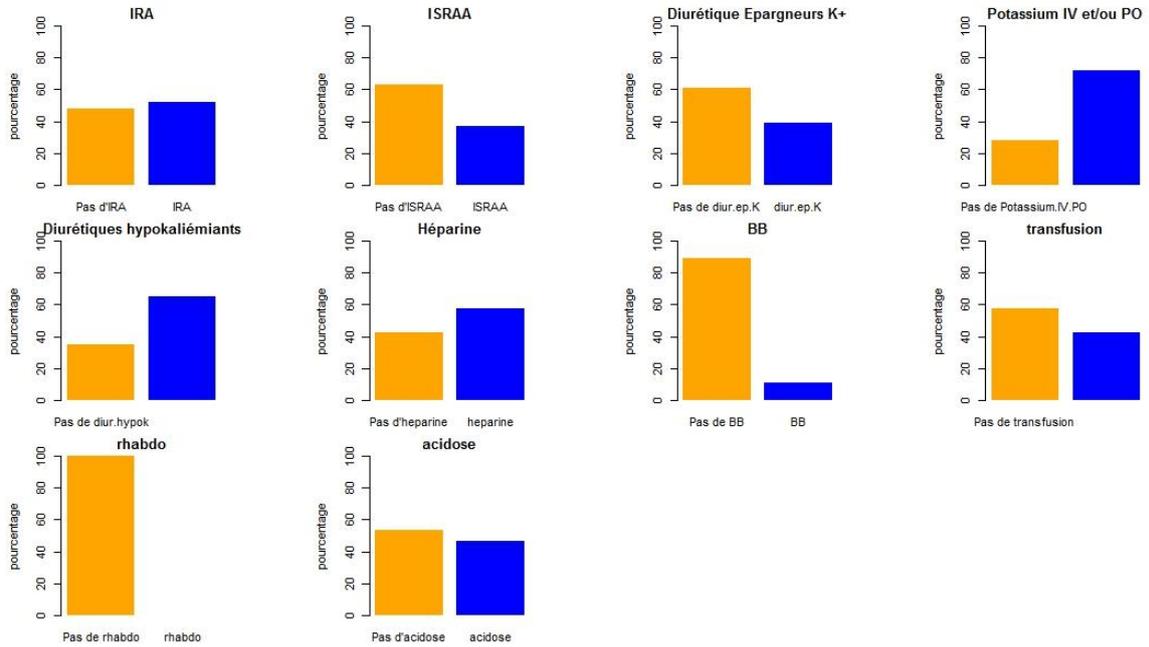
### Cluster 1 (n = 18) :



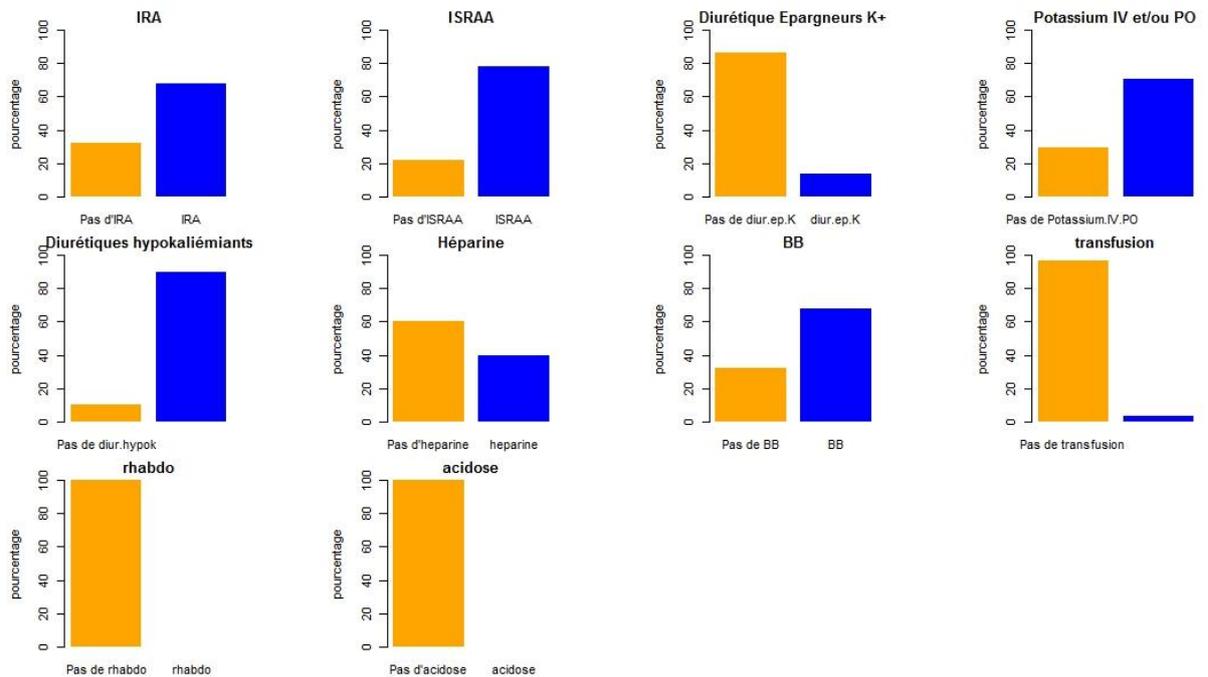
### Cluster 2 (n = 189) :



