Université de Lille
Année Universitaire 2021/2022

Faculté de Pharmacie de Lille

**MEMOIRE**
**POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**
**DE PHARMACIE HOSPITALIERE**

**Soutenu publiquement le 6 juillet 2022**
**Par M. Erwin GERARD**

**Conformément aux dispositions réglementaires en vigueur tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

# Hyperkaliémies au cours d'un séjour à l'hôpital : travaux exploratoires préalables à leur prévention par intelligence artificielle

---

**<u>Membres du jury</u> :**

**Président :**
Monsieur le Professeur Pascal ODOU
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Directeur de Mémoire :**
Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Faculté de Médecine, Université de Lille

**Assesseurs :**
Madame le Docteur Angélique COTTEAU-LEROY
Docteur en Pharmacie – Praticien Hospitalier – CHU de Lille

Monsieur le Docteur Frédéric MARÇON
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne

*Faculté de Pharmacie de Lille*

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

**UFR3S-Pharmacie -** 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille
T. +33 (0)3 20 96 40 40 - https://pharmacie.univ-lille.fr

| | | |
|---|---|---|
| ufr3s faculté de pharmacie \| Université de Lille | LISTE GEREE | LG/FAC/001 |
| FACULTE DE PHARMACIE | Enseignants et Enseignants-chercheurs 2021-2022 | Version 2.0 Applicable au 02/01/2022 |
| Document transversal | | |

| REDACTION | VERIFICATION | APPROBATION |
|---|---|---|
| **Audrey Hennebelle**<br>**Assistante de direction** | **Cyrille Porta**<br>**Responsable des Services** | **Delphine Allorge**<br>**Doyen** |

## Université de Lille

| | |
|---|---|
| Président | Régis BORDET |
| Premier Vice-président | Etienne PEYRAT |
| Vice-présidente Formation | Christel BEAUCOURT |
| Vice-président Recherche | Olivier COLOT |
| Vice-présidente Réseaux internationaux et européens | Kathleen O'CONNOR |
| Vice-président Ressources humaines | Jérôme FONCEL |
| Directrice Générale des Services | Marie-Dominique SAVINA |

## UFR3S

| | |
|---|---|
| Doyen | Dominique LACROIX |
| Premier Vice-Doyen | Guillaume PENEL |
| Vice-Doyen Recherche | Éric BOULANGER |
| Vice-Doyen Finances et Patrimoine | Damien CUNY |
| Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires | Sébastien D'HARANCY |
| Vice-Doyen RH, SI et Qualité | Hervé HUBERT |
| Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie | Caroline LANIER |
| Vice-Doyen Territoires-Partenariats | Thomas MORGENROTH |
| Vice-Doyenne Vie de Campus | Claire PINÇON |
| Vice-Doyen International et Communication | Vincent SOBANSKI |
| Vice-Doyen étudiant | Dorian QUINZAIN |

## Faculté de Pharmacie

| | |
|---|---|
| Doyen | Delphine ALLORGE |
| Premier Assesseur et Assesseur en charge des études | Benjamin BERTIN |
| Assesseur aux Ressources et Personnels | Stéphanie DELBAERE |
| Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement | Anne GARAT |
| Assesseur à la Vie de la Faculté | Emmanuelle LIPKA |
| Responsable des Services | Cyrille PORTA |
| Représentant étudiant | Honoré GUISE |

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie | 82 |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie | 82 |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie - Virologie | 82 |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | ODOU | Pascal | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | POULAIN | Stéphanie | Hématologie | 82 |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | STAELS | Bart | Biologie cellulaire | 82 |

## Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie | 87 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | COURTECUISSE | Régis | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Biophysique - RMN | 85 |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie bioinorganique | 85 |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie | 86 |
| M. | ELATI | Mohamed | Biomathématiques | 27 |
| M. | FOLIGNÉ | Benoît | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie analytique | 85 |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | GOOSSENS | Jean-François | Chimie analytique | 85 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie | 86 |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques | 26 |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LESTRELIN | Réjane | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie physique | 85 |
| M. | MILLET | Régis | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne | Biochimie | 87 |
| Mme | PERROY | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | ROMOND | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie | 86 |
| M. | SERGHERAERT | Éric | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique | 86 |

## Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | BLONDIAUX | Nicolas | Bactériologie - Virologie | 82 |
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie | 82 |
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | LANNOY | Damien | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |

## Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | AGOURIDAS | Laurence | Chimie thérapeutique | 85 |
| Mme | ALIOUAT | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | ANTHÉRIEU | Sébastien | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie | 87 |
| M. | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 85 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie - Virologie | 87 |
| M. | BELARBI | Karim-Ali | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | BERTHET | Jérôme | Biophysique - RMN | 85 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie | 87 |
| M. | BOCHU | Christophe | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie | 86 |
| M. | BOSC | Damien | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE | Sandrine | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | CARRIÉ | Hélène | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie organique | 86 |
| M. | CHEVALIER | Dany | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie analytique | 85 |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques | 85 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques | 27 |
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | FARCE | Amaury | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | FLIPO | Marion | Chimie organique | 86 |
| M. | FURMAN | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie | 87 |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie | 87 |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques | 26 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Mme | HAMOUDI-BEN YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie | 86 |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie | 87 |
| M. | KAMBIA KPAKPAGA | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | KARROUT | Younes | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie | 87 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | LELEU | Natascha | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence | Biomathématiques | 26 |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie | 86 |
| M. | MOREAU | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques | 85 |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie | 85 |
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie | 87 |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | RIVIÈRE | Céline | Pharmacognosie | 86 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie | 86 |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie | 87 |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie | 87 |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Chimie organique | 86 |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques | 85 |

## Professeurs certifiés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|---|---|---|---|
| Mme | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

## Professeurs Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| M. | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

## Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques | 85 |
| M. | DUFOSSEZ | François | Biomathématiques | 85 |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85 |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | MITOUMBA | Fabrice | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 86 |
| M. | PELLETIER | Franck | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques | 85 |

## Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | CUVELIER | Élodie | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | GRZYCH | Guillaume | Biochimie | 82 |
| Mme | LENSKI | Marie | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |

## Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|---|---|---|---|---|
| Mme | GEORGE | Fanny | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87 |
| Mme | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | RUEZ | Richard | Hématologie | 87 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| M. | SAIED | Tarak | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | SIEROCKI | Pierre | Chimie bioinorganique | 85 |

**Enseignant contractuel**

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|---|---|---|---|
| M. | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |

**CYCLE DE VIE DU DOCUMENT**

| Version | Modifié par | Date | Principales modifications |
|---|---|---|---|
| 1.0 | | 20/02/2020 | Création |
| 2.0 | | 02/01/2022 | Mise à jour |
| | | | |

# Remerciements

A mon Président de jury,

**Monsieur le Professeur Pascal ODOU**

*Professeur-Praticien hospitalier,*

*Professeur de biopharmacie et de pharmacie galénique et hospitalière,*

*Pharmacien responsable de la pharmacie du CHU de Lille,*

*Directeur du Groupe de Recherche sur les formes Injectable et les Technologies Hospitalière (UFR 7365)*

Vous me faites le grand honneur de juger mon travail et de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici la marque de ma gratitude et de mon profond respect.

Je vous remercie pour votre soutien et pour la confiance que vous m'avez accordée pendant ces années d'internat de Pharmacie.

A mon directeur de mémoire,

**Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD**

*Professeur des Universités,*

*Coordonnateur du département de Biostatistique, Informatique médicale et technologies de communication,*

*Directeur du CERIM,*

*Faculté de Médecine Henri Warembourg, UFR3S*

*Université de Lille*

*Praticien Hospitalier,*

*Service Analyse et Traitement de l'Information Médicale, pôle S3P,*

*CHU de Lille*

*Vice-Président du CIMES, collège national des enseignants de biostatistique et d'informatique médicale*

*Directeur adjoint de la Structure Fédérative de Recherche Technologies de santé et médicament*

*Responsable de l'axe 3 « évaluation du vie réelle » de l'ULR 2694 Metrics*

*Membre élu CNU 4604*

*Conseiller ordinal suppléant CDOM du Nord*

Je vous remercie pour votre disponibilité et pour tous vos précieux conseils.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance :

**A Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD,**

PU-PH de Biostatistique et Informatique Médicale

à l'Université de Lille et au CHU de Lille,

pour les supports d'aide à la préparation d'une thèse de médecine : http://objectifthese.org

**A Madame le Docteur Angélique COTTEAU-LEROY,**

Docteur en Pharmacie,

Praticien-Hospitalier, CHU de Lille

Pour avoir accepté de juger mes travaux avec ta bienveillance. Je t'en suis extrêmement reconnaissant.

**A Monsieur le Docteur Frédéric MARÇON,**

Maitre de conférences des Universités en Biopharmacie, Pharmacocinétique et Pharmacotechnie Hospitalière

Laboratoire AGIR UR 4294

Université de Picardie Jules Verne

Praticien Hospitalier,

Responsable du département Conception, Fabrication et Contrôle du Médicament de la pharmacie du

CHU d'Amiens – Picardie,

Pour avoir accepté de juger ces travaux, soyez assuré de ma reconnaissance.

**À toutes les équipes de Pharmacie rencontrées pendant mes stages,**

Je vous remercie pour votre accueil et pour m'avoir transmis vos connaissances.

**À tous les membres du CERIM et de l'ULR2694,**

Je vous remercie d'être présent au quotidien, pour votre accueil et votre aide.

**À tous mes co-internes,**

Merci pour ces bons moments partagés ensemble.

**À tous les bureaux de l'AIPBL de 2018 à 2022,**

Merci pour votre disponibilité et votre investissement.

**Au bureau 2020-2021 de la FNSIPBM,**

Merci pour cette année exceptionnelle, difficile mais enrichissante.

**À tous mes amis,**

Les plus proches, comme les moins proches, je vous remercie d'être à mes côtés. Vous êtes tous exceptionnel.

**À ma famille,**

Je vous remercie d'avoir été là et de m'avoir soutenu depuis toujours. Merci de m'avoir donné les moyens de réussir.

# Sigles

| | |
|---|---|
| **ATC** | Anatomical Therapeutic Chemical ou classification anatomique, thérapeutique et chimique |
| **CCAM** | Classification Commune Actes Médicaux |
| **CDSS** | Clinical Decision Support System ou Système d'aide à la décision médicale |
| **CIM-10** | Classification Internationale des Maladies, 10$^{e}$ révision |
| **CISP** | Classification Internationale des Soins Primaires |
| **CPER** | Contrat de Plan Etat-Région |
| **CPOE** | Computer Provider Order Entry |
| **DES** | Diplôme d'Etudes Spécialisées |
| **DFG** | Débit de Filtration Glomérulaire |
| **DPI** | Dossier Patient Informatisé |
| **ECG** | Electrocardiographie |
| **EHR** | Electronic Health Record |
| **EIM** | Evènements Indésirables Médicamenteux |
| **IA** | Intelligence Artificielle |
| **IC95** | Intervalle de confiance à 95% |
| **LAP** | Logiciel d'Aide à la Prescription |
| **OR** | Odd ratio |
| **PMSI** | Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information |
| **RGPD** | Règlement Général sur la Protection des Données |
| **UCD** | Unité Commune de Dispensation |

# Sommaire

Remerciements ..... 11
Sigles ..... 15
Sommaire ..... 16
Introduction ..... 18
1 Introduction ..... 18
2 Physiologie de la kaliémie (taux de potassium plasmatique) ..... 18
3 L'hyperkaliémie ..... 19
3.1 Définition ..... 19
3.2 Etiologies ..... 20
3.2.1 Excès d'apport exogène ..... 20
3.2.2 Redistribution cellulaire ..... 20
3.2.3 Anomalie de l'excrétion rénale ..... 21
3.3 Principales manifestations des hyperkaliémies ..... 21
3.4 Prise en charge des hyperkaliémies ..... 22
3.5 Survenue d'hyperkaliémie dans les séjours hospitaliers ..... 22
4 Prévention des EIM intra-hospitaliers par systèmes d'aides à la décision ..... 23
4.1 Définitions ..... 23
4.1.1 Computer Provider Order Entry ou Logiciel d'aide à la prescription ..... 23
4.1.2 Systèmes d'aide à la décision médicale ..... 23
4.1.3 L'intelligence artificielle ..... 24
4.2 Création de règles pour l'IA logico-symbolique ..... 24
4.3 Problèmes limitant l'efficience clinique des CDSS ..... 25
4.4 Les solutions aux limites de l'efficience des CDSS ..... 25
5 Réutilisation de données de santé recueillies en routine ..... 26
5.1 Définitions préalables ..... 26
5.1.1 Données de santé recueillies en routine ..... 26
5.1.2 Données massives en santé, « big data » ..... 27
5.1.3 Réutilisation de données ou *secondary use of data* ou *data-reuse* ..... 27
5.2 Extraction de connaissance depuis une base de données ..... 28
5.2.1 Etape 1, le pré-traitement des données ..... 28
5.2.2 Etape 2, l'extraction des caractéristiques ou *feature extraction* ..... 28
5.2.3 Etape 3, l'analyse graphique et statistique des données ..... 29

5.2.4 Etape 4, analyse experte des données ..... 29
5.2.5 Etape 5, la prise de décision ..... 29
5.3 Aspects réglementaires de l'utilisation des données de santé ..... 29
6 Objectif ..... 30
Matériel et méthodes ..... 31
1 Design de l'étude ..... 31
2 Données ..... 31
3 Définition de la variable à expliquer ..... 32
4 Définition des variables explicatives ..... 32
5 Analyses statistiques ..... 32
Résultats ..... 34
1 Détermination bibliographique des caractéristiques ..... 34
2 Extraction de caractéristiques ..... 34
3 Analyse descriptive ..... 40
4 Prévention de l'hyperkaliémie ..... 49
4.1 Régression logistique ..... 49
4.2 Arbre de décision ..... 50
Discussion ..... 52
1 Principaux résultats ..... 52
2 Discussion des résultats ..... 52
2.1 Analyse descriptive ..... 52
2.2 Régression logistique ..... 53
2.3 Arbre de décision ..... 53
3 Discussion de la méthode ..... 55
3.1 Intérêt de la méthode ..... 55
3.2 Limites de la méthode ..... 56
4 Perspectives et intérêt clinique ..... 56
4.1 Perspectives et travaux à venir ..... 56
4.2 Intérêt pratique ..... 57
Conclusion ..... 58
Liste des tables ..... 59
Liste des figures ..... 60
Références ..... 61

# Introduction

## 1 Introduction

Les troubles de l'homéostasie du potassium peuvent être graves. L'hyperkaliémie (qui sera définie plus bas), surtout, peut être responsable de troubles du rythme cardiaque pouvant provoquer le décès de l'individu. L'hyperkaliémie trouve ses causes dans les apports d'excès, des mécanismes physiopathologiques de redistribution vasculaire, la iatrogénie médicamenteuse, ou par un défaut d'élimination du système d'épuration rénale.

Cette introduction sera développée en 3 parties :

- La kaliémie (taux de potassium plasmatique) et les troubles de l'homéostasie potassique : les causes, les conséquences et les principes de prise en charge
- La prévention des hyperkaliémies iatrogènes durant un séjour hospitalier avec la prévention des évènements indésirables du médicament (EIM) par les systèmes d'aide à la décision médicale (CDSS pour *Clinical Decision Support System*), et les limites rencontrées par les utilisateurs de ces systèmes
- Enfin, nous traiterons de la réutilisation des données de santé dans les modules d'intelligence artificielle avec pour finalité la prévention des EIM.

## 2 Physiologie de la kaliémie (taux de potassium plasmatique)

L'organisme contient environ 3500 mmol/l de potassium (environ 130 g) [1]. Les apports journaliers en potassium sont essentiellement d'origine alimentaire et varient entre 50 et 150 mmol (environ 2 et 6 g) [2]. Le potassium est totalement et rapidement absorbé au niveau intestinal après chaque repas. L'élimination du potassium se fait en continu et est majoritairement rénale (90%) et, de façon moindre, digestive (10%) [3,4].

Chez un individu sain, la filtration du potassium est d'environ 720 mmol/j ; 95% du potassium filtré par le rein est réabsorbé au niveau du tubule contourné proximal et de la branche ascendante de l'anse de Henlé. Le reste est sécrété puis éliminé dans les urines [4]. Cette régulation s'effectue sous l'influence de plusieurs hormones dont l'aldostérone. La production d'aldostérone est stimulée par l'hyperkaliémie et permet ainsi l'élimination du potassium.

Le potassium joue donc un rôle prépondérant dans le maintien du pH sanguin. Au cours d'une acidose métabolique minérale, l'accumulation d'ions $H^+$ au niveau intracellulaire impose une fuite d'ions $K^+$ au niveau extracellulaire afin de maintenir l'électroneutralité.

Le potassium est, via la pompe $Na^+/K^+$ ATPase, l'un des éléments déterminants au potentiel de repos de la membrane cellulaire, pour les cellules du myocarde (myocytes), ce potentiel de repos est de -90mV, pour les neurones ce potentiel est de -70mV. Ce potentiel de repos membranaire négatif est essentiel au déclenchement de l'influx nerveux et de la contraction musculaire. L'influx nerveux, ou potentiel d'action, est un évènement local qui a la propriété de se propager. Lors d'une stimulation, la

membrane cellulaire subit une dépolarisation, c'est-à-dire qu'elle quitte son état de repos vers un état stimulé à +30mV par entrée de charge positive dans la cellule, notamment d'ions $CA^{++}$ qui sont responsables de la contraction musculaire. La Figure 1 illustre le déroulement du potentiel d'action d'une cellule cardiaque.

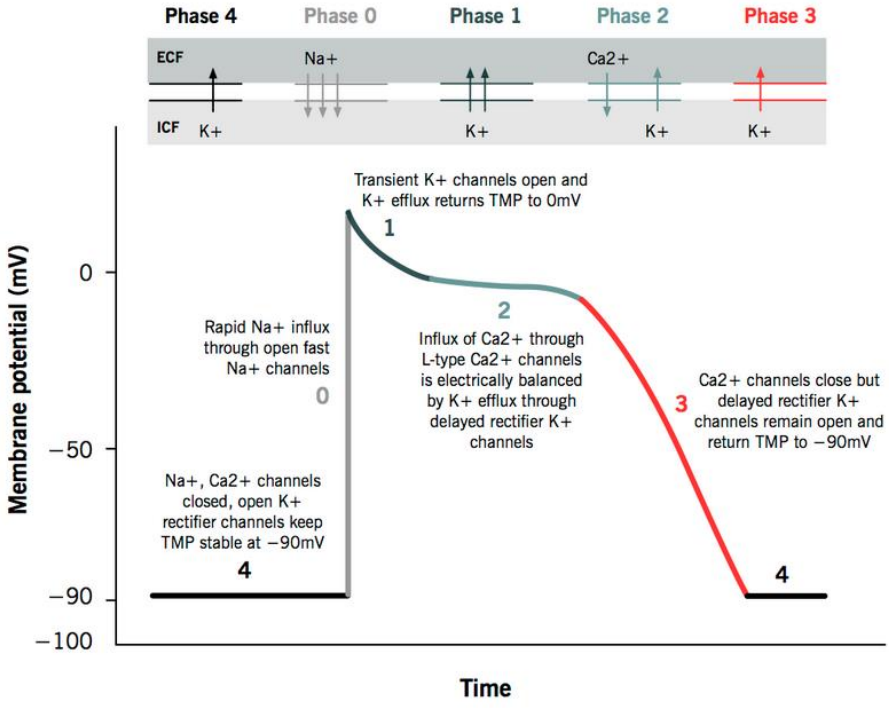


*Figure 1. Le potentiel d'action des cellules cardiaques [5]*

# 3 L'hyperkaliémie

## 3.1 Définition

L'hyperkaliémie est définie comme la survenue d'un taux de potassium plasmatique supérieur à 5,5 mmol/l. Elle peut également être définie en plusieurs stades selon son intensité [6] :

- Légère (5,5 à 6 mmol/l)
- Modérée (6,1 à 6,9 mmol/l)
- Sévère (supérieure ou égale à 7 mmol/l)

Ce seuil d'hyperkaliémie étant défini statistiquement, 2.5% des individus normaux ont une hyperkaliémie physiologique (de facto légère voire modérée).

Chez un sujet sain, des mécanismes de régulation physiologique permettent une adaptation efficace de l'organisme dans les situations d'hyperkaliémie non physiologiques (notamment la sécrétion tubulaire). [4]

Dans une démarche efficace de diagnostic d'hyperkaliémie, il convient dans un premier temps d'éliminer une pseudo-hyperkaliémie ou « fausse » hyperkaliémie. Il s'agit d'une situation au cours de laquelle les automates de dosage biologique du potassium détectent une hyperkaliémie sans que celle-ci ne soit présente chez le patient. Il s'agit en effet de la libération de potassium intracellulaire suite à :

- Une coagulation dans le tube de prélèvement
- Une hémolyse des hématies en réaction à des mécanismes physiques : garrot maintenu trop longtemps ou le poing du patient trop serré au moment du prélèvement, ou encore, une agitation du tube lors du transport par exemple
- Une hémolyse des hématies dans le cadre d'autres pathologies : agglutinines froides, thrombocytoses, leucocytoses

Les hyperkaliémies vraies ont 3 origines [6] :

- Excès d'apport de potassium dépassant les capacités d'excrétion rénale
- Redistribution cellulaire du potassium
- Anomalie de l'excrétion rénale de potassium

## 3.2 Etiologies

### 3.2.1 Excès d'apport exogène

L'excès d'apport peut être d'origine alimentaire (agrumes, bananes, fruits secs, chocolats) ou iatrogène lors de l'administration de sels potassiques ou lors de transfusions sanguines. Il convient également d'être vigilant avec l'administration de certaines préparations de nutrition entérale pouvant contenir de fortes concentrations de potassium.

L'excès d'apport a, de par les mécanismes physiologiques d'adaptation, rarement des conséquences chez le sujet sain. Il faudrait un apport majeur et brutal de potassium en association avec une limitation des capacités d'excrétion rénale de potassium [7].

### 3.2.2 Redistribution cellulaire

#### *3.2.2.1 Acidose métabolique*

Au cours d'une acidose métabolique, les cations (essentiellement des protons $H^+$) accumulés au niveau intra-cellulaire sont tamponnés par la fuite cellulaire d'ions $Na^+$ et $K^+$ vers le compartiment extracellulaire afin de maintenir l'électroneutralité du milieu intra-cellulaire. Ce mécanisme a pour conséquence une augmentation du taux de potassium dans le compartiment extra-cellulaire [7–9].

#### *3.2.2.2 Insuline*

L'insuline favorise l'entrée de potassium dans le compartiment intracellulaire. La diminution du taux d'insuline, voire l'insulinopénie, dans les diabètes insulino-dépendants peut induire une hyperkaliémie, renforcée par une hyperosmolarité due à l'hyperglycémie [7–9].

#### *3.2.2.3 Rhabdomyolyses et lyse cellulaire*

La lyse cellulaire, qu'elle soit d'origine traumatique au cours de rhabdomyolyses, ou lors de traitements par chimiothérapies anticancéreuses, induit une libération du potassium dans le compartiment extra-cellulaire [7–9].

#### *3.2.2.4 Médicaments et intoxications*

Plusieurs médicaments peuvent impacter l'équilibre potassique [7,9] :

- Les bêta-bloquants (surtout non-sélectifs) diminuent l'entrée de $Ca^{++}$ et de $K^+$ dans le compartiment intra-cellulaire

- Les curares inhibent l'entrée de $Ca^{++}$ et de $K^{+}$ dans le compartiment intra-cellulaire
- La digoxine, inhibiteur de la pompe $N^{+}/K^{+}$ ATPases, est responsable d'hyperkaliémie lors d'un surdosage
- Le chlorhydrate d'arginine
- Les intoxications par les dérivés fluorés et cyanurés

Ce sujet est vaste, et fait justement l'objet d'une partie de ces travaux, c'est pourquoi nous ne le détaillons pas dans la présente introduction.

### 3.2.3 Anomalie de l'excrétion rénale

Dans l'insuffisance rénale aiguë, l'hyperkaliémie est le plus souvent associée à une cause secondaire, comme une oligo-anurie, dont la cause doit être recherchée (rhabdomyolyse, diurétique épargneur potassique, acidose métabolique sévère).

Dans l'insuffisance rénale chronique, l'hyperkaliémie apparait le plus souvent à partir d'un stade sévère de diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) (DFG < 30 ml/min). L'atteinte rénale ayant pour conséquence une diminution des capacités du rein à secréter le potassium, la réponse rénale à un déséquilibre des entrées et sorties de potassium n'est plus efficace.

D'autres phénomènes peuvent induire une hyperkaliémie avec une action sur le système rénal, favorisant d'autant plus les déséquilibres potassiques lors d'une atteinte rénale associée [4,7,8] :

- Pathologies se traduisant par atteinte de l'axe corticosurrénalien : maladie d'Addison induisant un hypo-aldostéronisme par déficit enzymatique
- Médicaments ayant un rôle sur les systèmes de régulation de l'homéostasie rénale : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, l'héparine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques épargneurs potassique, ciclosporine, litthium, triméthoprime

## 3.3 Principales manifestations des hyperkaliémies

Les signes cliniques de l'hyperkaliémies s'expliquent biologiquement [10,11] :

- Le déséquilibre du gradient potassium intra versus extra-cellulaire diminue la polarisation cellulaire et induit une augmentation du potentiel de membrane (initialement à -60mV celui-ci tend vers 0 en fonction du déséquilibre potassique)
- L'augmentation du potentiel de membrane augmente le seuil d'hyperexcitabilité membranaire, en dépassant ce seuil, un potentiel d'action se déclenche
- En conséquence, l'hyperkaliémie induit des troubles de la conduction et une diminution du temps de repolarisation

Les hyperkaliémies se traduisent cliniquement par [10,11] :

- Des troubles neuromusculaires : asthénie, faiblesse musculaire, paresthésie jusqu'à l'hypoventilation par atteinte des muscles respiratoires.
- Une toxicité cardiaque : troubles de la repolarisation, de la conduction avec baisse de l'inotropisme cardiaque jusqu'au choc cardiogénique. Les anomalies

observables au cours d'une électrocardiographie (ECG) en fonction des taux de potassium plasmatiques sont illustrées en Figure 2.

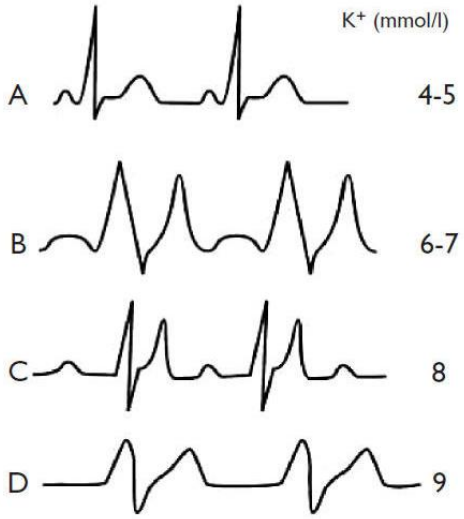


*Figure 2. Anomalies de l'ECG en fonction des valeurs d'hyperkaliémie [12]*

## 3.4 Prise en charge des hyperkaliémies

Il convient de préciser que, dans tous les cas, une hyperkaliémie sévère et/ou une modification de l'ECG est une urgence médicale.

Le traitement de l'hyperkaliémie repose sur [4]:

- Diminuer les apports en potassium (notamment, le chlorure de potassium, ou la supplémentation en potassium par voie orale)
- L'alcalinisation par administration de bicarbonate de sodium en présence d'acidose
- L'administration de gluconate de calcium, chlorure de calcium avec pour objectif de limiter les effets cardiaques de l'hyperkaliémie par apport d'ions $Ca^{++}$
- Les résines échangeuses de cations, pour chélater le potassium et permettre son élimination
- L'administration de diurétique de l'anse par voie intraveineuse pour favoriser l'excrétion de potassium
- L'administration d'insuline (en association avec une administration du glucose)
- Enfin, l'épuration extra-rénale par hémodialyse est la technique la plus efficace pour éliminer le potassium plasmatique

## 3.5 Survenue d'hyperkaliémie dans les séjours hospitaliers

L'hyperkaliémie est un trouble électrolytique fréquemment observé en milieu hospitalier [8,13,14]. L'hyperkaliémie est associée à une augmentation importante du taux de mortalité [15–17] . Le nombre de médicaments et les comorbidités exposent ou favorisent les EIM d'hyperkaliémie [18–26].

Le sujet n'est cependant pas simple : comme, par définition, 2,5% des sujets indemnes de pathologie présentent une hyperkaliémie à un moment ou à un autre, cet événement est *de facto* un événement temps-dépendant pouvant survenir en

l'absence de pathologie réelle. Par conséquent, plus un sujet est hospitalisé longtemps, plus il est probable d'observer une hyperkaliémie (généralement modérée, isolée et transitoire). Il en résulte que l'impact clinique d'une hyperkaliémie ne saurait être évalué par le calcul brut de la différence des durées de séjour : seule une partie de l'augmentation de la durée de séjour est imputable à l'hyperkaliémie, et l'autre résulte d'un biais d'observation [27].

Lors d'un séjour hospitalier, l'ensemble des caractéristiques du patient (données démographiques, prescriptions, diagnostics etc.) sont désormais informatisées et peuvent permettre d'analyser les EIM survenant au cours d'un séjour hospitalier de manière rétrospective [28–30].

A la vue de ces avancées dans la recherche portant sur la détection des EIM, en particulier sur l'hyperkaliémie et, en parallèle, avec l'émergence des CDSS, il semble judicieux de recourir à l'utilisation de systèmes permettant de prévenir de façon automatique des situations à risque d'hyperkaliémie.

# 4 Prévention des EIM intra-hospitaliers par systèmes d'aides à la décision

## 4.1 Définitions

### 4.1.1 Computer Provider Order Entry ou Logiciel d'aide à la prescription

Les CPOE (*Computer Provider Order Entry*) ou LAP (Logiciel d'Aide à la Prescription) sont des outils permettant la prescription de traitements, d'analyses biologiques etc. de manière informatique et non plus écrite à la main. En parallèle de ces logiciels, les dossiers patients informatisés (DPI) ou *Electronic Health Record* (EHR) se sont déployés [31]. Leur utilisation a pour objectif d'améliorer la sécurité et la qualité des soins en diminuant les risques évènements indésirables médicamenteux. Ces objectifs ont été confirmés dans certains cas précis mais, il ne sont pas toujours généralisables à d'autres situations [31–36].

Un autre intérêt est l'augmentation de la qualité des données. Lorsque les CPOE sont intégrés au DPI, ils peuvent accéder aux données démographiques des patients, comme l'âge, le sexe, des données de parcours de soin y compris la durée de séjour, des données diagnostiques codées selon les codes la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), des actes diagnostiques codés selon la base Classification Commune Actes Médicaux (CCAM), les traitements administrés aux patients, des données biologiques, des données en textes libres, c'est-à-dire des données non structurées, tels que des courriers de sorties, comptes-rendus d'actes.

### 4.1.2 Systèmes d'aide à la décision médicale

Les systèmes d'aide à la décision médicale (CDSS, pour *Clinical Decision Support System*), sont des logiciels permettant généralement d'alerter les utilisateurs en apportant des informations relatives aux patients, au moment le plus approprié et filtrées intelligemment dans le but d'augmenter la qualité et la sécurité des soins [37,38]. Ces informations étant issues de règles d'alertes implémentées pour aider à la prise de décision.

Ces logiciels se sont largement répandus depuis le début des années 2000 aux Etats-Unis d'Amérique sous l'impulsion du développement des technologies de santé [37]. En Europe, l'utilisation des CDSS existe depuis plusieurs décennies mais connait son essor depuis le début des années 2010, notamment, avec l'étude des systèmes d'aide à la décision médicale commanditée par la Haute Autorité de Santé [37]. Plusieurs études ont déjà été réalisées pour montrer leur impact sur la qualité des soins [39–43], y compris sur le bon usage des médicaments [44–48]. L'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins se traduisant par une augmentation de la conformité des prescriptions aux recommandations, une diminution de risque relatif d'erreurs de prescription et une réduction du risque relatif d'effets indésirables potentiels [32,33,41]. Cependant, leur utilisation est limitée suite à de nombreuses difficultés décrites dans la suite de ce mémoire.

Ces logiciels reposent sur des règles de décision issus du développement de l'intelligence artificielle en santé.

### 4.1.3 L'intelligence artificielle

L'intelligence est l'ensemble des facultés mentales permettant de faire des relations entre des causes et des faits pour aboutir à une connaissance conceptuelle.

L'intelligence artificielle (IA) correspond à la recherche de moyens permettant à une machine de prendre une décision et/ou de prévenir une situation en modélisant des règles de décision à partir d'un raisonnement.

Aujourd'hui, 3 niveaux d'intelligence artificielle sont décrits [49].

Le premier niveau, l'*Artificial Narrow Intelligence*, ou IA logico-symbolique, consiste pour une machine à appliquer des règles dans certaines situations à partir d'une base de règles. Par exemple, il est possible de demander à un logiciel intégrant ce niveau d'IA d'être alerté lorsqu'un médicament de la classe des sulfamides hypoglycémiants est prescrit chez un sujet de plus de 75 ans.

Le deuxième niveau, l'*Artificial General Intelligence*, ou IA sur les données, consiste à ce qu'une machine définisse elle-même des règles à partir d'une base de données, c'est-à-dire, en fonction des pratiques humaines. Par exemple, un logiciel pourrait, à partir d'une base de données suffisamment importante, analyser que, une action est effectuée par un pharmacien lorsque chez un sujet de plus de 75 ans il est prescrit un sulfamide hypoglycémiant, et créer une règle en conséquence pour alerter le pharmacien. Cette IA sur les données est également connue sous le nom de *machine learning*. On parle également de logiciels auto-apprenants. Lorsque les données d'apprentissage sont générées par le logiciel dans un cadre fermé purement déterministe (ex : jeu d'échec, jeu vidéo, etc.), on parle d'apprentissage par renforcement [50].

Le troisième niveau, l'*Artificial Super Intelligence*, reste encore hypothétique, mais consisterait pour une machine à adapter son comportement face à une situation inédite grâce à un raisonnement complexe. Ce type d'IA relève à ce jour de la science-fiction.

## 4.2 Création de règles pour l'IA logico-symbolique

Les CDSS sont des outils alertant les utilisateurs quant à la vigilance à avoir sur une situation donnée et utilise généralement une IA logico-symbolique. Ces alertes reposent sur la formalisation de règles généralement issues de référentiels reconnus

(par exemple Vidal® ou Thériaque®), des recommandations officielles (Haute Autorité de Santé, sociétés savantes) ou de critères validés par des consensus d'experts (par exemple, Liste de Laroche ou les critères de Beers) [44,51–53].

Pour créer des règles dans un CDSS, il convient de distinguer 2 approches : l'implicite et l'explicite. Il s'agit d'approches complémentaires dans la prise en charge du patient [54].

L'approche implicite nécessite un jugement expert afin de prendre une décision en fonction de nombreux éléments de contexte. C'est une approche très sensible et experte, cependant elle nécessite de l'expérience et du temps. A l'inverse, l'approche explicite repose sur des règles pouvant être implémentées dans un logiciel d'aide à la décision et permet de détecter des situations de prescriptions potentiellement inappropriées et de générer des données de santé [55–58].

Le développement de critères explicites de détection de situations potentiellement inappropriées par l'utilisation des CDSS est une approche mise en avant dans de nombreux domaines comme la gériatrie, l'insuffisance rénale, l'utilisation des traitements antibiotiques ou antidiabétiques [59–62].

## 4.3 Problèmes limitant l'efficience clinique des CDSS

Malgré leur forte validité scientifique, les CDSS ont à ce jour une efficacité clinique limitée, hormis le contrôle de doses en pédiatrie [63,64]. Cette limite a de nombreuses causes.

La pertinence des règles implémentées est généralement faible, notamment du fait d'un manque d'informations fourni aux CDSS (notion de dose, médicament prescrit mais non administré) ou alors parce que le médecin prenant en charge le patient a déjà réagi avant de recevoir l'alerte ou encore parce que la règle implémentée est inappropriée compte-tenu de la situation clinique, on parle alors d'*over-alerting* [65–68].

Ces alertes induisent donc un état de fatigue psychologique chez les utilisateurs de logiciel, appelé a*lert fatigue* aboutissant à une absence de prise en compte des alertes, même pertinentes [67–72]. Les alertes ignorées dû à l'*alert fatigue*, peuvent alors aboutir à un évènement indésirable qui aurait pu être évité [73–75].

De plus, il apparait que l'*over-alerting* est également dépendant du type d'alerte (interaction médicamenteuse, problème lié à la dose, alertes portant sur les allergies) et du type d'utilisateur (médecins spécialistes, médecins de ville par exemple). [76–79].

Il apparait donc important de chercher à générer la bonne alerte, au bon moment, au bon utilisateur.

## 4.4 Les solutions aux limites de l'efficience des CDSS

Plusieurs solutions ont été exposées pour diminuer l'*over-alerting*, notamment en filtrant ou en hiérarchisant les alertes sur avis d'experts [70,80]. En complément, Phansalkar et al. proposent une liste de critères, issus d'une revue de littérature, permettant d'augmenter la sensibilité des règles portant sur les interactions médicamenteuses : la sévérité de l'interaction, la probabilité de survenue d'EIM, les

moyens permettant de surveiller l'apparition d'un évènement clinique, les caractéristiques du patient et les preuves de l'existence d'une interaction [80].