**Cluster 3 (n = 54) :**



**Cluster 4 (n = 118) :**



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2018/2019

**Nom** : ROBERT

**Prénom** : Laurine

**Titre de la thèse** : Hyperkaliémie du sujet âgé en milieu hospitalier : identification des profils à risque par classification hiérarchique

**Mots-clés** : Hyperkaliémie / Personnes Agées / Classification hiérarchique / Profils à risque

---

**Contexte** : Les hyperkaliémies iatrogènes sont des événements fréquents et graves chez les personnes âgées. La prévention des événements iatrogènes passe habituellement par la détection des prescriptions inappropriées, mais elle n'est pas suffisante pour prévenir tous les effets indésirables médicamenteux. La détection de situations à risque combinant les facteurs précipitants et les médicaments ne sont pas décrits dans la littérature. L'objectif de cette étude est d'identifier des profils à risque d'hyperkaliémie iatrogène chez les personnes âgées hospitalisées pour mieux les prévenir.

**Méthode** : A partir d'une étude pilote réalisée sur les hyperkaliémies iatrogènes chez les personnes âgées hospitalisées (N = 379), une analyse des correspondances multiples (ACM) ainsi qu'une classification hiérarchique sur composantes principales (CHCP) seront réalisées. La CHCP permettra de définir un nombre de clusters créant ainsi des profils à risque d'hyperkaliémie. Une validation interne de ces profils sera réalisée sur la base de données source (N = 471) pour étudier la sensibilité et la spécificité des profils.

**Résultats** : Parmi les hyperkaliémies iatrogènes (N = 379), 4 clusters sont définis par la CHCP. La validation interne des profils à risque montre que ces profils détectent peu ces situations à risque et sont donc peu spécifiques. Une analyse de sensibilité montre que jouer sur les facteurs de risque permet d'identifier des règles soit très spécifiques (mais trop larges) soit très sensibles (mais détectant peu de cas, au risque de passer à côté de situations à risque).

**Conclusion** : La détection des hyperkaliémies iatrogènes par la création de profils à risque en règles à implémenter dans un système d'aide à la décision clinique semble novatrice mais reste compliquée.

---

**Membres du jury** :

**Président : Professeur Bertrand DECAUDIN**

Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Faculté de Pharmacie, Université de Lille – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Asseseurs :**

**Madame le Docteur Sophie LIABEUF**

Maître de Conférences des Universités – Faculté de Pharmacie d'Amiens

Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Madame le Docteur Sophie GAUTIER**

Maître de Conférences des Universités – Pôle Recherche – Faculté de Médecine Lille

Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Régional de PharmacoVigilance de Lille

**Madame le Docteur Chloé ROUSSELIERE**

Pharmacien, Praticien Hospitalier – Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Monsieur le Docteur Jean-Baptiste BEUSCART**, directeur de thèse

Maître de Conférence des Universités - Faculté de Médecine, Université de Lille

Médecin, Praticien Hospitalier - Centre Hospitalier Universitaire de Lille