Un autre type d'approche également, celui basé sur les statistiques, consiste à créer des alertes puis à étudier leur pertinence *a posteriori* [73,75]. Cette pertinence peut être évaluée au regard du risque d'événement détectable [81], ou plus simplement de la probabilité qu'une intervention pharmaceutique soit proposée. Cette approche aboutit ainsi en une sélection des alertes pertinentes en fonction des pratiques médicales. Cependant, elle nécessite un échantillon de données pouvant être important et long à obtenir (dans le cas d'alerte rarement déclenchée) et elle ne permet pas de s'affranchir d'un *over-alerting* durant la collecte des données. De plus, ces probabilités sont probablement hautement contextuelles, et pourraient changer au cours du temps [30,82].

Dans ce cadre, basés sur avis d'expert, des études qualitatives récentes proposent ainsi la création de règles à partir de connaissances expertes, et non plus uniquement issues de recommandations afin de diminuer le risque d'*over-alerting* et d'*alerte-fatigue* et en correspondant au mieux aux pratiques médicales [61,62].

Enfin, une autre approche consiste à évaluer la probabilité d'apparition d'un EIM dans l'objectif de créer une règles (ou non, si la probabilité est faible) [30,83]. Cette approche nécessite néanmoins un premier travail de fouille de donnée ou *data-mining* à partir de la réutilisation des données de santé recueillies en routine [30,83–85]. C'est cette démarche qui sera décrite et mise en œuvre dans la suite de ce mémoire.

# 5 Réutilisation de données de santé recueillies en routine

## 5.1 Définitions préalables

### 5.1.1 Données de santé recueillies en routine

Tout au long de la vie d'un individu, de nombreuses données de santé seront collectées.

A l'hôpital, l'avènement des DPI d'une part, et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) d'autre part (tarification et la facturation), ont permis la collecte généralisée de données décrivant directement ou indirectement les pathologies et leurs prises en charge : des données administratives et démographiques permettant d'identifier le patient, des traitements, des examens biologiques, des actes, des comptes-rendus textuels [86].

En ville, les données de santé sont recueillies par plusieurs professionnels de santé et leur manque d'interopérabilité est aujourd'hui un frein aux développements d'entrepôts de données de santé en ville [87–89]. Les systèmes de codages sont différents de l'hôpital. Les diagnostics sont parfois codés en CIM-10, parfois avec la classification internationale des soins primaires (CISP). Les résultats d'analyse de biologie médicale sont rarement décrits à l'aide de terminologies standardisées. Les médicaments prescrits sont généralement décrits à l'aide de leurs codes ATC et UCD.

### 5.1.2 Données massives en santé, « big data »

Le terme de *Big Data*, ou données massives, est de plus en plus utilisé dans notre quotidien dès qu'il s'agit d'évoquer des bases de données, à priori, contenant un certain volume de données [85,90]. Ces *Big Data* sont définis par les « 5V »

- V pour volume, désignant la grande taille de données enregistrées et stockées
- V pour vitesse, afin que ces données soient rapidement accessibles et utilisables
- V pour variété, par une diversité de sources d'origines
- V pour véracité, qui pose la question de la fiabilité de toutes les données collectées
- V pour valeur et leur utilisation pour la valorisation scientifique et économique

Cette notion de « grand volume » peut être décrite à travers [90] :

- Un grand nombre d'individus statistiques (patients, séjours hospitaliers etc.)
- Un grand nombre de variables (données biologiques, thérapeutiques, génomiques, etc.)
- Un grand nombre de modalités pour certaines variables (par exemple, le codage des diagnostics en CIM10 peut prendre près de 40 000 modalités différentes)
- Un grand nombre de relations cardinales complexes ou de données répétées (par exemple, des dosages biologiques différents à un même temps ou une même mesure biologique répétée à des temps différents)

Dans ce champ des *Big Data*, plusieurs grands types de données peuvent être identifiés :

- Les données structurées de santé, avec un nombre de patients importants, pouvant être représentées dans des tables dont chaque cellule est de petite taille
- Les signaux, qui représentent un cas particulier de données structurées, dont le nombre de valeurs est extrêmement élevé (les millions de points d'un tracé ECG par exemple)
- Les données textuelles
- Les images
- Les données -omiques (génomiques, protéomiques, etc.), avec un nombre très élevés de variables mais, peu de patients
- Etc.

Ainsi, l'analyse de ces données semble être une approche intéressante à mettre en œuvre afin de créer de nouvelle connaissance à partir de données déjà collectées [91].

### 5.1.3 Réutilisation de données ou *secondary use of data* ou *data-reuse*

Classiquement, les études prospectives (essais thérapeutiques) ou rétrospectives (études cas-témoins) nécessitent la collecte *ad hoc* de données. Les données collectées visent ainsi à répondre à une question scientifique. Les avantages de cette approche sont, notamment, une facilité de recueil et d'analyse statistique de données sans passer par une analyse informatique. Cependant, cette approche nécessite du temps et, donc, un coût non négligeable [92].

Comme nous l'avons vu précédemment, des activités de routines permettent d'acquérir un certain nombre d'informations. La réutilisation de données, ou *data-reuse*

ou *secondary use of data*, consiste en l'utilisation de ces données pour une finalité différente de leur finalité initiale de recueil. Cette approche nécessite au préalable une étape d'analyse informatique afin de transformer une base de données en une base de données qui semble être réalisée sur mesure pour répondre à une question scientifique [93]. Ces analyses ont également l'avantage d'être réalisées à faible coût et sur un grand nombre d'individus statistiques, donc, avec une forte puissance statistique [28,94–97].

L'approche de *data-reuse* est utilisée dans plusieurs domaines comme, par exemple, la mesure de la qualité des soins, la détection et la prévention des EIM ou encore l'étude des flux de séjour des patients [81,98–102].

Cependant, le *data-reuse* apporte parfois une réponse approximative à la question posée. En effet, les variables ne sont pas toujours exactement celles souhaitées car elles ont déjà été collectées. Une information peut être disponible sous forme d'une variable binaire, l'évènement est présent ou non, alors qu'il aurait été intéressant pour l'étude d'avoir une variable catégorielle type évènement léger, modéré ou sévère. Les variables peuvent être absentes, notamment, celles qui pourrait être des variables de confusion.

D'un point de vue pratique et méthodologique, la réutilisation de données nécessite une démarche complexe de transformation des données [93].

## 5.2 Extraction de connaissance depuis une base de données

Le processus de *data-reuse,* dans le but d'extraire de la connaissance, est ainsi décrit en 5 étapes présenté dans la Figure 3 : le pré-traitement des données, l'extraction des caractéristiques ou *feature extraction*, l'analyse graphique et statistique, analyse experte des résultats, acquisition de connaissance [85,93,103].

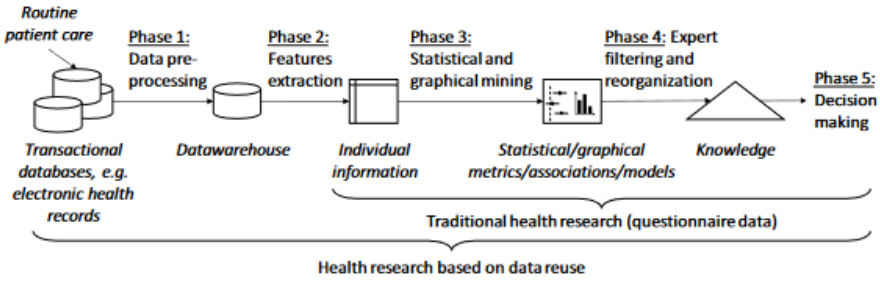


***Figure 3. Processus d'extraction de connaissance par réutilisation de données [93]***

### 5.2.1 Etape 1, le pré-traitement des données

Cette phase consiste à observer, décrire et uniformiser les données. Par exemple, si une clé permettant de relier plusieurs tables de données est un identifiant patient, il est nécessaire de s'assurer que cette information est structurée de la même manière dans chaque table de données ou encore, si une valeur biologique est étudiée, il faut s'assurer qu'elle soit dans la même unité, et structurée. Toutes ces données de santé, anonymisées, structurées, libellées, constituent un entrepôt de données de santé.

### 5.2.2 Etape 2, l'extraction des caractéristiques ou *feature extraction*

Cette phase est une étape clé permettant de répondre à une question scientifique posée.

En effet, les données extraites correspondent rarement aux besoins, il convient donc de transformer les variables afin d'obtenir une base de données exploitable et permettant de répondre à la question de recherche en :

- Simplifiant la base de données en une seule table, contenant une ligne par unité statistique (par exemple, identifiant patient, identifiant de séjour) et une colonne par variable
- Définissant des seuils pour les variables d'intérêt, notamment pour les variables quantitatives. Par exemple, binariser ou catégoriser en fonction d'un seuil : présence d'une anomalie ou absence, ou niveau léger, modéré, sévère
- Filtrant les variables à utiliser, voire les regrouper (regrouper les médicaments dans un même niveau de classe ATC, regrouper les codes CIM-10 d'une même pathologie)
- Définissant les évènements d'intérêt en fonction du temps. Par exemple, un évènement qui se répète dans le temps doit-il être considéré comme un seul évènement ou faut-il le considéré autant de fois qu'il se répète.

Il s'agit d'une étape importante et basée sur une solide connaissance du sujet car il convient de déterminer le niveau d'extraction des caractéristiques et d'évaluer la balance entre un besoin de simplifier les informations (donc de diminuer l'information par rapport au contenu d'origine) et le maintien de l'information (donc de ne pas perdre l'information qui nous est nécessaire).

### 5.2.3 Etape 3, l'analyse graphique et statistique des données

L'objectif de cette phase est de traiter les variables à analyser durant la 4e étape. Des méthodologies et techniques classiques d'analyses univariées et bivariées sont réalisées afin de mettre en évidence la distribution des variables et les potentielles associations. Il peut résulter de cette phase des règles d'association apprises automatiquement, dont une partie seulement seront valides pour diverses raisons.

### 5.2.4 Etape 4, analyse experte des données

L'objectif est d'analyser, avec un regard expert, les résultats de l'étape précédente. Il pourra s'agir, par exemple, de ne conserver que des associations statistiques pouvant être justifiées par la littérature, ou pour lesquelles les experts ont pu éliminer raisonnablement les biais les plus courants.

### 5.2.5 Etape 5, la prise de décision

Cette ultime phase consiste à prendre une ou plusieurs décisions suite aux résultats des analyses précédentes. Elle consiste, de manière plus générale, à extraire une connaissance au vu des éléments externes (bibliographie), et proposer une modification du monde réel (ex : action, interdiction, etc.).

## 5.3 Aspects réglementaires de l'utilisation des données de santé

**Données à caractère personnel** : « Toute information se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable. Est réputée être une « personne physique identifiable » une personne physique qui peut être identifiée, directement ou indirectement, notamment par référence à un identifiant, tel qu'un nom, un numéro d'identification, des données de localisation, un identifiant en ligne, ou à un ou plusieurs éléments spécifiques propres à son identité physique, physiologique, génétique, psychique, économique, culturelle ou sociale. » [104].

**Données concernant la santé** : Les données à caractère personnel relatives à la santé physique ou mentale d'une personne physique, y compris la prestation de services de soins de santé, qui révèlent des informations sur l'état de santé de cette personne. » [104].

Selon l'agence américaine des soins de santé, de recherche et de qualité, les principales sources de provenance des données composant les données massives de santé sont les DPI [105].

Cependant, Le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) s'applique à toutes les données personnelles relatives à la personne physique identifiée ou identifiable. L'article 2 de la loi n° 78- 17 du 6 janvier 1978 (loi Informatique et Libertés [106]), précise qu'afin de déterminer si une personne est identifiable, il convient de considérer l'ensemble des moyens en vue de permettre son identification dont dispose ou auxquels peut avoir accès le responsable du traitement ou toute autre personne tierce manipulant la donnée. De ce fait, s'il subsiste un moyen permettant la réidentification des personnes, la donnée est considérée à caractère personnel [107].

Les méthodes de *data-reuse* sont également soumises au RGPD et au droit national en termes de protection des données, sauf consentement explicite du patient. Ainsi, la réutilisation des données exige le respect de certaines conditions telles que la finalité d'intérêt public, l'approbation d'un comité compétent ou de l'ensemble des personnes concernées [107,108].

# 6 Objectif

Ce mémoire de DES tenant lieu de thèse d'exercice de docteur en pharmacie s'inscrit dans une démarche plus large de travaux portant sur le développement d'un modèle d'intelligence artificielle permettant de prévenir les évènements indésirables à partir de la réutilisation des données de santé.

L'objectif de ce mémoire de DES est de décrire une méthodologie de réutilisation de données de santé afin de définir des caractéristiques potentiellement associées à un évènement d'hyperkaliémie dans le but de créer des règles permettant de prévenir ces évènements indésirables.

Notre démarche reposera sur 3 étapes. A partir d'une base de données simulées, nous réaliserons une extraction de caractéristiques potentiellement associées à l'hyperkaliémie à partir d'une revue, non systématique, de la littérature. Puis nous réaliserons une description des données avec des analyses univariées et bivariées. La dernière étape consistera à mettre en œuvre une preuve de concept à partir d'analyses multivariées.

Enfin, nous discuterons de cette méthodologie et des résultats obtenus.

# Matériel et méthodes

## 1 Design de l'étude

Dans le cadre de ces travaux exploratoires visant, avant tout, à développer une méthode, les données patients utilisées sont des données simulées.

Les données de 15042 séjours hospitaliers ont été simulées. Ces données sont fidèles en forme aux données issues d'un projet de recherche européen, le projet PSIP [109]. Le processus de simulation respecte en grande partie les distributions univariées, et certaines distributions jointes (bivariées), que les auteurs de la simulation jugeaient pertinentes. Ce processus de simulation est actuellement perfectionné par les chercheurs de l'ULR 2694, dans le cadre de la plateforme e-Santé du CPER TecSanté.

Partant des données détaillées par la suite, nous créerons des variables correspondant à l'hyperkaliémie (cf. Définition de la variable à expliquer) et ses potentiels déterminants (cf. Définition des variables explicatives). Nous décrirons les séjours au regard de ces variables, puis nous tenterons d'identifier des modèles prédisant la variable à expliquer à l'aide des variables potentiellement explicatives.

## 2 Données

Plusieurs tables de données ont été créés afin de simuler une extraction de données en vie réelle :

- Les données administratives : identifiant du séjour, âge, sexe, la durée du séjour, le mode d'entrée en hospitalisation (par les urgences ou par transfert)
- Les données relatives aux examens biologiques, incluant le type de mesure, la date de mesure et la valeur mesurée
- Les données diagnostiques, codées selon la classification internationale des maladies, 10ème révision (CIM 10, ou ICD-10 pour International Classification of Diseases) [110]
- Les données concernant les actes diagnostics selon la classification commune des actes médicaux (CCAM) [111]
- Les données relatives aux médicaments administrés durant le séjour, codées selon la classification anatomique, thérapeutique et chimique (ATC ou Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) [112]

La clé permettant de relier ces tables est un identifiant de séjour fictif. La personne physique n'est pas reconstituée dans ces données, et n'est donc pas traçable.

Des valeurs manquantes ont été générées de manière similaire à ce qu'on peut trouver en vie réelle. Les paramètres de biologie médicale ne sont donc pas tous disponibles pour chaque patient à chaque instant. Nous imputerons l'absence de mesure comme étant l'absence d'anomalie résultant de cette mesure. En effet, nous considérons que si une analyse de biologie médicale n'a pas été prescrite, c'est qu'il n'y avait pas de signes nécessitant une confirmation de la présence ou de l'absence d'anomalie biologique. Si une mesure avait été faite, elle aurait alors une très forte probabilité d'être normale. Cette imputation « simple » de données manquantes est habituelle en

réutilisation de données [30,93], et n'est pas comparable aux pratiques en recherche clinique financée.

# 3 Définition de la variable à expliquer

La variable d'intérêt est la survenue d'une hyperkaliémie au cours du séjour. Cette variable est codée de manière binaire : « 0 » = absence d'hyperkaliémie ou « 1 » = présence d'une hyperkaliémie. L'hyperkaliémie a été définie comme un dosage plasmatique de potassium supérieur à 5,5 mmol/l au moins une fois durant le séjour, à l'exception du premier jour d'hospitalisation. Ces travaux exploratoires ne prennent pas en compte l'évolution temporelle des différentes variables.

# 4 Définition des variables explicatives

Afin de sélectionner les caractéristiques potentiellement associées à l'hyperkaliémie, une revue non systématique de la littérature a été réalisée. Ces variables sont ensuite mises en rapport avec les paramètres biologiques, les codes CIM-10, CCAM et classes ATC des médicaments présents dans la base de données, par extraction de caractéristiques [93]. Dans certains cas, les pathologies seront également transcrites en termes d'anomalies biologiques.

Les variables explicatives sont de 3 types :

- Les variables quantitatives : l'âge et la durée de séjour
- Les variables binaires : le sexe, le mode d'entrée par les urgences ou par transfert et les variables retenues en fonction des résultats de la première étape de ce travail seront codées de manière binaire : 0 = absence de la caractéristique, 1 = présence de la caractéristique. Par exemple, la caractéristique « B01AB » prendra la valeur « 1 » si un médicament de la classe des Groupe de l'héparine (B01AB) a été administré durant le séjour

# 5 Analyses statistiques

**Analyses univariées**

Les variables qualitatives, binaires, ou discrètes avec très peu de modalités sont exprimées en effectif et pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart type (SD, *standard deviation*) si l'histogramme révèle une distribution d'allure symétrique, et médiane premier et troisième quartile (Q1, Q3) dans le cas contraire.

**Analyses bivariées**

L'indépendance entre deux variables qualitatives est testée à l'aide d'un test du Khi².

L'indépendance entre une variable qualitative et une variable quantitative est testée à l'aide d'un test de Student.

**Analyses multivariées**

Les relations entre les covariables candidates et une variable binaire sont modélisées et testées de deux manières.

La première est une régression logistique. Les résultats sont alors exprimés en termes d'odds ratio (OR) assorti d'un intervalle de confiance à 95% (IC95). Les covariables disponibles sont toutes incluses dans l'analyse, et sont sélectionnées automatiquement à l'aide d'une procédure pas-à-pas descendante. Seul le modèle final est présenté.

La deuxième est un arbre de décision. Les covariables disponibles sont toutes incluses dans l'analyse, et sont sélectionnées automatiquement par la méthode construisant l'arbre (*post-pruning* ou effeuillage *a posteriori*). Seul le modèle final est présenté.

**Significativité**

Les tests statistiques sont bilatéraux. Les p valeurs sont considérées comme significatives au seuil de 5%. Les intervalles de confiance sont calculés à 95%.

Les travaux ont été réalisés à l'aide du logiciel R® version 4.0.0 disponible sur le site du CRAN [113]. Les bibliothèques suivantes ont été utilisées : dplyr, compareGroups, rpart.

# Résultats

## 1 Détermination bibliographique des caractéristiques

La recherche bibliographique a permis de mettre en évidence plusieurs caractéristiques potentiellement associées à une hyperkaliémie :

Des pathologies : l'insuffisance rénale aiguë et chronique, l'insuffisance hépatique, l'hypertension artérielle, l'insuffisance cardiaque aiguë, le diabète, l'acidose métabolique, la maladie d'Addison et les insuffisances surrénaliennes, les actes liés aux transfusions sanguines et les pathologies tumorales [23,24,26,114–118].

Des médicaments : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, les bétabloquants, les médicaments appartenant au groupe de l'héparine, les diurétiques épargneurs potassiques, les supplémentations potassiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les inhibiteurs de la calcineurine, des antibiotiques (amphotéricine B et triméthoprime) [4,7,9,11,14,19,22,26,119,120].

## 2 Extraction de caractéristiques

Les caractéristiques (variables binaires d'intérêt) ont été créées en analysant les données brutes, et en définissant des tables de correspondance, ou *mappings* à partir des données issues de l'étape de revue non systématique de la littérature.

Pour les analyses de biologie médicale, une caractéristique prend la valeur « 1 » si au moins une des conditions correspondantes est réalisée. Ces conditions comportent le nom d'un paramètre d'analyse de biologie médicale, un opérateur de comparaison, et une valeur seuil accompagnée de son unité. Ainsi par exemple, pour un dosage de sodium dont la valeur est supérieure à 145 mmol/l, la caractéristique « hypernatrémie » prendra la valeur « 1 », sinon « 0 ». Le *mapping* complet est reproduit en Tableau 1.

***Tableau 1. Mapping des paramètres d'analyses biologiques, utilisant les libellés réels***

| Critère | Caractéristique |
|---|---|
| Albumine < 53% | Hypoalbuminémie |
| Albumine sérique < 35 g/l | Hypoalbuminémie |
| Antithrombine III < 80% | Diminution du taux d'antithrombine III |
| Antithrombine III > 120% | Augmentation du taux d'antithrombine III |
| Bilirubine conjuguée > 2mg/l | Hyperbilirubinémie |
| TGO > 40 UI/l | Augmentation du taux de TGO |
| TGP > 40 UI/l | Augmentation du taux de TGP |
| CPK > 170 UI/l | Augmentation des taux de CPK |
| Créatinine > 9 UI/l (chez la femme) | Hypercréatininémie |
| Créatinine > 12 UI/l (chez l'homme) | Hypercréatininémie |
| Glycémie > 1g/l | Hyperglycémie |
| HbA1c > 6% | Augmentation du taux d'hB A1c |
| Digoxinémie > 1 µg/l | Surdosage en digoxine |

| Critère | Caractéristique |
|---|---|
| Lactate > 220 mg/l | Hyperlactatémie |
| Calcium < 88 mg/l | Hypocalcémie |
| Calcium corrige < 88 mg/l | Hypocalcémie |
| Calcium > 110 mg/l | Hypercalcémie |
| Calcium corrige > 110 mg/l | Hypercalcémie |
| Sodium < 135 mmol/l | Hyponatrémie |
| Sodium > 145 mmol/l | Hypernatrémie |

Pour les médicaments administrés, une caractéristique prend la valeur « 1 » si la condition correspondante est réalisée. Cette condition comporte le nom d'un paramètre selon son code ATC de niveau 4. Ainsi, par exemple, si au cours d'un séjour, un traitement du groupe de l'héparine a été administré la caractéristique « B01AB » prendra la valeur « 1 », sinon « 0 ». Le *mapping* complet est reproduit en Tableau 2.

Pour simplifier les modèles et limiter le nombre de variable, il a été nécessaire de réfléchir à l'intérêt des caractéristiques retrouvées et des variables correspondantes dans le *mapping*. Par exemple, la littérature montre une association potentielle entre une hyperkaliémie et l'administration d'héparine. Afin de pouvoir identifier si de l'héparine a été administrée durant un séjour, il convient de recherche le code ATC de niveau 5 correspondant « B01AB01 » alors que cet effet concerne, à priori, tous les médicaments appartenant au groupe de l'héparine, codé ATC de niveau 4 « B01AB ».

Ainsi, les variables ont été codé selon le niveau 4 de la classification ATC.

***Tableau 2. Mapping des médicaments selon la classification ATC de niveau 4***

| Critère (si présent) | Caractéristique |
|---|---|
| A05BA | Thérapeutique hépatique |
| A10AB | Insulines et analogues d'action rapide par voie injectable |
| A10AC | Insulines et analogues d'action intermédiaire par voie injectable |
| A10AD | Insulines et analogues d'action intermédiaire ou d'action lente et a début d'action rapide par voie injectable |
| A10AE | Insulines et analogues d'action lente par voie injectable |
| A10BA | Biguanides |
| A10BB | Sulfonylurées |
| A10BD | Associations d'hypoglycémiants oraux |
| A10BF | Inhibiteurs de l'alpha glucosidase |
| A10BG | Thiazolinediones |
| A10BH | Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) |
| A10BJ | Analogues des récepteurs glucagon-like peptide-1 (GLP-1) |
| A10BK | Inhibiteurs des cotransporteurs 2 sodium-glucose (SGLT2) |
| A10BX | Autres antidiabétiques sauf insulines |
| A12BA | Potassium |
| B01AB | Groupe de l'héparine |
| B05AA | Substituts du sang et fractions protéiques plasmatiques |
| B05AX | Autres produits sanguins |
| B05BA | Solutions pour nutrition parentérale |
| B05BB | Solutions modifiant le bilan électrolytique |
| B05BC | Solutions produisant une diurèse osmotique |

| Critère (si présent) | Caractéristique |
|---|---|
| B05CB | Solutions salines |
| B05CX | Autres solutions d'irrigation |
| B05XA | Solutions d'électrolytes |
| B05ZA | Concentrés pour hémodialyse |
| B05ZB | Solutions pour hémofiltration |
| C01AA | Glycosides de la Digitale |
| C03AA | Thiazidiques non associés |
| C03AB | Thiazidiques et potassium en association |
| C03AH | Thiazidiques en association avec psycholeptiques et/ou analgésiques |
| C03AX | Thiazidiques en association avec d'autres substances |
| C03BA | Sulfamides non associés |
| C03BB | Sulfamides et potassium en association |
| C03BC | Diurétiques mercuriels |
| C03BD | Dérivés xanthiques |
| C03BK | Sulfamides en association avec d'autres substances |
| C03BX | Autres diurétiques « low-ceiling » |
| C03CA | Sulfamides non associés |
| C03CB | Sulfamides et potassium en association |
| C03CC | Dérivés de l'acide aryloxyacétique |
| C03CD | Dérivés de la pyrazolone |
| C03CX | Autres diurétiques de l'anse |
| C03DA | Antagonistes de l'aldostérone |
| C03DB | Autres diurétiques épargneurs potassiques |
| C03EA | Diurétiques « low-ceiling » et épargneurs potassiques |
| C03EB | Diurétiques de l'anse et épargneurs potassiques |
| C07AA | Bêtabloquants non sélectifs |
| C07AB | Bêtabloquants sélectifs |
| C07AG | Alpha et bêtabloquants |
| C07BA | Bêtabloquants non sélectifs et thiazidiques |
| C07BB | Bêtabloquants sélectifs et thiazidiques |
| C07BG | Alpha et bêtabloquants et thiazidiques |
| C07CA | Bêtabloquants non sélectifs et autres diurétiques |
| C07CB | Bêtabloquants sélectifs et autres diurétiques |
| C07CG | Alpha et bêtabloquants et autres diurétiques |
| C07DA | Bêtabloquants non sélectifs, thiazidiques et autres diurétiques |
| C07DB | Bêtabloquants sélectifs, thiazidiques et autres diurétiques |
| C07EA | Bêtabloquants non sélectifs et vasodilatateurs |
| C07EB | Bêtabloquants sélectifs et vasodilatateurs |
| C07FB | Bêtabloquants et inhibiteurs du canal de calcium |
| C07FX | Bêtabloquants, autres associations |
| C09AA | Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène, non associés |
| C09BA | Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène et diurétiques |
| C09BB | Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène et inhibiteurs du canal du calcium |
| C09BX | Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène, autres associations |
| C09CA | Antagonistes de l'angiotensine II, non associés |
| C09DA | Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques |
| C09DB | Antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs du canal de calcium |
| C09DX | Antagonistes de l'angiotensine II, autres associations |
| C09XA | Inhibiteurs de la rénine |

| Critère (si présent) | Caractéristique |
|---|---|
| J01EA | Triméthoprime et dérivés |
| J01EE | Associations de sulfamides et de triméthoprime, dérivés inclus |
| J02AA | Antibiotiques |
| L04AD | Inhibiteurs de la calcineurine |
| M01AA | Butylpyrazolidines |
| M01AB | Dérivés de l'acide acétique et apparentés |
| M01AC | Oxicams |
| M01AE | Dérivés de l'acide propionique |
| M01AG | Fénamates |
| M01AH | Coxibs |
| M01AX | Autres anti-inflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens |
| M01BA | Anti-inflammatoires antirhumatismaux en association avec des corticoïdes |
| M01BX | Autres anti-inflammatoires antirhumatismaux en association avec d'autres médicaments |
| V03AE | Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie |

Pour les diagnostics, une caractéristique prend la valeur « 1 » si la condition correspondante est réalisée. Cette condition comporte le nom d'une caractéristique selon son code CIM-10. Ainsi par exemple, si, au cours d'un séjour, un diagnostic de « Dialyse rénale » a été défini, la caractéristique « Y84 » prendra la valeur « 1 », sinon « 0 ». Le *mapping* complet est reproduit en Tableau 3.

Une démarche de simplification, similaire à celle réalisée sur les codes ATC des médicaments, a été réalisée sur les codes CIM-10 (pouvant s'étendre jusqu'à 40 000 codes), ainsi les variables qui ont été créées correspondent aux sous-classes de la classification CIM-10.

***Tableau 3. Mapping des diagnostics potentiellement associées à une hyperkaliémie codé selon la classification CIM-10***

| Code | Libellé |
|---|---|
| C00 | Néoplasie maligne de la lèvre |
| C01 | Tumeur maligne de la base de la langue |
| C02 | Tumeur maligne de la langue, parties autres et non précisées |
| C03 | Tumeur maligne de la gencive |
| C04 | Tumeur maligne du plancher de la bouche |
| C05 | Tumeur maligne du palais |
| C06 | Tumeur maligne de la bouche, parties autres et non précisées |
| C07 | Tumeur maligne de la glande parotide |
| C08 | Tumeur maligne des glandes salivaires principales, autres et non précisées |
| C09 | Tumeur maligne de l'amygdale |
| C10 | Tumeur maligne de l'oropharynx |
| C11 | Tumeur maligne du rhinopharynx |
| C12 | Tumeur maligne du sinus piriforme |
| C13 | Tumeur maligne de l'hypopharynx |
| C14 | Tumeur maligne de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx, de sièges autres et mal définis |
| C15 | Tumeur maligne de l'œsophage |
| C16 | Tumeur maligne de l'estomac |
| C17 | Tumeur maligne de l'intestin grêle |
| C18 | Cancer du côlon |

| Code | Libellé |
|---|---|
| C19 | Tumeur maligne de la jonction recto-sigmoïdienne |
| C20 | Tumeur maligne du rectum |
| C21 | Néoplasie maligne de l'anus et du canal anal |
| C22 | Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques |
| C23 | Tumeur maligne de la vésicule biliaire |
| C24 | Tumeurs malignes des voies biliaires, autres et non précisées |
| C25 | Tumeur maligne du pancréas |
| C26 | Tumeur maligne des organes digestifs, de sièges autres et mal définis |
| C30 | Tumeur maligne des fosses nasales et de l'oreille moyenne |
| C31 | Tumeur maligne des sinus de la face |
| C32 | Tumeur maligne du larynx |
| C33 | Tumeur maligne de la trachée |
| C34 | Tumeur maligne des bronches et du poumon |
| C37 | Tumeur maligne du thymus |
| C38 | Tumeur maligne du cœur, du médiastin et de la plèvre |
| C39 | Tumeur maligne de l'appareil respiratoire et des organes intrathoraciques, de sièges autres et mal défini |
| C40 | Tumeur maligne des os et du cartilage articulaire des membres |
| C41 | Tumeur maligne des os et du cartilage articulaire, de sièges autres et non précisés |
| C43 | Mélanome malin de la peau |
| C44 | Autres tumeurs malignes de la peau |
| C45 | Mésothéliome |
| C46 | Sarcome de Kaposi |
| C47 | Tumeur maligne des nerfs périphériques et du système nerveux autonome |
| C48 | Tumeur maligne du rétropéritoine et du péritoine |
| C49 | Tumeur maligne du tissu conjonctif et des autres tissus mou |
| C50 | Tumeur maligne du sein |
| C51 | Tumeur maligne de la vulve |
| C52 | Tumeur maligne du vagin |
| C53 | Tumeur maligne du col de l'utérus |
| C54 | Tumeur maligne du corps de l'utérus |
| C55 | Tumeur maligne de l'utérus, partie non précisée |
| C56 | Tumeur maligne de l'ovaire |
| C57 | Tumeur maligne des organes génitaux de la femme, autres et non précisés |
| C58 | Tumeur maligne du placenta |
| C60 | Tumeur maligne de la verge |
| C61 | Tumeur maligne de la prostate |
| C62 | Tumeur maligne du testicule |
| C63 | Tumeur maligne des organes génitaux de l'homme, autres et non précisés |
| C64 | Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet |
| C65 | Tumeur maligne du bassinet |
| C66 | Tumeur maligne de l'uretère |
| C67 | Tumeur maligne de la vessie |
| C68 | Tumeur maligne des organes urinaires, autres et non précisés |
| C69 | Tumeur maligne de l'œil et de ses annexes |
| C70 | Tumeur maligne des méninges |
| C71 | Tumeur maligne de l'encéphale |

| Code | Libellé |
|---|---|
| C72 | Tumeur maligne de la moelle épinière, des nerfs crâniens et d'autres parties du système nerveux centra |
| E27 | Autres maladies de la glande surrénale |
| E40 | Kwashiorkor |
| E41 | Marasme nutritionnel |
| E42 | Kwashiorkor avec marasme |
| E43 | Malnutrition protéino-énergétique grave, sans précision |
| E44 | Malnutrition protéino-énergétique légère ou modérée |
| E46 | Malnutrition protéino-énergétique, sans précision |
| E67 | Autres excès d'apport |
| E87 | Autres déséquilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques |
| F50 | Troubles de l'alimentation |
| K70 | Maladie alcoolique du foie |
| K71 | Maladie toxique du foie |
| K72 | Insuffisance hépatique, non classée ailleurs |
| K73 | Hépatite chronique, non classée ailleurs |
| K74 | Fibrose du foie et cirrhose |
| K75 | Autres maladies inflammatoires du foie |
| K76 | Autres maladies du foie |
| K90 | Malabsorption intestinale |
| K92 | Autres maladies du système digestif |
| N00 | Syndrome néphritique aigu |
| N01 | Syndrome néphritique d'évolution rapide |
| N03 | Syndrome néphritique chronique |
| N04 | Syndrome néphrotique |
| N05 | Syndrome néphritique, sans précision |
| N07 | Néphropathie héréditaire, non classée ailleurs |
| N08 | Glomérulopathies au cours de maladies classées ailleurs |
| N10 | Néphrite tubulo-interstitielle aiguë |
| N11 | Néphrite tubulo-interstitielle chronique |
| N14 | Atteintes tubulo-interstitielles et tubulaires dues à des médicaments et des métaux lourds |
| N15 | Autres maladies rénales tubulo-interstitielles |
| N16 | Maladies rénales tubulo-interstitielles au cours de maladies classées ailleurs |
| N17 | Insuffisance rénale aiguë |
| N18 | Insuffisance rénale chronique (Urémie chronique) |
| N19 | Insuffisance rénale, sans précision (Urémie) |
| N25 | Affections dues à une tubulopathie |
| N28 | Autres affections du rein et de l'uretère, non classées ailleurs |
| Q27 | Sténose congénitale de l'artère rénale |
| Q27 | Autres malformations congénitales de l'artère rénale |
| Q60 | Agénésie rénale et autres défauts de développement rénal |
| Q61 | Maladies kystiques du rein |
| Q62 | Anomalies congénitales obstructives du bassinet et malformations congénitales de l'uretère |
| Q63 | Autres malformations congénitales du rein |
| T80 | Complications consécutives à une injection thérapeutique, une perfusion et une transfusion |

| Code | Libellé |
|---|---|
| T82 | Complication mécanique d'un cathéter vasculaire de dialyse |
| Y60 | Coupure, piqûre, perforation ou hémorragie accidentelles au cours d'une dialyse rénale ou autre perfusion |
| Y61 | Corps étranger accidentellement laissé dans l'organisme au cours d'une dialyse rénale ou autre perfusion |
| Y62 | Asepsie insuffisante au cours d'une dialyse rénale ou autre perfusion |
| Y84 | Dialyse rénale |
| Z49 | Surveillance d'une dialyse |
| Z99 | Dépendance envers une dialyse rénale |

Pour les actes médicaux et chirurgicaux, une caractéristique prend la valeur « 1 » si la condition correspondante est réalisée. Cette condition comporte le nom d'une caractéristique selon son code CCAM. Ainsi par exemple, si, au cours d'un séjour, une électrocardiographie (ECG) a été réalisée et codée, la caractéristique « JVQF » prendra la valeur « 1 », sinon « 0 ». Le *mapping* complet est reproduit en Tableau 4.

Concernant les codes CCAM, les variables créées correspondent aux 4 premiers caractères des actes.

***Tableau 4. Mapping des actes médicaux et chirurgicaux selon la classification CCAM***

| Code | Libelle |
|---|---|
| DEQP | Électrocardiographie [ECG] |
| HSLD | Suppléance nutritionnelle |
| HSLF | Suppléance nutritionnelle |
| JAEA | Prélèvement et transplantation de rein |
| JAFA | Résection partielle du rein, Néphrectomie totale |
| JAFC | Résection partielle du rein, Néphrectomie totale |
| JAMA | Réparation de traumatisme du rein |
| JANH | Sclérose et destruction de lésion du rein |
| JASA | Réparation de traumatisme du rein |
| JVJB | Épuration extrarénale |
| JVJF | Épuration extrarénale |
| JVQF | Étude de la fonction rénale |
| JVQP | Autres épreuves fonctionnelles de l'appareil urinaire et génital |
| JVRP | Épuration extrarénale, Étude de la fonction rénale |
| YYYY | Surveillance post opératoire |
| ZCQJ | Échographie de l'appareil urinaire et génital |

Dans le but d'analyser toutes ces caractéristiques, celle-ci ont été regroupées dans une seule table où chaque séjour correspond à une ligne, et chaque colonne correspond à une variable.

# 3 Analyse descriptive

La base de données contient :

- 15042 lignes correspondant à 15042 séjours hospitaliers
- 144 colonnes correspondant à 144 variables :

- Identifiant séjour
- Variables quantitatives : âge, durée de séjour,
- Variables binaires : sexe, mode d'entrée par transfert ou par les urgences, la présence ou non d'une hyperkaliémie, d'un médicament selon sa classe ATC, d'un diagnostic selon son code CIM-10, d'un acte selon son code CCAM ou d'un trouble biologique

Parmi les 15042 observations, 224 observations ont un évènement d'hyperkaliémie pendant leur séjour.

Parmi ces séjours, 9169 (61%) sont des femmes et 5873 sont des hommes (31%) (Figure 4). L'âge des patients varie de 17 à 104 ans, l'âge moyen est de 53 ans (Figure 5).

La durée des séjours varie de 1 à 89 jours avec une durée de séjour médiane de 2 jours (Figure 6). Afin de minimiser les séjours dont l'évènement d'hyperkaliémie aurait débuté avant l'hospitalisation, les éléments du 1er jour d'hospitalisation (J0) ne sont pas retenus.

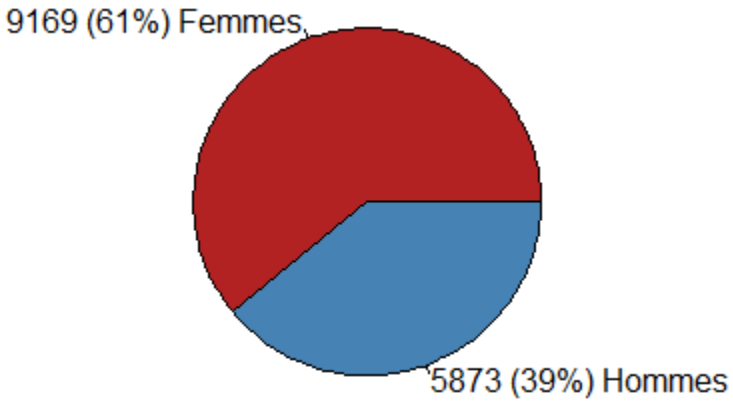


*Figure 4. Répartition des femmes et hommes dans les séjours simulés*

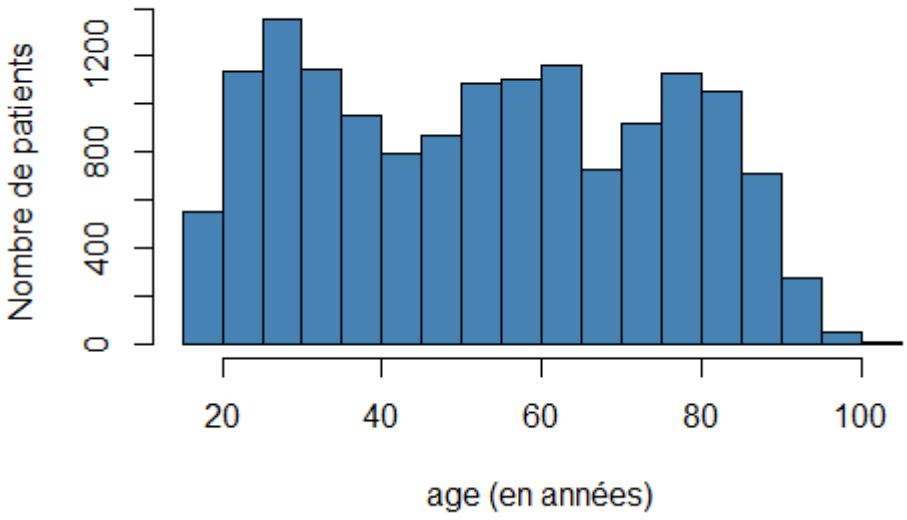


*Figure 5. Distribution de l'âge dans les séjours simulés*

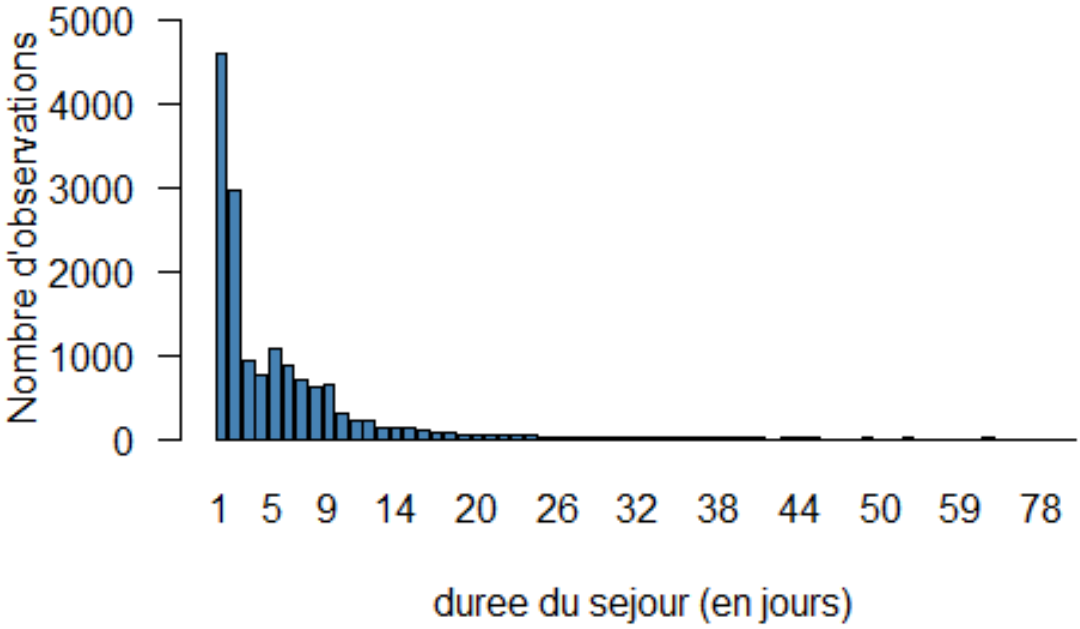


*Figure 6. Distribution de la durée de séjour simulée*

Les analyses descriptives des séjours sont décrites dans le Tableau 5.

*Tableau 5. Analyse descriptive des séjours*

| | Tous<br>n=15042 | Sans hyperkaliémie<br>n=14818 | Avec hyperkaliémie<br>n=224 | p-valeur |
|---|---|---|---|---|
| **Démographie :** | | | | |
| Age | 53.3 [32.9 ; 72.2] | 53.0 [32.7 ; 71.8] | 79.0 [65.0 ; 85.8] | **<0.001** |
| Sexe masculin | 5873 (39.0%) | 5785 (39.0%) | 88 (39.3%) | 0.995 |
| **Parcours :** | | | | |
| Entrée par les urgences | 6262 (41.6%) | 6058 (40.9%) | 204 (91.1%) | **<0.001** |
| Entrée par transfert | 117 (0.78%) | 114 (0.77%) | 3 (1.34%) | 0.253 |
| Durée de séjour | 2.00 [1.00 ; 7.00] | 2.00 [1.00;7.00] | 8.50 [3.00 ; 15.0] | **<0.001** |
| **Médicaments administrés :** | | | | |
| Thérapeutique hépatique | 55 (0.37%) | 53 (0.36%) | 2 (0.89%) | 0.197 |
| Insulines et analogues d'action rapide par voie injectable | 282 (1.87%) | 256 (1.73%) | 26 (11.6%) | **<0.001** |
| Insulines et analogues d'action intermédiaire par voie injectable | 59 (0.39%) | 57 (0.38%) | 2 (0.89%) | 0.219 |
| Insulines et analogues d'action intermédiaire ou d'action lente et a début d'action rapide par voie injectable | 12 (0.08%) | 12 (0.08%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Insulines et analogues d'action lente par voie injectable | 269 (1.79%) | 253 (1.71%) | 16 (7.14%) | **<0.001** |
| Biguanides | 330 (2.19%) | 319 (2.15%) | 11 (4.91%) | **0.017** |
| Sulfonylurées | 313 (2.08%) | 300 (2.02%) | 13 (5.80%) | **0.001** |
| Associations d'hypoglycémiants oraux | 34 (0.23%) | 33 (0.22%) | 1 (0.45%) | 0.400 |
| Inhibiteurs de l'alpha glucosidase | 56 (0.37%) | 50 (0.34%) | 6 (2.68%) | **<0.001** |
| Thiazolinediones | 11 (0.07%) | 10 (0.07%) | 1 (0.45%) | 0.152 |
| Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (dpp-4) | 47 (0.31%) | 44 (0.30%) | 3 (1.34%) | **0.033** |
| Autres antidiabétiques sauf insulines | 114 (0.76%) | 107 (0.72%) | 7 (3.12%) | **0.002** |
| Groupe de l'héparine | 2102 (14.0%) | 2026 (13.7%) | 76 (33.9%) | **<0.001** |
| Substituts du sang et fractions protéiques plasmatiques | 115 (0.76%) | 102 (0.69%) | 13 (5.80%) | **<0.001** |
| Autres produits sanguins | 100 (0.66%) | 98 (0.66%) | 2 (0.89%) | 0.662 |
| Solutions pour nutrition parentérale | 314 (2.09%) | 284 (1.92%) | 30 (13.4%) | **<0.001** |
| Solutions modifiant le bilan électrolytique | 596 (3.96%) | 567 (3.83%) | 29 (12.9%) | **<0.001** |
| Solutions produisant une diurèse osmotique | 4 (0.03%) | 4 (0.03%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Solutions salines | 11 (0.07%) | 10 (0.07%) | 1 (0.45%) | 0.152 |

| | **Tous** n=15042 | **Sans hyperkaliémie** n=14818 | **Avec hyperkaliémie** n=224 | **p-valeur** |
|---|---|---|---|---|
| Solutions d'électrolytes | 322 (2.14%) | 285 (1.92%) | 37 (16.5%) | **<0.001** |
| Glycosides de la Digitale | 195 (1.30%) | 178 (1.20%) | 17 (7.59%) | **<0.001** |
| Thiazidiques non associés | 12 (0.08%) | 12 (0.08%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Sulfamides non associés | 99 (0.66%) | 92 (0.62%) | 7 (3.12%) | **0.001** |
| Autres diurétiques « low-ceiling » | 23 (0.15%) | 21 (0.14%) | 2 (0.89%) | 0.045 |
| Sulfamides non associés | 959 (6.38%) | 895 (6.04%) | 64 (28.6%) | **<0.001** |
| Antagonistes de l'aldostérone | 277 (1.84%) | 263 (1.77%) | 14 (6.25%) | **<0.001** |
| Autres diurétiques épargneurs potassiques | 2 (0.01%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Diurétiques « low-ceiling » et épargneurs potassiques | 42 (0.28%) | 40 (0.27%) | 2 (0.89%) | 0.129 |
| Diurétiques de l'anse et épargneurs potassiques | 31 (0.21%) | 30 (0.20%) | 1 (0.45%) | 0.372 |
| Bêtabloquants non sélectifs | 221 (1.47%) | 208 (1.40%) | 13 (5.80%) | **<0.001** |
| Bêtabloquants sélectifs | 880 (5.85%) | 848 (5.72%) | 32 (14.3%) | **<0.001** |
| Alpha et bêtabloquants | 12 (0.08%) | 12 (0.08%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Bêtabloquants sélectifs et thiazidiques | 28 (0.19%) | 27 (0.18%) | 1 (0.45%) | 0.343 |
| Bêtabloquants non sélectifs et autres diurétiques | 2 (0.01%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Bêtabloquants sélectifs et autres diurétiques | 2 (0.01%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Bêtabloquants et inhibiteurs du canal de calcium | 3 (0.02%) | 3 (0.02%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène, non associés | 860 (5.72%) | 811 (5.47%) | 49 (21.9%) | **<0.001** |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène et diurétiques | 96 (0.64%) | 94 (0.63%) | 2 (0.89%) | 0.656 |
| Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène et inhibiteurs du canal du calcium | 40 (0.27%) | 39 (0.26%) | 1 (0.45%) | 0.452 |
| Antagonistes de l'angiotensine II, non associés | 522 (3.47%) | 504 (3.40%) | 18 (8.04%) | **<0.001** |
| Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques | 279 (1.85%) | 270 (1.82%) | 9 (4.02%) | 0.039 |

| | Tous<br>n=15042 | Sans hyperkaliémie<br>n=14818 | Avec hyperkaliémie<br>n=224 | p-valeur |
|---|---|---|---|---|
| Antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs du canal de calcium | 50 (0.33%) | 50 (0.34%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Antagonistes de l'angiotensine II, autres associations | 20 (0.13%) | 19 (0.13%) | 1 (0.45%) | 0.259 |
| Inhibiteurs de la rénine | 36 (0.24%) | 35 (0.24%) | 1 (0.45%) | 0.418 |
| Associations de sulfamides et de triméthoprime, dérivés inclus | 21 (0.14%) | 19 (0.13%) | 2 (0.89%) | 0.039 |
| Antibiotiques | 74 (0.49%) | 69 (0.47%) | 5 (2.23%) | 0.005 |
| Butylpyrazolidines | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Dérivés de l'acide acétique et apparentés | 14 (0.09%) | 14 (0.09%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Oxicams | 3 (0.02%) | 1 (0.01%) | 2 (0.89%) | **0.001** |
| Dérivés de l'acide propionique | 367 (2.44%) | 363 (2.45%) | 4 (1.79%) | 0.674 |
| Coxibs | 7 (0.05%) | 6 (0.04%) | 1 (0.45%) | 0.100 |
| Autres anti-inflammatoires antirhumatismaux non stéroïdiens | 30 (0.20%) | 30 (0.20%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie | 114 (0.76%) | 65 (0.44%) | 49 (21.9%) | **<0.001** |
| **Diagnostics :** | | | | |
| Tumeur maligne de la base de la langue | 3 (0.02%) | 3 (0.02%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne de la langue, parties autres et non précisées | 3 (0.02%) | 3 (0.02%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne du plancher de la bouche | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne du palais | 3 (0.02%) | 3 (0.02%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne de la bouche, parties autres et non précisées | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne de l'amygdale | 2 (0.01%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne de l'oropharynx | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne du sinus piriforme | 5 (0.03%) | 5 (0.03%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne de l'hypopharynx | 3 (0.02%) | 3 (0.02%) | 0 (0.00%) | 1.000 |

| | Tous<br><br>n=15042 | Sans hyperkaliémie<br>n=14818 | Avec hyperkaliémie<br>n=224 | p-valeur |
|---|---|---|---|---|
| Tumeur maligne de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx, de sièges autres et mal définis | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne de l'œsophage | 6 (0.04%) | 6 (0.04%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne de l'estomac | 4 (0.03%) | 3 (0.02%) | 1 (0.45%) | 0.058 |
| Cancer du côlon | 45 (0.30%) | 39 (0.26%) | 6 (2.68%) | **<0.001** |
| Tumeur maligne de la jonction recto-sigmoïdienne | 5 (0.03%) | 4 (0.03%) | 1 (0.45%) | 0.072 |
| Tumeur maligne du rectum | 8 (0.05%) | 8 (0.05%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques | 18 (0.12%) | 15 (0.10%) | 3 (1.34%) | **0.002** |
| Tumeurs malignes des voies biliaires, autres et non précisées | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne du pancréas | 4 (0.03%) | 4 (0.03%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne du larynx | 5 (0.03%) | 5 (0.03%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne des bronches et du poumon | 74 (0.49%) | 69 (0.47%) | 5 (2.23%) | 0.005 |
| Tumeur maligne du cœur, du médiastin et de la plèvre | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne de l'appareil respiratoire et des organes intrathoraciques, de sièges autres et mal défini | 2 (0.01%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Mélanome malin de la peau | 4 (0.03%) | 4 (0.03%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Autres tumeurs malignes de la peau | 15 (0.10%) | 14 (0.09%) | 1 (0.45%) | 0.202 |
| Mésothéliome | 8 (0.05%) | 8 (0.05%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne du sein | 55 (0.37%) | 55 (0.37%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne du col de l'utérus | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne du corps de l'utérus | 4 (0.03%) | 4 (0.03%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne de l'utérus, partie non précisée | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne de l'ovaire | 6 (0.04%) | 6 (0.04%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Tumeur maligne des organes génitaux de la femme, autres et non précisés | 2 (0.01%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |

| | Tous<br>n=15042 | Sans hyperkaliémie<br>n=14818 | Avec hyperkaliémie<br>n=224 | p-valeur |
|---|---|---|---|---|
| Tumeur maligne de la prostate | 49 (0.33%) | 48 (0.32%) | 1 (0.45%) | 0.521 |
| Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet | 14 (0.09%) | 12 (0.08%) | 2 (0.89%) | 0.018 |
| Tumeur maligne de la vessie | 39 (0.26%) | 38 (0.26%) | 1 (0.45%) | 0.443 |
| Tumeur maligne de l'œil et de ses annexes | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Marasme nutritionnel | 7 (0.05%) | 7 (0.05%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Malnutrition protéino-énergétique grave, sans précision | 46 (0.31%) | 37 (0.25%) | 9 (4.02%) | **<0.001** |
| Malnutrition protéino-énergétique légère ou modérée | 356 (2.37%) | 340 (2.29%) | 16 (7.14%) | **<0.001** |
| Malnutrition protéino-énergétique, sans précision | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Autres déséquilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques | 738 (4.91%) | 680 (4.59%) | 58 (25.9%) | **<0.001** |
| Troubles de l'alimentation | 21 (0.14%) | 21 (0.14%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Maladie alcoolique du foie | 373 (2.48%) | 361 (2.44%) | 12 (5.36%) | 0.010 |
| Maladie toxique du foie | 10 (0.07%) | 9 (0.06%) | 1 (0.45%) | 0.139 |
| Insuffisance hépatique, non classée ailleurs | 3 (0.02%) | 2 (0.01%) | 1 (0.45%) | 0.044 |
| Hépatite chronique, non classée ailleurs | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Fibrose du foie et cirrhose | 22 (0.15%) | 21 (0.14%) | 1 (0.45%) | 0.281 |
| Autres maladies inflammatoires du foie | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Autres maladies du foie | 173 (1.15%) | 168 (1.13%) | 5 (2.23%) | 0.117 |
| Autres maladies du système digestif | 24 (0.16%) | 23 (0.16%) | 1 (0.45%) | 0.303 |
| Syndrome néphritique, sans précision | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Glomérulopathies au cours de maladies classées ailleurs | 38 (0.25%) | 35 (0.24%) | 3 (1.34%) | 0.019 |
| Néphrite tubulo-interstitielle aiguë | 13 (0.09%) | 13 (0.09%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Néphrite tubulo-interstitielle chronique | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Atteintes tubulo-interstitielles et tubulaires dues à des médicaments et des métaux lourds | 2 (0.01%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |

| | Tous<br><br>n=15042 | Sans hyperkaliémie<br>n=14818 | Avec hyperkaliémie<br>n=224 | p-valeur |
|---|---|---|---|---|
| Autres maladies rénales tubulo-interstitielles | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Insuffisance rénale aiguë | 30 (0.20%) | 22 (0.15%) | 8 (3.57%) | **<0.001** |
| Insuffisance rénale chronique (Urémie chronique) | 175 (1.16%) | 161 (1.09%) | 14 (6.25%) | **<0.001** |
| Autres affections du rein et de l'uretère, non classées ailleurs | 14 (0.09%) | 13 (0.09%) | 1 (0.45%) | 0.190 |
| Maladies kystiques du rein | 2 (0.01%) | 2 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Complications consécutives à une injection thérapeutique, une perfusion et une transfusion | 6 (0.04%) | 6 (0.04%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Complication mécanique d'un cathéter vasculaire de dialyse | 28 (0.19%) | 27 (0.18%) | 1 (0.45%) | 0.343 |
| Au cours d'une dialyse rénale ou autre perfusion | 1 (0.01%) | 1 (0.01%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Dépendance envers une dialyse rénale | 159 (1.06%) | 149 (1.01%) | 10 (4.46%) | **<0.001** |
| **Actes médicaux et chirurgicaux :** | | | | |
| Électrocardiographie [ECG] | 2371 (15.8%) | 2263 (15.3%) | 108 (48.2%) | **<0.001** |
| Suppléance nutritionnelle | 9 (0.06%) | 8 (0.05%) | 1 (0.45%) | 0.126 |
| Suppléance nutritionnelle | 50 (0.33%) | 49 (0.33%) | 1 (0.45%) | 0.528 |
| Surveillance post opératoire | 1866 (12.4%) | 1816 (12.3%) | 50 (22.3%) | **<0.001** |
| Échographie de l'appareil urinaire et génital | 45 (0.30%) | 43 (0.29%) | 2 (0.89%) | 0.144 |
| **Analyses de biologie :** | | | | |
| Hyponatrémie | 2670 (17.8%) | 2501 (16.9%) | 169 (75.4%) | **<0.001** |
| Hypernatrémie | 318 (2.11%) | 293 (1.98%) | 25 (11.2%) | **<0.001** |
| Augmentation du taux de CPK | 319 (2.12%) | 297 (2.00%) | 22 (9.82%) | **<0.001** |
| Hypocalcémie | 706 (4.69%) | 674 (4.55%) | 32 (14.3%) | **<0.001** |
| Hypercalcémie | 33 (0.22%) | 30 (0.20%) | 3 (1.34%) | 0.013 |
| Hypocréatininémie | 1178 (7.83%) | 1144 (7.72%) | 34 (15.2%) | **<0.001** |
| Hypercréatininémie | 1628 (10.8%) | 1500 (10.1%) | 128 (57.1%) | **<0.001** |
| Hyperlactatémie | 464 (3.08%) | 434 (2.93%) | 30 (13.4%) | **<0.001** |
| Augmentation du taux de TGO | 1108 (7.37%) | 1024 (6.91%) | 84 (37.5%) | **<0.001** |
| Augmentation du taux de TGP | 790 (5.25%) | 754 (5.09%) | 36 (16.1%) | **<0.001** |
| Diminution du taux d'antithrombine III | 19 (0.13%) | 19 (0.13%) | 0 (0.00%) | 1.000 |
| Augmentation du taux d'antithrombine III | 3 (0.02%) | 3 (0.02%) | 0 (0.00%) | 1.000 |

| | Tous | Sans hyperkaliémie | Avec hyperkaliémie | p-valeur |
|---|---|---|---|---|
| | n=15042 | n=14818 | n=224 | |
| Hyperbilirubinémie | 731 (4.86%) | 688 (4.64%) | 43 (19.2%) | **<0.001** |
| Surdosage en digoxine | 17 (0.11%) | 13 (0.09%) | 4 (1.79%) | **<0.001** |
| Hyperglycémie | 104 (0.69%) | 98 (0.66%) | 6 (2.68%) | 0.005 |
| Augmentation du taux d'hémoglobine A1c | 218 (1.45%) | 204 (1.38%) | 14 (6.25%) | **<0.001** |

# 4 Prévention de l'hyperkaliémie

## 4.1 Régression logistique

Les résultats de la régression logistique pas-à-pas descendante sont décrits dans le Tableau 6.

*Tableau 6 Régression logistique pas-à-pas descendante*

| | OR ajusté [IC à 95%] | p-valeur |
|---|---|---|
| **Démographie :** | | |
| Âge | 1.01 [1.00 ; 1.02] | 0.000401 |
| **Parcours :** | | |
| Entrée par les urgences | 3.19 [1.95 ; 5.45] | 8.16e-06 |
| **Médicaments administrés :** | | |
| Sulfonylurées | 0.51 [0.24 ; 1.0] | 0.067250 |
| Inhibteurs d'alpha-glycosidase | 4.05 [1.29 ; 10.86] | 0.009058 |
| Thiazolidinédiones | 7.71 [0.37 ; 54.28] | 0.077809 |
| Solutions modifiant le bilan électrolytique | 0.66 [0.40 ; 1.04] | 0.088329 |
| Glycosides de la Digitale | 1.76 [0.93 ; 3.14] | 0.064887 |
| Autres diurétiques « low-ceiling » | 6.37 [0.96 ; 24.03] | 0.017491 |
| Coxibs | 9.06 [0.39 ; 79.81] | 0.080996 |
| Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie | 13.3 [8.32 ; 21.50] | < 2e-16 |
| **Diagnostics :** | | |
| Tumeur maligne des bronches et du poumon | 2.64 [0.80 ; 6.9] | 0.071326 |
| Autres déséquilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques | 1.44 [0.99 ; 2.06] | 0.046076 |
| Malnutrition protéino-énergétique grave, sans précision | 4.80 [1.80 ; 11.18] | 0.000520 |
| Autres maladies du foie | 0.39 [0.12 ; 1.00] | 0.078583 |
| Cancer du côlon | 5.00 [1.58 ; 13.37] | 0.002807 |
| Insuffisance hépatique, non classée ailleurs | 14.78 [0.53 ; 211.33] | 0.057433 |
| **Actes :** | | |
| Électrocardiographie [ECG] | 1.63 [1.20 ; 2.22] | 0.001751 |
| **Analyses de biologie :** | | |
| Hyponatrémie | 4.42 [3.13 ; 6.33] | < 2e-16 |
| Hypernatrémie | 2.17 [1.26 ; 3.61] | 0.003778 |
| Hypercréatininémie | 2.19 [1.57 ; 3.05] | 2.89e-06 |
| Augmentation du taux de TGO | 3.66 [2.47 ; 5.36] | 3.92e-11 |
| Augmentation du taux de TGP | 0.63 [0.38 ; 1.03] | 0.071515 |

Le forest plot des Odds ratio ajustés et les intervalles de confiance à 95% sont représentés dans la Figure 7.

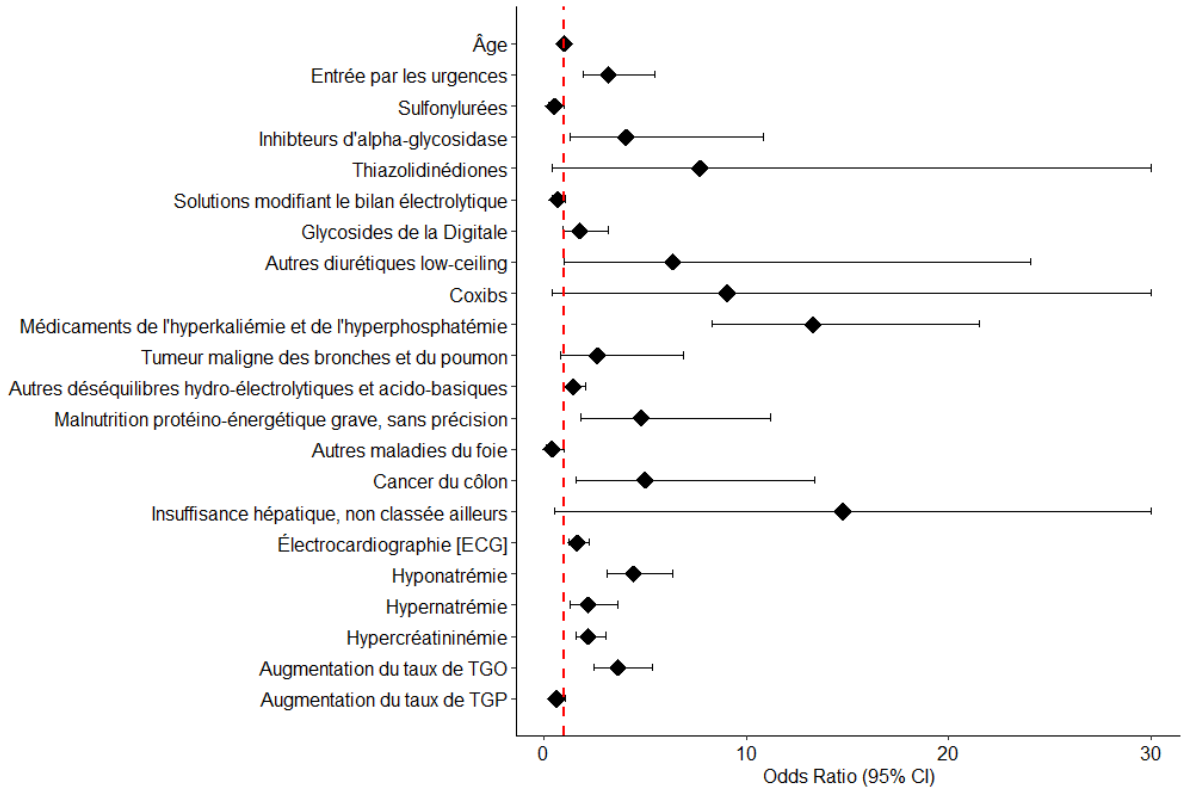


*Figure 7. Odds ratio ajustés et IC 95% de la régression logistique pas-à-pas descendante*

## 4.2 Arbre de décision

L'arbre de décision est représenté dans le Tableau 7. Chaque ligne correspond à un nœud ou à une feuille de l'arbre. La lecture commence par la racine qui contient les 15042 séjours simulés, dont 1,49% présentent un évènement d'hyperkaliémie.

Si la valeur est « = 1 » alors la caractéristique est présente, sinon « = 0 » la caractéristique n'est pas présente.

A l'étape suivante, l'arbre crée deux branches, au niveau des nœuds 2) et 3) en fonction de la caractéristique « Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie ». Le nœud 3) correspond à 114 séjours où un médicament de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie a été administré. Le découpage de l'arbre se poursuit ainsi jusqu'aux feuilles identifiées par une étoile en fin de ligne (*).

*Tableau 7. Règles de construction de l'arbre de décision*

| Condition | Effectif | Proportion |
|---|---|---|
| 1) Racine de l'arbre | 15042 | 0.0149 |
| 2) Méd. Hyperkaliémie et hyperphosphatémie = 0 | 14928 | 0.0117 |
| 4) Hyponatrémie = 0 | 12342 | 0.00381 |
| 8) Hypernatrémie = 0 | 12099 | 0.00281 |
| 16) Cancer du côlon = 0 | 12083 | 0.00265 * |
| 17) Cancer du côlon = 1 | 16 | 0.125 * |
| 9) Hypernatrémie = 1 | 243 | 0.0535 |
| 18) Glomérulopathies = 0 | 242 | 0.0495 * |
| 19) Glomérulopathies = 1 | 1 | 1.0000 * |
| 5) Hyponatrémie = 1 | 2586 | 0.0494 |
| 10) Augmentation du taux de TGO = 0 | 2019 | 0.0351 |

```
      20) Age < 85.67 ans                              1717     0.0256*
      21) Age >= 85.67 ans                              302     0.0894*
    11) Augmentation du taux de TGO = 1                 567     0.100529
      22) Age < 74.91 ans                               408     0.0710*
      23) Age >= 74.91 ans                              159     0.176*
3) Méd. Hyperkaliémie et hyperphosphatémie = 1          114     0.429
  6) Antagonistes de l'angiotensine II = 1               13     0.0769
    12) Age >= 64.665 ans                                12     0 *
    13) Age < 64.665 ans                                  1     1.000*
  7) Antagonistes de l'angiotensine II = 0              101     0.475
    14) Hyponatrémie = 0                                 26     0.269
      28) Durée de séjour < 15.5 jours                   21     0.142*
      29) Durée de séjour >= 15.5 jours                   5     0.800*
    15) Hyponatrémie = 1                                 75     0.546
      30) Durée de séjour >= 1.5 jours                   69     0.507*
      31) Durée de séjour < 1.5 jours                     6     1.000*
```

# Discussion

## 1 Principaux résultats

Ces travaux exploratoires ont permis de mettre en évidence des caractéristiques potentiellement associées à l'hyperkaliémie comme l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène ou des déséquilibres hydro-électrolytiques et acido-basiques. Ils ont également permis de calculer des probabilités d'apparition des évènements d'hyperkaliémie à partir d'une base de données simulée de 15042 séjours. Ces résultats offrent ainsi la possibilité de créer des règles afin de prévenir l'apparition d'évènement d'hyperkaliémie.

## 2 Discussion des résultats

### 2.1 Analyse descriptive

L'analyse descriptive des caractères a permis de montrer que certains caractères associés aux informations démographiques des séjours et aux parcours patients tels que l'âge, l'entrée par les urgences et la durée de séjour sont significativement associés à un évènement d'hyperkaliémie.

Parmi les médicaments, plusieurs sont significativement associés à une hyperkaliémie comme les insulines et analogues d'action rapide par voie injectable, les insulines et analogues d'action lente par voie injectable, les médicaments du groupe de l'héparine, les substituts du sang, les solutions pour nutrition entérale et les solutions modifiant le bilan électrolytique ou encore les glycosides de la digitale, les sulfamides non associés, les antagonistes de l'aldostérone, certains bétabloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'aldostérone et les médicaments de l'hyperkaliémie. Ces résultats confirment ainsi les propos retrouvés dans la littérature sur les associations entre les médicaments appartenant à certaines classes thérapeutiques et un évènement d'hyperkaliémie [4,7,9,11,14,19,119,120].

Parmi les diagnostics, ce sont les cancers du côlon, les tumeurs malignes du foie et des voies biliaires, les malnutritions protéino-energétiques et les déséquilibres hydro-électriques ainsi que les insuffisances rénales aiguës et chroniques qui sont significativement associés à l'apparition d'un évènement d'hyperkaliémie. En complément, les actes tel que l'électrocardiographies confirment également ce qui existe dans la littérature. [23–25,115,116].

Enfin, parmi les résultats d'analyses de biologies, les troubles hydro-électriques (hypo- et hypernatrémie), les anomalies rénales et hépatiques (CPK, créatinine, TGO et TGP) sont significativement associées à une hyperkaliémie.

Cependant, cette méthode ne permet pas de mettre en évidence une corrélation entre les caractères et de définir un ensemble d'associations pouvant aboutir à une règle.

En effet, il n'est pas possible, à partir de ces résultats, d'établir qu'en présence du caractère « hyponatrémie » et du caractère « administration de médicaments de l'héparine », qu'il y a une augmentation du risque d'évènement d'hyperkaliémie durant

le séjour. Ces résultats ne permettent aucunement d'affirmer un lien de causalité. Et il peut exister des associations statistiquement significatives sans causalité.

De plus, la chronologie n'est pas prise en compte. Celle-ci ne permet pas d'affirmer la causalité, mais permettrait au moins d'évincer automatiquement des associations non-pertinentes. La chronologie est donc nécessaire mais pas suffisante.

Certains résultats attendus ne se sont pas montrés significativement associés avec une hyperkaliémie, tel que l'administration de médicaments diurétiques thiazidiques, les maladies du foie ou encore, les insuffisances hépatiques. Il s'agit d'une étude sur des données simulées pour être conformes aux données de vie réelle : il est possible qu'un facteur ait un lien causal avec l'hyperkaliémie mais que, les cliniciens connaissant ce risque, des mesures préventives soient systématiquement prises et annihilent toute association statistique.

## 2.2 Régression logistique

La deuxième méthode mise en place pour déterminer les caractéristiques potentiellement associées à un évènement d'hyperkaliémie était la régression logistique pas-à-pas descendante. Celle-ci a permis de mettre en évidence 22 caractéristiques potentiellement associées à un évènement d'hyperkaliémie. Parmi ces caractères, un correspondait à une information démographique, un correspondait au parcours patient, 8 avec les médicament administrés, 6 avec un diagnostic, 1 correspondait à un acte, et 5 à des résultats d'analyses de biologie.

En théorie, la régression logistique permet de calculer un odd ratio permettant de quantifier un risque d'apparition d'un évènement. Par exemple, ici nous pouvons lire qu'en présence d'une hyponatrémie le risque d'un évènement d'hyperkaliémie est multiplié par 4.42.

Cependant, cette estimation du risque s'interprète uniquement si toutes les autres variables du modèle sont égales par ailleurs. Ce qui signifie que la multiplication du risque d'évènement d'hyperkaliémie en présence du caractère « hyponatrémie » entre un séjour validant ce caractère par rapport à un autre séjour ne validant pas ce caractère est interprétable si, et seulement si, toutes les autres caractèristiques de ces séjours sont dans un état identique.

Il n'est donc pas imaginable de déduire ces risques en pratique. De plus, dans le modèle utilisé, les interactions entre les variables ne sont pas prises en compte, or il existe potentiellement des interactions fortes entre les variables. En théorie, il est possible de créer un modèle de régression prenant en compte les interactions entre variables mais, en pratique, les résultats deviennent alors ininterprétables alors que d'autres méthodes plus simples et intuitives permettent d'aboutir à des résultats cohérents.

## 2.3 Arbre de décision

La dernière méthode utilisée et celle de la création d'un arbre de décision. Il s'agit d'une méthode simple à réaliser et facilement interprétable. Les variables incluses dans le modèle peuvent être très nombreuses sans impacter son interprétation ; à la différence des modèles de régression. Enfin, les arbres de décision détectent et prennent en compte automatiquement les interactions entre variables. Ainsi, nous

pouvons lire dans l'arbre présenté Tableau 7 qu'il devient possible de générer des règles à partir des branches de l'arbre présentant les proportions de survenue d'effets.

La première façon de lire l'arbre est d'avoir une lecture qui suit une branche (de haut en bas), en ne se limitant pas forcément aux feuilles terminales.

| Condition | Effectif | Proportion |
|---|---|---|
| 1) Racine de l'arbre | 15042 | 0.0149 |

La proportion d'hyperkaliémie dans nos observations est de 1,49%.

| Condition | Effectif | Proportion |
|---|---|---|
| 1) Racine de l'arbre | | |
| 3) Méd. Hyperkaliémie et hyperphosphatémie = 1 | 114 | 0.429 |

Si administration de médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie, alors la proportion d'hyperkaliémie est de 42,0% (parmi 114 cas).

| Condition | Effectif | Proportion |
|---|---|---|
| 1) Racine de l'arbre | | |
| 3) Méd. Hyperkaliémie et hyperphosphatémie = 1 | | |
| 7) Antagonistes de l'angiotensine II = 0 | 101 | 0.475 |

Si administration de médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie ET ABSENCE d'antagonistes de l'angiotensine II, alors la proportion d'hyperkaliémie est de 47,5% (parmi 101 cas).

| Condition | Effectif | Proportion |
|---|---|---|
| 1) Racine de l'arbre | | |
| 3) Méd. Hyperkaliémie et hyperphosphatémie = 1 | | |
| 7) Antagonistes de l'angiotensine II = 0 | | |
| 15) Hyponatrémie = 1 | 75 | 0.546 |

Si administration de médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie ET ABSENCE d'antagonistes de l'angiotensine II ET Hyponatrémie, alors la proportion d'hyperkaliémie est de 54,6% (parmi 75 cas).

| Condition | Effectif | Proportion |
|---|---|---|
| 1) Racine de l'arbre | | |
| 3) Méd. Hyperkaliémie et hyperphosphatémie = 1 | | |
| 7) Antagonistes de l'angiotensine II = 0 | | |
| 15) Hyponatrémie = 1 | | |
| 31) Durée de séjour < 1.5 jours | 6 | 1.000* |

Si administration de médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie ET ABSENCE d'antagonistes de l'angiotensine II ET Hyponatrémie ET Durée de séjour inférieure à 1,5 jours alors la proportion d'hyperkaliémie est de 100% (parmi 6 cas).

Ou alors, il est possible d'emblée partir de chaque feuille pour avoir des règles « complètes » (de bas en haut) en ne gardant que celles qui sont associées à une forte fréquence, supérieure à un seuil choisi, par exemple 20%.

| Condition | Effectif | Proportion |
|---|---|---|
| 1) Racine de l'arbre | | |
| 2) Méd. Hyperkaliémie et hyperphosphatémie = 0 | | |
| 4) Hyponatrémie = 0 | | |
| 9) Hypernatrémie = 1 | | |
| 19) Glomérulopathies = 1 | 1 | 1.0000 * |

Si ABSENCE administration de médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie ET ABSENCE d'hyponatrémie ET hypernatrémie ET glomérulopathies alors la proportion d'hyperkaliémie est de 100% (parmi 1 cas).

```
Condition                                          Effectif     Proportion
1) Racine de l'arbre
   3) Méd. Hyperkaliémie et hyperphosphatémie = 1
     6) Antagonistes de l'angiotensine II = 1
       13) Age < 64.665 ans                             1     1.000*
```

Si administration de médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie ET administration de l'angiotensine II ET âge inférieur à 64,66 ans alors la proportion d'hyperkaliémie est de 100% (parmi 1 cas).

```
Condition                                          Effectif     Proportion
1) Racine de l'arbre
   3) Méd. Hyperkaliémie et hyperphosphatémie = 1
     7) Antagonistes de l'angiotensine II = 0
       15) Hyponatrémie = 1
         30) Durée de séjour >= 1.5 jours                69     0.507*
```

Si administration de médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie ET ABSENCE administration de l'angiotensine II ET hyponatrémie ET durée de séjour supérieure ou égale à 1,5 jours alors la proportion d'hyperkaliémie est de 50,7% (parmi 69 cas).

```
Condition                                          Effectif     Proportion
1) Racine de l'arbre
   3) Méd. Hyperkaliémie et hyperphosphatémie = 1
     7) Antagonistes de l'angiotensine II = 0
       15) Hyponatrémie = 1
         31) Durée de séjour < 1.5                       6     1.000*
```

Si administration de médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie ET ABSENCE administration de l'angiotensine II ET hyponatrémie ET durée de séjour inférieure à 1,5 jours alors la proportion d'hyperkaliémie est de 100% (parmi 6 cas).

De toute manière, en utilisant toutes les feuilles (et pas les nœuds intermédiaires), il reste possible de prédire une probabilité pour chaque nouveau cas, ces feuilles réalisant un système complet d'événements (la présence d'un évènement exclus forcément l'autre).

# 3 Discussion de la méthode

## 3.1 Intérêt de la méthode

Ces travaux exploratoires montrent qu'il est possible d'établir un arbre de décision dans le but d'élaborer des règles d'alertes pertinentes à partir du *data-mining* d'une base de données de santé.

Ces règles étant issues des données et des pratiques médicales permettraient d'augmenter la pertinence des alertes en diminuant l'*over-alerting* et l'*alerte fatigue*.

Ces méthodes permettent de calculer des probabilités d'apparition des risques d'hyperkaliémie à partir d'une approche de *data-mining*, ce qui est une approche récente et peu exploitée, reposant donc sur un calcul de probabilité d'apparition d'un évènement, à posteriori, qui se distingue des approches plus classiques basées sur des connaissances académiques ou par des méthodes statistiques reposant sur la significativité d'une association existante entre 2 variables.

De plus, les approches classiques de création de règles basées sur les connaissances expertes sont pertinentes cependant, elles sont limitées du fait qu'elles sont dépendantes de l'état actuel des connaissances sur la problématique. A l'inverse, le *data-mining* permet de créer des connaissances nouvelles. Enfin, le calcul de probabilité d'apparition d'un évènement par arbre de décision prend en considération les interactions entre les différentes variables alors que le calcul d'une p-valeur s'interprète difficilement avec l'augmentation du nombre de variables et ne permet pas de déduire une corrélation.

## 3.2 Limites de la méthode

Un inconvénient est que cette méthode repose sur les variables, d'une part leur disponibilité dépend de leur extraction et demande une étape de simplification afin de créer un modèle simple et interprétable. Cependant, la simplification de ces variables repose sur une balance entre apport et perte d'information. Par exemple, dans le cas des médicaments du groupe de l'héparine, la simplification au code ATC de niveau 4 à la place du niveau 5 permet de garder l'information. A l'inverse, la simplification du code CIM-10 « Y60 » dans le but d'identifier un patient souffrant d'insuffisance rénale par le code diagnostic correspondant à une hémorragie accidentelle au cours d'actes médicaux et chirurgicaux englobe les codes Y600 à Y609 correspond à divers actes médicaux et chirurgicaux autre que la dialyse (endoscopie, ponction etc.). Cette perte d'information est cependant maitrisée par une interprétation des résultats avec un avis expert permettant de définir, qu'à priori, l'association établie entre le code Y60 et l'évènement d'hyperkaliémie correspond à la dialyse et non pas à l'acte d'endoscopie ou de ponction.

Durant ce travail, pour des raisons exploratoires, le facteur temporel n'a pas été pris en compte. Le retrait des données correspondant au J0 de l'hospitalisation réduit mais ne permet pas d'éliminer totalement les cas où l'évènement d'hyperkaliémie est apparu avant l'hospitalisation et dont les causes et/ou les facteurs favorisant ne sont possiblement pas présents dans les variables existantes. De plus, il semble pertinent de mettre en avant, dans des travaux futurs, le lien temporel entre le jour d'apparition d'un évènement d'hyperkaliémie et les traitements administrés en amont de l'évènement. Ces travaux permettront de déterminer des caractéristiques davantage pertinentes et de diminuer l'*over-alerting*.

# 4 Perspectives et intérêt clinique

## 4.1 Perspectives et travaux à venir

Dans un premier temps, un travail portant sur la description des données temporelles permettra d'affiner le modèle en mettant davantage en évidence le lien entre l'administration d'un médicament et l'apparition d'un évènement d'hyperkaliémie et d'extraire des caractéristiques plus pertinentes.

Le modèle pourra être complexifié en modifiant la variable à expliquer qui est, dans ces travaux, binaire (absence ou présence d'une hyperkaliémie) en variable qualitative ordonnée (hyperkaliémie légère, modéré ou sévère ou absence de résultat).

Enfin, ces résultats sont à confirmer sur des données réelles. A ces fins, des autorisations d'utilisation des données patients doivent être demandées. Ces travaux

sur des données réelles pourront permettre de confirmer les résultats obtenus et de travailler sur l'élaboration de règles d'alerte de risque d'EIM adaptées et pertinentes à partir du *data-mining* des données de santé issues de typologies de services, de pratiques et de patients différents.

Ce modèle permettra de créer un ensemble de règles d'alerte permettant de prévenir les évènements d'hyperkaliémie à partir d'une analyse rétrospective des données disponibles et d'une validation experte. Ces règles pourront alors être traduites et implémentées dans un CDSS et une évaluation de leur pertinence en vie réelle pourra être réalisée.

Cette méthode pourra alors être appliquée à la description d'autres évènements comme l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë par exemple.

## 4.2 Intérêt pratique

Cette méthodologie, basée sur le *data-mining*, permettrait de créer des règles de prévention des EIM à partir de probabilité d'apparition d'un évènement [121]. De plus, en prenant en compte un plus grand nombre de caractéristiques, cette approche permettrait de mettre en évidence de nouveaux facteurs causaux ou favorisant l'apparition d'évènements [84].

Cette approche innovante permettra de prévenir l'apparition d'évènements à partir des pratiques locales. Pour aller plus loin, il faudrait également cibler les services afin d'analyser les pratiques de chaque service et d'en déduire des règles selon cette approche. En effet, les pratiques, les médicaments les plus administrés et les EIM ne sont pas les mêmes entre un service de réanimation, de gériatre ou de cardiologie [121,122].

Cette méthodologie permettra de créer des alertes pertinentes et adaptées aux pratiques, diminuant alors l'*over-alerting* et l'*alerte-fatigue*.

# Conclusion

Ces travaux exploratoires ont montré des résultats prometteurs. Cette approche pour créer des règles d'alerte afin de prévenir les EIM est une approche innovante basée sur le *data-mining* et complémentaire des méthodes existantes basées sur l'utilisation des connaissances.

# Liste des tables

Tableau 1. Mapping des paramètres d'analyses biologiques, utilisant les libellés réels ..... 34

Tableau 2. Mapping des médicaments selon la classification ATC de niveau 4..... 35

Tableau 3. Mapping des diagnostics potentiellement associées à une hyperkaliémie codé selon la classification CIM-10..... 37

Tableau 4. Mapping des actes médicaux et chirurgicaux selon la classification CCAM ..... 40

Tableau 5. Analyse descriptive des séjours..... 43

Tableau 6 Régression logistique pas-à-pas descendante ..... 49

Tableau 7. Règles de construction de l'arbre de décision ..... 50

# Liste des figures

Figure 1. Le potentiel d'action des cellules cardiaques [5]..... 19
Figure 2. Anomalies de l'ECG en fonction des valeurs d'hyperkaliémie [12]..... 22
Figure 3. Processus d'extraction de connaissance par réutilisation de données [93]28
Figure 4. Répartition des femmes et hommes dans les séjours simulés ..... 41
Figure 5. Distribution de l'âge dans les séjours simulés ..... 42
Figure 6. Distribution de la durée de séjour simulée..... 42
Figure 7. Odds ratio ajustés et IC 95% de la régression logistique pas-à-pas descendante ..... 50

# Références


[1] Halperin ML, Kamel KS. Potassium. The Lancet 1998;352:135–40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)85044-7.

[2] Lafay L, Mennen L, Six MA, Calamassi-Tran G, Hercberg S, Volatier J-L, et al. ÉTUDE DE VALIDATION D'UN CARNET DE CONSOMMATION ALIMENTAIRE DE 7 JOURS POUR L'ENQUÊTE INCA 2 – ENNS 2002:24.

[3] Agarwal R, Afzalpurkar R, Fordtran JS. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. Gastroenterology 1994;107:548–71. https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90184-8.

[4] Dussol B. Équilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie. Néphrologie Thérapeutique 2010;6:180–99. https://doi.org/10.1016/j.nephro.2010.03.004.

[5] Physiology of cardiac conduction and contractility | McMaster Pathophysiology Review n.d. http://www.pathophys.org/physiology-of-cardiac-conduction-and-contractility/ (accessed June 12, 2022).

[6] Anomalies du bilan du potassium, Nephrologie, 8e edition, chapitre 3 n.d.

[7] Résimont G, Tabibzadeh N, Flamant M, Vidal-Petiot E. Équilibre potassique, hypokaliémie et hyperkaliémie n.d.:19.

[8] Palmer BF, Carrero JJ, Clegg DJ, Colbert GB, Emmett M, Fishbane S, et al. Clinical Management of Hyperkalemia. Mayo Clin Proc 2021;96:744–62. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.014.

[9] Liu M, Rafique Z. Acute Management of Hyperkalemia. Curr Heart Fail Rep 2019;16:67–74. https://doi.org/10.1007/s11897-019-00425-2.

[10] Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? J Am Soc Nephrol JASN 2017;28:3155–65. https://doi.org/10.1681/ASN.2016121344.

[11] Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. Crit Care Med 2008;36:3246–51. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818f222b.

[12] Hyperkaliémie. Rev Med Suisse n.d. https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-101/hyperkaliemie (accessed June 8, 2022).

[13] Shemer J, Modan M, Ezra D, Cabili S. Incidence of hyperkalemia in hospitalized patients. Isr J Med Sci 1983;19:659–61.

[14] 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;158:917–24. https://doi.org/10.1001/archinte.158.8.917.

[15] An JN, Lee JP, Jeon HJ, Kim DH, Oh YK, Kim YS, et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. Crit Care Lond Engl 2012;16:R225. https://doi.org/10.1186/cc11872.

[16] 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 2017;48:2973–8. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018148.

[17] 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 2017;354:268–77. https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.07.006.

[18] O'Connor MN, Gallagher P, Byrne S, O'Mahony D. Adverse drug reactions in older patients during hospitalisation: are they predictable? Age Ageing 2012;41:771–6. https://doi.org/10.1093/ageing/afs046.

[19] Perazella MA. Drug-induced hyperkalemia: old culprits and new offenders. Am J Med 2000;109:307–14. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00496-4.

[20] Paice B, Gray JM, McBride D, Donnelly T, Lawson DH. Hyperkalaemia in patients in hospital. Br Med J Clin Res Ed 1983;286:1189–92. https://doi.org/10.1136/bmj.286.6372.1189.

[21] 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 2019;105:754–60. https://doi.org/10.1002/cpt.1239.

[22] 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;23:3939–45. https://doi.org/10.1093/ndt/gfn380.

[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]. Therapie 2007;62:55–60. https://doi.org/10.2515/therapie:2007006.

[24] 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;20:747–53. https://doi.org/10.1002/pds.2128.

[25] Alrashidi TN, Alregaibah RA, Alshamrani KA, Alhammad AA, Alyami RHA, Almadhi MA, et al. Hyperkalemia Among Hospitalized Patients and Association Between Duration of Hyperkalemia and Outcomes. Cureus 2020;12:e10401. https://doi.org/10.7759/cureus.10401.

[26] 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 2014;10:251–7. https://doi.org/10.5114/aoms.2014.42577.

[27] Chazard E, Dumesnil C, Beuscart R. How much does hyperkalemia lengthen inpatient stays? About methodological issues in analyzing time-dependant events. Stud Health Technol Inform 2015;210:835–9.

[28] 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 2017;26:38–52. https://doi.org/10.15265/IY-2017-007.

[29] 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 2016;11:e0164304. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164304.

[30] Chazard E, Ficheur G, Bernonville S, Luyckx M, Beuscart R. Data Mining to Generate Adverse Drug Events Detection Rules. IEEE Trans Inf Technol Biomed 2011;15:823–30. https://doi.org/10.1109/TITB.2011.2165727.

[31] Blumenthal D. Stimulating the adoption of health information technology. W V Med J 2009;105:28–9.

[32] Ammenwerth E, Schnell-Inderst P, Machan C, Siebert U. The effect of electronic prescribing on medication errors and adverse drug events: a systematic review. J Am Med Inform Assoc JAMIA 2008;15:585–600. https://doi.org/10.1197/jamia.M2667.

[33] Roumeliotis N, Sniderman J, Adams-Webber T, Addo N, Anand V, Rochon P, et al. Effect of Electronic Prescribing Strategies on Medication Error and Harm in Hospital: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gen Intern Med 2019;34:2210–23. https://doi.org/10.1007/s11606-019-05236-8.

[34] Shamliyan TA, Duval S, Du J, Kane RL. Just what the doctor ordered. Review of the evidence of the impact of computerized physician order entry system on medication errors. Health Serv Res 2008;43:32–53. https://doi.org/10.1111/j.1475-6773.2007.00751.x.

[35] Guo U, Chen L, Mehta PH. Electronic health record innovations: Helping physicians - One less click at a time. Health Inf Manag J Health Inf Manag Assoc Aust 2017;46:140–4. https://doi.org/10.1177/1833358316689481.

[36] Forrester SH, Hepp Z, Roth JA, Wirtz HS, Devine EB. Cost-effectiveness of a computerized provider order entry system in improving medication safety ambulatory care. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res 2014;17:340–9. https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.01.009.

[37] Etude des systèmes d'aide à la décision médicale. Etude commandité par la Haute Autorité de Santé et réalisée par Cegedim_Activ n.d.

[38] Teich JM, Osheroff JA, Pifer EA, Sittig DF. Clinical Decision Support in Electronic Prescribing: Recommendations and an Action Plan: Report of the Joint Clinical Decision Support Workgroup. J Am Med Inform Assoc 2005;12:365–76. https://doi.org/10.1197/jamia.M1822.

[39] Chaudhry B, Wang J, Wu S, Maglione M, Mojica W, Roth E, et al. Systematic review: impact of health information technology on quality, efficiency, and costs of medical care. Ann Intern Med 2006;144:742–52. https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00125.

[40] Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success. BMJ 2005;330:765. https://doi.org/10.1136/bmj.38398.500764.8F.

[41] Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on

practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. JAMA 2005;293:1223–38. https://doi.org/10.1001/jama.293.10.1223.

[42] Goldzweig CL, Towfigh A, Maglione M, Shekelle PG. Costs and benefits of health information technology: new trends from the literature. Health Aff Proj Hope 2009;28:w282-293. https://doi.org/10.1377/hlthaff.28.2.w282.

[43] Shekelle PG, Morton SC, Keeler EB. Costs and benefits of health information technology. Evid ReportTechnology Assess 2006:1–71. https://doi.org/10.23970/ahrqepcerta132.

[44] Young A, Tordoff J, Dovey S, Reith D, Lloyd H, Tilyard M, et al. Using an Electronic Decision Support Tool to Reduce Inappropriate Polypharmacy and Optimize Medicines: Rationale and Methods. JMIR Res Protoc 2016;5:e105. https://doi.org/10.2196/resprot.5543.

[45] Verdoorn S, Kwint HF, Hoogland P, Gussekloo J, Bouvy ML. Drug-related problems identified during medication review before and after the introduction of a clinical decision support system. J Clin Pharm Ther 2018;43:224–31. https://doi.org/10.1111/jcpt.12637.

[46] Zaal RJ, Jansen MMPM, Duisenberg-van Essenberg M, Tijssen CC, Roukema JA, van den Bemt PMLA. Identification of drug-related problems by a clinical pharmacist in addition to computerized alerts. Int J Clin Pharm 2013;35:753–62. https://doi.org/10.1007/s11096-013-9798-4.

[47] Curtain C, Peterson GM. Review of computerized clinical decision support in community pharmacy. J Clin Pharm Ther 2014;39:343–8. https://doi.org/10.1111/jcpt.12168.

[48] Jia P, Zhang L, Chen J, Zhao P, Zhang M. The Effects of Clinical Decision Support Systems on Medication Safety: An Overview. PLOS ONE 2016;11:e0167683. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167683.

[49] Kulikowski CA. Beginnings of Artificial Intelligence in Medicine (AIM): Computational Artifice Assisting Scientific Inquiry and Clinical Art – with Reflections on Present AIM Challenges. Yearb Med Inform 2019;28:249–56. https://doi.org/10.1055/s-0039-1677895.

[50] AlphaGo: Mastering the ancient game of Go with Machine Learning. Google AI Blog n.d. http://ai.googleblog.com/2016/01/alphago-mastering-ancient-game-of-go.html (accessed June 16, 2022).

[51] 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 2018;9:559–73. https://doi.org/10.1177/2042098618784809.

[52] Laroche M-L, Bouthier F, Merle L, Charmes J-P. [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice]. Rev Med Interne 2009;30:592–601. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.08.010.

[53] By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2019;67:674–94. https://doi.org/10.1111/jgs.15767.

[54] Brook RH. Quality-can we measure it. N Engl J Med 1977;296:170–2. https://doi.org/10.1056/NEJM197701202960311.

[55] Anderson GM, Beers MH, Kerluke K. Auditing prescription practice using explicit criteria and computerized drug benefit claims data. J Eval Clin Pract 1997;3:283–94. https://doi.org/10.1046/j.1365-2753.1997.t01-1-00005.x.

[56] Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. BMC Geriatr 2009;9:5. https://doi.org/10.1186/1471-2318-9-5.

[57] Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. Arch Intern Med 2011;171:1013–9. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.215.

[58] Beuscart J-B, Genin M, Dupont C, Verloop D, Duhamel A, Defebvre M-M, et al. Potentially inappropriate medication prescribing is associated with socioeconomic factors: a spatial analysis in the French Nord-Pas-de-Calais Region. Age Ageing 2017;46:607–13. https://doi.org/10.1093/ageing/afw245.

[59] Roux B, Berthou-Contreras J, Beuscart J-B, Charenton-Blavignac M, Doucet J, Fournier J-P, et al. REview of potentially inappropriate MEDIcation pr[e]scribing in Seniors (REMEDI[e]S): French implicit and explicit criteria. Eur J Clin Pharmacol 2021;77:1713–24. https://doi.org/10.1007/s00228-021-03145-6.

[60] Robert L, Rousseliere C, Beuscart J-B, Gautier S, Chazard E, Decaudin B, et al. Integration of Explicit Criteria in a Clinical Decision Support System Through Evaluation of Acute Kidney Injury Events. Stud Health Technol Inform 2021;281:640–4. https://doi.org/10.3233/SHTI210249.

[61] Baclet N, Calafiore M, Fregnac C, Gavazzi G, Forestier E, Roubaud-Baudron C, et al. Explicit definitions of potentially inappropriate prescriptions of antibiotics in hospitalized older patients. Infect Dis Now 2022:S2666-9919(22)00037-9. https://doi.org/10.1016/j.idnow.2022.02.004.

[62] Quindroit P, Baclet N, Gerard E, Robert L, Lemaitre M, Gautier S, et al. Defining Potentially Inappropriate Prescriptions for Hypoglycaemic Agents to Improve Computerised Decision Support: A Study Protocol. Healthc Basel Switz 2021;9:1539. https://doi.org/10.3390/healthcare9111539.

[63] Kinlay M, Ho LMR, Zheng WY, Burke R, Juraskova I, Moles R, et al. Electronic Medication Management Systems: Analysis of Enhancements to Reduce Errors and Improve Workflow. Appl Clin Inform 2021;12:1049–60. https://doi.org/10.1055/s-0041-1739196.

[64] Keasberry J, Scott IA, Sullivan C, Staib A, Ashby R. Going digital: a narrative overview of the clinical and organisational impacts of eHealth technologies in hospital practice. Aust Health Rev Publ Aust Hosp Assoc 2017;41:646–64. https://doi.org/10.1071/AH16233.

[65] Rommers MK, Zwaveling J, Guchelaar H-J, Teepe-Twiss IM. Evaluation of rule effectiveness and positive predictive value of clinical rules in a Dutch clinical decision support system in daily hospital pharmacy practice. Artif Intell Med 2013;59:15–21. https://doi.org/10.1016/j.artmed.2013.04.001.

[66] de Wit HAJM, Mestres Gonzalvo C, Cardenas J, Derijks HJ, Janknegt R, van der Kuy P-HM, et al. Evaluation of clinical rules in a standalone pharmacy based clinical decision support system for hospitalized and nursing home patients. Int J Med Inf 2015;84:396–405. https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2015.02.004.

[67] Taegtmeyer AB, Kullak-Ublick GA, Widmer N, Falk V, Jetter A. Clinical usefulness of electronic drug-drug interaction checking in the care of cardiovascular surgery inpatients. Cardiology 2012;123:219–22. https://doi.org/10.1159/000343272.

[68] Fritz D, Ceschi A, Curkovic I, Huber M, Egbring M, Kullak-Ublick GA, et al. Comparative evaluation of three clinical decision support systems: prospective screening for medication errors in 100 medical inpatients. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:1209–19. https://doi.org/10.1007/s00228-012-1241-6.

[69] Smithburger PL, Buckley MS, Bejian S, Burenheide K, Kane-Gill SL. A critical evaluation of clinical decision support for the detection of drug-drug interactions. Expert Opin Drug Saf 2011;10:871–82. https://doi.org/10.1517/14740338.2011.583916.

[70] van der Sijs H, Aarts J, van Gelder T, Berg M, Vulto A. Turning Off Frequently Overridden Drug Alerts: Limited Opportunities for Doing It Safely. J Am Med Inform Assoc JAMIA 2008;15:439–48. https://doi.org/10.1197/jamia.M2311.

[71] van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. J Am Med Inform Assoc JAMIA 2006;13:138–47. https://doi.org/10.1197/jamia.M1809.

[72] van der Sijs H, Mulder A, van Gelder T, Aarts J, Berg M, Vulto A. Drug safety alert generation and overriding in a large Dutch university medical centre. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:941–7. https://doi.org/10.1002/pds.1800.

[73] Slight SP, Seger DL, Nanji KC, Cho I, Maniam N, Dykes PC, et al. Are we heeding the warning signs? Examining providers' overrides of computerized drug-drug interaction alerts in primary care. PloS One 2013;8:e85071. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085071.

[74] Caruba T, Colombet I, Gillaizeau F, Bruni V, Korb V, Prognon P, et al. Chronology of prescribing error during the hospital stay and prediction of pharmacist's alerts overriding: a prospective analysis. BMC Health Serv Res 2010;10:13. https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-13.

[75] Nanji KC, Slight SP, Seger DL, Cho I, Fiskio JM, Redden LM, et al. Overrides of medication-related clinical decision support alerts in outpatients. J Am Med Inform Assoc JAMIA 2014;21:487–91. https://doi.org/10.1136/amiajnl-2013-001813.

[76] The effect of provider characteristics on the responses to medication-related decision support alerts. Int J Med Inf 2015;84:630–9. https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2015.04.006.

[77] Weingart SN, Toth M, Sands DZ, Aronson MD, Davis RB, Phillips RS. Physicians' Decisions to Override Computerized Drug Alerts in Primary Care. Arch Intern Med 2003;163:2625. https://doi.org/10.1001/archinte.163.21.2625.

[78] Yoo J, Lee J, Rhee P-L, Chang DK, Kang M, Choi JS, et al. Alert Override Patterns With a Medication Clinical Decision Support System in an Academic Emergency Department: Retrospective Descriptive Study. JMIR Med Inform 2020;8:e23351. https://doi.org/10.2196/23351.

[79] Poly TN, Islam MM, Yang H-C, Li Y-CJ. Appropriateness of Overridden Alerts in Computerized Physician Order Entry: Systematic Review. JMIR Med Inform 2020;8:e15653. https://doi.org/10.2196/15653.

[80] Phansalkar S, Desai A, Choksi A, Yoshida E, Doole J, Czochanski M, et al. Criteria for assessing high-priority drug-drug interactions for clinical decision support in electronic health records. BMC Med Inform Decis Mak 2013;13:65. https://doi.org/10.1186/1472-6947-13-65.

[81] 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 2011;15:823–30. https://doi.org/10.1109/TITB.2011.2165727.

[82] Chazard E, Ficheur G, Merlin B, Serrot E, PSIP Consortium, Beuscart R. Adverse drug events prevention rules: multi-site evaluation of rules from various sources. Stud Health Technol Inform 2009;148:102–11.

[83] Lavrac N. Selected techniques for data mining in medicine. Artif Intell Med 1999;16:3–23. https://doi.org/10.1016/s0933-3657(98)00062-1.

[84] Chazard E, Ficheur G, Merlin B, Genin M, Preda C, PSIP consortium, et al. Detection of adverse drug events detection: data aggregation and data mining. Stud Health Technol Inform 2009;148:75–84.

[85] Fayyad U. From Data Mining to Knowledge Discovery in Databases n.d.:18.

[86] Domin J-P. Le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Hist Médecine Santé 2013:69–87. https://doi.org/10.4000/hms.355.

[87] Gentil M-L, Cuggia M, Fiquet L, Hagenbourger C, Le Berre T, Banâtre A, et al. Factors influencing the development of primary care data collection projects from electronic health records: a systematic review of the literature. BMC Med Inform Decis Mak 2017;17:139. https://doi.org/10.1186/s12911-017-0538-x.

[88] Lacroix-Hugues V, Darmon D, Pradier C, Staccini P. Creation of the First French Database in Primary Care Using the ICPC2: Feasibility Study. Stud Health Technol Inform 2017;245:462–6.

[89] Terry AL, Stewart M, Cejic S, Marshall JN, de Lusignan S, Chesworth BM, et al. A basic model for assessing primary health care electronic medical record data quality. BMC Med Inform Decis Mak 2019;19:30. https://doi.org/10.1186/s12911-019-0740-0.

[90] Baro E, Degoul S, Beuscart R, Chazard E. Toward a Literature-Driven Definition of Big Data in Healthcare. BioMed Res Int 2015;2015:639021. https://doi.org/10.1155/2015/639021.

[91] Sielemann K, Hafner A, Pucker B. The reuse of public datasets in the life sciences: potential risks and rewards. PeerJ 2020;8:e9954. https://doi.org/10.7717/peerj.9954.

[92] Sertkaya A, Wong H-H, Jessup A, Beleche T. Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States. Clin Trials Lond Engl 2016;13:117–26. https://doi.org/10.1177/1740774515625964.

[93] Chazard E, Ficheur G, Caron A, Lamer A, Labreuche J, Cuggia M, et al. Secondary Use of Healthcare Structured Data: The Challenge of Domain-Knowledge Based Extraction of Features. Stud Health Technol Inform 2018;255:15–9.

[94] Guerrero SC, Sridhar S, Edmonds C, Solis CF, Zhang J, McPherson DD, et al. Access to Routinely Collected Clinical Data for Research: A Process Implemented at an Academic Medical Center. Clin Transl Sci 2019;12:231–5. https://doi.org/10.1111/cts.12614.

[95] Hersh WR, Cimino J, Payne PRO, Embi P, Logan J, Weiner M, et al. Recommendations for the use of operational electronic health record data in comparative effectiveness research. EGEMS Wash DC 2013;1:1018. https://doi.org/10.13063/2327-9214.1018.

[96] Diaz-Garelli J-F, Bernstam EV, Mse null, Rahbar MH, Johnson T. Rediscovering drug side effects: the impact of analytical assumptions on the detection of associations in EHR data. AMIA Jt Summits Transl Sci Proc AMIA Jt Summits Transl Sci 2015;2015:51–5.

[97] Morrato EH, Elias M, Gericke CA. Using population-based routine data for evidence-based health policy decisions: lessons from three examples of setting and evaluating national health policy in Australia, the UK and the USA. J Public Health Oxf Engl 2007;29:463–71. https://doi.org/10.1093/pubmed/fdm065.

[98] Chazard E, Beuscart R. Graphical representation of the comprehensive patient flow through the hospital. AMIA Annu Symp Proc AMIA Symp 2007:110–4.

[99] Windal F, Jeribi K, Ficheur G, Degoul S, Martinot A, Beuscart R, et al. Pediatric emergency department crowding: survival tree clustering for length of patient stay. Stud Health Technol Inform 2014;205:1095–9.

[100] Barak-Corren Y, Israelit SH, Reis BY. Progressive prediction of hospitalisation in the emergency department: uncovering hidden patterns to improve patient flow. Emerg Med J EMJ 2017;34:308–14. https://doi.org/10.1136/emermed-2014-203819.

[101] Murff HJ, FitzHenry F, Matheny ME, Gentry N, Kotter KL, Crimin K, et al. Automated identification of postoperative complications within an electronic medical record using natural language processing. JAMA 2011;306:848–55. https://doi.org/10.1001/jama.2011.1204.

[102] Garvin JH, DuVall SL, South BR, Bray BE, Bolton D, Heavirland J, et al. Automated extraction of ejection fraction for quality measurement using regular expressions in Unstructured Information Management Architecture (UIMA) for heart failure. J Am Med Inform Assoc JAMIA 2012;19:859–66. https://doi.org/10.1136/amiajnl-2011-000535.

[103] Lamer A, Ficheur G, Rousselet L, van Berleere M, Chazard E, Caron A. From Data Extraction to Analysis: Proposal of a Methodology to Optimize Hospital Data Reuse Process. Stud Health Technol Inform 2018;247:41–5.

[104] Le règlement général sur la protection des données - RGPD | CNIL n.d. https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees (accessed May 31, 2022).

[105] Kraus S, Schiavone F, Pluzhnikova A, Invernizzi AC. Digital transformation in healthcare: Analyzing the current state-of-research. J Bus Res 2021;123:557–67. https://doi.org/10.1016/j.jbusres.2020.10.030.

[106] Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Eur Union Agency Fundam Rights 2018. https://fra.europa.eu/en/law-reference/loi-ndeg78-17-du-6-janvier-1978-relative-linformatique-aux-fichiers-et-aux-libertes (accessed June 16, 2022).

[107] Demotes-Mainard J, Cornu C, Guérin A, Bertoye P-H, Boidin R, Bureau S, et al. Quel impact du nouveau règlement européen sur la protection des données sur la recherche clinique et recommandations. Therapies 2019;74:17–29. https://doi.org/10.1016/j.therap.2018.11.008.

[108] La protection des données de santé mises à disposition par le Health Data Hub pour les recherches sur la Covid-19 | Cairn.info n.d. https://www.cairn.info/revue-journal-du-droit-de-la-sante-et-de-l-assurance-maladie-2021-2-page-37.htm (accessed May 31, 2022).

[109] Beuscart R, McNair P, Darmoni SJ, Koutkia V, Maglaveras N, Beuscart-Zephir M-C, et al. Patient safety: detection and prevention of adverse drug events. Stud Health Technol Inform 2009;150:968–71.

[110] International Classification of Diseases (ICD) n.d. https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases (accessed May 27, 2022).

[111] CCAM en ligne - Consultation par chapitre n.d. https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/consultation-par-chapitre.php (accessed May 31, 2022).

[112] Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification n.d. https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification (accessed May 31, 2022).

[113] R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021.

[114] Bianchi S, Rossi GM. Predicting hyperkalemia in patients with acute kidney injury: time for a change of weaponry. Intern Emerg Med 2020;15:371–2. https://doi.org/10.1007/s11739-019-02245-7.

[115] Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med 2009;169:1156–62. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.132.

[116] Cai J-J, Wang K, Jiang H-Q, Han T. Characteristics, Risk Factors, and Adverse Outcomes of Hyperkalemia in Acute-on-Chronic Liver Failure Patients. BioMed Res Int 2019;2019:6025726. https://doi.org/10.1155/2019/6025726.

[117] Lobe TE, Karkera MS, Custer MD, Shenefelt RE, Douglass EC. Fatal refractory hyperkalemia due to tumor lysis during primary resection for hepatoblastoma. J Pediatr Surg 1990;25:249–50. https://doi.org/10.1016/0022-3468(90)90411-2.

[118] Zhang G-F, Duan M-L, Zhou Z-Q, Yang J-J, Peng YG. Intraoperative tumor lysis-induced fatal hyperkalemia. J Anesth 2012;26:945–6. https://doi.org/10.1007/s00540-012-1428-0.

[119] Ben Salem C, Badreddine A, Fathallah N, Slim R, Hmouda H. Drug-induced hyperkalemia. Drug Saf 2014;37:677–92. https://doi.org/10.1007/s40264-014-0196-1.

[120] Maxwell AP, Linden K, O'Donnell S, Hamilton PK, McVeigh GE. Management of hyperkalaemia. J R Coll Physicians Edinb 2013;43:246–51. https://doi.org/10.4997/JRCPE.2013.312.

[121] Chazard E, Beuscart J-B, Rochoy M, Dalleur O, Decaudin B, Odou P, et al. Statistically Prioritized and Contextualized Clinical Decision Support Systems, the Future of Adverse Drug Events Prevention? Stud Health Technol Inform 2020;270:683–7. https://doi.org/10.3233/SHTI200247.

[122] Chazard E, Bernonville S, Ficheur G, Beuscart R. A statistics-based approach of contextualization for adverse drug events detection and prevention. Stud Health Technol Inform 2012;180:766–70.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
Année Universitaire 2021/2022

**Nom : GERARD**
**Prénom : Erwin**

**Titre de la thèse : Hyperkaliémies au cours d'un séjour à l'hôpital : travaux exploratoires préalables à leur prévention par intelligence artificielle**

**Mots-clés : Hyperkaliémie, Evènements Indésirables Médicamenteux, Intelligence Artificielle**

---

**Résumé :** L'hyperkaliémie est associée à une augmentation importante du taux de mortalité. Les données collectées au cours des séjours hospitaliers constituent une base de données de santé et peuvent être utilisées pour analyser les évènements indésirables médicamenteux de façon rétrospective par des méthodes de *data-mining* dans le but de définir des règles d'alerte pour prévenir ces évènements.
Les données de 15042 séjours hospitaliers ont été simulées. Des caractéristiques potentiellement associées avec une hyperkaliémie ont été recherchées et identifiées dans les séjours à partir des résultats de biologie, des codes ATC des médicaments, de la classification CIM-10 des diagnostics et des codes actes de la CCAM. Les caractéristiques ont été regroupées dans une seule table de données où chaque séjour correspond à une ligne, et chaque colonne correspond à une variable.
Ces travaux exploratoires ont permis de mettre en évidence des caractéristiques potentiellement associées à l'hyperkaliémie. L'utilisation d'un arbre de décision a également permis de calculer la probabilité d'apparition des évènements.
Ces règles issues de réutilisation des données de santé et des pratiques médicales permettraient d'augmenter la pertinence des alertes générées par les CDSS. Cependant, ces travaux doivent être confirmés sur des données réelles.

**<u>Membres du jury</u> :**

**Président :**
Monsieur le Professeur Pascal ODOU
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Directeur de mémoire :**
Monsieur le Professeur Emmanuel CHAZARD
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier – Faculté de Médecine, Université de Lille

**Assesseurs :**
Madame le Docteur Angélique COTTEAU-LEROY
Docteur en Pharmacie – Praticien Hospitalier – CHU de Lille
Monsieur le Docteur Frédéric MARÇON
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier – Faculté de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne