Dyskaliémie : fréquence, pronostic, prise en charge et iatrogénèse

Laure Abensur Vuillaume

▶ **To cite this version:**

Laure Abensur Vuillaume. Dyskaliémie : fréquence, pronostic, prise en charge et iatrogénèse. Physiologie [q-bio.TO]. Université de Lorraine, 2020. Français. NNT : 2020LORR0200 . tel-03184570

HAL Id: tel-03184570
https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03184570

Submitted on 29 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

École Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE l'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par **Laure ABENSUR VUILLAUME**

Dyskaliémie : fréquence, pronostic, prise en charge et iatrogénèse.

16 décembre 2020

Membres du jury :

Rapporteurs : **Bruno RIOU** **Professeur d'Université, Praticien Hospitalier, AP-HP, Paris,**

Saïd LARIBI **Professeur d'Université, Praticien Hospitalier, CHRU Tours, Tours**

Examinateurs : **Sandrine CHARPENTIER** **Professeur d'Université, Praticien Hospitalier, CHU Toulouse, Toulouse**

Florence DUMAS **Professeur d'Université, Praticien Hospitalier, AP-HP, Paris**

Laurence AMAR **Professeur d'Université, Praticien Hospitalier, AP-HP, Paris**

Patrick ROSSIGNOL **Professeur d'Université, Praticien Hospitalier, CHRU de Nancy, Nancy, directeur de thèse**

Jean-Marc BOIVIN **Professeur d'Université, Médecin généraliste, CHRU de Nancy, Nancy, co-directeur de thèse**

UMR_S 1116, INSERM, Défaillances cardiovasculaires aigues et chronique, Faculté de Médecine, 9 avenue de la Forêt de Haye, 54500 Vandœuvre-Lès-Nancy, Université de Lorraine.

Table des matières

Abréviations 4
Remerciements 5
Introduction générale 10
Définitions 12
Hyperkaliémie 12
Hypokaliémie 13
Implications cliniques des dyskaliémies 13
Anomalies électriques et cliniques associées à l'hyperkaliémie 14
Anomalies électriques et cliniques associées à l'hypokaliémie 15
Facteurs associés et iatrogénie 18
Étiologies de l'hyperkaliémie 18
Étiologies de l'hypokaliémie 20
Épidémiologie et facteurs associés aux dyskaliémies en service d'urgence 22
Mortalité 22
Facteurs associés 22
Iatrogénie 23
Épidémiologie et facteurs associés aux dyskaliémies aux urgences en population spécifique 24
Problématique 1 : il existe peu de données sur les dyskaliémies en service d'urgence, en particulier chez des patients non critiques 25
Problématique 2 : Nous manquons de données concernant les prises en charge ambulatoires des dyskaliémies 26
Synthèse Article 1 28
Synthèse Article 2 43
Synthèse Article 3 54
Discussion générale 83
Résultats principaux et limites de nos études 83
Prépondérance de l'hypokaliémie et sous-estimation de sa gravité 85
Prise en charge d'une dyskaliémie 87
Pratique de l'ECG 87
Examen clinique 88
Prise en charge diététique 88
Prise en charge collaborative 88
La dyskaliémie, associée à un mauvais pronostic aux urgences 90
Conclusion 93

Références 98

Abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
ARM : Antagonistes du récepteur minéralo-corticoide
ECG : Electrocardiogramme
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
PHRC : Programme hospitalier de recherche clinique
SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

Remerciements

À mes directeurs de thèse, juges et maîtres.

À Monsieur le Professeur Patrick Rossignol.

Vous avez accepté de codiriger cette thèse et j'en ai été honorée. Tout au long de ce parcours, vous avez usé de patience et d'une grande pédagogie, avec toujours la même gentillesse et la même bienveillance. Vous avez su me rassurer quand cela était nécessaire et m'aider à apprendre et progresser. Votre rigueur scientifique, vos connaissances et votre expertise en matière de recherche sont pour moi un modèle d'excellence à suivre.

À Monsieur le Professeur Jean-Marc Boivin.

Après ma thèse d'exercice, vous avez accepté de codiriger cette thèse d'université et je vous en remercie. J'ai la chance d'avoir croisé un jour votre chemin et vous m'avez pris sous votre aile, tout en sachant que je n'exercerai pas la même spécialité que vous. Vous m'avez fait découvrir la recherche clinique et m'avez invité à partager vos connaissances et votre expérience. Grâce à vous, j'ai pu intégrer le CIC-P Inserm, ce qui a permis à ce beau projet de thèse de voir le jour. Pour tout cela, ainsi que votre soutien et votre bienveillance, merci.

À mes juges et maîtres.

À Monsieur le Professeur Bruno Riou.

Vous me faîtes l'extrême honneur d'avoir accepté de rapporter et juger mon travail. Vous représentez la rigueur et l'excellence de notre spécialité grâce à votre expertise universitaire et, de ce fait, méritez mon plus profond respect.

À Madame le Professeur Sandrine Charpentier.

Nous nous sommes croisées à plusieurs reprises durant des congrès. J'ai aimé vous écouter et j'ai beaucoup appris grâce à vous. J'admire votre cursus. Ainsi, je suis honorée que vous ayez accepté de juger mon travail et je vous en suis reconnaissante.

À Madame le Professeur Florence Dumas.

Madame, vous avez accepté de juger mon travail et je vous en remercie. Vos travaux et votre carrière sont pour moi source d'un profond respect.

À Monsieur le Professeur Saïd Laribi.

Je te vois, depuis notre rencontre à la commission « recherche » de la société savante de médecine d'urgence, comme une personne enthousiaste et m'apportant soutien et bienveillance. Tu as renforcé mes choix en les confortant. Tu as accepté de rapporter et juger mon travail et c'est pour moi un immense honneur et une preuve de considération. Je te remercie.

À Madame le Professeur Laurence Amar.

Vous avez très gentiment accepté de juger mon travail et c'est un grand honneur pour moi. Je vous remercie.

À mes autres encadrants.

À Monsieur le Docteur Joao Ferreira

Tu as co-encadré avec mes directeurs de thèse le premier article de cette thèse et m'a guidé grâce à ta grande expertise. Tu m'as transmis tes connaissances et j'ai beaucoup appris à tes côtés. Pour cet encadrement et ta grande patience, je te remercie.

À Monsieur le Professeur Nicolas Girerd

Vous avez été présent depuis le début dans mon travail en me conseillant notamment sur les meilleures stratégies d'approches statistiques, en apportant des idées et en acceptant d'être co-auteur de mes travaux. Votre parcours et vos connaissances méritent mon plus profond respect.

À Monsieur le Professeur Tahar Chouihed.

Tahar, tu as su trouvé les mots quand j'hésitais, tu as su me guider et m'épauler et tu continueras d'être là. Tu m'as fait confiance et j'espère pouvoir te prouver que tu avais raison. Je te remercie pour ta bienveillance et ta pédagogie, tes projets fous et le fait de m'y associer. Et j'espère bien que ce n'est que le début.

À Monsieur le Professeur Patrick Menu

Vous avez jugé que ce travail méritait d'intégrer l'école doctorale BioSe et je vous en remercie. Vous avez suivi l'évolution de la thèse et m'avez dispensé des conseils tout au long du parcours. Je vous remercie pour les échanges et votre bienveillance.

À mes consœurs et confrères, aux équipes.

À Monsieur le Docteur François Braun.

François, toi qui est si bienveillant envers moi et ce depuis le début, toi qui est devenu mon chef de service en me convainquant de te suivre dans ce projet fou, toi qui est un modèle pour notre spécialité, et plus que ça encore, un ami. Je te remercie sincèrement pour ton soutien indéfectible pour la carrière à laquelle j'aspire. Crois en mon amitié sincère.

À Monsieur le Docteur Anthony Chauvin.

Anthony, tu as toujours été d'excellent conseil depuis notre rencontre et tu as renforcé mes convictions d'orienter mes pas vers le chemin universitaire. Reste toi-même comme tu l'as toujours été.

À Monsieur le Professeur Bruno Chenuel.

Je me souviens lors de mon entrée en DCEM1 suite à la passerelle, de vous avoir rencontré, de vous avoir expliqué mes problématiques de travail et de reprise d'étude. J'ai été reçue avec une grande bienveillance et j'en garde un excellent souvenir. Vous avez été témoin de cette thèse en faisant partie du comité de suivi pour l'école doctorale et vous avez été de bon conseil. Aujourd'hui, je souhaitais sincèrement vous remercier pour ce chemin et vous témoigner mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Claude Ecoffey.

Vous avez fait partie du comité de suivi de cette thèse et je vous remercie pour ce temps accordé, ainsi que pour vos conseils. Je vous remercie également pour votre bienveillance, notamment dans mes changements de vie ainsi que votre grande compréhension.

À l'équipe de l'APNET et plus particulièrement les Professeurs Nathalie Asseray et Béatrice Trombert-Paviot.

Je vous remercie pour m'avoir donné accès aux données de l'étude ADES-ED qui a permis de produire le premier article de cette thèse. Je vous remercie également pour votre réactivité et votre regard constructif sur mes travaux.

Aux 500 médecins de l'étude Kal GP.
Sans vous cette étude n'aurait pas existé et cet article n'aurait pas pu être publié. Merci pour ce temps pris entre vos nombreuses consultations et cet engouement pour mon sujet.

À l'ensemble du service du CIC-P INSERM de Nancy et plus particulièrement Zohra Lamiral, Kévin Duarte, Catherine Villemain, Sanae Bouali, Xavier Lepage, Bénédicte Rossignol, Edith Dauchy, Lydie Poinssignon, Evelyne Micor, et Nathalie, toi qui est partie trop vite mais qui restera dans mes pensées.
Je vous remercie pour votre accueil et votre dynamisme, pour vos réponses et votre pédagogie, ne changez rien.

À l'ensemble de l'UMR 1116 et plus particulièrement le Professeur Patrick Lacolley.
Je vous remercie pour votre accueil et votre enthousiasme pour mon sujet et mes travaux.

À l'ensemble du service des urgences du CHR Metz-Thionville, à mes collègues et plus particulièrement Nazmine Guler, Sylvain Ambard, Mathieu Hoffmann, Pauline Trognon, Lauriane Cipolat, Olivia Mechtouff, Danielle Nusbaum, et tous les autres.
Merci pour votre soutien, votre amitié et votre bienveillance.

Aux membres de la Société savante de médecine d'urgence et plus particulièrement aux membres de la commission « jeune ».
Merci pour ces belles rencontres et ces beaux projets.

À mon époux Fabien Abensur Vuillaume.

Je te remercie pour ton soutien sans faille pour ce projet et ta confiance en mes capacités. Tu as su être mon roc, toujours encourageant et bienveillant sur ce long chemin de thèse, tu m'as aidé à traiter mes données et tu t'es fait l'avocat du diable quand j'en avais besoin. Je t'aime.

À mes enfants Adam et Maxine Abensur Vuillaume

Mes amours, ma bouffée d'oxygène et ceux pour qui je me battrai toujours.

A ma famille

À mes parents Brigitte et Robert Abensur

À ma sœur Anne-Claire Abensur

A mes grands-parents Messodie et Meyer Abensur

À ma belle-famille Rosiane, Christian, Mathilde, Joël Vuillaume

À Tatie, Mamie, je sais que vous m'observez avec fierté de là où vous êtes.

À mes amis

À Emmanuel Didiot, Camille Dib, Nicolas Kempnich, Floriane Vigneron, Suzana Budzinski.

Merci de croire en moi, merci pour votre amitié sans faille, et d'être là, simplement.

À tous les autres que je n'ai pas cités

Je dédie ce travail.

Introduction générale

Le potassium est le principal cation intracellulaire de l'organisme avec plus de 90 % de présence dans ce compartiment. Le gradient de potassium à travers la membrane cellulaire est le principal déterminant du potentiel électrique transmembranaire. Ce potentiel électrique influence l'excitabilité des tissus musculaires et nerveux, comme le muscle cardiaque. La concentration de potassium doit donc être comprise dans des limites bien précises (1-3).

La physiologie du potassium et sa régulation font appel à des mécanismes complexes (figure 1) et une régulation essentiellement via le rein et le système rénine angiotensine aldostérone et, pour une part moindre, par le tractus gastro-intestinal (4, 5).

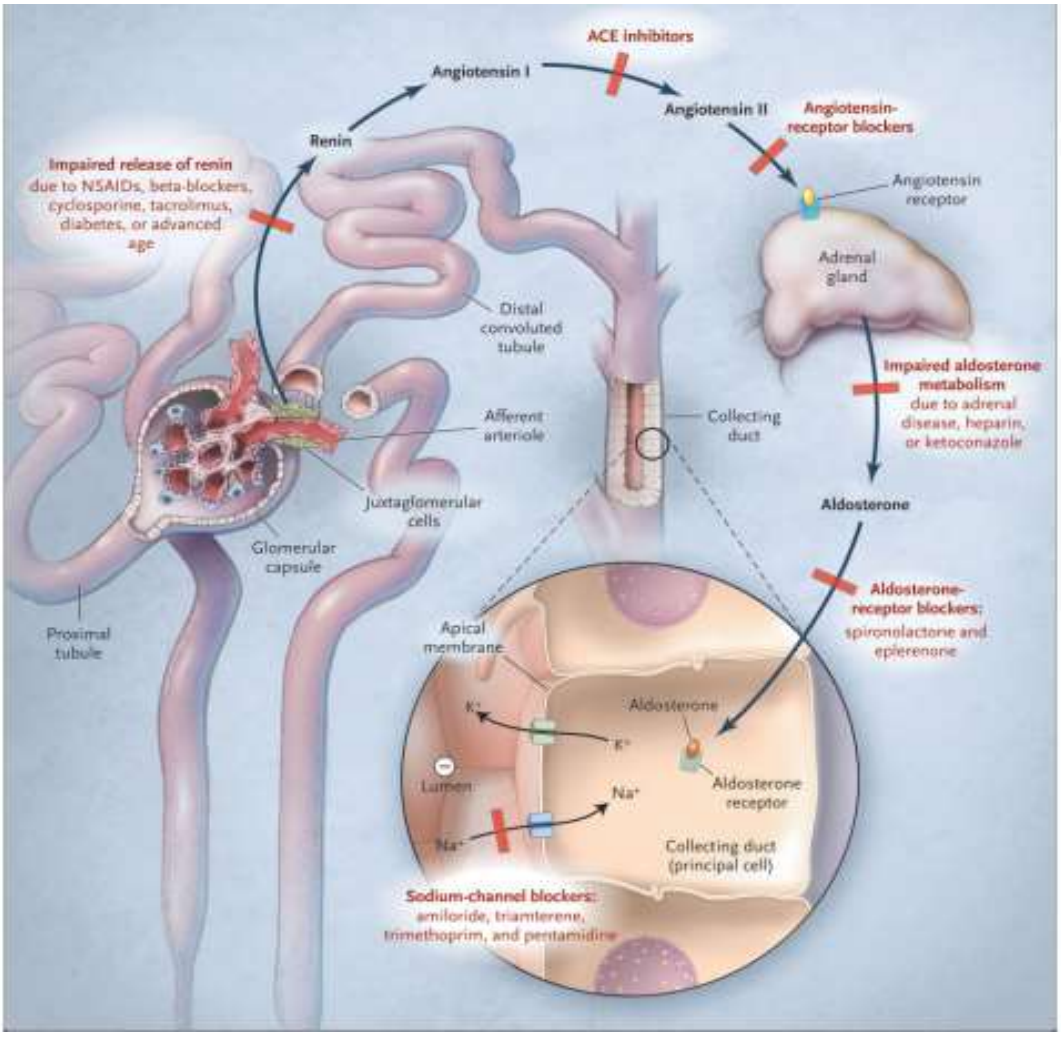


Figure 1. Régulation du potassium par le rein. Palmer B.F. The New England Journal. 2004. (5)

Les dyskaliémies, hypo- et hyperkaliémies sont fréquentes et sont retrouvée chez 24 % des patients lors des passages dans les hôpitaux et chez 14 % des patients hospitalisés (6). Elles sont associées à une augmentation de la mortalité, essentiellement chez les diabétiques (7-9), les insuffisants rénaux chroniques (8-12), les patients atteints d'infarctus du myocarde (13), les hypertendus (14) et les insuffisants cardiaques (8, 9, 11, 15-18).

Dans ces populations à risque, l'association entre la dyskaliémie et la mortalité se présente sous la forme d'une courbe en U (figure 2) avec l'existence d'une zone « optimale » de kaliémie, située entre 4 et 5 mmol/l.

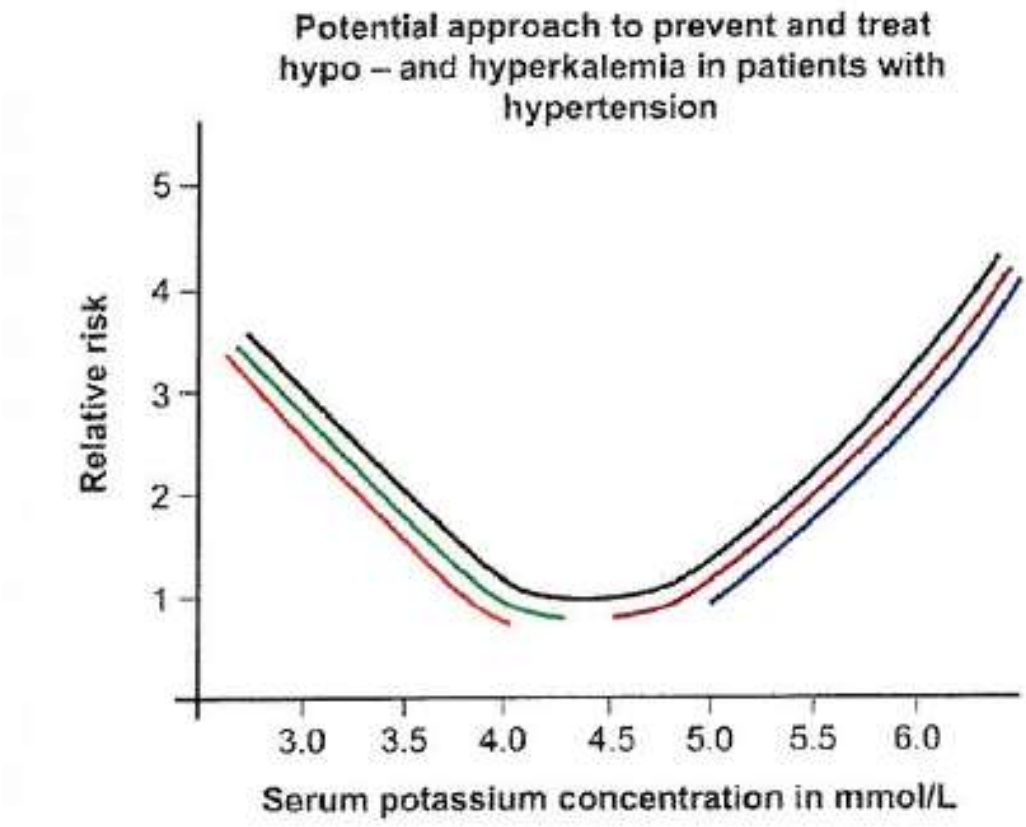


Figure 2. Légende ordonnée : risque relatif, abscisse : concentration sérique du potassium en mmol/l. Pitt B and Rossignol P. The association between serum potassium and mortality in patients with hypertension:'a wake-up call'. European Heart Journal. 2017 (14)

Cette courbe en U montre qu'hyperkaliémie et hypokaliémie sont deux troubles, qui à profondeur similaire, sont associées tous les deux à une augmentation de la morbi-mortalité.

Définitions

Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie est habituellement définie par une concentration sérique en potassium supérieure à 5 ou à 5,5 mmol/l (1, 9, 19). Le Conseil européen de réanimation, quant à lui, définit l'hyperkaliémie comme une concentration > 5,5 mmol/l (20). L'hyperkaliémie est souvent définie comme légère (5-5,5 mmol/l ou 5,5-5,9 mmol/l selon les définitions), modérée (5,5-6 ou 6,0-6,4 mmol/l), ou sévère (≥ 6-6,5 mmol/l) (1, 21-23).

Une hyperkaliémie supérieure à 6,0 mmol/l ou 6,5 mmol/l est un seuil en règle recommandé pour initier un traitement d'urgence (1, 21-23).

Une particularité, dans ce contexte, est l'existence d'un phénomène biologique appelé : pseudo-hyperkaliémie. Ce dernier a été signalé pour la première fois par Hartmann et Mellinkoff en 1955 (24), qui le décrit comme une élévation marquée des concentrations sériques de potassium en l'absence de preuves cliniques de déséquilibre électrolytique et, en particulier, sans effet clinique. Elle semble être la résultante de deux mécanismes indépendants et séquentiels :

- la dégranulation des plaquettes, qui offre une charge de potassium au sérum environnant au moment de la formation d'un caillot in vitro.
- le transfert d'une partie de cette charge de potassium dans les cellules sanguines afin de maintenir l'homéostasie.

Le résultat est qu'une quantité importante de potassium reste dans le sérum et donne ainsi naissance au phénomène de pseudo-hyperkaliémie (25). La formation de ce caillot peut être favorisé par l'utilisation d'un garrot trop serré, de contractions musculaires répétées, ou encore par l'agitation prolongée du tube de prélèvement (notamment lors d'un transport en voiture), ou enfin d'un retard de traitement du prélèvement, qui provoquent une hémolyse, responsable d'une fausse hyperkaliémie (1). L'hémolyse n'est pas toujours possible à confirmer en pratique courante ou en situation d'urgence ; en effet selon les appareils de mesure et la précision du dosage du potassium, l'affirmation ou non d'une hémolyse par la machine n'est pas toujours possible (26, 27). Le biologiste doit alors effectuer un test visuel pour vérifier la présence ou non d'une hémolyse dans l'échantillon et l'interpréter en fonction de la situation clinique.

Hypokaliémie

L'hypokaliémie est définie par une concentration de potassium sanguin inférieure à 3,5 mmol/l (1, 9), voire inférieure à 4 mmol/l dans certaines populations (28). Des kaliémies inférieures à 3 mmol/l sont en règle recommandées comme seuils pour initier un traitement d'urgence (1, 20).

Implications cliniques des dyskaliémies

Les dyskaliémies sont reconnues comme facteurs associés à une augmentation globale de la mortalité (10, 11, 29, 30), mais les facteurs prédictifs associés à la morbi-mortalité ne sont pas à ce jour totalement établis. La gravité potentielle des dyskaliémies résulte de la potentielle altération de la conduction intracardiaque et de l'augmentation de troubles du rythme cardiaque (1, 31, 32), toutes associées à un risque létal.

Les signes cliniques sont aspécifiques et tardifs dans l'hyperkaliémie. Il s'agit de palpitations, de tachycardie, qui peuvent passer inaperçues. L'arrêt cardiaque peut être le seul symptôme présenté par un patient et peut même être le symptôme inaugural du trouble (33-40).

L'hypokaliémie est elle aussi est souvent bien tolérée chez des patients en bonne santé. En effet les patients sont souvent asymptomatiques (41), surtout si les taux sont supérieurs à 3 mmol/l (40). Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sont plus susceptibles d'être symptomatiques. Il est ainsi recommandé de maintenir leur niveau de kaliémie à 4,0 mmol/l ou plus pour prévenir les arythmies (40).

Si l'on se place d'un point de vue physiopathologique, le déplacement intracellulaire du potassium peut être induit par une sécrétion d'insuline ou la stimulation du système nerveux sympathique (2, 42, 43). Ces deux éléments jouent un rôle-clé dans la régulation de l'équilibre potassique. Ces mécanismes sont ainsi importants et la libération d'adrénaline au cours d'un stress physique peut entraîner une diminution de la kaliémie de 0,5 à 0,6 mmol/l (44). Ainsi, l'hypokaliémie pourrait être interprétée comme un marqueur de gravité d'une situation clinique, notamment dans des situations de forte libération d'adrénaline (comme aux urgences).

Anomalies électriques et cliniques associées à l'hyperkaliémie

Signes électriques et cardiaques (33, 35-37, 39, 40)

L'hyperkaliémie induit une cardio-toxicité par dépolarisation précoce de la membrane cellulaire, un ralentissement de la conduction ventriculaire et une diminution de la durée du potentiel d'action (33, 37).

Ces modifications électrocardiographiques liées à l'hyperkaliémie apparaissent dans un ordre précis, décrit par l'enseignement traditionnel et leur présence signe de façon classique la gravité ou non de l'hyperkaliémie (1, 33, 36, 39, 40) (figure 3). On retrouve sur l'électrocardiogramme (ECG):

- Dans un premier temps, augmentation de l'amplitude des ondes T, qui deviennent pointues et symétriques ;
- Puis, apparition d'anomalies de la conduction auriculaire (diminution puis disparition de l'onde P), et auriculo-ventriculaire (blocs sino-auriculaires et auriculo-ventriculaires)
- Ensuite, apparition de troubles de la conduction intra-ventriculaire avec élargissement des complexes QRS.
- Enfin, apparition d'une tachycardie ventriculaire précédant une fibrillation ventriculaire et l'arrêt cardiaque.

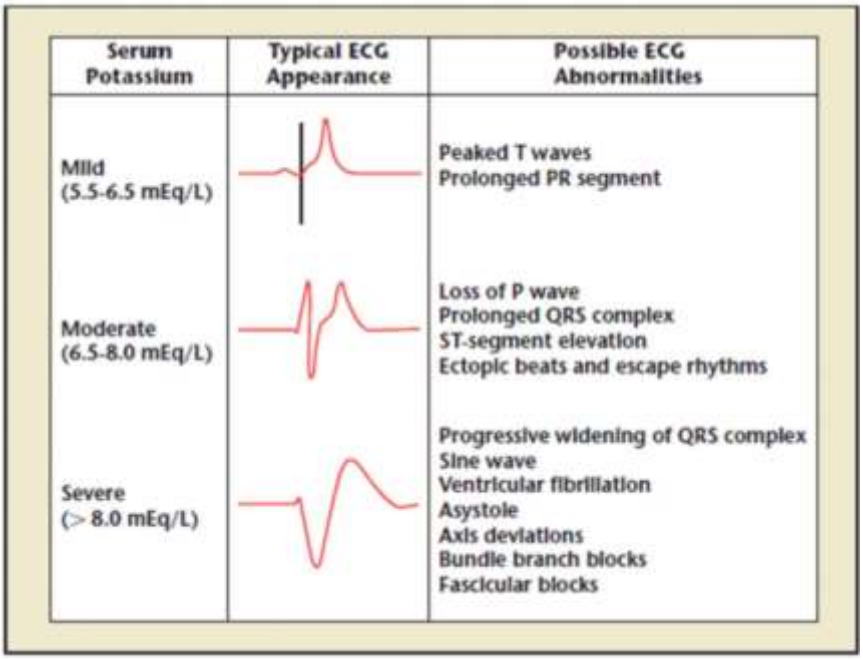


Figure 3. Extracellular concentrations of potassium result in the classic electrocardiographic (ECG) changes. Rossignol et al. Emergency management of severe hyperkalemia: Guideline for best practice and opportunities for the future. Pharmacol Res. 2016 (9)

Pour autant, les modifications de l'ECG ne sont pas toujours corrélées à l'importance de l'hyperkaliémie et un arrêt cardiaque peut survenir sans qu'ait existé de modifications électriques préalables ; mais il est à noter que les patients ayant des modifications électriques sont statistiquement plus à risque d'aboutir à un arrêt cardiaque (33). De fait, l'ECG n'est pas un marqueur sensible de la gravité de l'hyperkaliémie (9, 36, 39).

La tolérance cardiaque semble meilleure pour des hyperkaliémies chroniques, d'élévation lente, que pour des hyperkaliémies brutales (36).

Signes neuromusculaires (35, 36, 40)

Les symptômes neurologiques ne sont pas spécifiques et peu retrouvés en pratique clinique courante ; ils peuvent comporter des paresthésies des extrémités et de la région péribuccale**.** Un déficit est également possible allant, de la simple faiblesse des quatre membres à la tétra-parésie flasque aréflexique. L'atteinte des muscles respiratoires peut être responsable d'une hypoventilation alvéolaire.

Anomalies électriques et cliniques associées à l'hypokaliémie

Symptômes cardiaques et signes électriques (35, 37, 39, 40, 45, 46)

Les symptômes cardiaques sont favorisés par une pathologie ischémique sous-jacente, une hypertrophie ventriculaire gauche, une hypercalcémie ou une hypo-magnésémie, ou encore des traitements par anti-arythmiques ou digitaliques (45). L'hypo-magnésémie est souvent associée à l'hypokaliémie d'où sa correction souvent simultanée. La rapidité d'installation d'une hypokaliémie, les antécédents d''insuffisance cardiaque ou encore un traitement par digitaliques, sont des éléments qui favorisent l'apparition de dysrythmies majeures pour des hypokaliémies parfois modérées (46). La clinique est ainsi très fruste et peut prendre le masque de simples extrasystoles (40).

Les modifications électrocardiographiques apparaissent dans un ordre précis selon le degré d'hypokaliémie (figure 4) (1, 35, 37, 39) :

- Dans un premier temps, une dépression du segment ST,
- Suivi d'un aplatissement voire une inversion de l'onde T
- Puis, une augmentation d'amplitude de l'onde U physiologique

- Puis l'allongement de l'espace QU
- Enfin, l'élargissement des complexes QRS avec apparition de troubles du rythme supra-ventriculaires ou ventriculaires (extrasystoles, tachycardie ventriculaire, torsade de pointe, fibrillation ventriculaire).

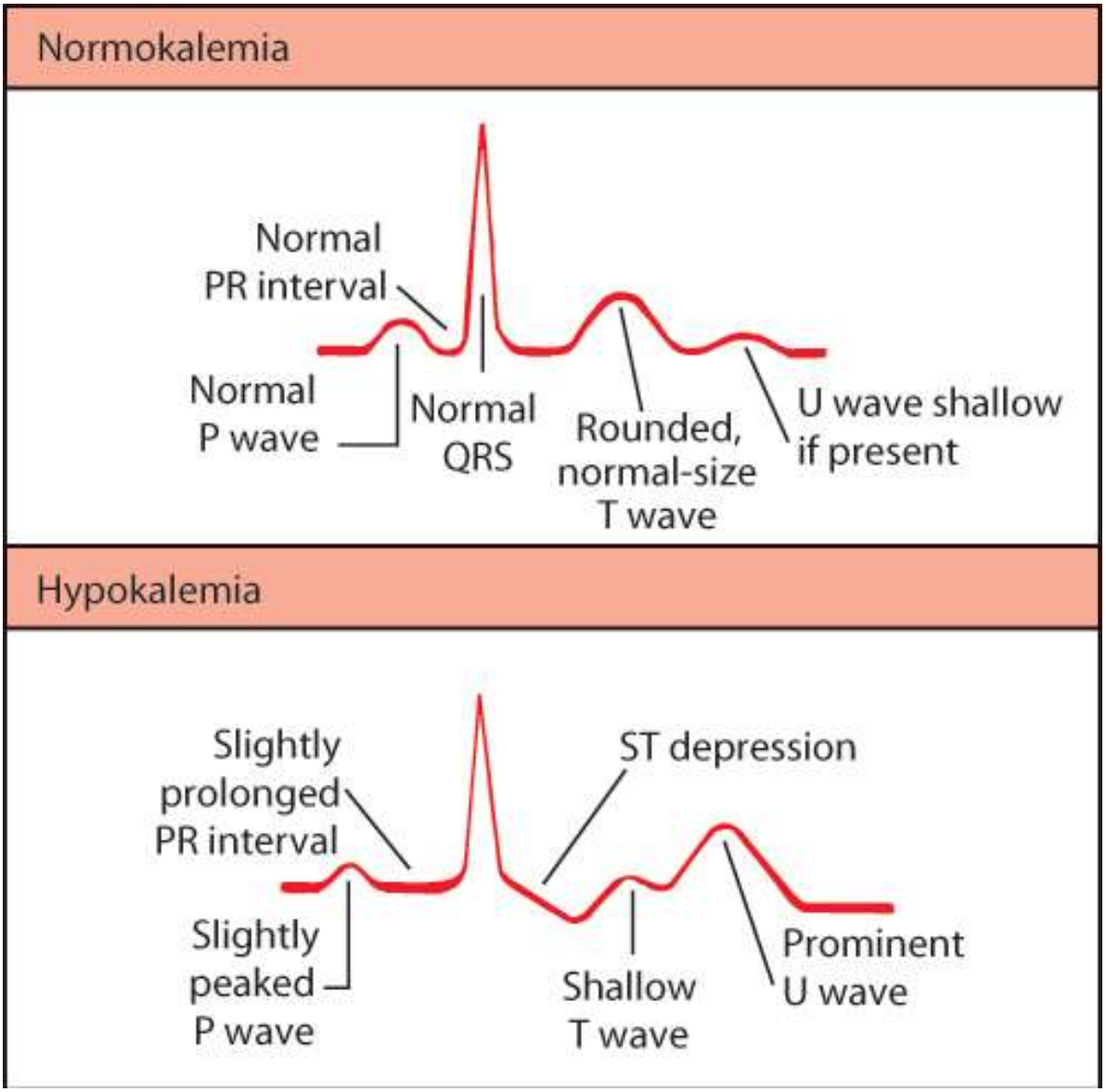


Figure 4. ECG dans l'hypokaliémie. Source internet : http://2.bp.blogspot.com/-knhgK2os13o/TkY66_XSrPI/AAAAAAAAF6A/Y9aanbdlraU/s1600/Hypokalemia+EKG.jpg

Signes neuro-musculaires (35, 45, 46)

Les signes neuromusculaires associés à l'hypokaliémie sont frustes, comme dans l'hyperkaliémie. Il peut exister des manifestations musculaires aspécifiques à type de

crampes, myalgies, faiblesse musculaire voire une paralysie débutant aux membres inférieurs et à progression ascendante.
En cas d'hypokaliémie profonde, une rhabdomyolyse peut survenir.

Signes digestifs (35, 40, 46)

Les signes digestifs sont représentés essentiellement par la constipation et un iléus paralytique principalement en post-opératoire.

Signes rénaux (35, 46)

Une hypokaliémie chronique peut être responsable d'une néphropathie hypokaliémique conduisant à un syndrome polyuro-polydipsique, une alcalose métabolique et à long terme, à une néphropathie interstitielle chronique.

Facteurs associés et iatrogénie

Les pathologies connues pour majorer le risque de dyskaliémie que ce soit par la pathologie elle-même ou par ses traitements sont : l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale chronique et le diabète et surtout leur association (5, 47).

Étiologies de l'hyperkaliémie

Les étiologies principales sont les suivantes (1, 35, 48):

Diminution de l'excrétion rénale	
Iatrogénie	spironolactone, triamtérène, amiloride, Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC)/sartans, anti-inflammatoire non stéoridiens (AINS), héparine
Insuffisance rénale aiguë et chronique, hypoaldostéronisme et hyporéninisme	
Atteinte surrénalienne	syndrome d'Addison, déficit en 21-hydroxylase.
Causes extra-rénales	
Apports exogènes	supplémentation orale ou apports excessifs, sels de substitution, administration rapide de potassium, sels de pénicilline, transfusion sanguine rapide
Causes endogènes	rhabdomyolyse d'origine médicamenteuse ou par immobilisation prolongée sur sol dur, hémolyse intra-vasculaire, exercice physique intense et prolongé, crampes à répétition, hématomes, hémorragie gastrique, états cataboliques, brûlures étendues, lyse cellulaire en cours de chimiothérapie
Transferts cellulaires	insulinopénie/hyperglycémie, hypertonicité plasmatique, acidose minérale, paralysie périodique familiale.
Iatrogénie	bétabloquants non sélectifs, arginine intraveineuse, succinylcholine, intoxication digitalique, intoxication au fluor

La diminution de la filtration glomérulaire (clairance < 10 ml/min) ne permet pas l'adaptation rénale aux apports quotidiens en potassium (1). De façon habituelle, la réduction

néphrogénique modérée ne s'accompagne pas d'hyperkaliémie grâce à des mécanismes de compensation. Dans l'insuffisance rénale aiguë, le débit urinaire tubulaire est diminué, notamment lors d'une nécrose tubulaire aiguë ou d'une néphrite interstitielle aiguë. Les lésions du tubule distal et du tubule collecteur concourent à une réduction importante de l'excrétion potassique et au développement d'une hyperkaliémie qui peut rapidement mettre en jeu le pronostic vital (1). L'hyperkaliémie est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité hospitalière chez des patients entrant pour insuffisance rénale aigue (49).

Les médicaments bloqueurs du Système Rénine Angiotensine Aldostérone (SRAA) sont ceux qui sont le plus fréquemment associés à l'hyperkaliémie chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires ou rénale chronique. Il faut contrebalancer cette association négative par le fait qu'ils font partie des médicaments qui confèrent le bénéfice de survie le plus important aux patients atteints de maladies cardiovasculaires et rénales (5, 19). Chez les patients hypertendus ne présentant pas de facteurs de risque d'hyperkaliémie, l'incidence de l'hyperkaliémie avec les bloqueurs du SRAA en monothérapie est de 2 %. Elle passe à 5 % avec une double inhibition du SRAA, et à 5-10 % lorsque la bithérapie est administrée à des patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale chronique (19).

Étiologies de l’hypokaliémie

Les principales étiologies de l’hypokaliémie sont (1, 35, 46) :

Diminution des apports potassiques

Anorexie, exogènose chronique.

Augmentation des pertes en potassium

Pertes digestives	Vomissements et/ou diarrhées (en particulier dans les états infectieux aigus ou chirurgicaux), aspiration gastrique prolongée
Augmentation de la kaliurèse	Diurétiques non épargneurs de potassium, pénicillines, amphotéricine B
Alcalose métabolique	
Déplétion en magnésium	
Excès de minéralo-corticoïdes	
Maladies rénales	Acidoses tubulaires distales et néphropathies tubulo-interstitielles

Transfert intracellulaire de potassium (états d’alcalose)

Le traitement par diurétique est la cause la plus fréquente d'hypokaliémie et est lié à une augmentation de la kaliurèse (35). Tous les diurétiques, thiazides et diurétiques de l'anse provoquent une kaliurèse et une hypokaliémie de gravité variable. Sa traduction biologique n’est visible en règle qu’après plusieurs semaines, traduisant l’épuisement du potassium corporel total, et apparaissant de fait plus précocement en fonction des réserves personnelles ou du terrain (par exemple un hyperaldostéronisme primaire ou secondaire potentialise l’hypokaliémie d’apparition précoce) (35).

Les personnes particulièrement exposées aux manifestations cliniques d’une hypokaliémie sont les patients souffrant d'ischémie cardiaque, d'insuffisance cardiaque et d'hypertrophie ventriculaire gauche, chez qui, même une hypokaliémie légère à modérée

augmente la probabilité d'arythmies cardiaques (43). Le taux de mortalité des patients hypokaliémiques hospitalisés présentant une maladie cardiovasculaire associée est dix fois plus élevé que celui de la population hospitalisée en général (50). L'hypokaliémie est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité hospitalière chez des patients hospitalisés pour insuffisance rénale aigue au même titre que l'hyperkaliémie (49).

Épidémiologie et facteurs associés aux dyskaliémies en service d'urgence

Les dyskaliémies sont fréquentes en service d'urgence (49, 51-56). L'hypokaliémie est la plus fréquente : on la retrouve dans différentes études chez 5,5 % (51), 11 % (52, 53) et 14,5 % (54) des patients. Une hypokaliémie modérée est retrouvée chez près de 20 % des patients hospitalisés (42).

L'hyperkaliémie, quant à elle, est moins fréquente en service d'urgence, et est retrouvée chez 3,6 % (51), 4,9 % (54), 9 % (52), et 13,3 % (55, 56) des patients.

Mortalité

Les dyskaliémies découvertes aux urgences sont associées à une augmentation de la mortalité à la fois dans le service des urgences, mais aussi en hospitalisation (49, 51). On retrouve une mortalité intra-hospitalière de 4,5 % (57), 5 %, (54), selon les études, chez des patients en hypokaliémie aux urgences, tandis que près de 40 % des patients présentant une hyperkaliémie aux urgences sont décédés au cours de leur hospitalisation (52) avec des données de mortalité intra-hospitalière de 10,4 % (57) à 18,1 % (54).

Facteurs associés

Chez des patients se présentant aux urgences, l'âge avancé semble être associé à un risque accru d'hyperkaliémie (51, 57), ceci surtout après 60 ans (58). Le sexe masculin est associé quant à lui à un risque plus faible d'hypokaliémie mais à un risque plus grand d'hyperkaliémie (51, 57, 58).

L'insuffisance rénale est l'une des causes les plus fréquente d'hyperkaliémie rencontrée en service d'urgence (49, 51, 52, 59). L'hyperkaliémie se rencontre d'autant plus que le patient est dialysé, chez 5 à 10 % de cette population (59). Des taux élevés de créatinine sérique sont également associés à un risque accru d'hyperkaliémie (57). Il est par ailleurs constaté qu'environ 6 % des cas d'hyperkaliémies graves pouvaient être définies comme épisodes récurrents chez des mêmes patients (55, 56). Ces patients souffrent de maladie rénale chronique, d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou de diabète (55, 56).

Iatrogénie

L’hypokaliémie est plus fréquente chez les patients traités par un diurétique de l’anse ou un diurétique thiazidique (53, 57). Les diurétiques d'épargne potassique, les Antagonistes du récepteur minéralo-corticoide (ARM) sont quant à eux associés à une plus fréquente survenue d'hyperkaliémie (49, 57, 58).

Épidémiologie et facteurs associés aux dyskaliémies aux urgences en population spécifique

L'hypokaliémie est fréquente dans des populations de patients présentant un traumatisme grave. Elle est en effet retrouvée chez 6,9 % des traumatisés avec des chiffres allant jusqu'à 43,7 % des patients lorsqu'il existe un traumatisme crânien associé (60). L'hypokaliémie était associée dans cette population à la présence d'un traumatisme crânien grave nécessitant une craniotomie de sauvetage et apparaissait comme un marqueur de stress cérébral (60). L'hypokaliémie associé au traumatisme est souvent transitoire et associée au niveau sérique d'adrénaline (35) .

L'hypokaliémie est également retrouvée chez 5,6 % des patients consultant aux urgences pour acidocétose diabétique avant correction par insuline suggérant que l'hypokaliémie serait par elle-même un facteur de gravité de la pathologie (61).

Une courbe en U associe mortalité et niveau de potassium à l'admission aux urgences pour des patients se présentant avec un infarctus du myocarde (13, 62).

Dans une population de patients avec arrêts cardiaques récupérés, un taux élevé de potassium sérique est associé de manière significative à un mauvais résultat neurologique (« cerebral performance category » à un mois >2) (63).

Hypo- et hyperkaliémie sont fréquentes chez les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë dans un contexte de maladie rénale chroniques aux urgences et constituent des facteurs de risque indépendants de pronostic défavorable (49).

Problématique 1 : il existe peu de données sur les dyskaliémies en service d'urgence, en particulier chez des patients non critiques

Les études concernant la fréquence et les résultats associés aux dyskaliémies aux urgences sont limitées, en particulier en ce qui concerne les données sur les médicaments et la iatrogénie potentielle (10, 11, 13, 29, 30, 62, 64, 65). La plupart des études ont été réalisées dans des populations spécifiques comme chez des patients souffrant d'un infarctus du myocarde (65), admis en soins intensifs , en insuffisance cardiaque aiguë (16, 29), avec une acido-cétose diabétique (61) ou encore chez des insuffisants rénaux chroniques (66) voire en insuffisance rénale aiguë sur insuffisance rénale chronique (49). De nombreuses études s'intéressent aux patients hypokaliémiques (53), ou aux patients hyperkaliémiques (67, 68), mais peu d'études concernent à la fois les hypo- et les hyperkaliémies; il existe également un certain nombre d'études ne décrivant pas le lien potentiel entre les troubles ioniques et les médicaments (51, 54, 69) ou encore des études réalisées qui n'étudiaient pas la mortalité intra hospitalière (51, 58). En outre, de nombreux travaux décrivent principalement les différentes modalités de prise en charge et traitements de l'hyper- ou de l'hypokaliémie (38, 41, 52, 59, 70-83) ou sont des séries de cas (54, 84-87). **En particulier, la population « tout venant » aux urgences, ces patients non critiques n'est pas étudiée alors qu'ils représentent une part importante de l'activité des services d'urgence, en moyenne plus de 80 % des passages (88).**

Nous avons utilisé une database issue d'un Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) National ciblant initialement la iatrogénie liée à l'automédication avec une étude observationnelle transversale multicentrique (onze centres d'urgences) réalisée sur une période de huit semaines consécutives. Nous avons ainsi étudié les facteurs associés à la présence d'une dyskaliémie, les comorbidités (insuffisance rénale, diabète, insuffisance cardiaque…) et la prise d'un traitement comprenant des médicaments bloqueurs du SRAA, et/ou des diurétiques non épargneurs de potassium, des suppléments potassiques, des AINS. **Cette étude a fait l'objet d'une publication dans Plos One en 2020 (article 1, premier auteur).**

Problématique 2 : Nous manquons de données concernant les prises en charge ambulatoires des dyskaliémies

En amont des urgences, la prise en charge des dyskaliémies s'effectue en ville, principalement par les médecins généralistes. En raison de l'absence de consensus sur les seuils d'hypo et d'hyperkaliémie et valeurs-seuil affichées différentes selon les laboratoires de biologie, nous suspections que les prises en charge n'étaient pas homogènes. En effet, les valeurs-seuil affichées par les laboratoires peuvent conditionner au moins en partie, la prise en charge par les médecins généralistes face à l'hyperkaliémie et à l'hypokaliémie.

Les pratiques des médecins généralistes, dont celle des médecins français, concernant les dyskaliémies ne sont pas connues. Si la prise en charge de l'hyperkaliémie « menaçante » (avec signes ECG) reste relativement bien codifiée, il n'existe pas de consensus précis pour la prise en charge des dyskaliémies d'installation subaiguë ou non menaçante sans signe ECG.

Le traitement de l'hypokaliémie dans les recommandations et plus spécifiquement aux urgences est plus aisé et consensuel. Soit correction du trouble par un apport de potassium par voie intraveineuse (en urgence s'il existe des signes ECG ou lors d'intolérance digestive) ou per os dans les cas légers et sans signe ECG (1). Une alternative/approche complémentaire pourrait être le recours aux diurétiques d'épargne potassique, selon la situation clinique (14).

La prise en charge d'une hyperkaliémie par les médecins généralistes peut comprendre la modification des lignes de traitement existants, la non-prescription, l'arrêt sans reprise ou la réduction du dosage des médicaments bloqueurs du SRAA, et notamment des ARM ou encore la modulation des doses des diurétiques de l'anse. En privant les patients de bloqueurs du SRAA, des traitements fortement recommandés (niveau I) et basés sur un très fort niveau de preuve (A), ces pratiques peuvent nuire à la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (89). Cette privation pourrait également être néfaste chez des patients encore plus fragiles (Hypertension artérielle résistante, diabète, insuffisance rénale chronique) et conduire à une augmentation de la morbi-mortalité. En parallèle, l'absence d'up-titration des bloqueurs du SRAA pourrait être associée à un risque accru d'hypokaliémie susceptible de contribuer au sur-risque cardiovasculaire des patients. Le traitement médicamenteux de l'hypokaliémie, consistant à pallier le déficit par des sels de potassium per os, ne semble pas efficace chez des patients insuffisants cardiaques puisqu'une proportion importante reste en hypokaliémie malgré ce traitement (28).

Afin de mieux connaitre cette problématique, nous avons souhaité évaluer les pratiques des médecins généralistes face à la découverte d'une hyper ou d'une hypokaliémie (seuils connus, seuils de prise en charge et attitude thérapeutique face aux médicaments ayant une action sur la kaliémie). Nous avons mené une enquête téléphonique auprès de 500 médecins généralistes répartis sur le territoire français. Cette étude a fait l'objet d'une publication dans European Society of Cardiologie Heart Failure en 2020 (article 2, premier auteur).

Afin de mieux comprendre d'où venaient les connaissances de ces médecins généralistes, nous avons émis l'hypothèse que les médecins généralistes fondaient leurs pratiques dans leur formation initiale. Pour cela, nous avons interrogé 357 internes en médecine à l'aide d'auto-questionnaires afin d'établir leur niveau de connaissance. Cette étude a fait l'objet d'une soumission à Fundamental Clinical Pharmacology (article 3, deuxième auteur, sous presse, accepté le 13 octobre 2020).

Synthèse Article 1

Hypokalemia is frequent and has prognostic implications in stable patients attending the emergency department (90)

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la prévalence des dyskaliémies dans une population se présentant aux urgences dans un état médical stable, non critique. Nous souhaitions décrire les facteurs et les implications pronostiques des dyskaliémies de cette population de patients « tout venant ».

Nous avons réalisé une analyse post-hoc de l'étude ADES-ED (91, 92). Cette étude visait à déterminer la fréquence et la gravité des effets indésirables liés à l'automédication chez les patients consultant en service d'urgence. Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective menée sur une période de 8 semaines sur 11 services d'urgences de CHU français (Clermont-Ferrand, Caen, Toulouse, Nantes, Paris Hôtel-Dieu, Rennes, Paris Saint-Antoine, Paris Mondor, Grenoble, Paris Cochin et Angers).

En raison des critères d'inclusion de cette étude, la population étudiée comprenait uniquement des patients non critiques, ce qui représente la plupart des passages en service d'urgence en terme de représentativité (88). Au total, 3017 patients ont été inclus dans cette étude et nous avons pu analyser 1242 patients qui avaient dans leur prise en charge une biologie avec mesure de la kaliémie.

Notre étude rapporte ainsi la prévalence, les facteurs associés et les implications pronostiques de la dyskaliémie chez des patients se présentant aux urgences en l'absence de maladie médicale instable. **L'hypokaliémie < 4 mmol/l était prépondérante, chez près de 50 % de ces patients, notamment chez les moins de 45 ans, chez les femmes, et chez les patients sous diurétiques thiazidiques. En sus, l'hypokaliémie inférieure à 3,5 mmol/l était associée à une morbimortalité intra-hospitalière plus élevée. À l'inverse, l'hyperkaliémie était moins fréquente dans cette population et n'était pas associée à un pronostic défavorable. Ces résultats sont confortés par une bonne validité externe en comparaison à des cohortes de patients aux niveaux de risques similaires.**

Notre étude a permis de mettre l'accent sur la prévalence importante de l'hypokaliémie dans les services d'urgence. Cette étude permet également de confirmer un pronostic défavorable associé à la présence de l'hypokaliémie chez un patient se présentant aux urgences dans une situation clinique stable.

Une attention toute particulière est donc à porter à ces patients en service d'urgence et en amont. Il apparaît en effet nécessaire d'anticiper une hypokaliémie en médecine ambulatoire, d'autant plus que le patient prend un traitement diurétique thiazidique.

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Hypokalemia is frequent and has prognostic implications in stable patients attending the emergency department

Laure Abensur Vuillaume[1,2,3], João Pedro Ferreira[1,3], Nathalie Asseray[4], Béatrice Trombert-Paviot[5], Emmanuel Montassier[3,6], Matthieu Legrand[7], Nicolas Girerd[1,3], Jean-Marc Boivin[1,3], Tahar Chouihed[1,3,8], Patrick Rossignol[1,3]*

1 Université de Lorraine, Inserm, Centre d'Investigations Cliniques- Plurithématique 1433, and Inserm U1116, CHRU, Nancy, France, **2** Emergency Departement, Regional Hospital Metz-Thionville, Metz, France, **3** F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists), France, **4** Infectious Diseases Department, Nantes University Hospital and CIC 1413, INSERM, Nantes, France, **5** Department of Public Health and Medical Informatics, University Hospital of Saint Etienne and Host Research Team SNA-EPIS, PRES Lyon, Jean Monnet University, Lyon, France, **6** Department of Emergency Medicine, Nantes University Hospital; MiHAR lab, Université de Nantes, Nantes, France, **7** APHP, Department of Anaesthesiology, Critical Care Medicine and Burn Unit, Saint Louis University Hospital, INSERM UMR-S942, INI-CRCT network and Univ Paris Diderot, Paris, France, **8** Emergency Departement, University Regional Hospital, Nancy, France

* p.rossignol@chru-nancy.fr

Check for updates

OPEN ACCESS

Citation: Abensur Vuillaume L, Ferreira JP, Asseray N, Trombert-Paviot B, Montassier E, Legrand M, et al. (2020) Hypokalemia is frequent and has prognostic implications in stable patients attending the emergency department. PLoS ONE 15(8): e0236934. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236934

Editor: Xiongwen Chen, Temple University, UNITED STATES

Received: October 7, 2019

Accepted: July 16, 2020

Published: August 4, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236934

Copyright: © 2020 Abensur Vuillaume et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: There are ethical restrictions for data access per French Regulation (sensitive healthcare data). Requests for access

Abstract

Background

Potassium disturbances are associated with adverse prognosis in patients with chronic conditions. Its prognostic implications in stable patients attending the emergency department (ED) is poorly described.

Aims

This study aimed to assess the prevalence of dyskalemia, describe its predisposing factors and prognostic associations in a population presenting the ED without unstable medical illness.

Methods

Post-hoc analysis of a prospective, cross-sectional, multicenter study in the ED of 11 French academic hospitals over a period of 8 weeks. All adults presenting to the ED during this period were included, except instances of self-drug poisoning, inability to complete self-medication questionnaire, presence of an unstable medical illness and decline to participate in the study. All-cause hospitalization or deaths were assessed.

Results

A total of 1242 patients were included. The mean age was 57.2±22.3 years, 51% were female. The distribution according to potassium concentrations was: hypokalemia<4mmol/L (n = 620, 49.9%), normokalemia 4-5mmol/L(n = 549, 44.2%) and hyperkalemia >5mmol/L(n

require the agreement of the study investigators and the study sponsor studying the applicant's project. The contact person for this committee is Ms Béatrice Trombert-Paviot. (Beatrice.TROMBERT-PAVIOT@chu-st-etienne.fr; CHU of Saint Etienne, France) or Pr Patrice Queneau (pat-queneau@orange.fr, Saint Etienne University, France).

Funding: The National Medicine Academy approved the study design and provided funding. The French Society for Clinical Pharmacy (SFPC) approved the protocol, supported the enrolment and training of pharmacy students and provided funding. The French Association of Pharmaceutical Manufacturers for a responsible self-medication (AFIPA) approved the protocol and the conduct of the study. Sanofi Aventis approved the protocol and the conduct of the study. Patrick Rossignol reports receiving consulting fees and travel support from Novartis, consulting fees from Novo Nordisk, AstraZeneca, Grünenthal, and Corvidia, consulting fees, lecture fees, fees for serving on a steering committee, and travel support from Relypsa/Vifor/Vifor Fresenius Medical Care, fees for serving on a steering committee and fees for serving on a critical event committee from Idorsia, lecture fees and travel support from Bayer and Servier, owning stock options in G3 Pharmaceuticals, and fees for serving as co-founder and owning stock in CardioRenal. TC reports honoraria from Novartis, Astra Zeneca. ML reports receiving lecture fees from Baxter and Fresenius, research support from Sphingotec, and consulting fees from Novartis. None of these funding sources intervened in the collection, management, analysis or interpretation of the data; nor in the preparation, review or approval of the manuscript.

Competing interests: Importantly, there is no funding source for this post-hoc analysis of the ADES-ED cohort study, while the authors of the princeps manuscript "have declared no potential conflicts of interest regarding this study." For the present manuscript: Patrick Rossignol reports receiving consulting fees and travel support from Novartis, consulting fees from Novo Nordisk, AstraZeneca, Grünenthal, and Corvidia, consulting fees, lecture fees, fees for serving on a steering committee, and travel support from Relypsa/Vifor/Vifor Fresenius Medical Care, fees for serving on a steering committee and fees for serving on a critical event committee from Idorsia, lecture fees and travel support from Bayer and Servier, owning stock options in G3 Pharmaceuticals, and fees for serving as co-founder and owning stock in CardioRenal. TC reports honoraria from Novartis, Astra Zeneca. ML reports receiving lecture fees

= 73, 0,6%). The proportion of patients with a kalemia<3.5mmol/L was 8% (n = 101). Renal insufficiency (OR [95% CI] = 3.56[1.94–6.52], p-value <0.001) and hemoglobin <12g/dl (OR [95% CI] = 2.62[1.50–4.60], p-value = 0.001) were associated with hyperkalemia. Female sex (OR [95% CI] = 1.31[1.03–1.66], p-value = 0.029), age <45years (OR [95% CI] = 1.69 [1.20–2.37], p-value = 0.002) and the use of thiazide diuretics (OR [95% CI] = 2.04 [1.28–3.32], p-value = 0.003), were associated with hypokalemia<4mmol/l. Two patients died in the ED and 629 (52.7%) were hospitalized. Hypokalemia <3.5mmol/L was independently associated with increased odds of hospitalization or death (OR [95% CI] = 1.47 [1.00–2.15], p-value = 0.048).

Conclusions

Hypokalemia is frequently found in the ED and was associated with worse outcomes in a low-risk ED population.

Introduction

Potassium disturbances are common and have been associated with increased mortality in several populations, namely in those with diabetes [1–3], chronic kidney disease (CKD) [2–7], myocardial infarction (MI) [8, 9], hypertension [9, 10] and heart failure (HF) [2, 3, 6, 9, 11–14]. In these populations, potassium levels have been associated with outcomes in a U-shaped manner, where both hypo- and hyperkalemia portend worse prognosis.

Most studies in the ED have been performed in specific populations, including CKD [15], acute MI [8, 16] and HF [12] or subsequently admitted to critical care [17], or not centered on potassium levels [18, 19] or otherwise descriptive of severe hyperkalemia [20–23]. Among these, only one study was conducted prospectively [12]. Patients included in these previous studies thus represent a high-risk subset, and not the general population presenting at the ED except for one retrospective and monocentric study [21]. On the other hand, potassium disturbances and its clinical implications have been less described among people from the general population presenting at the emergency department (ED [5, 6, 8, 17, 18, 24, 25].

The present study aims to assess the prevalence of dyskalemia in the general population presenting at the ED without unstable medical conditions. Moreover, we aim to describe the factors and the prognostic implications of potassium disturbances.

Materials and methods

The present study is a post-hoc analysis of the Adverse Drug Events and Self-medication in Emergency Departments (ADES-ED) cohort [26], which aimed at determining the frequency and severity of adverse drug reactions (ADR) related to self-medication (ADR-SM) among patients attending the ED, and also to describe their main characteristics.

The ADES-ED study was a prospective, cross-sectional, observational study conducted over a period of 8 weeks (1 March to 20 April 2010), in the ED of 11 French academic hospitals. The centers were: CHU of Clermont-Ferrand, CHU of Caen, CHU of Toulouse, CHU of Nantes, CHU of Paris-Hôtel-Dieu Hospital, CHU of Rennes, CHU of Paris-Saint Antoine Hospital, CHU of Paris-Mondor Hospital, CHU of Grenoble, CHU of Paris-Cochin Hospital, and CHU of Angers.

from Baxter and Fresenius, research support from Sphingotec, and consulting fees from Novartis; LAV, JPF, NA, BTP, EM, JMB: nothing to disclose. No author has any specific patents or products related to this manuscript to declare. The information presented within the Competing Interests statement does not alter our adherence to PLOS ONE policies on data or materials sharing.

Recruitment method in the ADES-ED cohort

The source population was all subjects 18 years of age and older who were likely to be admitted to a participating University Hospital emergency department during the study period.

The study population was identified by a pair of students (hospital medical students and fifth year hospital-university pharmacy students) trained in patient selection and data collection, with the help of the Nurse Organizer of the Reception Centre.

A high volume of visits in participating EDs precluded an uninterrupted prospective screening for inclusion throughout the study period. Therefore, we included patients presenting during different time-periods that were randomly selected (at each center level) by a central computer, thereby limiting selection bias associated with ED circadian cycles [26].

Criteria for inclusion:

All adult patients 18 years of age and older admitted to one of the 11 investigative centers during one of the collection periods.

Exclusion criteria:

- deliberate drug intoxication;
- patient refusal to participate in the study;
- patient's inability to give consent.

ADES-ED study design

Patient demographics were collected from administrative data of each participating center over the same 8-week enrolment period. These data were compared with the overall study population to verify the representativeness of the studied ED population [26]. All adult patients presenting to the ED during one of the randomly assigned time slots were eligible for study participation.

All patients entering the study signed an informed consent form.

Self-medication and medical history were assessed by a standardized questionnaire. This questionnaire was developed and validated by Roulet et al. [27]. The questionnaire contained a set of 20 closed-ended questions exploring all indications and dimensions of self-medication, and data regarding medical history.

Post-hoc study

Only patients with available potassium measurements were included in the present study.

Hypokalemia was defined according to two independently explored thresholds (<4 and <3.5mmol/L) [10], while hyperkalemia was defined as a plasma potassium >5mmol/L [28]. We chose to use two thresholds because most authors define a potassium level <4mmol/L as hypokalemia [29], but potassium levels <3.5mmol/L may have a stronger prognostic association[3] and were considered by others [30]. A normal potassium range was considered when potassium levels were between 4 and 5mmol/L or 3.5 to 5mmol/L depending on the threshold considered. CKD was defined as eGFR <60 ml/min/1.73 m^2. The primary study endpoint was all-cause hospitalization or death.

The study protocol and patient informed consent procedures were approved by the Ethics Committee (St. Etienne CHU on February 10 2008, ref:N/A) and by the Committee on Information in Health Research (CCTIRS ref:08.369/CNIL ref:AT/YPA/SV/SN/GDP/EM/AR081393) according to French regulations in clinical research.

Table 1. Characteristics of the study population overall and by potassium level categories (mmol/L).

	Overall	By potassium category			
Potassium concentrations (mmol/L)		**<4.0**	**4.0–5.0**	**>5.0**	
N	**1242**	**620**	**549**	**73**	
Variables					**p-value**
Age (years)	57.2 ± 22.3	53.2±22.0	59.5±22.1	72.3±16.1	<0.001
Female gender	634	342 (55.2%)	263 (47.9%)	29 (39.7%)	0.006
SBP (mmHg)	139.2 ± 25.4	138±25	140±24	140±32	0.30
DBP (mmHg)	77.7 ± 15.3	78±15	77±14	72±16	0.011
Heart rate (bpm)	85.7 ± 19.4	85±18	86±19	86±21	0.72
Diabetes	132 (10.6%)	7 (1.1%)	10 (1.8%)	2 (2.7%)	0.43
Hypertension	436 (35.1%)	189 (30.5%)	202 (36.8%)	45 (61.6%)	<0.001
Heart failure	120 (9.7%)	8 (1.3%)	10 (1.8%)	2 (2.7%)	0.56
Atrial fibrillation	90 (7.9%)	7 (1.1%)	9 (1.6%)	0 (0.0%)	0.45
Alcoolism	42 (3.7%)	45 (7.9%)	38 (7.5%)	7 (11.1%)	0.60
eGFR (ml/min/1.73m^2)	92.4 ± 56.6	90±28	82±30	53±33	<0.001
eGFR <60 ml/min/1.73m^2	223 (18.0%)	53 (10.6%)	116 (18.1%)	42 (59.2%)	<0.001
Glucose (mmol/L)	6.4 ± 2.4	6.2±2.3	6.5±2.5	6.6±2.3	0.18
Na^+ (mmol/L)	138.9 ± 4.2	139±3	138±4	137±6	0.002
K^+ (mmol/L)	4.1 ± 0.6	3.7±0.2	4.3±0.2	5.5±0.6	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.3 ± 2.2	13±1	13±2	11±2	<0.001
NSAIDs	168(13.5%)	87 (14.0%)	75 (13.7%)	6 (8.2%)	0.39
MRAs	41 (3.3%)	12 (1.9%)	21 (3.8%)	8 (11.0%)	<0.001
ACEi/ARB	312(25.1%)	122 (19.7%)	152 (27.7%)	38 (52.1%)	<0.001
Beta-blockers	217(17.5%)	83 (13.4%)	112 (20.4%)	22 (30.1%)	<0.001
Corticosteroids	76 (6.1%)	30 (4.8%)	36 (6.6%)	10 (13.7%)	0.010
CCBs	143(11.5%)	67 (10.8%)	59 (10.7%)	17 (23.3%)	0.005
Insulin	73 (5.9%)	28 (4.5%)	33 (6.0%)	12 (16.4%)	<0.001
Loop-diuretic	155 (12.5%)	58 (9.4%)	79 (14.4%)	18 (24.7%)	<0.001
Thiazide-diuretic	115 (9.3%)	62 (10.0%)	42 (7.7%)	11 (15.1%)	0.081
K binders	11 (0.9%)	3 (0.5%)	5 (0.9%)	3 (4.1%)	0.007
K supplements	67 (5.4%)	32 (5.2%)	26 (4.7%)	9 (12.3%)	0.025
Deaths at emergency	2 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	0.28
Hospitalization in ward	629 (52.7%)	300 (49.8%)	288 (55.1%)	41 (59.4%)	0.11
Hospital critical care	16 (1.3%)	5 (0.8%)	9 (1.7%)	2 (2.9%)	0.22

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; RR, respiratory rate; ACEi/ARBs, angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI formula), MRAs, mineralocorticoid receptor antagonists; CCBs, Calcium channel blockers.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236934.t001

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) if normally distributed or as median and interquartile range if the distribution was skewed. Categorical variables are expressed as frequencies and proportions (%). Association between patient characteristics and dyskalemia was assessed using multinomial logistic regression including all variables with a p value < 0.1 in Table 1 followed by a stepwise backward procedure for retaining the variables selected at a p value < 0.05. Associations with the in-ED combined outcome (hospitalization and/or death) were studied with logistic regression models, using potassium as independent variable and adjusting for age, gender, estimated glomerular filtration rate, hemoglobin and

thiazide diuretics, found to be associated with potassium levels in the previous model. We adjusted on age, gender, estimated glomerular filtration rate, hemoglobin and Thiazide: patients with K>5 were indeed older, had lower eGFR and lower hemoglobin (Table 1), all of which being associated with higher risk for death.

Continuous variables were categorized to attain log-linearity. Odds-ratios are presented with their 95% confidence intervals as OR (CI 95%).

All analyses were performed using R[31] software.

Results and discussion

Characteristics of the study population

Overall, 3017 patients were included in the main study, while 1242 patients with available potassium measurements were included in the present sub-study (Fig 1). The chief complaint was abdominal pain in approximately one-quarter of the patients, with the other most frequent complaints being cardiovascular diseases, trauma and weakness.

Patient characteristics are presented in Table 1. The mean age was 57.2±22.3 years. Approximately one third of the study population presented with a history of hypertension, 11% had diabetes mellitus, and 10% had a history of HF. The mean estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 92±57 ml/min/1.73m^2 (n = 223, 18% had an eGFR <60 ml/min/1.73 m^2). A minority of patients had potassium levels above 5mmol/L (n = 73; 6%). Of note, very few patients had a potassium level above 5.5mmol/L (n = 20; 2%), or above 6mmol/L (n = 1; 0.1%).

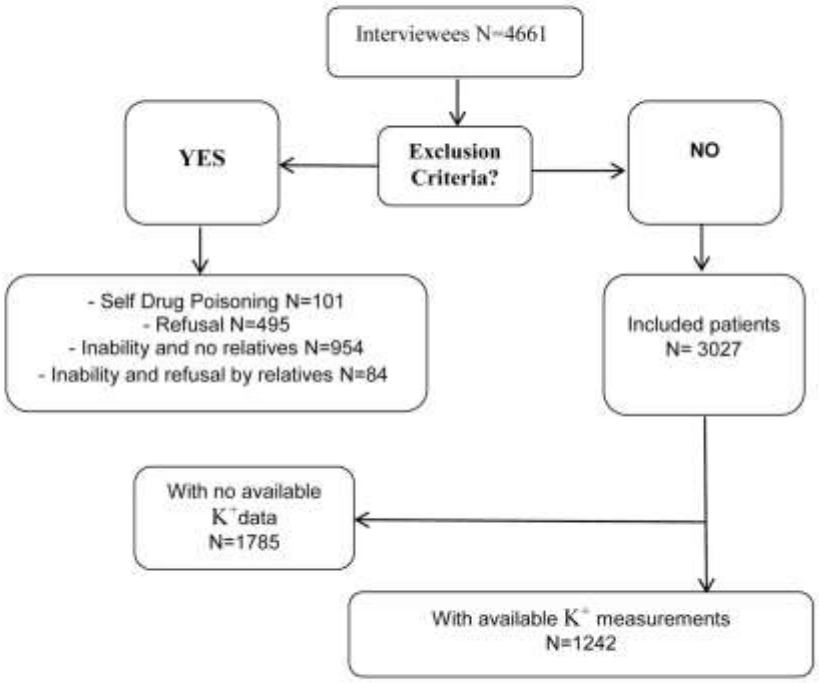


Fig 1. Flowchart.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236934.g001

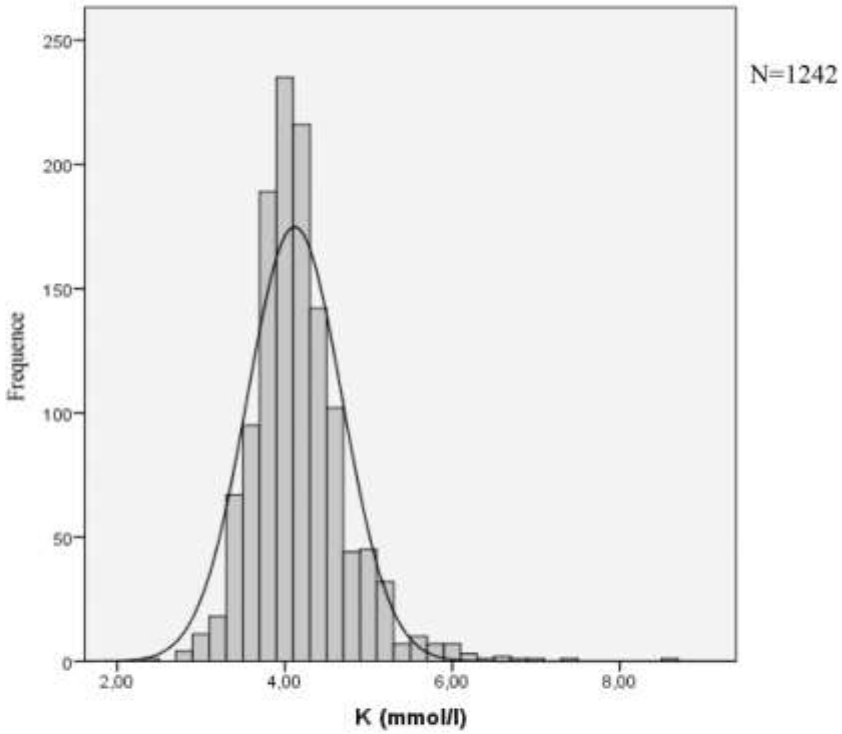


Fig 2. Potassium distribution.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236934.g002

In contrast, hypokalemia below 4mmol/L was highly prevalent (n = 620; 50%), while fewer patients displayed hypokalemia below 3.5mmol/L (n = 101; 8%).

Potassium distribution is presented in Fig 2. Patients with hypokalemia were younger and more often female, whereas patients with hyperkalemia had a lower eGFR and hemoglobin (compared with patients with normokalemia).

Patients treated with angiotensin-converting enzyme (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB), mineralocorticoid receptor antagonists (MRA), calcium channel blockers (CCB), loop diuretics, potassium supplements and insulin had a higher hyperkalemia rate (Table 1).

Factors associated with hypokalemia

In multivariate analyses, female gender (OR [95%CI] = 1.31 [1.03–1.66], p-value = 0.029), younger age (age <45 years: OR [95% CI] = 1.69 [1.20–2.37], p-value = 0.002) and thiazide diuretic use (OR [95% CI] = 2.04 [1.28–3.32], p-value = 0.003) were associated with hypokalemia <4mmol/L (Table 2).

In a further sensitivity analysis of hypokalemia <3.5mmol/L (with 3.5-5mmol/L as a reference), only thiazide diuretics were found associated with hypokalemia (OR [95% CI] = 2.32 [1.28–4.17], p-value = 0.005) (S1 Table).

Table 2. Multinomial logistic regression analysis targeting factors associated with dyskalemia.

Variable	Hypokalemia	p-value	Normokalemia	Hyperkalemia	p-value
	OR (95% CI)		(Reference)	OR (95% CI)	
Female gender	1.31 (1.03–1.66)	0.029	-	0.54 (0.31–0.92)	0.024
Age <45 year	1.69 (1.20–2.37)	0.002	-	-	-
eGFR <60 ml/min/1.73m^2	0.64 (0.44–0.93)	0.020	-	3.56 (1.94–6.52)	<0.001
Thiazide diuretics	2.04 (1.28–3.32)	0.003	-	-	-
Hb <12 g/dL	-	-	-	2.62 (1.50–4.60)	0.001

eGFR, estimated glomerular filtration rate based on the CKD-EPI formula; Hb, hemoglobin.

All variables with a p-value < 0.1 in Table 1 were introduced into the model. A backward selection process was conducted with a 500x sampling bootstrap method. Variables were categorized to attain log-linearity.

Hypokalemia defined as K^+ <4.0mmol/L.

Normokalemia defined as K^+ 4.0–5.0mmol/L.

Hyperkalemia defined as K^+ >5.0mmol/L.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236934.t002

Factors associated with hyperkalemia

Renal insufficiency (OR [95% CI] = 3.56 [1.94–6.52], p-value <0.001) and hemoglobin <12g/dl (OR [95% CI] = 2.62 [1.50–4.60], p-value = 0.001) were found associated with hyperkalemia, while female gender was negatively associated (OR [95% CI] = 0.54 [0.31–0.92], p-value = 0.0024) (Table 2).

Hospitalization and death

Two patients died in the ED, 629 (52.7%) were hospitalized and 16 (1.3%) were admitted to an intensive care unit (Table 3). Fig 3 presents the relationship between potassium level in blood and the combined outcome of hospitalization or death, the latter of which was found to be U-shaped, with a nadir at approximately 4.2mmol/L. In multivariate analysis, potassium was not associated with the combined outcome (Table 3).

In a sensitivity analysis, hypokalemia< 3.5mmol/L was associated with the combined outcome of hospitalization or death (OR [95% CI] = 1.47 [1.00–2.15], p-value = 0.048) (Table 4).

Our study reports the prevalence, associated factors and prognostic implications of dyskalemia assessed in patients presenting at the ED in the absence of unstable medical illness. Hypokalemia was present in almost 50% of these patients, particularly among those less than 45 years old, in women, and those taking thiazide diuretics. Importantly, hypokalemia below 3.5mmol/L was associated with poorer outcomes. Conversely, hyperkalemia was less frequent in this population and not associated with adverse prognosis.

Our population characteristics are comparable to other low-risk cohorts [31, 32]. Moreover, similarly to Krokager et al. [33], who reported short-term mortality risk of potassium levels in

Table 3. Associations between K^+ levels and the outcome of hospitalization or death.

K^+ levels (mmol/L)	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)*	p-value
K^+ <4.0	0.75 (0.59–0.95)	0.015	0.89 (0.69–1.15)	0.38
K^+ 4.0–5.0 (ref.)**	-	-	-	-
K^+ >5.0	1.25 (0.75–2.07)	0.40	0.68 (0.39–1.17)	0.16

*Model adjusted for age, gender, estimated glomerular filtration rate, hemoglobin and thiazide diuretics.

**The reference group is normokalemia: 4.0–5.0mmol/L.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236934.t003

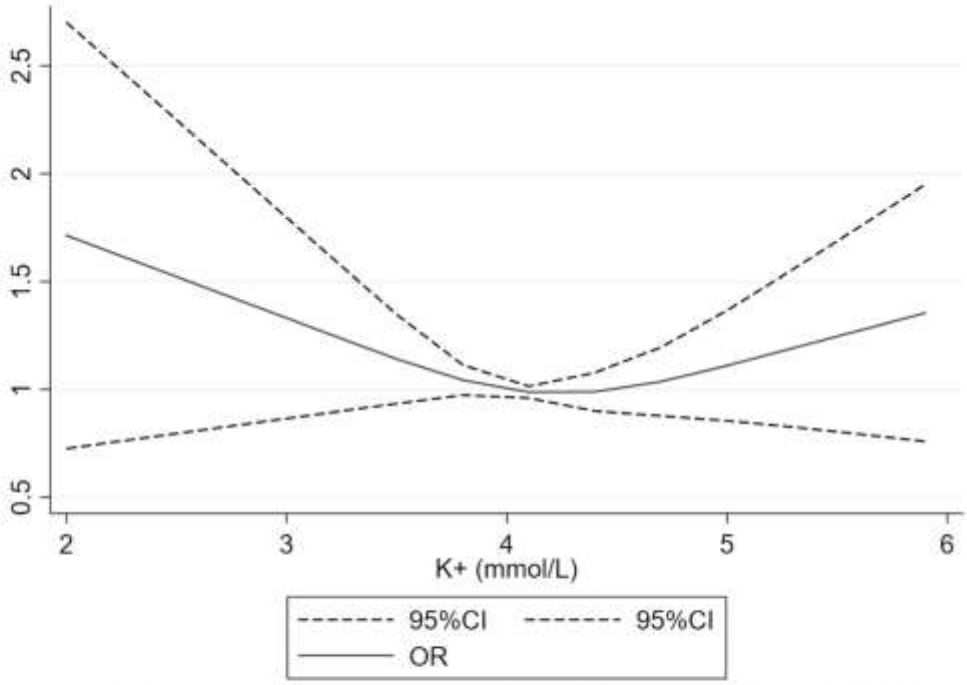


Fig 3. Relationship between potassium level in blood and combined outcome of hospitalization or death. *Model adjusted for age, gender, estimated glomerular filtration rate, hemoglobin and thiazide diuretics.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236934.g003

hypertensive patients from the nationwide Danish registry, or in the Lindner et al. ED retrospective monocentric study [21], women were globally more susceptible to hypokalemia. The hypokalemia rates found in the present study were higher than in other reports [20, 21, 34–36].

For external validity purposes, we compared our prevalence results with another ED French cohort—the PARADISE cohort "Pathway of dyspneic patients in Emergency", consisting of including all patients over one year aged 18 years or older admitted to the ED of the Nancy University Hospital (France) for dyspnea., as previously reported by our group [37].

In this setting, encompassing various nosological conditions, among 1318 dyspneic patients with potassium measurements, hypokalemia below 4mmol/ L was present in 36.6% of the

Table 4. Associations between K^+ levels and the outcome of hospitalization or death.

K^+ levels (mmol/L)	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)*	p-value
K^+ <3.5	1.37 (0.96–1.96)	0.079	1.47 (1.00–2.15)	0.048
K^+ 3.5–5.0 (ref.)**	-	-	-	-
K^+ >5.0	1.51 (0.92–2.47)	0.10	0.61 (0.35–1.08)	0.09

*Model adjusted for age, gender, estimated glomerular filtration rate, hemoglobin and thiazide diuretics.

**The reference group is normokalemia: 3.5–5.0mmol/L.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236934.t004

patients, which was similar to what we found herein. Hyperkalemia above 5mmol/L was present in 6.8% of the patients.

An increase in the in-hospital short-term morbidity-mortality was observed in patients with potassium levels <3.5mmol/L, a finding also observed in another ED study [35] as well as in myocardial infarction patient cohorts [8] and in both hypertensive [33] and chronic HF [29] patients or in meta-analysis [9]. In specific population, as our results, Zhang et al. [7] demonstrated in meta-analysis that hypokalemia (<3.5mEq/L) was significantly associated with higher mortality risk among patients with CKD and dominant among women. Zhang et al also found that serum K within 3.5–4.0mEq/L among CKD patients was associated with increased all-cause risk. Potassium is an important determinant of myocardial function, and low blood potassium levels may cause arrhythmias and sudden cardiac death by accelerating depolarization, increasing automaticity and lengthening the action potential [29, 38–42].

The use of thiazide diuretics was associated with hypokalemia in our study. Their use may increase urinary potassium loss [43, 44]; hence, an appropriate electrolyte (and creatinine) monitoring is warranted in patients taking thiazides. However, certain studies have shown that the monitoring of potassium levels is suboptimal under potassium-sparing diuretics [45], particularly in primary care patients [46]. Upstream of the ED, i.e. in the primary care setting, there is indeed widespread use of thiazide diuretics, notably as long-run prescriptions in hypertensive patients (53.4% in hypertensive patients in the Danish registry [33], where the administration of diuretics in the low normal potassium level was slightly higher than the administration of ACEIs/ARBs). Thiazide diuretics were also found associated with hypokalemia in the ED in the present study, while "diuretic therapy" was found associated with both hypokalemia and hyperkalemia by Lindner et al. in their retrospective analysis of a single-center database in Switzerland [21]. Thus, an adequate biological monitoring is also warranted in hypertensive patients who are at risk of hypokalemia.

Our study has several limitations. First, the initial reasons for measuring potassium were not recorded and assessed, although the chief complaint of our population was comparable to those of the ADES-ED population (trauma in about one-third of the patients, with the other most frequent complaints being abdominal pain, weakness and cardiovascular diseases) [26], except for trauma which was second. This fact can be easily explained since patients with no potassium measurements were excluded in our study and patients with non-surgical trauma had no blood test. Secondly, data collection on drug consumption did not include dietary supplements, which can also generate iatrogenic effects, especially on potassium levels. Thirdly, the present dataset does not allow ruling out a pseudo-hyperkalemia phenomenon [47], in addition we don't know which machines were used to test their potassium values and what are the hospitals cut-offs for potassium. However, hyperkalemia was very uncommon in the present series. Another important limitation was that mortality was only assessed in the ED, while a more long-term analysis (i.e. during hospital stay) may also be relevant. Lastly, our population only included people who have had a blood test with electrolytes. This fact selects patients who are probably sicker than those who did not have blood tests.

Notwithstanding, the strength of the present study lies in its multicenter and prospective recruitment approach while describing for the first time a population presenting at the ED without unstable medical illness.

Conclusions

Hypokalemia was frequently found in the ED. It was associated with worse outcomes in a low-risk ED population. Thus, ED patients presenting with hypokalemia should be appropriately treated and monitored both in the ED and after discharge. Furthermore, more effective

prevention strategies encompassing an adequate biological monitoring of hypertensive patients treated with thiazide diuretics should be implemented upstream.

Supporting information

S1 Table. Multinomial logistic regression for the factors associated with dyskalemia. eGFR, estimated glomerular filtration rate based on the CKD-EPI formula; Hb, hemoglobin. All variables with a p-value of less than 0.1 in Table 1 were introduced into the model. A backward selection process was conducted with 500x sampling bootstrap method. Variables were categorized to attain log-linearity. Hypokalemia defined as K^+ <3.5 mmol/L (N = 148). Normokalemia defined as K^+ 3.5–5.0 mmol/L (N = 1021). Hyperkalemia defined as K^+ >5.0 mmol/L (N = 73).
(DOCX)

Acknowledgments

The authors deeply thank the study steering committee (Françoise Ballereau, Jacques Bouget, Nadine Foucher, Patrice Queneau, Bertrand Renaud, Lucien Roulet, Gerald Kierzek, Aurore Armand-Perroux, Gilles Potel, Jeannot Schmidt and Françoise Carpentier) for granting us access to the clinical database. The authors thank Pierre Pothier for the editing the manuscript.

Author Contributions

Conceptualization: Laure Abensur Vuillaume, João Pedro Ferreira, Patrick Rossignol.

Data curation: Laure Abensur Vuillaume.

Formal analysis: Laure Abensur Vuillaume, João Pedro Ferreira, Patrick Rossignol.

Funding acquisition: Nathalie Asseray, Béatrice Trombert-Paviot.

Investigation: Nathalie Asseray, Béatrice Trombert-Paviot.

Methodology: Laure Abensur Vuillaume, João Pedro Ferreira.

Supervision: João Pedro Ferreira.

Validation: João Pedro Ferreira, Patrick Rossignol.

Writing – original draft: Laure Abensur Vuillaume, João Pedro Ferreira, Patrick Rossignol.

Writing – review & editing: Laure Abensur Vuillaume, João Pedro Ferreira, Nathalie Asseray, Béatrice Trombert-Paviot, Emmanuel Montassier, Matthieu Legrand, Nicolas Girerd, Jean-Marc Boivin, Tahar Chouihed, Patrick Rossignol.

References

1. Uribarri J, Oh MS and Carroll HJ. Hyperkalemia in diabetes mellitus. *J Diabet Complications*. 1990; 4:3–7. https://doi.org/10.1016/0891-6632(90)90057-c PMID: 2141843
2. 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*. 2014; 10:251–7. https://doi.org/10.5114/aoms.2014.42577 PMID: 24904657
3. Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, Hollenberg SM, Peacock WF, Emmett M, et al. Emergency management of severe hyperkalemia: Guideline for best practice and opportunities for the future. *Pharmacol Res*. 2016; 113:585–591. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.039 PMID: 27693804
4. Ahmed A, Zannad F, Love TE, Tallaj J, Gheorghiade M, Ekundayo OJ, et al. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007; 28:1334–43. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm091 PMID: 17537738

5. 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 PMID: 19546417

6. Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, Reilly RF, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol*. 2012; 109:1510–3. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.367 PMID: 22342847

7. Zhang Y, Chen P, Chen J, Wang L, Wei Y and Xu D. Association of Low Serum Potassium Levels and Risk for All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther Apher Dial*. 2019; 23:22–31. https://doi.org/10.1111/1744-9987.12753 PMID: 30239143

8. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *Jama*. 2012; 307:157–64. https://doi.org/10.1001/jama.2011.1967 PMID: 22235086

9. Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H and Schottker B. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018; 32:197–212. https://doi.org/10.1007/s10557-018-6783-0 PMID: 29679302

10. Pitt B and Rossignol P. The association between serum potassium and mortality in patients with hypertension: 'a wake-up call'. *Eur Heart J*. 2017; 38:113–115. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw209 PMID: 28158386

11. Khan SS, Campia U, Chioncel O, Zannad F, Rossignol P, Maggioni AP, et al. Changes in serum potassium levels during hospitalization in patients with worsening heart failure and reduced ejection fraction (from the EVEREST trial). *Am J Cardiol*. 2015; 115:790–6. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.12.045 PMID: 25728846

12. Legrand M, Ludes PO, Massy Z, Rossignol P, Parenica J, Park JJ, et al. Association between hypo- and hyperkalemia and outcome in acute heart failure patients: the role of medications. *Clin Res Cardiol*. 2017.

13. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, Rossignol P, Núñez E, Bodi V, et al. Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality *Circulation*. 2017.

14. Rossignol P, Dobre D, Gregory D, Massaro J, Kiernan M, Konstam MA, et al. Incident hyperkalemia may be an independent therapeutic target in low ejection fraction heart failure patients: insights from the HEAAL study. *Int J Cardiol*. 2014; 173:380–7. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.034 PMID: 24726210

15. Ronksley PE, Tonelli M, Manns BJ, Weaver RG, Thomas CM, MacRae JM, et al. Emergency Department Use among Patients with CKD: A Population-Based Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12:304–314. https://doi.org/10.2215/CJN.06280616 PMID: 28119410

16. Madias JE, Shah B, Chintalapally G, Chalavarya G and Madias NE. Admission Serum Potassium in Patients With Acute Myocardial Infarction: Its Correlates and Value as a Determinant of In-Hospital Outcome. *Chest*. 2000; 118:904–913. https://doi.org/10.1378/chest.118.4.904 PMID: 11035655

17. McMahon GM, Mendu ML, Gibbons FK and Christopher KB. Association between hyperkalemia at critical care initiation and mortality. *Intensive Care Med*. 2012; 38:1834–42. https://doi.org/10.1007/s00134-012-2636-7 PMID: 22806439

18. Arampatzis S, Funk G, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Zimmermann H, et al. Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. *BMC Med* 2013; 11.

19. Vroonhof K, Van Solinge W, Rovers M and Huisman A. Differences in mortality on the basis of laboratory parameters in an unselected population at the Emergency Department. *Clin Chem Lab Med*. 2005; 43:536–41. https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.093 PMID: 15899676

20. Pfortmuller CA, Leichtle AB, Fiedler GM, Exadaktylos AK and Lindner G. Hyperkalemia in the emergency department: etiology, symptoms and outcome of a life threatening electrolyte disorder. *Eur J Intern Med*. 2013; 24:e59–60. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.02.010 PMID: 23517851

21. Lindner G, Pfortmuller CA, Leichtle AB, Fiedler GM and Exadaktylos AK. Age-related variety in electrolyte levels and prevalence of dysnatremias and dyskalemias in patients presenting to the emergency department. *Gerontology*. 2014; 60:420–3. https://doi.org/10.1159/000360134 PMID: 24854398

22. Acikgoz SB, Genc AB, Sipahi S, Yildirim M, Cinemre B, Tamer A, et al. Agreement of serum potassium measured by blood gas and biochemistry analyzer in patients with moderate to severe hyperkalemia. *Am J Emerg Med*. 2016; 34:794–7. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.01.003 PMID: 26838187

23. Chon SB, Kwak YH, Hwang SS, Oh WS and Bae JH. Severe hyperkalemia can be detected immediately by quantitative electrocardiography and clinical history in patients with symptomatic or extreme bradycardia: a retrospective cross-sectional study. *J Crit Care*. 2013; 28:1112 e7–1112 e13.

24. An JN, Lee JP, Jeon HJ, Kim DH, Oh YK, Kim YS, et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. *Crit Care*. 2012; 16:R225. https://doi.org/10.1186/cc11872 PMID: 23171442

25. Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ, Hallas J and Lassen AT. Hypokalemia in acute medical patients: risk factors and prognosis. *Am J Med*. 2015; 128:60–7 e1. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.022 PMID: 25107385

26. Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B, Bouget J, Foucher N, Renaud B, et al. Frequency and Severity of Adverse Drug Reactions Due to Self-Medication: A Cross-Sectional Multicentre Survey in Emergency Departments. *Drug Safe*. 2013; 36:1159–1168.

27. Roulet L, Asseray N, Foucher N, Potel G, Lapeyre-Mestre M and Ballereau F. A questionnaire to document self-medication history in adult patients visiting emergency departments. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013; 22:151–9. https://doi.org/10.1002/pds.3364 PMID: 23124864

28. Rossignol P, Zannad F, Pitt B and Writing group of 10th Global Cardio Vascular Clinical Trialist forum held on December 6th-7th in Paris F. Time to retrieve the best benefits from renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibition in heart failure patients with reduced ejection fraction: lessons from randomized controlled trials and registries. *Int J Cardiol*. 2014; 177:731–3. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.004 PMID: 25465821

29. Rossignol P, Girerd N, Bakris G, Vardeny O, Claggett B, McMurray JJV, et al. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. *Eur J Heart Fail*. 2017; 6 792–799.

30. Cooper LB, Benson L, Mentz RJ, Savarese G, DeVore AD, Carrero JJ, et al. Association between potassium level and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail*. 2020.

31. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*. 2014; 23:3–16. https://doi.org/10.3109/08037051.2014.868629 PMID: 24359485

32. Ferreira JP, Girerd N, Bozec E, Merckle L, Pizard A, Bouali S, et al. Cohort Profile: Rationale and design of the fourth visit of the STANISLAS cohort: a familial longitudinal population-based cohort from the Nancy region of France. *Int J Epidemiol*. 2018; 47:395–395j. https://doi.org/10.1093/ije/dyx240 PMID: 29220499

33. Krogager ML, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, Kober L, Gislason G, Sogaard P, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Eur Heart J*. 2017; 38:104–112. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw129 PMID: 28158516

34. Singer AJ, Thode HC Jr. and Peacock WF. A retrospective study of emergency department potassium disturbances: severity, treatment, and outcomes. *Clin Exp Emerg Med*. 2017; 4:73–79. https://doi.org/10.15441/ceem.16.194 PMID: 28717776

35. Conway R, Creagh D, Byrne D, O'Riordan D and Silke B. Serum potassium levels as an outcome determinant in acute medical admissions. *Clinical Medicine*. 2015; 15.

36. Marti G, Schwarz C, Leichtle AB, Fiedler GM, Arampatzis S, Exadaktylos AK, et al. Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients. *Eur J Emerg Med*. 2014; 21:46–51. https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e3283643801 PMID: 23839104

37. Chouihed T, Rossignol P, Bassand A, Duarte K, Kobayashi M, Jaeger D, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma volume status at emergency department admission in dyspneic patients: results from the PARADISE cohort. *Clin Res Cardiol*. 2019; 108:563–573. https://doi.org/10.1007/s00392-018-1388-y PMID: 30370469

38. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Jones L, Rysz J, Aronow WS and Banach M. The meaning of hypokalemia in heart failure. *Int J Cardiol*. 2012; 158:12–7. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.06.121 PMID: 21775000

39. Tomaselli GF and Marbán E. Electrophysiological remodeling in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 42:270–83. https://doi.org/10.1016/s0008-6363(99)00017-6 PMID: 10533566

40. Macdonald JE and Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:155–61. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.06.021 PMID: 14736430

41. Dépret F, Peacock WF, Liu KD, Rafique Z, Rossignol P and Legrand M. Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. *Annals of Intensive Care*. 2019; 9.

42. Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A and Frank Peacock W. Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the emergency department. *Eur Heart J Suppl*. 2019; 21:A12–A19. https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy029 PMID: 30837800

43. Zhang JL, Yu H, Hou YW, Wang K, Bi WS, Zhang L, et al. Impact of long-term potassium supplementation on thiazide diuretic-induced abnormalities of glucose and uric acid metabolisms. *J Hum Hypertens*. 2018; 32:301–310. https://doi.org/10.1038/s41371-018-0036-3 PMID: 29497150

44. Agarwal R. Hypertension, hypokalemia, and thiazide-induced diabetes: a 3-way connection. *Hypertension*. 2008; 52:1012–3. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.121970 PMID: 18981319

45. Cooper LB, Hammill BG, Peterson ED, Pitt B, Maciejewski ML, Curtis LH, et al. Consistency of Laboratory Monitoring During Initiation of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Therapy in Patients with Heart Failure. *JAMA*. 2015; 10:1973–5.

46. Nilsson E, De Deco P, Trevisan M, Bellocco R, Lindholm B, Lund LH, et al. A real-world cohort study on the quality of potassium and creatinine monitoring during initiation of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018; 4:267–273. https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy019 PMID: 29726982

47. Sevastos N, Theodossiades G and Archimandritis AJ. Pseudohyperkalemia in serum: a new insight into an old phenomenon. *Clin Med Res*. 2008; 6:30–2. https://doi.org/10.3121/cmr.2008.739 PMID: 18591376

Synthèse Article 2

Hyperkalaemia and hypokalaemia outpatient management: a survey of 500 French general practitioners (93)

L'objectif principal de l'enquête était de décrire les seuils de prise en charge et la gestion des dyskaliémies par les médecins généralistes français, et plus particulièrement chez les patients insuffisants cardiaques et/ou rénaux chroniques.

Nous avons ainsi réalisé une enquête téléphonique auprès de 500 médecins généralistes français répartis sur l'ensemble du territoire. Le questionnaire comprenait 4 questions fermées et 8 questions ouvertes amenant des réponses qualitatives. Ces questions ouvertes représentaient un atout important de notre étude, puisqu'elles ont permis de recueillir l'avis des médecins sans qu'ils soient influencés par un choix fermé, parmi une liste de réponses proposées. La première partie du questionnaire comportait des questions socio-démographiques ; la seconde partie était axée sur les seuils des dyskaliémies connus par le médecin et ceux à partir desquels ils proposaient une action spécifique. Enfin, la dernière partie concernait la gestion des dyskaliémies à proprement parler, afin d'évaluer le comportement du médecin face à la découverte d'une hypo ou hyperkaliémie chez un patient insuffisant cardiaque, insuffisant rénal, puis spécifiquement si le patient était sous IEC/ Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) ou ARM.

Les résultats montrent une grande hétérogénéité des réponses apportées par les praticiens, tant à propos des définitions que des prises en charge. Les seuils de prise en charge sont malgré tout cohérents avec les recommandations à l'exception de quelques extrêmes. En effet, le taux moyen d'intervention était à 5,32 ± 0,34 mmol/l (4,5–6,5) pour l'hyperkaliémie et 3,23 ± 0,34 mmol/l (2,0–6,5) pour l'hypokaliémie. La concentration moyenne de potassium pour laquelle le patient était adressé aux urgences par le médecin était de 6,14 ± 0,55 (4,5–10) pour l'hyperkaliémie et 2,69 ± 0,42 (1–4) mmol/l pour l'hypokaliémie.

Les recommandations préconisent en première ligne la prise en charge diététique en cas de dyskaliémie (19, 23, 94-96). Or, cette prise en charge diététique n'était évoquée que par 4,6 % des médecins interrogés. Cette proportion est plus élevée dans d'autres études, comme par exemple une étude menée en Europe chez des néphrologues et des cardiologues -dont des praticiens français (97), mais dans cette étude, les questions à ce sujet étaient explicites

(réponse fermée à choix multiples) alors que nous avions choisi de laisser le médecin généraliste s'exprimer librement et sans proposition préétablie sur le sujet. Quand on les interrogeait spécifiquement au sujet d'un patient sous bloqueur du SRAA ; l'approche prédominante de traitement de l'hyperkaliémie par les généralistes interrogés (40 %) était la baisse de la posologie ou l'arrêt définitif des traitements bloqueurs du SRAA, privant ainsi le patient d'un médicament reconnu efficace sur la réduction du risque cardio-vasculaire et rénal et du risque de décès.

L'enquête montre également que les médecins généralistes français semblent rarement se référer à leurs confrères spécialistes cardiologues ou néphrologues pour la prise en charge des hyper et hypokaliémies. Toutefois, l'accès à ces deux spécialistes reste complexe en France du fait de la démographie médicale. Les recommandations existantes dans les deux spécialités révèlent également des disparités.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations spécifiques pour la prise en charge de la dyskaliémie en médecine générale. L'hétérogénéité observée dans notre étude et ce manque de recours aux spécialistes soulignent la nécessité de développer des algorithmes visant à normaliser les pratiques de gestion ambulatoire et peut-être éviter les comportements potentiellement néfastes pour le patient tels que l'inertie (par exemple : pas de contrôle de la kaliémie, pas de changement de traitement ou arrêt définitif d'un médicament utile).

Cette enquête est à notre connaissance la première étude décrivant de manière détaillée les pratiques des médecins généralistes -français en l'occurrence- face à la découverte d'une dyskaliémie.

Il existe un besoin majeur de recommandations spécifiques destinées à la prise en charge des dyskaliémies en soins primaires. Ces recommandations devront être établies par des cardiologues, néphrologues, endocrinologues et thérapeutes en collaboration avec des médecins généralistes et des urgentistes.

ESC HEART FAILURE
ESC Heart Failure (2020)
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) **DOI:** 10.1002/ehf2.12834

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Hyperkalaemia and hypokalaemia outpatient management: a survey of 500 French general practitioners

Laure Abensur Vuillaume[1,2], Patrick Rossignol[1]*, Zohra Lamiral[1], Nicolas Girerd[1] and Jean-Marc Boivin[1]

[1]*Université de Lorraine, Inserm, Centre d'Investigations Cliniques, Plurithématique 1433, and Inserm 1116 DCAC, CHRU, F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists), Nancy, France;* [2]*Emergency Department, Centre Hospitalier Régional Metz-Thionville, Metz, France*

Abstract

Aims How general practitioners (GPs) manage dyskalaemia is currently unknown. This study aimed at describing GP practices regarding hypokalaemia or hyperkalaemia diagnosis and management in their outpatients.

Methods and results A telephone survey was conducted among French GPs with a 20-item questionnaire (16 closed-ended questions and 12 open-ended questions) regarding their usual management of hypokalaemia or hyperkalaemia patients, both broadly and more specifically in patients with heart failure and/or chronic kidney disease and/or in patients treated with angiotensin-converting enzyme/angiotensin receptor blockers or mineralocorticoid receptor antagonists. We aimed to interview 500 GPs spread geographically throughout France. This descriptive survey results are presented as mean ± standard deviation (if normally distributed or as median and inter-quartile range if the distribution was skewed). Categorical variables are expressed as frequencies and proportions (%). A total of 500 GPs participated in the study. Dyskalaemia thresholds (for diagnosis and intervention) and management patterns were highly heterogeneous. The mean ± SD (range) potassium level leading to 'intervene' was 5.32 ± 0.34 mmol/L (4.5–6.5) for hyperkalaemia and 3.23 ± 0.34 mmol/L (2.0–6.5) for hypokalaemia. Potassium levels leading to refer the patient to the emergency department (ED) were 6.14 ± 0.55 (4.5–10) and 2.69 ± 0.42 mmol/L (1–4), respectively. Potassium binders (51–65%) or potassium supplements (67–74%) were frequently used to manage hyperkalaemia or hypokalaemia. GPs uncommonly referred their dyskalaemic patients to cardiologists or nephrologists (or to the emergency department, if the latter was deemed necessary owing to the severity of the dyskalaemia). We identified an association between the close vicinity of GP office from an ED and 'referring a heart failure patient' (19.2% with ED vs. 8.6% without ED) and referring a heart failure and chronic kidney disease patient on mineralocorticoid receptor antagonist (16.7% with ED vs. 9.3% without ED). Although the majority (67%) of GPs had an electrocardiogram on hand, it was rarely used (14%) in dyskalaemic patients. Subgroup analyses considering gender, age of the participating GPs, and high-income/low-income regions did not identify specific patterns regarding the multidimensional aspect of dyskalaemia management.

Conclusions Owing to the considerable heterogeneity of French GP practices toward dyskalaemia diagnosis and management approaches, there is a likely need to standardize (potentially enabled by therapeutic algorithms) practices.

Keywords General practitioners; Hyperkalaemia; Hypokalaemia; Heart failure; Chronic kidney disease/ mineralocorticoid receptor antagonist

Received: 27 January 2020; Revised: 15 May 2020; Accepted: 27 May 2020
**Correspondence to: Patrick Rossignol, Centre d'Investigations Cliniques-INSERM CHRU de Nancy, Institut lorrain du Cœur et des Vaisseaux Louis Mathieu, 4 rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre Lès Nancy, France. Tel: +33 3 83 15 73 21; Fax: +33 3 83 15 73 24. Email: p.rossignol@chru-nancy.fr*

Introduction

Hypokalaemia and hyperkalaemia are frequent electrolyte disorders consistently found to be associated with increased mortality across various patient populations. Observational data indeed report a U-shaped association between serum potassium levels and mortality, with both hypokalaemia and hyperkalaemia being associated with worse outcomes.

© 2020 The Authors. ESC Heart Failure published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of the European Society of Cardiology
This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Dyskalaemia is particularly common among patients with cardiovascular diseases [heart failure (HF),[1] arterial hypertension, and coronary artery disease[2]], notably in association with older age and co-morbidities such as chronic kidney disease (CKD) and diabetes, and is related to renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors (RAASis), in particular mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) (hyperkalaemia) and non-potassium-sparing diuretic use (hypokalaemia).[3]

The lowest risk of all-cause mortality across studies is observed for blood potassium levels from 4 to 4.5 mEq.[4] There is, however, no actual international consensual agreement regarding a cut-off value for defining hyperkalaemia or hypokalaemia. Potassium thresholds indeed differ between the various guidelines.[5–8] Hyperkalaemia is, however, frequently defined by serum levels ≥ 5 or 5.5 mmol/L,[9,10] while the European Resuscitation Council defines hyperkalaemia as a plasma level > 5.5 mmol/L.[7,8] Hypokalaemia is generally defined by a serum level ≤ 3.5 or even 4 mmol/L.[10] In case of severe hyperkalaemia > 6 or 6.5 or hypokalaemia < 3 mmol/L, initiation of emergency care is recommended.[7,8,10]

While the management of acute or emergent dyskalaemia is reasonably well established,[9] the optimal management of moderate hyperkalaemia or hypokalaemia or with progressive onset is conversely currently undetermined in outpatients frequently managed by general practitioners (GPs).

In light of the latter, this study aimed to describe French GP practices with regard to dyskalaemia management in their outpatients, with special emphasis on HF and/or CKD patients, two frequently associated conditions.

Methods

Study design and patient population

A telephone survey, the Management of HyperKALaemia and Hypokalaemia by General Practitioners Study ('KAL GP' Study), was conducted among French GPs. To obtain a nationally representative sample, the study aimed to interview 500 GPs spread geographically throughout France. We performed a random draw in the directories of each French department. In order to obtain the targeted sample size, a constant proportion of GPs, representative of the number of GPs in each region, was calculated. Medical Associations, the Council of the Order of Physicians, Regional Unions in Healthcare, physician groups on social networks, and previously interviewed GPs were asked to disseminate a proposal to participate in the Kal GP Survey. A total of 618 calls were made in order to obtain the expected 500 responses. The 118 doctors who did not respond did not express a refusal but simply did not answer the message left (most often at the secretariat).

All participants were GPs who had general practice as their main activity, excluding physicians practicing exclusively 'alternative medicine', such as osteopathy, acupuncture, and homoeopathy; these physicians represent a small proportion of French doctors.

The telephone survey was conducted by a single physician (L. A. V.) by questionnaire. There were no missing data.

This questionnaire was previously validated after testing on a GP sample (composed of 10 GP residents and GPs from the University's Department of General Medicine) after expert review.[11] Verifications were made to ensure that all questions were understood. Any comment they may have regarding the understanding of the questionnaire was sought. There were no negative comments, and the answers were precise enough to enable interpretation. We did not repeat the questionnaire in order to assess the consistency in the answers because we were looking for spontaneous data.

The first portion of the questionnaire consisted of demographic and clinical practice information of the participating GPs: gender, age, geographical situation, and care management (eight closed-ended questions). The second portion consisted of the physician's current knowledge relative to hyperkalaemia and hypokalaemia definitions and intervention with regard to dyskalaemia (four closed-ended questions for both hyperkalaemia and hypokalaemia). The third portion concerned the management of hyperkalaemia and hypokalaemia (six open-ended questions each) specifically in the setting of either CKD or HF history, aimed at assessing the physician's behaviour with regard to angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEis), angiotensin receptor blockers (ARBs), or MRAs using two clinical cases (Data S1).

Open-ended questions were used in order not to influence the responses. The responses were then classified based on verbatim responses, which were subsequently grouped together when expressing the same response. Thus, 'ion exchange resin', sodium polystyrene sulfonate (SPS; Kayexalate©), and 'hyperkalaemia drug' were deemed as expressing the same response because there are currently no other available hyperkalaemia treatment in France other than SPS or calcium polystyrene sulfonate (Sorbisterit®). Similarly, when the GPs proposed 'hospitalization', 'emergency hospitalization', calling the 'emergency medical service', or calling an 'ambulance', these responses were also considered to express the same objective of referring the patient to an 'emergency department' (ED).

Ethical committee approval is not required for this type of professional survey in France, and collected data were anonymized.

Statistical analysis

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) if normally distributed or as median and

inter-quartile range if the distribution was skewed. Categorical variables are expressed as frequencies and proportions (%).

Analyses were performed using SAS® R9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Characteristics of participating general practitioners

Five hundred GPs participated in this survey, the characteristics of whom are summarized in *Table 1*. Median age was 34 years (extremes 26–69), and the majority of responders (63%) were women. There were 10/101 French administrative 'regions' for which we were unable to find physicians available to participate in the survey. GPs estimated that access to a cardiologist was easier than access to a nephrologist. Although the majority (67%) of GPs had an electrocardiogram (ECG) device, it was rarely used (13.6%) in dyskalaemic patients.

Potassium definitions and management

Thresholds to define hyperkalaemia/hypokalaemia, as well as for intervention, are presented in *Table 2*. A wide range of answers were observed for both items. The mean ± SD (range) potassium level leading to 'intervene' (as depicted in the succeeding section) was 5.32 ± 0.34 mmol/L (4.5–6.5) for hyperkalaemia and 3.23 ± 0.34 mmol/L (2.0–6.5) for hypokalaemia. The mean ± SD potassium level for referring the patient to the ED was 6.14 ± 0.55 (4.5–10) and 2.69 ± 0.42 (1–4) mmol/L, respectively.

Hyperkalaemia management in chronic kidney disease and/or heart failure patients

Ruling out pseudo-hyperkalaemia with a second blood sample was sought in approximately half of the cases (56%).

Dietary potassium restriction recommendations were scarcely recommended (4.6%). GPs reported that they seldom reduced or discontinued 'drugs prone to induce hyperkalaemia' for CKD (14%) or HF (25%) patients but frequently prescribed a potassium-binding resin (65% or 51%, respectively). Adding a loop diuretic was uncommonly implemented (1.4% and 9.8%, respectively, for CKD and HF). GPs sought the advice of a cardiologist (for a HF patient) or nephrologist (for a CKD patient) in, respectively, 27% and 36% of cases. GPs rarely referred the HF (12.8%) or CKD (6%) patients to an ED(*Table 3*).

When GPs were specifically asked regarding their behaviour when confronted with hyperkalaemia in patients treated with an ACEi/ARB (without any detail regarding medical history) and in patients with HF and CKD treated with an MRA (*Figure 1*), discontinuing the drug was the option most often chosen (~40%), whereas down-titration was seldom proposed (~10–15%). Maintaining the same doses was not uncommon (~10–20%), along with the prescription of a potassium binder (~20–30%), while loop diuretic prescription was relatively sparse (8–15%). Seeking a specialist's advice was quite common, and more frequent for a cardiologist (30–40% depending on the drug) than a nephrologist (10–25% depending on the drug). The declared approach was only very moderately modified by the clinical setting (HF and/or CKD).

Once normalization was achieved, the most common practice (~20%) was the permanent discontinuation of ACEi/ARB or MRA. In contrast, ~10% of GPs reported maintaining a low dose of ACEi/ARB or MRA following normalization, while a similar proportion reported restoring the initial dose (*Figure 2*).

Hypokalaemia management in chronic kidney disease or in heart failure patients

Approximately 50% of the GPs reported seeking the aetiology of hypokalaemia in patients with either CKD or HF (*Table* 3). Discontinuation or down-titration of potassium-modifying drugs was commonly reported (~30%), and potassium supplements were frequently reported to be prescribed (~70%). MRA use was scarcely reported (<5%), while none of the

Table 1 Characteristics of participating general practitioners

Characteristic	*n*	Mean ± SD/*n* (%)	Min–max	Median (Q1–Q3)
Male gender	500	186 (37.2%)		
Age (years)	500	39.9 ± 11.7	26.0–69.0	34.0 (31.0–49.5)
Is there an emergency department in the city you are currently living in?	500	198 (39.6%)		
Is there a laboratory in the city you are living in?	500	310 (62.0%)		
Do you have an easy access to a cardiologist?	500	429 (85.8%)		
Do you have easy access to a nephrologist?	500	237 (47.4%)		
Do you have an ECG device?	500	334 (66.8%)		
If you have an ECG device, do you use it in case of hypokalaemia or hyperkalaemia?	500	68 (13.6%)		

Table 2 Definition of potassium levels and thresholds for intervention (n = 500)—closed-ended questions

	Hyperkalaemia			Hypokalaemia		
	Mean ± SD	Min–Max	Median (Q1–Q3)	Mean ± SD	Min–Max	Median (Q1–Q3)
Definition level	5.12 ± 0.33	4.0–6.1	5.0 (5.0–5.5)	3.38 ± 0.29	2.0–5.5	3.5 (3.3–3.5)
Intervention level	5.32 ± 0.34	4.5–6.5	5.4 (5.0–5.5)	3.23 ± 0.34	2.0–6.5	3.2 (3.0–3.5)
'ECG' level	5.65 ± 0.38	4.5–7.0	5.5 (5.5–6.0)	3.02 ± 0.31	1.5–3.5	3.0 (2.9–3.2)
'ED' level	6.14 ± 0.55	4.5–10.0	6.0 (6.0–6.5)	2.69 ± 0.42	1.0–4.0	2.8 (2.5–3.0)

Table 3 Main results for clinical hypokalaemia or hyperkalaemia management approaches (n = 500); open-ended questions regarding chronic kidney disease or heart failure patients (in the absence of details regarding current medication)

Potassium management	Hyperkalaemia		Hypokalaemia	
Second blood test for confirmation ***	282 (56.4%)			
Dietary measures******	23 (4.6%)		15 (3.0%)	
Clinical examination******	208 (41.6%)		132 (26.4%)	
	CKD patients*	HF patients**	CKD patients*	HF patients**
Biological monitoring as the only intervention	36 (7.2%)	36 (7.2%)	25 (5.0%)	21 (4.2%)
Aetiology search	142 (28.4%)	193 (38.6%)	232 (46.4%)	238 (47.6%)
Potassium-modifying drug reduction or discontinuation	71 (14.2%)	126 (25.2%)	140 (28.0%)	156 (31.2%)
Add or increase SPS	325 (65.0%)	255 (51.0%)	Add or increase K + supplement 334 (66.8%)	368 (73.6%)
Add or increase loop diuretic	7 (1.4%)	49 (9.8%)	Add or increase MRAs 7 (1.4%)	20 (4.0%)
Seek advice from a cardiologist	8 (1.6%)	135 (27.0%)	14 (2.8%)	103 (20.6%)
Seek advice from a nephrologist	181 (36.2%)	22 (4.4%)	142 (28.4%)	18 (3.6%)
Referral to ED or hospitalization	30 (6.0%)	64 (12.8%)	23 (4.6%)	30 (6.0%)

CKD, chronic kidney disease; ED, emergency department; HF, heart failure; MRAs, mineralocorticoid receptor antagonists; SPS, sodium polystyrene sulfonate.
Legend: Corresponding questions:
*Question 2.1. In the presence of hyperkalaemia/hypokalaemia at levels defined from (Question 1.2 to Question 1.4) in a patient with CKD, what is your approach?
**Question 2.2. And if this patient has HF, what is your approach?
***Data extracted from open-ended Questions 2.1 and 2.2 considered together.

participants reported prescribing other potassium-modulating agents such as ACEi/ARB use. In these patients, GPs were more prone to refer CKD patients to a nephrologist (~30%) than HF patients to a cardiologist (<10%).

Finally, descriptive exploratory subgroup analyses

Considering gender, age (younger or older than 40 years) of the participating GPs, and high-income/low-income regions did not identify specific patterns regarding the multidimensional aspect of dyskalaemia management (data not shown). If any, we identified an association between the close vicinity of GP office from an ED and 'referring an HF patient' (19.2% with ED vs. 8.6% without ED) and 'referring an HF and CKD patient on MRA' (16.7% with ED vs. 9.3% without ED).

Discussion

This study is, to our knowledge, the first survey depicting declared GP practices regarding dyskalaemia, and it provides a number of noteworthy findings. The management of potassium disturbances appears to be very heterogeneous with regard to both dyskalaemia thresholds (for diagnosis and intervention) and management patterns. The latter most likely mirror the variety of available therapeutic options. Of note, in all likelihood, country-specific feature was the widespread use of potassium binders to manage hyperkalaemia (with a parallel widespread use of potassium supplementation to treat hypokalaemia). Another major finding is that GPs uncommonly referred their dyskalaemic patients to cardiologists and nephrologists (or the ED, if the latter was deemed necessary owing to the severity of the dyskalaemia) and that their management of potassium disorders was only very moderately modified by the presence or absence of HF and/or CKD (*Figure* 1). Of note, the patterns we observed generally did not differ between women and men and between younger and older GPs.

Reported thresholds for defining hyperkalaemia and hypokalaemia in this primary care setting were found to be consistent with those typically recommended in various guidelines.[5–8] A clear stepwise approach (i.e. the stronger the severity of the dyskalaemia, the higher the likelihood to perform an ECG and to refer the patient to the ED) was identified.

Figure 1 Initial GP behaviour (n = 500) in the presence of hyperkalaemia (level according to each physician) in patients treated with ACEi/ARBs (in the absence of details regarding medical history) or in patients with HF and/or CKD treated with MRA. *Refer to open-ended Question 2.5: In the presence of hyperkalaemia at a threshold defined in Question 1.2 to Question 1.4, what is your approach in a patient under renin–angiotensin system inhibitor (ACEi/ARB) treatment? (several answers were possible). **Refer to open-ended Question 2.3: In a patient with HF and CKD, under aldosterone antagonist (MRA) (Aldactone© spironolactone; or Inspra©, eplerenone) treatment, what is your approach in the presence of hyperkalaemia at a threshold defined in (Question 1.2 to Question 1.4)? (several answers were possible). Legend: HF, heart failure; CKD, chronic kidney disease; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; ED or hospitalization, emergency department or hospitalization; GP, general practitioner; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.

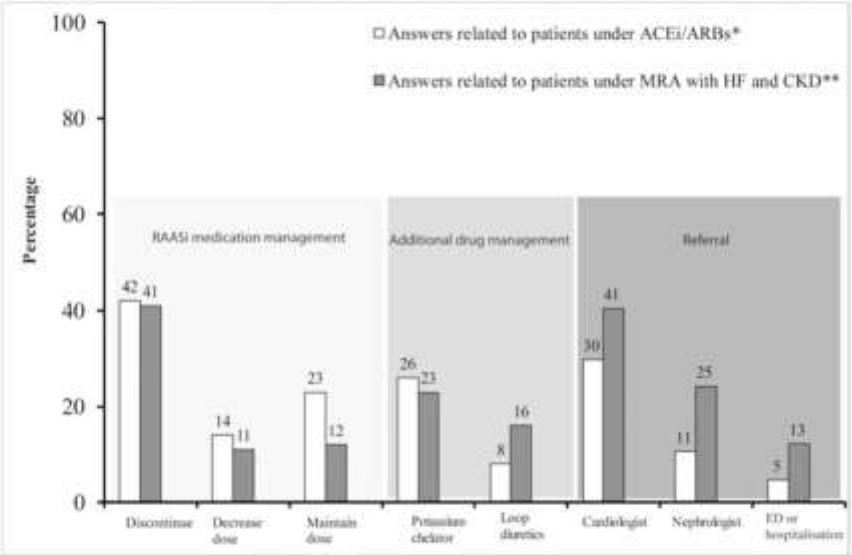
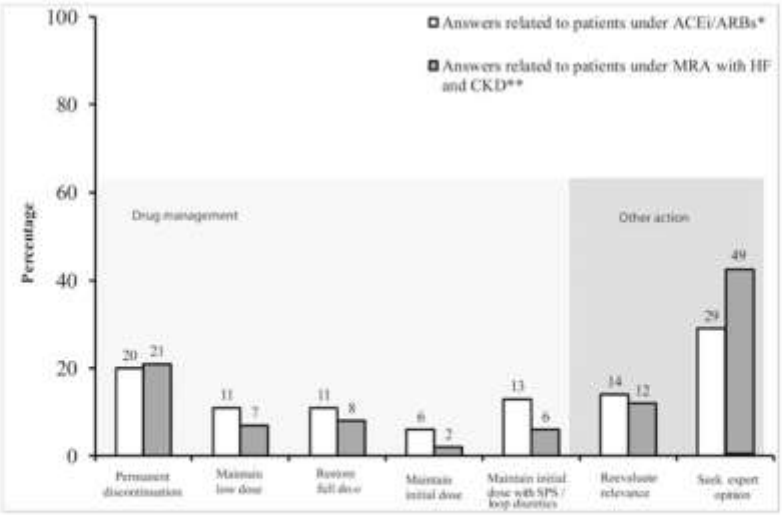


Figure 2 GP approach (n = 500) after normalization of hyperkalaemia in patients under ACEi/ARBs (in the absence of details regarding medical history) and patients under MRA and history of HF and CKD. *Refer to open-ended question 2.6: After resolution of hyperkalaemia, what is your approach toward these drugs (ACEi/ARBs)? (several answers were possible). **Refer to open-ended question 2.4: After resolution of hyperkalaemia, what is your approach toward these drugs (Aldactone©, spironolactone; or Inspra©, eplerenone)? (several answers were possible). Legend: HF, heart failure; CKD, chronic kidney disease; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs, angiotensin receptor blockers; SPS, sodium polystyrene sulfonate; GP, general practitioner; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.



Few practitioners perform an ECG in case of dyskalaemia even though they own the device. ECG is nevertheless recommended when confronted with dyskalaemia in the emergency setting.[6,7] Importantly, ECG was repeatedly shown to be an insensitive indicator of the severity of hyperkalaemia because cardiac manifestations can be non-specific or even absent at potassium levels that are associated with an increased mortality risk.[9,12,13] Despite the latter, recent attempts to detect hyperkalaemia with only two-lead ECG have been developed[14] and may ultimately lead to practice changes.

The management of potassium disorders is highly heterogeneous, which most likely coincides with the variety of available treatment approaches. It should be noted that the treatment approach for patients with hyperkalaemia is currently undergoing change with the recent availability in the USA and European Union of new-generation potassium binders,[4] which, as of yet, are not reimbursed in France. Until recently, the recommendations were to (i) restrict the dietary potassium intake; (ii) avoid potassium supplements and drugs affecting renal function; and (iii) initiate a non-potassium-sparing diuretic or increase the dose if already receiving a diuretic[15] (which, however, may lead to excessive fluid depletion and a worsening in renal function, along with an overstimulation of the RAAS).[16] The latter is unfortunate, owing to the major role of RAASi including MRAs in the cardiorenal continuum, as emphasized subsequently.

In the present survey, physicians very rarely raised in a spontaneous manner the notion of dietary measures (4.6% in hyperkalaemia and 3% in hypokalaemia). It should nevertheless be emphasized that the sustainability of such dietary restrictions (for hyperkalaemia) on the long term is questionable and may eventually deprive patients of 'healthy' foods, that is, a Dietary Approaches to Stop Hypertension diet. We recently[17] reported a retrospective chart review depicting recurrent hyperkalaemia management practices in five European countries (including France) by interviewing 500 physicians (including 50 cardiologists and 50 nephrologists per country). In this latter study, ~91% of nephrologists and 85% of cardiologists (consistent results were observed in France) declared having prescribed a low-potassium diet. Of note, the above physicians were interviewed regarding their management of recurrent hyperkalaemia using a closed-ended questionnaire, whereas open-label questions were asked to our GPs in the current study.

A predominant approach for treating hyperkalaemia reported in the present study consisted of the discontinuation or down-titration of RAASi, whereas, of note, their up-titration was by contrast never proposed in the setting of hypokalaemia. ACEi, ARBs, and MRAs may inherently expose them to an increased risk of hyperkalaemia, particularly when administered in combination,[18] while RAASi is among the drugs that confer the most significant survival benefit in patients with cardiovascular and renal diseases. Indeed, major clinical trials in HF have demonstrated a reduction in both cardiovascular and overall mortality with RAASi treatment leading to a Class I indication in major European and US guidelines.[19] Compliance to these guidelines[20] and the prescription of guideline-recommended target doses has moreover been found to be associated with better outcomes in observational studies.[21] Current international CKD guidelines recommend using RAASi in order to achieve nephroprotection, because they enable preserving kidney function and delay the progression to dialysis in CKD.[4,22] Recent guidelines further propose algorithms for therapeutic dose adjustment in case of hyperkalaemia.[23] Notwithstanding the latter, observational studies have nonetheless shown suboptimal MRA use, dose titration, and poor clinical follow-up.[22,24–27] In a recent observational study including all Stockholm citizens initiating MRA therapy, the development of hyperkalaemia within a year was associated with a four-fold significantly higher risk in overall mortality. Following the occurrence of hyperkalaemia, 47% discontinued MRA, whereas only 10% reduced the prescribed dose. Strikingly, when MRA was discontinued, most patients (76%) were not reintroduced to MRA therapy during the subsequent year.[24] Depriving patients of RAASi, highly recommended treatments based on a very high level of evidence, may ultimately lead to worse outcomes in the cardiorenal continuum.[17]

In the present study, SPS prescription and potassium supplementation for hyperkalaemia and hypokalaemia treatments, respectively, were highly prevalent. Of note, with regard to hyperkalaemia, GPs did not cite bicarbonates (used in 10% of cases by French nephrologists and cardiologists) and barely prescribed loop diuretics (compared to ~48% prescription rate in France among nephrologists and cardiologists according to our previous study).[17] Thiazide diuretics were just not quoted by the GP participants.

The high prescription rate of SPS reported herein is specific to France, corroborating previous studies,[28,29] including our latest study (~45%),[17] whereas SPS is much less prescribed in other countries,[17] with concerns regarding its safety being repeatedly raised.[30] Patients with HF and/or CKD or with cardiovascular co-morbidity are complex patients to manage and most often warrant a multidisciplinary approach. While access to a cardiologist was reported herein as relatively easy (85.8%), access to a nephrologist reportedly remained more difficult (47.4%). Access to a cardiologist's or nephrologist's advice is largely dependent on current French medical demographics. There is a shortage of these two specialists in France, which delays access to consultation, but also makes direct access by telephone difficult. This may contribute to the poor cooperation between the GPs and these specialists. Of note, we did not identify regional differences in the dyskalaemia management pattern, while the closed vicinity of GPs' office and ED was found to be associated with more referrals.

Ultimately, GPs rarely referred to a cardiologist or nephrologist in a situation of hyperkalaemia or hypokalaemia. These

two specialists may also carry different messages and different practices as previously described,[17] which may lead to some confusion on the part of GPs and ultimately deprive their HF or CKD patients of life-saving drugs (in case of a permanent discontinuation of RAASi). Acknowledging that there are no specific recommendations for the management of dyskalaemia in general practice, while there are cardiology and nephrology guidelines, with some inconsistencies, our main hypothesis is indeed that GPs might be somehow confused by different treatment options suggested by cardiologists versus nephrologists. We propose that including GPs in future guideline development may increase their applicability.

In our view, the heterogeneity observed in the present study strongly highlights the need to develop algorithms aimed at standardizing outpatient management practices and possibly avoid inaccurate behaviour, such as therapeutic inertia (e.g. no potassium recheck, no drug changes or RAASi dose maintenance in the setting of hyperkalaemia, and lack of mitigation strategy). A major strength of this survey is the in-depth analysis of open-ended questionnaires, which allowed accurately retrieving the heterogeneity of potassium disorder management.

The present study has several limitations. First, our study likely presents a selection bias: the population is not representative of the overall GP population in France given that the average age of the participating GPs was noticeably younger (39.9 vs. 50.6 years[31]); indeed, the GPs who accepted the phone interview responded initially mostly via the Internet and had been contacted through social networks. In the same manner, the proportion of men and women also differed from the overall population of French GPs (62.8% vs. 48.2%[31]). Secondly, there may be a possible imbalance between rural and urban areas, because the professional location of the GPs was not collected in most instances. Thirdly, the collected data were declarative and not corroborated by patient record review. Our original approach confronted the doctor with everyday situations and was deemed the most suitable to seek relevant insights on the management of dyskalaemia by GPs. Fourthly, thiazides were not spontaneously quoted by the GPs, while asking them specifically—which we did not—might have been informative.

Finally, the external validity could be questioned owing to the widespread use of 'old-generation' potassium binders in France compared with other countries. However, the recent availability of better-tolerated potassium binders may ultimately lead to a widespread use of these compounds in other countries.

Conclusions

Owing to the major heterogeneity of French GP practices toward hypokalaemia and hyperkalaemia diagnosis and management practices in their outpatients, including those with HF and or CKD, there is a likely need to standardize (potentially enabled by therapeutic algorithms) and evaluate standardized practices.

Acknowledgements

The authors thank Fabien Abensur Vuillaume for help in questionnaire data entry into the database. L.A.V., P.R., Z.L., N.G., and J.M.B. are supported by the RHU Fight-HF, a public grant overseen by the French National Research Agency (ANR) as part of the second 'Investissements d'Avenir' programme (reference: ANR-15-RHUS-0004), and by the French PIA project 'Lorraine Université d'Excellence' (reference: ANR-15-IDEX-04-LUE).

Conflict of interest

L.A.V., Z.L., and J.M.B. have nothing to declare. P.R. reports personal fees (consulting) from Idorsia and G3P and honoraria from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, CVRx, Fresenius, Grunenthal, Novartis, Novo Nordisk, Servier, Stealth Peptides, Ablative Solutions, Corvidia, Relypsa, and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma; outside the submitted work, P.R. is the cofounder of CardioRenal. N.G. reports personal fees (consulting) for Novartis and Boehringer, outside of the submitted work.

Supporting information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Data S1. Telephone survey.

References

1. Nunez J, Bayes-Genis A, Zannad F, Rossignol P, Nunez E, Bodi V, Minana G, Santas E, Chorro FJ, Mollar A, Carratala A, Navarro J, Gorriz JL, Lupon J, Husser O, Metra M, Sanchis J. Long-term potassium monitoring and

dynamics in heart failure and risk of mortality. *Circulation* 2017; **137**: 1320–1330.
2. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, Kosiborod M. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. *JAMA* 2012; **307**: 157–164.
3. Rossignol P, Duarte K, Girerd N, Karoui M, McMurray J, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Pocock S, Dickstein K, Zannad F, Pitt B. Cardiovascular risk associated with serum potassium in the context of mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Eur J H Fail* 2020. https://doi.org/10.1002/ejhf.1724
4. Rossignol P. A new area for the management of hyperkalaemia with potassium binders: clinical use in nephrology. *Eur Heart J Suppl* 2019; **21**: A48–A54.
5. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, American College of Cardiology F, American Heart A. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; **53**: e1–e90.
6. Alfonzo A, Soar J, MacTier R, Fox J, Shillday I, Nolan J, Kishen R, Douglas A, Bartlett B, Wiese M, Wilson B, Beatson J, Allen L, Goolam M, Whittle M. *Clinical practice guidelines treatment of acute hyperkalaemia in adults* UK Renal Institution; 2014. https://renal.org/wp-content/uploads/2017/06/hyperkalaemia-guideline-1.pdf (11 November 2019).
7. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GEA, Alfonzo A, Bierens JJLM, Brattebø G, Brugger H, Dunning J, Hunyadi-Antičević S, Koster RW, Lockey DJ, Lott C, Paal P, Perkins GD, Sandroni C, Thies K-C, Zideman DA, Nolan JP, Barelli A, Böttiger BW, Georgiou M, Handley AJ, Lindner T, Midwinter MJ, Monsieurs KG, Wetsch WA. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015; **95**: 148–201.
8. Dépret F, Peacock WF, Liu KD, Rafique Z, Rossignol P, Legrand M. Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. *Ann Intensive Care* 2019; **9**: 32.
9. Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, Hollenberg SM, Peacock WF, Emmett M, Epstein M, Kovesdy CP, Yilmaz MB, Stough WG, Gayat E, Pitt B, Zannad F, Mebazaa A. Emergency management of severe hyperkalemia: guideline for best practice and opportunities for the future. *Pharmacol Res* 2016; **113**: 585–591.
10. Garcia P, Belhoula M, Grimaud D. *Les dyskaliémies* SFAR; 1999. https://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/les_dyskaliemies_99.pdf (11 November 2019).
11. Bouletreau A, Chouaniere D, Wild P, Fontana JM. *Concevoir, traduire et valider un questionnaire. A propos d'un exemple EUROQUEST. Notes scientifiques et techniques de l'INRS NS 178*. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS); 1999.
12. Mattu A, Brady W, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. *Am J Emerg Med* 2000; **18**: 721–729.
13. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; **3**: 324–330.
14. Galloway CD, Valys AV, Shreibati JB, Treiman DL, Petterson FL, Gundotra VP, Albert DE, Attia ZI, Carter RE, Asirvatham SJ, Ackerman MJ, Noseworthy PA, Dillon JJ, Friedman PA. Development and validation of a deep-learning model to screen for hyperkalemia from the electrocardiogram. *JAMA Cardiol* 2019; **4**: 428–436.
15. Kovesdy CP. Management of hyperkalemia: an update for the internist. *Am J Med* 2015; **128**: 1281–1287.
16. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation* 2018; **138**: 929–944.
17. Rossignol P, Ruilope LM, Cupisti A, Ketteler M, Wheeler DC, Pignot M, Cornea G, Schulmann T, Lund LH. Recurrent hyperkalaemia management and use of reninangiotensin-aldosterone system inhibitors. A European multi-national targeted chart review. *Clin Kidney J* 2019 in press.
18. Weir MR, Rolfe M. Potassium homeostasis and renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 531–548.
19. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019; **393**: 1034–1044.
20. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, Gonzalez-Juanatey JR, van Veldhuisen DJ, Erdmann E, Tavazzi L, Poole-Wilson P, Le Pen C. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J* 2005; **26**: 1653–1659.
21. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, Filippatos G, van der Harst P, Hillege HL, Lang CC, Ter Maaten JM, Ng LL, Ponikowski P, Samani NJ, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Metra M, Zwinderman AH. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017; **38**: 1883–1890.
22. Pecoits-Filho R, Fliser D, Tu C, Zee J, Bieber B, Wong MMY, Port F, Combe C, Lopes AA, Reichel H, Narita I, Stengel B, Robinson BM, Massy Z, Investigators CK. Prescription of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019; **21**: 991–1001.
23. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, Ceconi C, Coats AJS, Drexel H, Filippatos G, Kaski JC, Lund L, Niessner A, Savarese G, Schmidt TA, Seferovic P, Wassmann S, Walther T, Lewis BS. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with RAAS-inhibitors—Coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018; **4**: 180–188.
24. Trevisan M, de Deco P, Xu H, Evans M, Lindholm B, Bellocco R, Barany P, Jernberg T, Lund LH, Carrero JJ. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 2018; **20**: 1217–1226.
25. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavoliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L, ESC. HFAot. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;**15**:1173–1184.
26. Allen LA, Shetterly SM, Peterson PN, Gurwitz JH, Smith DH, Brand DW, Fairclough DL, Rumsfeld JS, Masoudi FA, Magid DJ. Guideline concordance of testing for hyperkalemia and kidney dysfunction during initiation of mineralocorticoid receptor antagonist therapy in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2014; **7**: 43–50.
27. Cooper LB, Hammill BG, Peterson ED, Pitt B, Maciejewski ML, Curtis LH, Hernandez AF. Consistency of laboratory monitoring during initiation of mineralocorticoid receptor antagonist therapy in patients with heart failure. *JAMA* 2015; **10**: 1973–1975.
28. Wagner S, Metzger M, Flamant M, Houillier P, Haymann JP, Vrtovsnik F, Thervet E, Boffa JJ, Massy ZA, Stengel B, Rossignol P, NephroTest Study g. Association of plasma potassium with mortality and end-stage kidney disease in patients with chronic kidney disease under nephrologist care mdash;The NephroTest study. *BMC Nephrol* 2017; **18**: 295.

29. Rossignol P, Lamiral Z, Frimat L, Girerd N, Duarte K, Ferreira J, Chanliau J, Castin N. Hyperkalaemia prevalence, recurrence and management in chronic haemodialysis: a prospective multicentre French regional registry 2-year survey. *Nephrol Dial Transplant* 2017; **28**.

30. Noel JA, Bota SE, Petrcich W, Garg AX, Carrero JJ, Harel Z, Tangri N, Clark EG, Komenda P, Sood MM. Risk of hospitalization for serious adverse gastrointestinal events associated with sodium polystyrene sulfonate use in patients of advanced age. *JAMA Intern Med* 2019; **179**: 1025.

31. Bouet P. Atlas de la démographie médicale en France. 2018. https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/hb1htw/cnom_atlas_2018_0.pdf (14 June 2019).

Synthèse Article 3

Dyskalemia: a management problem for students

Article « sous presse » (accepté le 13 octobre 2020) à Fundamental and Clinical Pharmacology.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les connaissances des étudiants en médecine générale concernant les dyskaliémies et leurs compétences concernant leur prise en charge à partir de vignettes cliniques.

Nous avons interrogé l'ensemble des étudiants en médecine générale de la faculté de médecine de Nancy (Université de Lorraine) à l'aide d'un auto-questionnaire (N=357). Il était divisé en deux sections : les premières questions portaient sur la perception de la dyskaliémie et les suivantes étaient des situations cliniques à réponse libre. Nous avons comparé les réponses des étudiants à l'enseignement dispensé au deuxième cycle des études médicales, et aux consensus d'experts pour la prise en charge des dyskaliémies. Deux cent questionnaires ont pu être analysés.

Les seuils de dyskaliémies étaient plutôt en accord avec la littérature. Néanmoins les connaissances pour la prise en charge de la dyskaliémie étaient très variables d'un étudiant à un autre. L'examen clinique était rarement mentionné ainsi que l'adressage aux spécialistes cardiologues ou néphrologues.

Les étudiants semblaient favoriser l'utilisation de résines échangeuses d'ions pour le traitement de l'hyperkaliémie. En cas d'hyperkaliémie dans un contexte d'insuffisance cardiaque et rénale, la prise en charge était majoritairement axée sur le risque rénal. La prise en charge de l'hyperkaliémie différait considérablement des directives européennes (conférences de consensus). Ils avaient tendance à interrompre définitivement les IEC/ARA2 et / ou les ARM sans envisager de les réintroduire par la suite. La prise en charge était toutefois globalement conforme à ce qui est enseigné dans le module "Néphrologie" du programme universitaire au chapitre intitulé "Anomalies de l'équilibre potassique", enseignement théorique ne prenant pas en compte la complexité rencontrée en cas de comorbidités telles que l'association avec l'insuffisance cardiaque, et qui recommande, en cas d'hyperkaliémie modérée, "l'arrêt de médicaments induisant une hyperkaliémie", sans envisager leur réintroduction.

D'autre part, dans le chapitre dédié à la façon de traiter l'insuffisance rénale chronique, la possibilité de l'arrêt "temporaire" de l'IEC ou de l'ARA2 était discutée, sans aucune référence aux ARM qui ne sont pas mentionnés dans le programme.

Le risque associé à l'hypokaliémie était globalement sous-estimé par les étudiants.

Ce travail montre que les étudiants en médecine sont confrontés à des contradictions dans leurs apprentissages car il n'existe au final pas de consensus clair pour la prise en charge de ces patients atteints du syndrome cardio-rénal.

Cette étude est la première, à notre connaissance, qui interroge les connaissances sur les dyskaliémies des étudiants en médecine générale, futurs médecins généralistes. La principale force de cette étude réside dans l'utilisation d'un questionnaire ouvert, qui a permis de ne pas influencer les réponses des étudiants.

Cette étude met en évidence un manque de cohérence entre la formation initiale des futurs médecins généralistes et les recommandations concernant les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et rénale. Il en résulte souvent une gestion inadéquate et une réticence à réintroduire des médicaments sujets à induire une hyperkaliémie (IEC / ARA2 et ARM) après un premier épisode d'hyperkaliémie. Il est essentiel que les étudiants en médecine soient très tôt confrontés à ce type de situations complexes de prise en charge du syndrome cardio-rénal, en raison de la prévalence croissante de ce syndrome chez les patients âgés atteints de diabète, d'insuffisance cardiaque et de maladie rénale.

Dyskalemia: a management problem for students

Lisa Senninger[1] Laure Abensur Vuillaume[2,3], Luc Frimat[2], Nicolas Girerd[2], Zohra Lamiral [2], Patrick Rossignol[2], Jean-Marc Boivin[2]

[1]Université de Lorraine-Nancy (France)
[2] Université de Lorraine, Inserm, Centre d'Investigations Cliniques- Plurithématique 14-33, and Inserm U1116, CHRU, F-CRIN INI-CRCT (Cardiovascular and Renal Clinical Trialists), Vandoeuvre (France)

[3] Emergency Departement, Regional Hospital Metz-Thionville, France

Corresponding author: jm.boivin@chru-nancy.fr
Phone number: 0033 383 157 311

Keywords: Hypokalemia, hyperkalemia, potassium, heart failure, renal failure, general medicine, students

Words count: 3833

Abstract

Background: Although dyskalemia is common, its management can be problematic for students and general practitioners, especially when it occurs in patients with heart and renal failure. The basic academic knowledge of general medicine students, who have often not yet encountered clinical situations of dyskalemia, remains unclear in this regard.

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the knowledge and reflexive practices of general medicine students in regard to dyskalemia.

Methods: A cross-sectional survey, based on a self-questionnaire, of all of the students enrolled in general medicine studies at the Faculty of Medicine at the University of Nancy (France) at the end of their degree. The students were asked questions pertaining to specific clinical situations. The answers were compared to the information provided in the medical curriculum as well as to the relevant European guidelines.

Results: We collected 290 of the questionnaires (participation rate: 81.2%). The hyper- and hypo-kalemia thresholds considered pathological (3.5-5.0 mmol/L) were known by 78% and 67% of the students, respectively. The perception of danger in case of severe hypokalemia was underestimated by 62.7% of them. In most cases, the proposed management of hyperkalemia in heart and renal failure did not comply with the relevant guidelines. The students tended to favor permanent discontinuation of the administration of converting enzyme inhibitors (ACE) and/or mineralocorticoid receptor antagonists (MRA) without considering the need for their reintroduction (51.6%). Sodium polystyrene sulfate was frequently seen as an appropriate first-line treatment for hyperkalemia (45%).

Conclusions: The knowledge and competence of general medicine students appear to be lacking for hyperkalemia in heart and renal failure, and they are long way from full compliance with the relevant European guidelines. Exposure to complex clinical situations as part of the medical curriculum, therefore, seems essential to improve the way dyskalemia is managed in France.

Strengths and limitations of this study

1) The main strength of this study lies with the use of an open-ended questionnaire, which ensured that there were no leading questions and not suggest possible answers to the situations described.
2) The second strength: The questionnaires were filled out in the presence of a friendly and neutral team, without direct intervention but with immediate availability of assistance if required (self-administered questionnaire).
3) The third strength: Methodological bias was minimized by providing resources to organize the task of collecting, analyzing, and processing the information.
4) The first limitation: Sample selection bias cannot be fully ruled out, although we are confident that we were able to ensure adequate representativity of the population of students enrolled in French general medicine studies.
5) The second limitation: we cannot exclude that the respondents were the most motivated students, however we had a high response rate of over 81%.

1. Background

Dyskalemia (hypokalemia and hyperkalemia) are potentially dangerous conditions (1,2). It is mostly encountered in high-risk patients (e.g., with heart failure, renal failure, cardio-renal syndrome, diabetes, hypertension) but also, occasionally and unexpectedly, people without comorbidities (3). Management is not consensual according to the guidelines in place, and the thresholds for hypokalemia and hyperkalemia are not universal (4).

Many studies of patients with heart failure have focused on the association between blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and anti-aldosterone, as all may trigger hyperkalemia and can be a source of problems, particularly for general practitioners (5-8). In contrast, loop diuretics may lead to hypokalemia or dehydration, which can be difficult to manage in the context of renal insufficiency (9).

It is not precisely known how general practitioners deal with dyskalemia, especially as there is not a specific decision tree to guide them in this regard. While the way they go about this is presumably based on their prior experiences and on interactions with other specialists, the basic academic knowledge and skills of general medicine students who have not yet encountered clinical situations of dyskalemia remains largely unknown.

2. Methods

2.1. Objectives

The main objective of this study was to evaluate the knowledge of French general medicine students regarding dyskalemia.

The secondary objective was to evaluate how they manage clinical situations involving dyskalemia.

2.2. Type of study

All of the students (from the first to the third year of study) at the end of their general medical studies in Nancy, France, (N=357) were asked to answer a self-questionnaire, kind of like Durieu et al, regarding the perception of adverse drug reactions (10) during their final exams in June 2017. The questionnaire was in two parts: the first two questions focused on the perception of dyskalemia and the next three questions were clinical situations with open answers, to avoid influencing the answers. The questionnaire was constructed in such a way that the study reflects a general medicine context, where more information is not available at the start usually limited to the only information available in the medical report. The objective was to evaluate the student's "reflex" management without suggesting a list of predefined answers so as not to influence the student. The answer was open-ended.

The questionnaire was first tested with ten students to ensure that it was fully understood in the first round and that the answers were stable in the second round, as well as to ensure the validity of the questionnaire (11).

The results were analyzed by collecting the terms in verbatim form. Thus, "monitoring under scope", "intravenous hydration", and "calcium gluconate" were classified under the term "hospitalization/emergency" as these treatments are not available in the public health care system; "taking vital signs" and "blood pressure measurement" were classified under "assessment/clinical examination". The analysis and classification of the verbatim statements were performed after comparing the independent analyses of two authors (S. L. and B. J.M.) followed by arbitration.

The answers were then compared to the treatment stipulated in the medical curriculum (from the University College of Nephrology Teachers) (12), and then to the treatment recommended by the relevant European guidelines (12,13). The answers were stratified by the years of study.

2.3. Statistical analysis

The analyses were performed using SAS® R9.4 software (SAS Institute, Cary, NC, USA). The bilateral significance level was set at $p < 0.05$.

All of the students' answers, which were generally binary, were proportionally described in the general population according to the year of study. Those regarding the hyperkalemia and hypokalemia thresholds were categorized; their distribution was analyzed according to the year of study.

The proportion of answers that were in keeping with the curriculum and the relevant European recommendations/literature data/expert opinions were based on indicator variables. These were created from the students' answers, as well as the information in the curriculum and the European guidelines.

Each indicator variable was rated "1" if the student's answer was in keeping with the medical curriculum or the guidelines, and "0" if the answer was non-compliant.

The results were compared according to the years of study using Fisher's exact test, and the thresholds of dyskalemia according to the years of study were compared using a Chi^2 test of homogeneity.

3. Results

The percentage of questionnaires returned was 81.2% (n=290/357). Three questionnaires were partially completed and were not included (Figure 1).

3.1. Description of the population

The general medicine students who responded to the questionnaire were evenly distributed among the three years of internship (33.8% in the first year, 35.9% in the second year, and 30.3% in the third year).

3.2. Overall results and by the years of study and compare with the relevant guidelines

3.2.1. Limits of kalemia considered to be pathological

The students considered a mean hyperkalemia of 5.1 mmol/L to be pathological. The minimum hyperkalemia value proposed by one student was 3.5 mmol/L and the maximum value was 6.5 mmol/L. The mean hypokalemia considered to be pathological by the students was 3.4 mmol/L (minimum 2.5 mmol/L and maximum 3.8 mmol/L). (table 1)

		Hyperkalemia threshold				**Hypokalemia threshold**			
Year	n=287	**K< 5 17 (5.9%)**	**K=5 192 (66.9%)**	**5 < K ≤ 5.5 71 (24.7%)**	**K > 5.5 7 (2.4%)**	**K < 3 8 (2.8%)**	**3 ≤ K < 3.5 53 (18.5%)**	**K=3.5 224 (78%)**	**K > 3.5 2 (0.7%)**
1st	n=97	10 (18.2%)	72 (74%)	11 (11.3%)	4 (4.1%)	4 (4.1%)	16 (16.5%)	76 (78.4%)	1 (1%)
2nd	n=103	6 (5.8%)	61 (59.2%)	34 (33%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)	17 (16.5%)	82 (79.6%)	1 (1%)
3rd	n=87	1 (1.1%)	59 (67.8%)	26 (29.9%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)	20 (23%)	66 (79.5%)	0 (0%)
		p=0.0005				*p=0.85*			

Table 1: Hyperkalemia and hypokalemia threshold (mmol/L) according to the years of study.

There was a statistically significant difference in the hyperkalemia thresholds for the different years of study (p=0.0005). Nearly a quarter of the students rated the threshold for hypokalemia as being strictly below 3.5 mmol/L (21.3%, n=61/287) (Table 1).

The kalemia thresholds considered to be pathological according to the curriculum (11) and the relevant guidelines (13) were the same (hypokalemia = 3.5 mmol/L and hyperkalemia = 5.0 mmol/L). This hypokalemia threshold was indicated by 78% (n=224/287) of the students, while

this hyperkalemia threshold was indicated by 66.9% (n=192/287) of the students, and 59.6% (n=171/287) of the students correctly identified both of these pathological thresholds.

3.2.2. Perception of danger

More than half of the general medicine students thought that severe hyperkalemia was more of a “concern” than severe hypokalemia (60.3% (n=173/287) vs. 26.5% (n=76/287)); for 10.8% (n=31/287) both types of kalemia were a concern, while for 2.4% (n=7/287) severe dyskalemia was not a concern. The students' answers were similar across all internship years (p=0.74).

There was no difference in terms of what the students had been taught regarding the danger associated with hyperkalemia versus hypokalemia. The Expert Consensus of the European Society of Cardiology has stated that hypokalemia maybe even more dangerous than hyperkalemia (14) (only 26.5% (n=76/287) of the students shared this opinion).

3.2.3. Clinical cases and comparison with evidence by medicine

The students were presented with 3 hypothetical clinical situations:

1/ Isolated hypokalemia at 2.6 mmol/L (Figure 2)

Most of the students stated that they would perform an electrocardiogram (ECG) (79.8%, n=229/287) and oral potassium supplementation (70.7%, n=203/287); while 16.7% (n=48/287) would provide intravenous supplementation. Half of them (53.7%, n=154/287) would request another kalemia test and 59.9% (n=172/287) would perform additional biological tests. Only a quarter of the students (28.6%, n=82/287) would undertake oral questioning and a clinical examination of the patient. They were generally not inclined to ask for advice from a specialist (28.6%, n=82/287). The further along the student was with their studies, the less likely they were to perform an electrocardiogram (ECG) in case of isolated hypokalemia (p=0.0001). On the other hand, they would more often request additional biological tests (p=0.004). The students in the second year were the most inclined to supplement with potassium (p=0.029) and they were the least inclined to refer their patients to the emergency department or to a hospital (p=0.025). There was not a statistical difference between the internship year in terms of checking the kalemia a second time (p=0.33) or performing an interview and a clinical examination (p=0.47).

More than 50% of the students provided answers that were in keeping with the medical curriculum and with the data in the literature, except for the items "Interrogation/clinical

examination" (28.6%, n=82/287) and "Diet rich in potassium" (1.4%, n=4/287). The major difference lies in the way the patient would be supplemented with potassium: 70.7% (n=203/287) of the patients would be given an oral supplementation in accordance with the data in the literature (15,16). Indeed, interrogation, clinical examination and further investigations are essential to determine whether the patient should be hospitalized, and if so, the route of administration will be intravenous. If there is good tolerance and no signs of severity, the route of administration will be oral. There is no discrepancy between curriculum and expert opinion.

2/ Isolated hyperkalemia at 5.7mmol/L (Figure 3)

Approximately three-quarters of the students indicated that they would first request another kalemia test (75.3%, n=216/287). An ECG was favored by 59.9% (n=172/287), and slightly less than half would prescribe an ion-exchange resin (44.9%, n=129/287) or additional biological testing (47%, n=135/287). Very few would undertake oral questioning and a clinical examination of the patient (15.7%, n=45/287) or ask for the opinion of a specialist (20.6%, n=59/287). Students in the first year of internship were the most likely to favor performing an ECG ($p < 0.0001$) and to treat the patient with Polystyrene Sulfonate (p=0.0002), while students in the second year were the least likely to recommend an ECG ($p < 0.0001$) and to treat with Polystyrene Sulfonate (p=0.0002). There was not a statistical difference between the year of study with regard to checking the kalemia a second time to rule-out false hyperkalemia (p=0.21) or performing additional biological tests (p=0.098).

In case of true hyperkalemia (excluding false hyperkalemia secondary to hemolysis and/or delayed blood centrifugation), three items were different between the medical curriculum and the expert opinions: the students agreed with the curriculum in terms of performing an ECG (59.9%, n=172/287) but also with the experts' opinions in regard to not performing additional biological examinations (53%, n=152/287) or prescribing Sodium Polystyrene Sulfonate (55.1%, n=158/287), at this level of kalemia.

3/ Hyperkalemia of 6.0 mmol/L in a patient with heart and kidney failure (Figure 4)

The answers of the students regarding the management of this situation were very heterogeneous: half of them would perform an ECG (51.2%, n=147/287, 51.6% of the students would discontinue the MRA and/or ACE inhibitor (n=148/287), while a third would reduce their dose (34.5%, n=99/287). More than a third of the students (39.7%, n=114/287) stated that they would treat this hyperkalemia with an ion-exchange resin. Less than half of the students

(42.5%, n=122/287) indicated that they would ask for specialist advice. The further along the general medicine student was with their studies, the more they favored prescribing an ion-exchange resin (p=0.023), and the more they would perform another check of the kalemia ($p < 0.0001$) to rule-out a false hyperkalemia (due to the sampling process e.g. at home, with delayed centrifugation leading to hemolysis) and additional biological examinations (p=0.024). There was not a statistical difference between the years of study in regard to whether they would perform an ECG (p=0.42) or transfer the patient to the emergency department (p=0.085).

Several items were discordant between the medical curriculum and the guidelines: the students' answers were in keeping with the European guidelines to not undertake additional biological examinations (80.1%, n=230/287). On the other hand, only 3.8% (n=11/287) followed the guidelines for "temporary" discontinuation of MRA and/or ACE, and more than 51.6% (n=148/287) recommended "permanent" discontinuation. Increasing the dosage of Furosemide was considered appropriate by 20.6% (n=59/287).

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study to evaluate the competence and the perception of danger of graduating French general medicine students regarding dyskalemia.

- The knowledge regarding the management of dyskalemia was highly variable from one student to the next and according to how close they were to completion of their medical degree.
- The thresholds for dyskalemia were not well known and there was inadequate recognition of the risk associated with hypokalemia.
- French medical students appear to favor the use of ion exchange resins. This is specific to France and probably due to what is taught in the medical curriculum.
- In case of hyperkalemia in the context of heart and renal failure, management was mostly focused on the renal risk, while ignoring the cardiovascular benefit.
- The students tended to be disinclined to examine patients in case of dyskalemia.
- The students tended to see little merit in engaging a specialist when faced with dyskalemia.
- The use of ECG decreased as the studies progressed, probably because the internship in the GP's office has not yet been completed in the seventh-year initial formation.

4.1. Variability of the answers

We were surprised to discover that some students considered extreme and dangerous values to be the pathological thresholds for kalemia: 2.5 mmol/L for hypokalemia and 6.5 mmol/L for hyperkalemia.

The greatest diversity in the answers related to hyperkalemia with heart and renal failure, and was dependent on the level of advancement in the specialty, especially in regard to the prescription of Sodium Polystyrene Sulfonate (28.9% of students in the first year of internship versus 47.1% in the third year) and performing a second kalemia test to rule-out a false hyperkalemia due to the sampling process (19.6% in the first year versus 49.4% in the third year). Four students even stated that they would stop all treatments (1.4%), which is generally thought to be extremely dangerous for the patient.

In case of isolated hypokalemia, management varied also according to the years of study: students in the second year of internship were the most likely to supplement by oral administration and to not refer their patients to the emergency department, unlike the other two years. In addition, there was a difference in the way the potassium would be supplemented: 16.7% would do so intravenously versus 68.3% favoring oral administration.

In the case of isolated hyperkalemia, the approach of the seventh-year medical students was essentially to perform an ECG, to treat with Sodium Polystyrene Sulfonate, and to recheck the kalemia, whereas the approach of the ninth-year medical students was to initially only recheck the kalemia. The thresholds considered pathological are different in each laboratory, and students rely on these standards to manage hyperkalemia.

4.2 Inadequate recognition of the risk related to hypokalemia

The risk associated with hypokalemia is often underestimated by students. Indeed, mortality is significantly increased below a threshold of 4.1 mmol/L in case of hypertension (1) or chronic heart failure (17), and 3.9 mmol/L in case of acute heart failure after myocardial infarction (18). Several studies have also shown that hypokalemia is associated with increased mortality in heart failure (19), and that blood potassium levels below 4.0 mmol/L are associated with an increased risk of all-cause mortality, mortality from cardiovascular disease and progressive heart failure, and an increased rate of all-cause and cardiovascular hospitalizations (9,20). Hypokalemia increases the risk of ventricular arrhythmia and cardiac arrest (2,21); a decrease in blood potassium by 1 mmol/L increases the risk of ventricular arrhythmia by 28% (22). In case of cardiac arrest, kalemia is thought to be significantly lower than in controls, and survivors are often hypokalemic (23-25).

There is a U-shaped relationship between kalemia and all-cause mortality, and levels of potassium that are considered "normal" are also associated with an increased risk of death. In general, the more the potassium level deviates from normal, the higher the mortality (1).

4.3. Widespread use of ion-exchange resins

French general medicine students are taught to use Sodium Polystyrene Sulfonate (SPS), which is an ion-exchange resin. This is in accordance with the practices of French doctors, who use SPS much more frequently than their German, Italian, Spanish, and English colleagues (26). However, there is no evidence regarding the efficacy of SPS in the emergency treatment of hyperkalemia (27, 28). The optimal rate of correction for hyperkalemia is unknown, and the relevance of an immediate decrease of kalemia in patients without cardiac manifestations of hyperkalemia has not been demonstrated (29). Additionally, this drug has not been rigorously evaluated in clinical trials to prove its efficacy and safety in acute or chronic hyperkalemia (30). Since the counter-exchange ion is sodium, extreme caution should be taken in patients with heart failure, as such patients cannot tolerate even a small increase in sodium load (30). It should

be noted that SPS has marketing authorization (MA) in France for medical services rendered that are considered important. This drug was indicated as a first-line treatment for hyperkalemic patients in the French medical curriculum (12) at the time that the questionnaire was distributed (June 2017). This has been modified in the new version of the curriculum released in 2018 by the University College of Nephrology Teachers (version 8), which no longer considers SPS as a necessity but as an option in case of hyperkalemia. Of importance, none of the new-generation potassium binders is reimbursed in France to date, therefore preventing from any related teaching process.

4.4. Management of hyperkalemia in heart and renal failure

The management of hyperkalemia by French general medicine students differs quite considerably from the European guidelines. They tend to discontinue ACE inhibitors and/or MRAs without considering reintroducing them, which can adversely affect patients as the morbi-mortality increases without the use of an optimal dose of these drugs (30-32). Trevisan et al. have shown that after hyperkalemia, 47% of MRA treatments are halted, and they are not reintroduced in 76% of cases (33). Discontinuation of RAAS inhibitor therapy is associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality and total mortality (14). The European guidelines in regard to heart failure tolerate a maximum hyperkalemia threshold of 6.0 mmol/L. Above this limit, RAAS inhibitors should be discontinued for a time, but not definitively; between 5.5 and 6.0 mmol/L, there can be brief discontinuation or dose reduction (13,14). Thus, the European guidelines emphasize the need to try to reintroduce RAAS inhibitors as soon as possible, when they have been temporarily halted or the dosage decreased due to hyperkalemia, with close monitoring of kalemia and renal function (13). Increasing the dosage of furosemide, considered as appropriate by 20% of the students, is an acceptable solution in case of hyperkalemia, but it should however be avoided in case of AKI and signs of dehydration.

The management is in accordance with what is taught in the Nephrology module of the medical school curriculum in the chapter entitled "Potassium balance abnormalities" (12). This is theory-based teaching that does not consider the complexity encountered in case of comorbidities such as the association with heart failure, and which recommends, in the case of moderate hyperkalemia, "eviction of hyperkalemic drugs", without their subsequent reintroduction. The risk/benefit ratio of hyperkalemia is not emphasized in teaching, and

general medicine students tend to refer to "*Primum Non Nocere*", which is a concept that has become obsolete.

On the other hand, in the chapter regarding how to treat chronic renal failure, the possibility of "temporary" discontinuation of ACE inhibitors or ARA2 is discussed, without any reference to anti-aldosterone drugs, which are not mentioned in the curriculum. However, this information is too "diluted" to be taken in by the students, especially as it contradicts the information in the chapter "Potassium balance abnormalities".

Medical students are faced with contradictions that are even more prejudicial, as there is no clear consensus regarding the management of these patients with cardio-renal syndrome in general practice. The fear of inducing serious secondary effects (hyperkalemia, deterioration of renal function) has led some doctors to avoid RAAS inhibitors (6), without considering the demonstrated benefit of these molecules on morbi-mortality in the event of heart failure (5, 34,35). Moreover, the use of RAAS inhibitors in France is low compared to Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom (26). For this reason, the use of new experimental potassium chelating agents (patiromer or sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9)) could be an option in the near future to compensate for this under-prescription (36-40). These drugs have a European MA but are not presently available in France.

4.5. Limited use of interrogation and clinical examination

Surprisingly, we found that the students were very rarely inclined to carry out an interrogation and clinical examination of patients with dyskalemia, even though this is generally considered to be essential during a medical consultation. In case of dyskalemia, it is crucial to identify any dietary issues and clinical elements associated with dyskalemia and to provide advice accordingly. Very few students introduce, and therefore explain to the patient, a potassium-rich diet in case of hypokalemia, whereas it is recommended in association with supplementation (41,42).

4.6. Limited use of specialists

The students indicated that they would rarely request specialist advice and rarely refer their patients to hospitals or emergency departments in case of isolated dyskalemia. They are inclined to manage these situations on their own, especially if they are advanced in their studies. The use of specialists and hospitalization is also low among practicing GPs, ranging from 5.8 to 6.6% according to the study (43-45).

4.7. Use of the ECG

For isolated dyskalemia discovered in general practice, students in the first year of internship more often recommend performing an ECG than those in the following two years of study. This may be a result of the internship with a general practitioner. Indeed, although the availability of the required equipment in doctors' offices varies from 49% to 86% according to the study, the frequency of their use is at least once a week for half of the doctors who have an ECG device available (46,47). Moreover, an ECG is not a very sensitive indicator of the severity of dyskalemia. Cardiac manifestations may be non-specific or absent at potassium concentrations that are associated with a risk of mortality (29). In case of hyperkalemia, an ECG is recommended above 6.0 mmol/L (29), whereas in case of hypokalemia, it is recommended for all patients, irrespective of their potassium level (49).

4.8. Strengths and limitations of the study

The main strength of this study lies with the use of an open-ended questionnaire, which ensured that there were no leading questions.

We limited the potential for bias by clearly explaining the objectives of the study and how the questionnaire was to be filled out before completing it. The questionnaires were filled out in the presence of a friendly and neutral team, without direct intervention but with immediate availability of assistance if required (self-administered questionnaire).

Methodological bias was minimized by providing resources to organize the task of collecting, analyzing, and processing the information. The questions asked were intended to be straightforward, short, neutral, and without ambiguity.

Naturally, sample selection bias cannot be fully ruled out, although we are confident that we were able to ensure adequate representativity of the population of students enrolled in French general medicine studies.

The bias linked to the "experience" of the general medicine students could be assessed by the last question, although this question contained ambiguities. In June 2017, the students who had just started a new stage of internship on May 1st did not necessarily include this in their answer. Indeed, "current or ongoing internships" was not specified. There was, therefore, a loss of information.

The questionnaire is not without its limitations, but overall, we avoided many of the potential biases by excluding any leading questions and by reducing the time needed to complete the

questionnaire. The questions were open-ended so as not to suggest possible answers to the situations described.

In conclusion, the validity of the results clearly needs to take into account the limitations mentioned above, but these do not significantly detract from the coherence and overall meaning of the results.

5. Conclusion

The medical curriculum cannot always take into account the complex situations experienced in clinical practice. Our study points out a lack of coherence between what is taught regarding the management of dyskalemia and the guidelines regarding patients with heart and renal failure. This often results in inadequate management and a reluctance to reintroduce drugs prone to induce hyperkalemia (ACE/ARA2 and MRA) after an initial episode of hyperkalemia. This at least in part explains why France has the lowest level of RAAS inhibitor use in Europe (27), and why these drugs are often used at a suboptimal dosage in heart failure. This is quite the opposite in case of chronic kidney insufficiency, for which France has the highest level of RAAS inhibitor use in Europe (50).

It is essential for medical students to very early on be faced with complex situations in the management of cardio-renal syndrome, due to the increasing prevalence of this syndrome among older patients with diabetes, heart failure, and kidney disease.

Medico-administrative data such as the SNDS (*Système National de Données de Santé*) are collected by the Primary Health Insurance in France, but the tools proposed to SNDS users make their in-depth exploitation difficult. A view based on a generic model of care trajectories could make it possible to identify situations in which the trajectory of care can be improved (e.g., severe hypokalemia, severe hyperkalemia) and thus serve as a basis for more pragmatic teaching, adapted to general practitioners. (51)

Indeed, the recent opening of access to the French nationwide health record database SNDS is a great opportunity to carry out comprehensive health studies at the country level. Happe and Drezen have proposed a toolbox to query and cope with the complexity of care pathways of patients, because access is very difficult for nonexpert data scientists. This toolbox is particularly suitable for understanding timeline representations of individual patient healthcare trajectories in case of heart failure and cardiorenal syndrome. (52)

It would also be appropriate to standardize the guidelines and the curriculum in order to provide pragmatic instruments to help with the management of dyskalemia in patients with heart failure and kidney disease, either as a decision tree or a dedicated computer tool.

6. References

1) Krogager ML, Torp-Pedersen C, Mortensen RN, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. Eur Heart J. 2017 Jul; 38(2):104-12.

2) Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? J Am Coll Cardiol. 2004 Jan 21; 43(2):155-61.

3) Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv J, et al. Incidence and determinants of hyperkalaemia and hypokalaemia in a large healthcare system. Int J Cardiol. 2017 Oct 15; 245:277-84.

4) Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R, on Behalf of the EPHESUS Investigators. Serum Potassium and Clinical Outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). Circulation. 2008 Oct 14; 118(16):1643-50.

5) Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. N Engl J Med. 2011 Jan 6; 364(1):11-21.

6) Rossignol P, Zannad F, Pitt B. Time to retrieve the best benefits from renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibition in heart failure patients with reduced ejection fraction: Lessons from randomized controlled trials and registries. Int J Cardiol. 2014 Dec;177(3):731-3.

7) Rossignol P, Dobre D, McMurray JJV, et al. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalaemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). Circ Heart Fail. 2014 Jan 1; 7(1):51-8.

8) Zannad F, Stough G, Rossignol P, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice. Eur Heart J. 2012 Nov; 33(22):2782-95.

9) Ahmed A, Zannad F, Love TE, et al. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. Eur Heart J. 2007 Jun; 28(11):1334-43.

10) Durrieu G, Hurault C, Damase-Michel C, Montastruc JL. Perception of risk of adverse drug reactions: a 3-year follow-up of a cohort of medical students. Fundam Clin Pharmacol. 2010 Aug;24(4):423-7.

11) A. Bouletreau, D. Chouaniere, P. Wild, J.M. Fontana. Concevoir, traduire et valider un questionnaire. A propos d'un exemple, EUROQUEST. [Rapport de recherche] Notes scientifiques et techniques de l'INRS NS 178, Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). 1999, 46 p., ill., bibliogr. ffhal01420163f.

12) Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, auteurs. Néphrologie. 6ème édition. Paris : Ellipses ; 2014.

13) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 Jul 14; 37(27):2129-200.

14) Rosano et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. Cardiovascular pharmacotherapy. Eur Heart J. 2018;4(3):180-188.

15) Staple B, Fleming S. Management of Hypokalaemia Clinical Guideline V2.0. Royal Cornwall Hospitals NHS Trust. August 2019.

16) Rastergar A, Soleimani M. Hypokalaemia and hyperkalaemia. Postgrad Med J. 2001 Dec; 77(914):759–764.

17) Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. Eur Heart J. 2017 Oct 7; 38(38):2890-2896.

18) Krogager ML, Eggers-Kaas L, Aasbjerg K, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction. Eur Heart J. 2015 Oct; 1(4):245-51.

19) Cleland JG, Dargie HJ, Ford I. Mortality in heart failure: clinical variables of prognostic value. Br Heart J. 1987 Dec; 58(6) 572-82.

20) Rossignol P, Girerd N, Bakris G, et al. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. Eur J Heart Fail. 2017 Jun; 19(6):792-799.

21) Schulman M, Narins RG. Hypokalaemia and cardiovascular disease. Am J Cardiol. 1990 Mar 6; 65(10):4E–9E.

22) Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ, Daniels KA. Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention trial. Am J Cardiol 1987 Sep 1; 60(7) :548-54.

23) Salerno DM, Asinger RW, Elsperger J, Ruiz E, Hodges M. Frequency of hypokalaemia after successfully resuscitated out-of- hospital cardiac arrest compared with that in transmural acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987 Jan 1; 59(1):84-8.

24) Johnson CJ, Peterson DR, Smith EK. Myocardial tissue concentrations of magnesium and potassium in men dying suddenly from ischemic heart disease. Am J Clin Nutr. 1979 May; 32(5): 967-70.

25) Kjeldsen K. Hypokalaemia and sudden cardiac death. Exp Clin Cardiol. 2010; 15(4):e96-e99.

26) Rossignol P, M Ruilope L, Cupisti A, et al. Recurrent hyperkalaemia management and use of renin- angiotensin-aldosterone system inhibitors. A European multi-national targeted chart review. Clinical Kidney Journal. 2019 Sept 30: 1-6.

27) Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, Tsoi K, Tonelli M, Clase CM. Emergency interventions for hyperkalaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2).

28) Elliott MJ, Ronksley PE, Clase CM, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Management of patients with acute hyperkalaemia. CMAJ. 2010 Oct 19; 182(15):1631–1635.

29) Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, et al. Emergency management of severe hyperkalaemia: Guideline for best practice and opportunities for the future. Pharmacol Res. 2016 Nov; 113:585-91.

30) Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Am J Manag Care. 2015; 21(11):212-220

31) Beusekamp JC, Tromp J, van der Wal HH, et al. Potassium and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: data from BIOSTAT-CHF. Eur J Heart Fail. 2018 May; 20(5):923-930.

32) Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of up-titration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective Eu3) Trevisan M, de Deco P, Xu H, et al. Incidence, predictors and clinical management of hyperkalaemia in new users of mineralocorticoid receptor antagonists. Eur J Heart Fail. 2018; 20(8):1217-1226.

34) Pitt B, Zannad F, Remme W, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999; 341(10):709-717.

35) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. N Engl J Med 2003; 348(14):1309-1321.

36) Agarwal R, Rossignol P, Romero A, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019 Sept.

37) Pitt B, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Effect of patiromer on reducing serum potassium and preventing recurrent hyperkalaemia in patients with heart failure and chronic kidney disease on RAAS inhibitors. Eur J Heart Fail. 2015 Oct; 17(10):1057-65.

38) Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med. 2015 Jan 15; 372(3):211-21.

39) Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. 2015 Oct; 17(10):1050-6.

40) Rafique Z, Peacock WF, LoVecchio F, Levy PD. Sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) for the treatment of hyperkalemia. Expert Opin Pharmacother. 2015; 16(11):1727-34.

41) Viera A, Wouk N. Potassium Disorders: Hypokalaemia and Hyperkalaemia. Am Fam Physician. 2015 Sept 15; 92(6):487-495.

42) Cohn JN, R. Kowey PR, K. Whelton PK, Prisant LM. New Guidelines for Potassium Replacement in Clinical Practice. A Contemporary Review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. Arch Intern Med; 2000 Sep 11; 160(16):2429-36.

43) Existe-t-il une typologie des actes effectués en médecine générale ? Rev Prat Med Gen 2004 ; 656/657: 781-84.

44) Gallais JL. Actes et fonctions du médecin généraliste dans leurs dimensions médicales et sociales. Doc Rech Med Gen. 1997 ; 45.

45) Évaluation des recours demandés par les médecins généralistes à leurs confrères des autres spécialités. Collège des généralistes enseignants du Poitou-Charentes. 1994.

46) Le Goaziou M-F. L'équipement du cabinet médical. Exercer. 2003 ;67 :20-26.

47) Robin C. Etat des lieux de la pratique de l'électrocardiogramme en médecine générale en Picardie. [Thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de docteur en médecine]. Amiens : Université de Picardie Jules Verne Faculté de Médecine ; 2018.

48) Lehel A. Exercice de la médecine générale avec ou sans électrocardiogramme. [Thèse pour l'obtention du diplôme d'Etat de docteur en médecine]. Bordeaux : Université de Bordeaux UFR des sciences médicales ; 2015.

49) Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalaemia: a clinical update. Endocrine Connections. 2018 Apr; 7(4):135-146.

50) Pecoits-Filho R. et al. Prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019 Jul; 21(7):991-1001.

51) Drezen E, Guyet , Happe A. From medico-administrative databases analysis to care trajectories analytics: an example with the French SNDS. Fundam Clin Pharmacol. 2018 Feb;32(1):78

52) Happe A, Drezen E. A visual approach of care pathways from the French nationwide SNDS database - from population to individual records: the ePEPS toolbox. Fundam Clin Pharmacol. 2018 Feb;32(1):81-84.

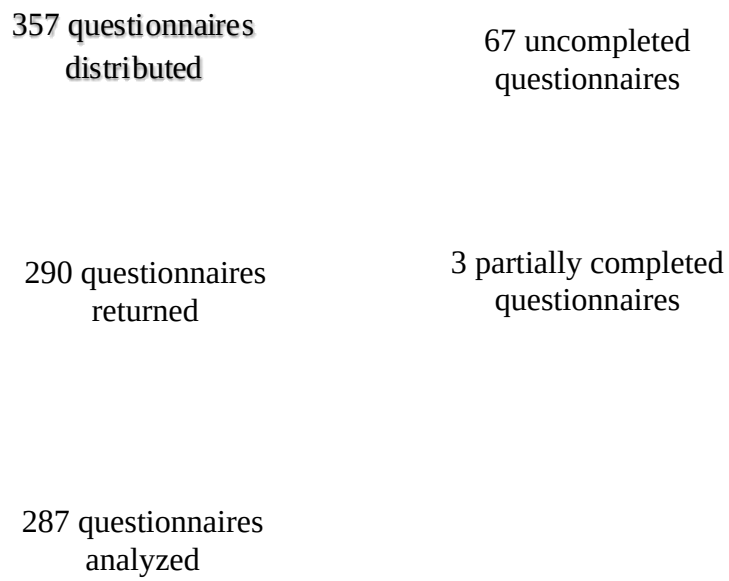


Figure 1: Flowchart of the participants

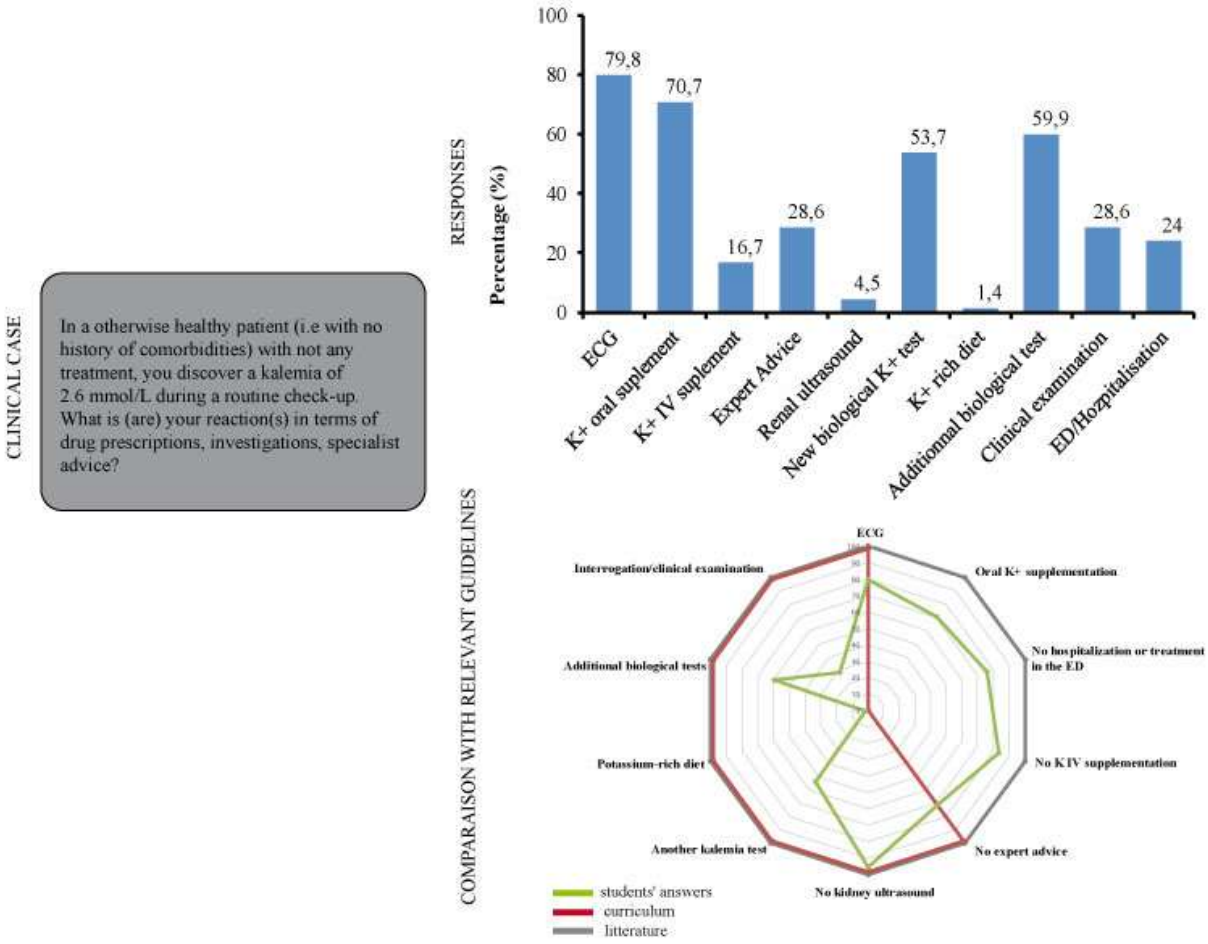


Figure 2: Hypokalemia of 2.6mmol/L in a patient who is not on any treatment: student's responses and comparison with literature and curriculum

The radar chart is represented by student's answers in green, curriculum in red, and expert opinion in grey.

Legend: IV (intravenous), ED (emergency department).

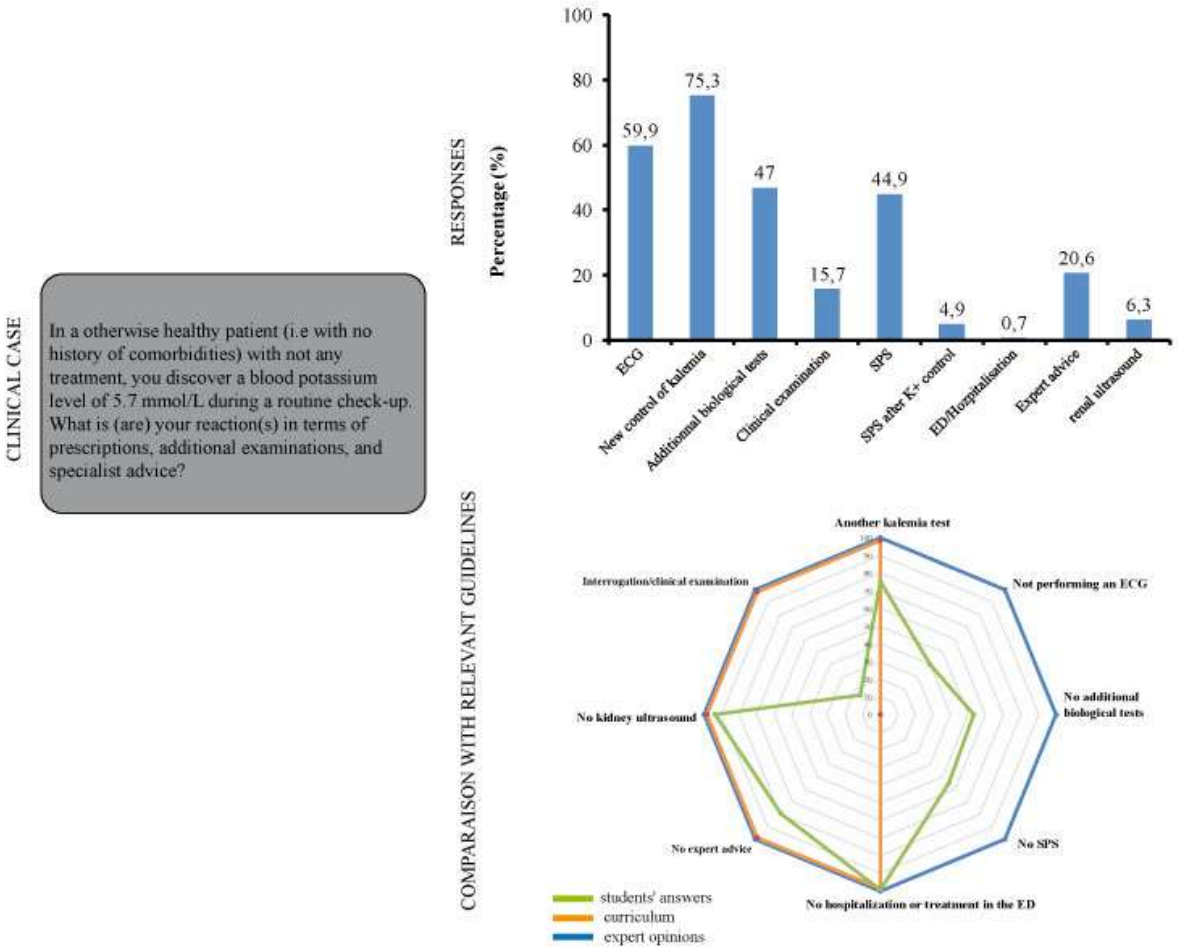


Figure 3: Hyperkalemia of 5.7mmol/L in a patient who is not on any treatment: student's responses and comparison with expert opinions and curriculum

The radar chart is represented by student's answers in green, curriculum in orange, and expert opinion in blue.

Legend: ARM (Angiotensin Receptor Agonist), ACE (Angiotensin-comverting enzyme inhibitors), SPS (Sodium Polystyrene sulfate), ED (emergency department).

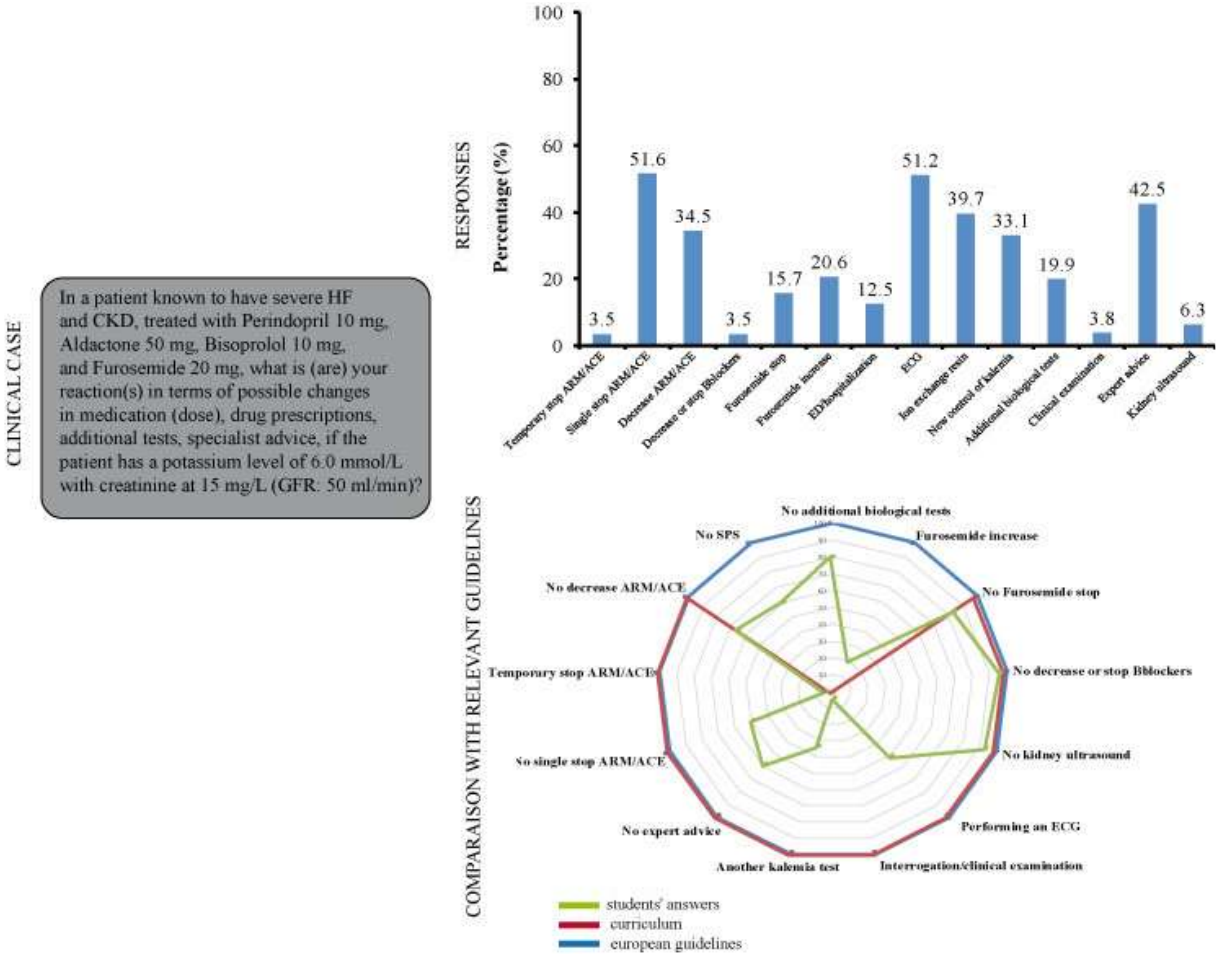


Figure 4: Hyperkalemia of 6.0mmol/L in a patient with heart and kidney failure, student's responses and comparison with European guidelines and curriculum

The radar chart is represented by student's answers in green, curriculum in red, and expert opinion in blue.

Legend: ARM (Angiotensin Receptor Agonist), ACE (Angiotensin-converting enzyme inhibitors), SPS (Sodium Polystyrene sulfate), ED (emergency department), GFR (Glomerular filtration rate), HF (Heart failure), CKD (Chronic kidney disease).

Discussion générale

Résultats principaux et limites de nos études

Pour la première fois, nous avons pu décrire les facteurs associés à la présence d'une dyskaliémie dans les services d'urgences chez des patients se présentant avec un état médical stable, non critique (article 1), ce qui représente en moyenne, plus de 80 % des passages aux urgences (88). Cette population était ainsi essentielle à connaître et décrire pour la pratique de la médecine d'urgence. La dyskaliémie y est fréquente et l'hypokaliémie retrouvée chez près de 50 % des patients. Cette proportion est plus importante que celle décrite dans des populations comprenant l'ensemble des passages aux urgences (51-54), suggérant que l'hypokaliémie serait prépondérante chez des malades non critiques. Nous retrouvons une bonne validité externe sur les éléments d'association et pronostiques. En effet, comme retrouvé dans la littérature (51, 53, 57, 58), l'hypokaliémie est dans cette population associée au sexe féminin et à l'usage des diurétiques thiazidiques. Elle semble également associée à un pronostic plus défavorable sur le plan de la mortalité. En ce qui concerne l'hyperkaliémie, elle était associée aux médicaments bloqueurs du SRAA et à l'insuffisance rénale chronique.

Après cette analyse post hoc d'une database préexistante, nous avons ensuite mené à des fins explicatives deux études dédiées permettant de mieux appréhender les pratiques de médecine de ville pour la prise en charge des dyskaliémies. Notre enquête auprès de 500 médecins généralistes du territoire français (article 2) montre qu'il existe une grande hétérogénéité de la prise en charge des dyskaliémies par les médecins généralistes et que certaines pratiques ne sont pas optimales, par exemple l'absence de contrôle biologique lors d'une hyperkaliémie ou encore l'arrêt définitif de médicaments utiles. Les pratiques des médecins généralistes n'étaient jusque-là pas décrites dans la littérature. Notre enquête auprès des internes, futurs médecins généralistes (article 3), population également non explorée à ce jour, a révélé une grande similitude de pratiques avec celle des médecins en exercice, apportant ainsi du crédit à nos précédents résultats. En effet, que ce soit chez les médecins généralistes ou les internes, les seuils usuels de dyskaliémies 3,5-5 mmol/l (1, 9, 20). semblent être connus et les divergences représentent bien les différentes définitions retrouvées dans la littérature (1, 9, 20). Les seuils semblent ainsi universels et ancrés et il ne semble pas exister ainsi de variation avec l'ancienneté dans le métier. La prise en charge des dyskaliémies

révèle des pratiques sous-optimales. Le résultat le plus saillant est que l'hypokaliémie semble beaucoup plus négligée que l'hyperkaliémie.

Nos études présentent un certain nombre de limites. En ce qui concerne l'article 1, bien que l'étude soit prospective, multicentrique, elle reste française et observationnelle et initialement non dédiée (analyse post-hoc) à l'étude des troubles du potassium. Le nombre de patients est de fait relativement limité et les résultats ne donnent que des pistes de réflexion. L'article 2 est également une enquête observationnelle et surtout déclarative ; elle reste limitée au territoire français et n'est actuellement pas reproduite en France ou à l'étranger. Enfin, l'article 3 est une enquête monocentrique reflétant les résultats d'une seule faculté de médecine, française.

Ce mode d'approche original qui est à la fois notre force et notre faiblesse apporte des résultats inédits, nécessaires néanmoins à reproduire, et permet d'élaborer plusieurs hypothèses.

Prépondérance de l'hypokaliémie et sous-estimation de sa gravité

À la lumière de nos résultats, nous pouvons ainsi formuler l'hypothèse d'une sous-estimation de la gravité de l'hypokaliémie puisque la prépondérance de celle-ci en service d'urgence, au-delà du simple marqueur de stress que nous avons évoqué, suggère une prise en charge sous-optimale des troubles et de leur prévention en médecine de ville, voire une sous-estimation du risque lié à l'hypokaliémie.

La fréquence de l'hypokaliémie aux urgences est importante, et semble l'être encore plus dans la population majoritaire, celle des patients tout-venant que nous avons décrits. Du fait de l'association péjorative de l'hypokaliémie à la morbimortalité, l'équilibre potassique avant le passage aux urgences devient capital. Ce fait est d'autant plus important au regard de l'implication et du rôle des médicaments et du régime alimentaire dans l'équilibre potassique. En effet, l'hypokaliémie est plus fréquente chez des patients sous diurétiques, que ce soit dans des populations de patients consultant aux urgences (53, 57, 58), ou en population générale (98, 99). L'hypokaliémie s'associe, par effet de iatrogénie, au tableau des patients insuffisants cardiaques chroniques traités par diurétiques et elle est de mauvais pronostic dans cette population (28, 100).

Les médecins de notre enquête adressent aux urgences pour des niveaux de kaliémie en proportion plus bas que ceux pour lesquelles ils envoient pour hyperkaliémie (2,8 mmol/l), ce qui peut potentiellement engendrer une létalité plus élevée puisqu'il est recommandé d'initier un traitement en urgence à partir de concentrations < 3 mmol/l (1, 20). On retrouve également cette discordance dans le seuil « d'intervention », celui à partir duquel le médecin déclarait décider d'une action sur son patient en ambulatoire, seuil qui est également plus bas pour l'hypokaliémie (3,2 mmol/l) que l'hyper (5,4 mmol/l). A fortiori ces résultats suggèrent que le médecin craint d'avantage une hyperkaliémie qu'une hypokaliémie et prendrait en charge la première plus vite.

Ces résultats reflètent une méconnaissance des risques liés à une hypokaliémie et une méconnaissance de la courbe en U associant mortalité et niveau de kaliémie, montrant bien de façon imagée une létalité aussi élevée pour l'hyper que pour l'hypokaliémie (10, 11, 14, 29, 30). L'incidence relativement élevée de l'hypokaliémie dans des populations d'insuffisants cardiaques chroniques précédemment étudiées par notre équipe suggéraient déjà l'hypothèse que les médecins peuvent ne pas être pleinement conscients du risque associé à une hypokaliémie (28).

Le taux de potassium devrait être particulièrement surveillé en médecine de ville afin d'anticiper un risque de passage aux urgences ou en hospitalisation. L'adressage aux urgences pour ces situations spécifiques de troubles potassiques était d'environ 10 % en cas d'hyperkaliémie et 5 % en cas d'hypokaliémie, rappelant l'existence d'une crainte d'une conséquence vitale à court terme plus importante pour l'hyperkaliémie que pour l'hypokaliémie. Cette hypothèse s'est confirmée par notre seconde enquête puisque plus de la moitié des étudiants en médecine générale de notre étude pensent que l'hyperkaliémie est plus préoccupante que l'hypokaliémie.

Ainsi, ces faits prennent tout leur sens lorsque l'on met en parallèle la grande proportion d'hypokaliémies aux urgences et la prise en charge sous-optimale par les médecins généralistes installés. Il est probable que cette connaissance sous-estimée de la dangerosité de l'hypokaliémie prenne sa source dans la formation initiale des futurs médecins.

Prise en charge d’une dyskaliémie

Les pratiques autour des dyskaliémies rejoignent l’hypothèse de la sous-estimation du risque liés aux troubles du potassium.

Pratique de l’ECG

Bien que la présence d’une hyperkaliémie modérée soit souvent asymptomatique, elle peut altérer la fonction cardiaque et avoir des conséquences mortelles (10, 23, 101). Des niveaux supérieurs à 6,5 mmol/l, ou tout niveau élevé associé à des modifications électriques sont recommandés comme seuils du déclenchement d'un traitement d'urgence (voie intraveineuse sous strict monitorage) (1, 102, 103). Les médecins généralistes de notre enquête adressent les patients en service d’urgence à partir de concentrations en moyenne supérieures à 6 mmol/l, alors que selon les recommandations, à partir de concentrations supérieures à 5,5 mmol/, ils devraient disposer d’un tracé ECG. Or, l’ECG n’est réalisé que par 13,6 % des médecins de notre étude. Lors de l’enquête, nombre de médecins généralistes ont évoqué durant les entretiens téléphoniques le fait de ne pas assez pratiquer d’ECG par manque d’habitude de son interprétation ; ils préféraient ainsi ne pas faire que « mal faire ». La pratique systématique d’un ECG semble plus ancrée chez les étudiants puisque la plupart effectuerait un ECG pour des seuils de dyskaliémies pathologiques. Il est probable que l’ECG fasse plus partie du quotidien d’un interne en médecine du fait des stages hospitaliers quasi-exclusifs pendant l’externat et du stage aux urgences obligatoire en début d’internat. Ce fait se confirme puisque plus l'étudiant avançait dans ses études, moins ils déclaraient effectuer un ECG, probablement également sous l’influence de stages chez le médecin généraliste, le mettant face à la réalité du terrain (peu de disponibilité d’appareils, manque d’une équipe pour s’assurer de la bonne interprétation, temps dédié à la consultation…).

Même si l’ECG est recommandé, les modifications électriques de son tracé dans le cadre d’une dyskaliémie sont parfois si fines que même l’œil du praticien n’est pas capable de les détecter (104). L’intelligence artificielle émerge de façon récente dans ce domaine et montre des premiers résultats au moins monocentriques meilleurs que l’œil humain dans l’interprétation de l’ECG d’une dyskaliémie et pourrait être une aide diagnostique future (26).

Dans l’hyperkaliémie, l'ECG reste toutefois un indicateur peu sensible de la gravité car les manifestations cardiaques peuvent être non spécifiques ou même absentes à des niveaux de kaliémie associés à un risque de mortalité accru (9, 31, 105).

Pour l'hypokaliémie, il n'existe pas à notre connaissance de données sur la sensibilité de l'ECG, les modifications électriques étant décrite pour des niveaux < 3,5 mmol/l, en particulier chez des patients insuffisants cardiaques (40). Néanmoins, l'ECG semble important à réaliser en cas d'hypokaliémie pour prévenir la mortalité liée au trouble.

Examen clinique

En terme de pratiques, et même si l'examen clinique est pauvre dans les dyskaliémies, nous avons également été surpris de constater que les médecins généralistes n'interrogeaient pas leurs patients et ne réalisaient pas d'examen clinique pour tout patient présentant une dyskaliémie, à la recherche d'une cause notamment. L'examen clinique n'était pas au centre également des pratiques des étudiants qui s'axaient plutôt sur l'étiologie du trouble et les examens complémentaires. Pourtant l'interrogatoire du patient et l'examen clinique sont très largement développés durant l'externat via des cours et séances pratiques dédiées à la sémiologie.

Prise en charge diététique

De façon encore plus étonnante, les mesures diététiques n'étaient que très faiblement recommandées que ce soit par les médecins généralistes en exercice ou par les étudiants, alors que ces mesures sont simples, et constituent un élément majeur de la prise en charge d'un trouble potassique (19, 23, 94-96) ; elles sont évoquées de façon large par les cardiologues et néphrologues interrogés dans une enquête européenne, dont française (97).

Prise en charge collaborative

De façon globale, les médecins spécialistes (cardiologues et néphrologues) n'étaient que rarement sollicités par les médecins généralistes interrogés dans nos enquêtes, même s'il s'agissait de cas spécifiques concernant l'une ou l'autre de ces deux spécialités. Il existe plusieurs hypothèses derrière ce fait. Premièrement, la démographie médicale française rend de fait l'accès à ces spécialistes complexe ; la barrière du secrétariat ou du standard hospitalier rend également parfois difficile l'obtention d'un avis téléphonique. De plus, la temporalité propre au médecin généraliste nécessite le plus souvent un avis immédiat sur la prise en charge du patient alors que le spécialiste peut être occupé (par exemple par un acte technique) et ne pouvoir répondre que plus tard. L'autre point pouvant expliquer ces difficultés est le

manque de cohérence entre les recommandations des cardiologues et celles des néphrologues (19, 106-108), pouvant amener à des confusions dans la prise en charge du médecin généraliste. L'expérience du médecin veut aussi qu'il tend sans doute à reproduire des conseils antérieurement donnés sur des situations similaires sans reprendre l'avis du spécialiste.

La dyskaliémie, associée à un mauvais pronostic aux urgences

L'association de l'hypokaliémie à la morbi-mortalité retrouvée dans notre étude aux urgences (90) est également retrouvée dans la littérature (7-18). Reste à évaluer si cette association est de type causale. La causalité est plus probable lorsqu'il existe un relation dose-réponse et que les facteurs de confusion ont été pris correctement en compte (109). De fait, la causalité ne peut être affirmée que dans un essai contrôlé, randomisé et prospectif. Cependant, en l'absence d'essai clinique disponible, l'apport des études observationnelles dans le champ des connaissances scientifiques reste important.

En reprenant la grille de lecture pour juger de la causalité proposée par Hill,

- il existe une plausibilité physiopathologique à l'association que nous avons retrouvée, puisque des troubles du rythme ventriculaires ont été décrits pour des niveaux de kaliémie < 3.5 mmol/L (1, 35, 37, 39) notamment chez l'insuffisant cardiaque chronique (46) ;
- nous retrouvons un effet dose, l'association étant plus importante pour une kaliémie <3.5 que pour des seuils de 4-5mmol/L ;
- nous avons ajusté sur nombre de facteurs de confusion, mais nous ne pouvons affirmer qu'il ne persiste pas de facteur de confusion non pris en compte.

On ne peut ainsi pas affirmer le caractère causal que nous avons retrouvé entre dyskaliémie et mortalité.

On note des différences d'intensité de prise en charge de l'hypo- et de l'hyperkaliémie. L'hypokaliémie est probablement sous-estimée et traitée de façon moins active que l'hyperkaliémie. L'hyperkaliémie est un motif d'inquiétude plus important que l'hypokaliémie, en témoignent le grand nombre d'études centrées sur l'hyperkaliémie par rapport à celles sur l'hypokaliémie aux urgences et notamment sur les traitements d'urgence vitale (9, 38, 110, 111). Cette différence d'intensité de prise en charge pourrait avoir un impact sur nos résultats. En effet, l'hypokaliémie n'étant que peu traitée, elle resterait associée au pronostic ; A contrario, l'hyperkaliémie étant rapidement corrigée par des mesures thérapeutiques, elle ne serait que peu associée au pronostic des patients.

La prise en charge de l'hyperkaliémie par les médecins généralistes est hétérogène. En effet, les médecins généralistes et les internes semblent avoir des pratiques disparates et utiliser fréquemment des résines échangeuse d'ions, pratique très française (112, 113) (97). Face à des

situations cliniques spécifiques, comme celle d'un patient sous IEC ou ARA2, et celle d'un patient insuffisant cardiaque et/ou rénal sous ARM, les prises en charge des médecins s'orientaient principalement vers l'arrêt temporaire des médicaments (dans 40 % des cas) et 20 % arrêtaient de façon définitive ces médicaments postérieurement à l'évènement alors même qu'ils sont recommandés pour ces patients. L'utilisation de résines échangeuses d'ions en traitement adjuvant était assez répandue bien que non systématique.

Nos résultats sont corroborés par les données existantes de la littérature, car, bien qu'ils soient recommandés, les médicaments bloqueurs du SRAA sont malheureusement rarement réintégrés après un épisode d'hyperkaliémie à la sortie de l'hôpital ou par la suite, même si une autre cause claire d'hyperkaliémie a été détectée et éliminée (19, 114). Le scénario clinique le plus courant est que les doses de bloqueurs du SRAA sont réduites, ou qu'ils sont simplement interrompus ; cela est particulièrement vrai pour les IEC et ARA2. L'arrêt du bloqueur du SRAA est associé à un risque accru d'aggravation de l'état cardio-vasculaire sous-jacent et de mortalité (19, 114).

L'hyperkaliémie pourrait de plus être perçue comme un marqueur de risque, lié à la non-utilisation ou au sous-dosage des bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone chez les insuffisants cardiaques hyperkaliémiques, et à une perte d'effet cardio-protecteur de ces traitements. Le potassium sanguin est ainsi potentiellement une variable cliniquement exploitable pour l'optimisation dynamique de la thérapie diurétique et des bloqueurs du SRAA pouvant améliorer le pronostic vital (114). Ainsi, le facteur confondant de la mortalité apparaissant associée à l'hyperkaliémie dans les courbes en U (14), pourrait être cette sous-titration ou cette privation des bloqueurs du SRAA et des ARM.

Face à une hypokaliémie les pratiques des médecins et des internes étaient plus uniformes et consistaient à prescrire du potassium per os dans la majeure partie des cas. Le recours à des diurétiques épargneurs de potassium dans ces cas (ou l'augmentation de leur dosage), malgré la notion d'une insuffisance cardiaque chronique, a à peine été utilisé alors qu'il s'avère être une piste intéressante dans ces situations (14) et qu'il aurait potentiellement un impact positif sur la survie (28). Le traitement perçu comme aisé d'une hypokaliémie, bien que pas toujours efficace (28), corrobore à nouveau l'hypothèse de la sous-estimation de la gravité du trouble. De façon similaire, les études aux urgences sur l'hypokaliémie sont beaucoup moins nombreuses que pour l'hyperkaliémie alors que le trouble est présent de façon

plus importante. Les recommandations en vigueur aux urgences reflètent également ce point puisque celles sur l'hyperkaliémie représentent un volume plus important que celles sur l'hypokaliémie.

L'hypokaliémie, en plus d'être un marqueur de gravité clinique dans certaines pathologies aigues (60) via les mécanismes adrénergiques précédemment décrits pouvant générer une baisse de kaliémie de 0.5 à 0.9mmol/L, est un probable marqueur de stress physiologique aux urgences. L'hypokaliémie pourrait bien être une tueuse silencieuse du fait de sa non reconnaissance de gravité et de son lien- à confirmer néanmoins- avec la mortalité des patients.

Conclusion

Hypokaliémie et hyperkaliémie sont des troubles du potassium fréquemment rencontrés en médecine, que ce soit en hospitalisation, en service d'urgence ou en médecine de ville. Malgré une connaissance physiologique et physiopathologique ancienne de ces troubles, les connaissances restent limitées. En particulier, nous avons pu observer au préalable qu'il existait une littérature moindre concernant les services d'urgence avec une absence de données au sujet des patients stables, « tout venant » aux urgences. Nous avons ainsi pour la première fois pu décrire cette population et y découvrir une proportion élevée d'hypokaliémie. Nous avons pu mettre en évidence par nos deux autres études, des pratiques sous-optimales en médecine de ville pour la prise en charge des dyskaliémies. Ces connaissances semblent ancrées depuis la formation initiale des médecins. Nos trois études convergent vers une probable méconnaissance du risque de la gravité de l'hypokaliémie. L'ensemble de ces données confirme l'hypothèse d'une gestion sous-optimale des dyskaliémies, et principalement de l'hypokaliémie en médecine de ville, contribuant possiblement, en partie de façon intriquée, aux conséquences que nous avons décrites précédemment sur la morbi-mortalité des patients en services d'urgence. L'hypokaliémie représente ainsi une tueuse silencieuse et inconnue qu'il conviendrait de démasquer et de faire mieux connaître.

L'autre problématique soulignée par nos résultats est celle de la prise en charge de l'hyperkaliémie. Elle est plus faiblement représentée en service d'urgence et traitée en médecine de ville de façon non uniforme et en privant souvent le patient de médicaments ayant prouvé leur efficacité dans leur pathologie chronique cardio-vasculo-rénale.

Ainsi, d'un côté la sous-estimation du risque lié à l'hypokaliémie pourrait contribuer à une morbimortalité liée directement à l'hypokaliémie, alors qu'il est possible que la peur liée à l'hyperkaliémie augmente la mortalité des patients du fait de l'interruption de médicaments utiles. Plusieurs pistes sont à évoquer afin que ces pratiques puissent évoluer et avoir une action sur cette mortalité évitable.

Il semble nécessaire de poursuivre les travaux sur le potassium notamment en service d'urgence afin de renforcer l'état des connaissances et surtout d'apporter des preuves de causalité impossibles à établir par des études observationnelles.

De plus, il existe un réel gap entre les recommandations cardiologiques, néphrologiques, et le terrain dans la prise en charge des dyskaliémies en médecine de ville. L'élaboration de recommandations avec la participation de médecins généralistes et destinées à leur exercice, comprenant des algorithmes de prise en charge précis et permettant de répondre à chaque situation nous apparaît nécessaire. Au-delà de ces recommandations, la gestion complexe des troubles du potassium chez des patients poly-médicamentés et atteints de comorbidités pourrait et devrait être gérée au jour le jour à l'aide d'outils à développer utilisant des techniques d'intelligence artificielle à l'image de ce qui est en train de se profiler pour les ECG (26) et se basant sur des données massives de santé. Ce type d'outil permettrait une médecine « personnalisée » et rendrait les décisions médicales complexes dans ce type de situation, plus faciles à prendre.

Il existe également probablement un manque de temps dédié à la prise en charge des troubles complexes de ce type en médecine de ville. L'important volume de consultations journalières lié à la démographie médicale actuelle, induit probablement un biais de prise en charge pouvant mener à « traiter une biologie anormale » et non un patient dans sa globalité. Ces faits induisent inéluctablement l'insuffisance d'examen clinique que nous avons observé et un défaut d'éducation thérapeutique notamment à la diététique des troubles du potassium. L'intégration des troubles du potassium dans les cotations de consultation complexe (tarif sécurité sociale en vigueur en 2020 : 46 euros comprenant une liste précise de consultations dites « complexes ») en médecine de ville pourrait être un plus pour les patients français. Ainsi le développement de consultations dédiées et d'une tarification adaptée en médecine de ville pour les prises en charge des dyskaliémies pourrait permettre, par une prise en charge personnalisée et détaillée, d'obtenir une amélioration à long terme de la prise en charge du patient.

Certains éléments dans la prise en charge semblent, comme évoqué par ailleurs, ancrés dans l'apprentissage médical, y compris pendant les études, et d'autres influencés par l'apprentissage du métier de médecin généraliste par les stages en compagnonnage. Apprendre auprès des médecins en exercice confronte d'emblée à la réalité du terrain souvent bien différente de la théorie des livres et des cours de faculté. Ainsi il semble exister des pistes en matière de pédagogie médicale, même si ces actions mettront probablement du temps avant d'avoir un impact réel sur les pratiques.

Néanmoins comme nous l'avons décrit et évoqué, nos pistes ne sont que des hypothèses. En effet, nos études, bien qu'ayant une cohérence entres elles et une cohérence

avec la littérature, restent strictement observationnelles et françaises. L'originalité de notre approche fait également qu'aucune autre étude de ce type n'existe dans la littérature. De ces faiblesses découlent ainsi des perspectives de recherche afin de conforter nos hypothèses.

Afin de poursuivre nos travaux et conforter nos résultats sur des bases plus larges en médecine d'urgence, nous avons en ce sens commencé à étudier et constituer d'autres bases de données :

- Étude PODIUM (PrOnostic des Dyskaliémies aux Urgences)

L'objectif principal de cette étude est d'étudier les facteurs associés à la présence d'une dyskaliémie dans un service d'accueil des urgences, les comorbidités (insuffisance rénale, diabète, insuffisance cardiaque…) et la prise d'un traitement comprenant des médicaments bloqueurs du SRAA, et/ou des diurétiques non épargneurs de potassium, des suppléments potassiques, AINS.

Les objectifs secondaires sont d'étudier la mortalité à 24 h et la mortalité intra-hospitalière en lien avec le niveau de potassium sanguin, le traitement de fond et les comorbidités, les associations entre le potassium et d'autres paramètres biologiques (chlore notamment).

Nous avons pour cela inclus tout patient se présentant aux urgences pour une cause médicale dans le service d'urgence du CHRU de Nancy, avec réalisation d'un ionogramme sanguin comprenant la kaliémie (cohorte de 150 000patients entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2018)

Cette étude permettra d'affiner les connaissances sur un échantillon important de patients.

Actuellement nous collectons la biologie et traitons ces données massives afin de les rendre exploitables. Cette base fera l'objet d'un dépôt clinicaltrial.

- Étude sur la base de données PARADISE (NCT02800122)

L'objectif principal est d'étudier le pronostic de l'hyperkaliémie et de l'hypokaliémie chez des patients dyspnéiques toutes causes confondues admis dans un service d'Urgence, à travers la base de données de l'étude PARADISE (PAthwAy of Dyspneic patIent in Emergency). Nous avions comparé les données de l'étude sur la base de données APNET à cette cohorte qui semblait comprendre une proportion similaire d'hypokaliémie. Cette base comprend une grande proportion de patients co-morbides et notamment d'insuffisant cardiaques, ce qui permettra de mieux appréhender le lien avec les médicaments.

Les objectifs secondaires sont d'étudier les facteurs médicamenteux et non médicamenteux associés à l'hyperkaliémie selon les seuils 4,5-5, 5-5,5 mmol/l, 5,5-6mmol/l, > 6mmol/l et à l'hypokaliémie selon les seuils 3.5-4, 3-3,5 mmol/l et < 3mmol/l ; d'analyser si l'hyperkaliémie ou l'hypokaliémie sont des facteurs associés et/ou à la durée d'hospitalisation, de détailler le pronostic de la dyskaliémie en fonction des grands groupes étiologiques de dyspnée et de présenter les différentes orientations à la sortie des urgences des patients avec hypo et hyper kaliémie et selon le seuil.

Afin d'affiner la base existante et de rendre pertinent notre travail, nous avons réalisé début 2020 l'acquisition de données complémentaires comprenant :

- L'ordonnance initiale du patient
- Le recueil d'évènement cardiovasculaires pendant l'hospitalisation
- L'ordonnance de sortie du patient.

Nous sommes actuellement en phase de finalisation de la base avant analyses statistiques.

Il semble indispensable de répliquer nos enquêtes de pratiques en médecine de ville et chez les étudiants en France et à l'international afin de corroborer nos résultats et confirmer nos hypothèses.
De plus, des études solides de type essai randomisé, contrôlés pour définir la meilleure attitude pour la prise en charge des hyperkaliémies chez des patients poly-médicamentés avec comorbidité cardiaque et rénale, semblent importantes à concevoir afin d'appuyer les futures guidelines et ainsi améliorer le pronostic et la survie de ces patients.
En ce sens, l'essai multicentrique contrôlé en double aveugle « DIAMOND », (NCT03888066) ayant débuté en avril 2019 avec la participation de notre équipe parmi 102 centres investigateurs internationaux (Professeur Patrick Rossignol membre du steering committtee), vise à déterminer si chez des patients insuffisants cardiaques hyperkaliémiques ou à risque de le redevenir, un traitement par chélateur du potassium permet une utilisation optimale (y compris l'up-titration) des médicaments bloqueurs du SRAA et, par conséquent une amélioration pronostique avec une diminution du nombre de décès d'origine cardiovasculaire et des hospitalisations pour motif cardiovasculaire par rapport à un traitement par placebo.
Citons aussi l'essai INSAKA (PHRC national coordonné par Emmanuel Montassier, Nantes, auquel notre équipe participe comme centre investigateur avec Patrick Rossignol comme

membre du steering committee), comparant plusieurs stratégies de prise en charge de l'hyperkaliémie aux urgences(115).

L'impact en termes de santé publique de l'aboutissement de l'ensemble de ces recherches sera un véritable atout dans la prise en charge de ces patients et dans la prévention de cette mortalité évitable. Ces faits sont d'autant plus palpables que la prévalence de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale, ainsi que leurs facteurs de risque (hypertension et diabète) augmentent, et comme la population continue de vieillir, un nombre croissant de patients seront exposés au risque d'hyper- et d'hypokaliémie dans l'avenir (116, 117).

Enfin, les dyskaliémies gardent un degré important d'inconnu à explorer, comme le montre l'actualité récente, avec notamment une prévalence élevée d'hypokaliémie chez des patients COVID-19 (118).

Références

1. Garcia P, Belhoula M, Grimaud D. Les dyskaliémies. SFAR; 1999 [Available from: https://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/les_dyskaliemies_99.pdf
2. McDonough AA, Youn JH. Potassium Homeostasis: The Knowns, the Unknowns, and the Health Benefits. Physiology (Bethesda). 2017;32(2):100-11.
3. Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. Fundam Clin Pharmacol. 2010;24(5):595-605.
4. Gavala A, Myrianthefs P. Comparison of point-of-care versus central laboratory measurement of hematocrit, hemoglobin, and electrolyte concentrations. Heart Lung. 2017;46(4):246-50.
5. Palmer BF. Managing Hyperkalemia Caused by Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. N Engl J Med 2004;351(6):538-92.
6. Eliacik E, Yildirim T, Sahin U, Kizilarslanoglu C, Tapan U, Aybal-Kutlugun A, et al. Potassium abnormalities in current clinical practice: frequency, causes, severity and management. Med Princ Pract. 2015;24(3):271-5.
7. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. Hyperkalemia in diabetes mellitus. J Diabet Complications. 1990;4(1):3-7.
8. 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. 2014;10(2):251-7.
9. Rossignol P, Legrand M, Kosiborod M, Hollenberg SM, Peacock WF, Emmett M, et al. Emergency management of severe hyperkalemia: Guideline for best practice and opportunities for the future. Pharmacol Res. 2016;113(Pt A):585-91.
10. 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(12):1156-62.
11. Jain N, Kotla S, Little BB, Weideman RA, Brilakis ES, Reilly RF, et al. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. Am J Cardiol. 2012;109(10):1510-3.
12. Ahmed J, Weisbeig L. Hyperkalemia in dialysis patients. Semin Dial 2001;14(5):348-56.
13. Goyal A, Spertus JA, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, et al. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. JAMA. 2012;307(2):157-64.
14. Pitt B, Rossignol P. The association between serum potassium and mortality in patients with hypertension: 'a wake-up call'. Eur Heart J. 2017;38(2):113-5.
15. Khan SS, Campia U, Chioncel O, Zannad F, Rossignol P, Maggioni AP, et al. Changes in serum potassium levels during hospitalization in patients with worsening heart failure and reduced ejection fraction (from the EVEREST trial). Am J Cardiol. 2015;115(6):790-6.
16. Legrand M, Ludes PO, Massy Z, Rossignol P, Parenica J, Park JJ, et al. Association between hypo- and hyperkalemia and outcome in acute heart failure patients: the role of medications. Clin Res Cardiol. 2017;107(3):214-21.
17. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, Rossignol P, Núñez E, Bodí V, et al. Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality Circulation. 2018;137(13):1320–30.
18. Rossignol P, Dobre D, Gregory D, Massaro J, Kiernan M, Konstam MA, et al. Incident hyperkalemia may be an independent therapeutic target in low ejection fraction heart failure patients: insights from the HEAAL study. Int J Cardiol. 2014;173(3):380-7.
19. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, Lainscak M, Agewall S, Anker SD, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with RAAS-inhibitors - Coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2018;4(3):180-8.

20. Truhlář A. DC, Soar J., Khalifa GEA., Alfonzo A., Bierens JJ., et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015. Resuscitation. 2015;95:148-201.
21. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation. 2010;81(1400-1433).
22. Nyirenda MJ, Tang JI, Padfield PL, et al. Hyperkalaemia. BMJ. 2009;23(339):1019-24.
23. Alfonzo A, Soar J, MacTier R, Fox J, Shillday I, Nolan J, et al. Clinical practice guidelines treatment of acute hyperkalaemia in adults The Renal association. 2019(nov, 11).
24. Hartmann RC, Mellinkoff SM. Relationship of platelets to serum potassium concentration. J Clin Invest. 1955;34(938):30-2.
25. Sevastos N, Theodossiades G, Archimandritis AJ. Pseudohyperkalemia in serum: a new insight into an old phenomenon. Clin Med Res. 2008;6(1):30-2.
26. Lin CS, Lin C, Fang WH, Hsu CJ, Chen SJ, Huang KH, et al. A Deep-Learning Algorithm (ECG12Net) for Detecting Hypokalemia and Hyperkalemia by Electrocardiography: Algorithm Development. JMIR Med Inform. 2020;8(3):e15931.
27. Dylewski JF, Linas S. Variability of Potassium Blood Testing: Imprecise Nature of Blood Testing or Normal Physiologic Changes? Mayo Clin Proc. 2018;93(5):551-4.
28. Rossignol P, Girerd N, Bakris G, Vardeny O, Claggett B, McMurray J, et al. Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. Eur J Heart Fail. 2017; 19(6):792-9.
29. McMahon GM, Mendu ML, Gibbons FK, Christopher KB. Association between hyperkalemia at critical care initiation and mortality. Intensive Care Med. 2012;38(11):1834-42.
30. An JN, Lee JP, Jeon HJ, Kim DH, Oh YK, Kim YS, et al. Severe hyperkalemia requiring hospitalization: predictors of mortality. Crit Care. 2012;16(6):225.
31. Montague BT, Ouellette JR, Buller GK. Retrospective review of the frequency of ECG changes in hyperkalemia. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(2):324-30.
32. Zaza A. Serum potassium and arrhythmias. Europace. 2009;11(4):421-2.
33. Durfey N, Lehnhof B, Bergeson A, Durfey S, Leytin V, McAteer K, et al. Severe Hyperkalemia: Can the Electrocardiogram Risk Stratify for Short-term Adverse Events? West J Emerg Med. 2017;18(5):963-71.
34. Panneerselvam A. ECG in hyperkalaemia. Postgrad Med J. 2018;94(537).
35. Mandal AK. Hypokalemia and hyperkalemia. Med Clin North Am. 1997(81):611-39.
36. Mount DB, Zandi-Nejad K. Clinical manifestations of hyperkalemia in adults. UpToDate. 2013.
37. Webstre A, Brady W, Morris F. Recognising signs of danger: ECG changes resulting from an abnormal serum potassium concentration. Emerg Med J 2002;19:74-7.
38. Lemoine L, Chouihed T, Legrand M, Rossignol P, Potel G, Montassier E. Hyperkalemia in the Emergency Department: Urgent Need for a Rigorous Evaluation of the First-Line Treatments. J Emerg Med. 2019;57(1):102-3.
39. Diercks DB, Shumaik GM, Harrigan RA, Brady WJ, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: Electrolyte abnormalities. J Emerg Med. 2004;27(2):153-60.
40. Medford-Davis L, Rafique Z. Derangements of potassium. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(2):329-47.
41. Jordan M, Caesar J. Hypokalaemia: Improving the investigation, management and therapeutic monitoring of hypokalaemic medical inpatients at a district general hospital. BMJ Qual Improv Rep. 2015;4(1):u209049.w3670.
42. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. Endocr Connect. 2018;7(4):R135-R46.
43. Gennari F. Hypokalemia. N Engl J Med 1998;339(7):421-8.
44. Pinaud M. Update in Anaesthesia. SFAR. 2003;17.

45. Macdonald J, Sturthers A. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients ? . J Am Coll Cardiol 2004;43:155-61.
46. Katerinis I, Fumeaux Z. Hypokaliémie : diagnostic et prise en charge. Rev Med Suisse. 2007;3(32113).
47. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. . Semin Nephrol 2014;34:333-9.
48. Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. Cleve Clin J Med. 2017;84(12):934-42.
49. Ravioli S, Pluess E, Funk GC, Walter P, Schwarz C, Exadaktylos AK, et al. Dyskalemias in patients with acute kidney injury presenting to the emergency department are common and independent predictors of adverse outcome. Int J Clin Pract. 2020;8:e13653.
50. Paltiel O, Salakhov E, Ronen I, Berg D, Israeli A. Management of Severe Hypokalemia in Hospitalized Patients: A Study of Quality of Care Based on Computerized Databases. . Arch Intern Med 2001;161(8):1089–95.
51. Singer AJ, Thode HC, Peacock WF. A retrospective study of emergency department potassium disturbances: severity, treatment, and outcomes. Clin Exp Emerg Med. 2017;4(2):73-9.
52. Pfortmuller CA, Leichtle AB, Fiedler GM, Exadaktylos AK, Lindner G. Hyperkalemia in the emergency department: etiology, symptoms and outcome of a life threatening electrolyte disorder. Eur J Intern Med. 2013;24(5):e59-60.
53. Marti G, Schwarz C, Leichtle AB, Fiedler GM, Arampatzis S, Exadaktylos AK, et al. Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients. Eur J Emerg Med. 2014;21(1):46-51.
54. Conway R, Creagh D, Byrne D, O'Riordan D, Silke B. Serum potassium levels as an outcome determinant in acute medical admissions. Clin Med. 2015;15(3):239-43.
55. Lemoine L, Le Bastard Q, Masson D, Javaudin F, Batard E, Montassier E. Incidence of hyperkalemia in the emergency department: a 10-year retrospective study. Intern Emerg Med. 2020;15(4):727-8.
56. Lemoine L, Le Bastard Q, Masson D, Javaudin F, Batard E, Montassier E. Correction to: Incidence of hyperkalemia in the emergency department: a 10-year retrospective study. Intern Emerg Med. 2020;15(4):739.
57. Arampatzis S, Funk G, Leichtle AB, Fiedler GM, Schwarz C, Zimmermann H, et al. Impact of diuretic therapy-associated electrolyte disorders present on admission to the emergency department: a cross-sectional analysis. BMC Med 2013;11(83).
58. Lindner G, Pfortmuller CA, Leichtle AB, Fiedler GM, Exadaktylos AK. Age-related variety in electrolyte levels and prevalence of dysnatremias and dyskalemias in patients presenting to the emergency department. Gerontology. 2014;60(5):420-3.
59. Ahee P, Crowe A. The management of hyperkalaemia in the emergency department. J Accid Emerg Med 2000;17:183-91.
60. Ookuma T, Miyasho K, Kashitani N, Beika N, Ishibashi N, Yamashita T, et al. The clinical relevance of plasma potassium abnormalities on admission in trauma patients: a retrospective observational study. J Intensive Care. 2015;3(1):3-37.
61. Arora S, Cheng D, Wyler B, Menchine M. Prevalence of hypokalemia in ED patients with diabetic ketoacidosis. Am J Emerg Med. 2012;30(3):481-4.
62. Madias JE, Shah B, Chintalapally G, Chalavarya G, Madias NE. Admission Serum Potassium in Patients With Acute Myocardial Infarction: Its Correlates and Value as a Determinant of In-Hospital Outcome. Chest. 2000;118(4):904-13.
63. Shida H, Matsuyama T, Iwami T, Okabayashi S, Yamada T, Hayakawa K, et al. Serum potassium level on hospital arrival and survival after out-of-hospital cardiac arrest: The CRITICAL study in Osaka, Japan. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019:2048872619848883.
64. Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ, Hallas J, Lassen AT. Hypokalemia in acute medical patients: risk factors and prognosis. Am J Med. 2015;128(1):60-7 e1.

65. Goyal A SJ, Gosch K, Venkitachalam L, Jones PG, Van den Berghe G, Kosiborod M. Serum potassium levels and mortality in acute myocardial infarction. Jama. 2012;307(2):157-64.
66. Ronksley PE, Tonelli M, Manns BJ, Weaver RG, Thomas CM, MacRae JM, et al. Emergency Department Use among Patients with CKD: A Population-Based Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(2):304-14.
67. Acikgoz SB, Genc AB, Sipahi S, Yildirim M, Cinemre B, Tamer A, et al. Agreement of serum potassium measured by blood gas and biochemistry analyzer in patients with moderate to severe hyperkalemia. Am J Emerg Med. 2016;34(5):794-7.
68. Chon SB, Kwak YH, Hwang SS, Oh WS, Bae JH. Severe hyperkalemia can be detected immediately by quantitative electrocardiography and clinical history in patients with symptomatic or extreme bradycardia: a retrospective cross-sectional study. J Crit Care. 2013;28(6):1112 e7- e13.
69. Vroonhof K, van Solinge WW, Rovers MM, Huisman A. Differences in mortality on the basis of laboratory parameters in an unselected population at the Emergency Department. Clin Chem Lab Med. 2005;43(5):536-41.
70. Ahee P, Crowe A. The management of hyperkalaemia in the emergency department. J Accid Emerg Med 2000;17:183-91.
71. Alfonzo AV, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders--clinical spectrum and emergency management. Resuscitation. 2006;70(1):10-25.
72. Ashurst J, Sergent SR, Sergent BR. Evidence-Based Management Of Potassium Disorders In The Emergency Department. Emerg Med Pract 2016;18(11):1-24.
73. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF. Hyperkalemia. American Family Physician. 2006;73(2).
74. Lazich I, Bakris GL. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2014;34(3):333-9.
75. Mahoney BA, Smith WA, Lo DS, Tsoi K, Tonelli M, Clase CM. Emergency interventions for hyperkalaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2005(2):CD003235.
76. Roseman D, Schlechter-Perkins E, Bhatia J. Treatment of life-threatening hyperkalemia with peritoneal dialysis in the ED. Am J Emerg Med. 2015;33(3):473.e3-.e5.
77. Wilson RF, Sibbald WJ. Fluid and electrolyte problems in the emergency department. JACEP. 1976;5(5):339-46.
78. Jacob BC, Peasah SK, Chan HL, Niculas D, Shogbon Nwaesei A. Hypoglycemia Associated With Insulin Use During Treatment of Hyperkalemia Among Emergency Department Patients. Hosp Pharm. 2019;54(3):197-202.
79. Liu JK, Sim SS, Hsieh FC, Wu YH. Intravenous potassium solution boluses save a life from hypokalemic cardiac arrest. Am J Emerg Med. 2020;38(1):162 e1- e2.
80. Long B, Warix JR, Koyfman A. Hyperkalemia in the Emergency Department: Yes, a Need for Further Evidence, but Do Not Discount What We Have. J Emerg Med. 2019;57(1):103-5.
81. Peacock WF, Rafique Z, Clark CL, Singer AJ, Turner S, Miller J, et al. Real World Evidence for Treatment of Hyperkalemia in the Emergency Department (REVEAL-ED): A Multicenter, Prospective, Observational Study. J Emerg Med. 2018;55(6):741-50.
82. Rafique Z, Kosiborod M, Clark CL, Singer AJ, Turner S, Miller J, et al. Study design of Real World Evidence for Treatment of Hyperkalemia in the Emergency Department (REVEAL-ED): a multicenter, prospective, observational study. Clin Exp Emerg Med. 2017;4(3):154-9.
83. Singer AJ, Thode HC, Peacock WF. Rapid correction of hyperkalemia is associated with reduced mortality in ED patients. Am J Emerg Med. 2019;38(11):2361-4.
84. Hine J, Schwell A, Kairys N. An Unlikely Cause of Hypokalemia. J Emerg Med. 2017;52(5):e187-e91.
85. Jacobson EN, Stead LG. Syncope due to hyperkalemia. J Emerg Med. 2004;27(1):79-80.
86. Martindale JL, Aherne A, Sinert R. Sudden cardiac death in a dialysis patient: hyperkalemia reconsidered. J Emerg Med. 2014;47(3):e73-6.
87. Schiffman JS. Chest pain as a manifestation of hypokalemia in a pediatric patient. Am J Emerg Med. 2017;36(2):342.e3-.e5. .

88. Carrasco V, Baubeau D. Les usagers des urgences premiers résultats d'une enquête nationale. Etudes et résultats. 2003;212.
89. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon SD, Zannad F. Heart failure drug treatment. Lancet. 2019;393:1034-44.
90. Abensur Vuillaume L, Ferreira JP, Asseray N, Trombert-Paviot B, Montassier E, Legrand M, et al. Hypokalemia is frequent and has prognostic implications in stable patients attending the emergency department. PLoS One. 2020;15(8):e0236934.
91. Asseray N, Ballereau F, Trombert-Paviot B, Bouget J, Foucher N, Renaud B, et al. Frequency and Severity of Adverse Drug Reactions Due to Self-Medication: A Cross-Sectional Multicentre Survey in Emergency Departments. Drug Safe. 2013;36(12):1159–68.
92. Roulet L, Asseray N, Foucher N, Potel G, Lapeyre-Mestre M, Ballereau F. A questionnaire to document self-medication history in adult patients visiting emergency departments. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2013;22(2):151-9.
93. Abensur Vuillaume L, Rossignol P, Lamiral Z, Girerd N, Boivin JM. Hyperkalaemia and hypokalaemia outpatient management: a survey of 500 French general practitioners. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2042-50.
94. Bianchi S, Aucella F, De Nicola L, Genovesi S, Paoletti E, Regolisti G. Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. J Nephrol. 2019;32(4):499-516.
95. National-Kidney-Foundation. Best Practices in Managing hyperkalemia in Chronic Kidney Disease. Consensus. 2016.
96. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 2009;53(15):e1-e90.
97. Rossignol P. MN, Ruilope L., Cupisti A., Ketteler M., Wheeler D., Pignot M., Vifor F., Lund L. Recurrent hyperkalaemia management and use of reninangiotensin-aldosterone system inhibitors. A European multi-national targeted chart review. Clin Kidney J. 2019:1-6.
98. Janko O, Seier J, Zazgornik J. Hypokalemia : incidence and severity in a general hospital. Wien Med Wochenschr. 1992;142(4):178-81.
99. Bardak S, Turgutalp K, Koyuncu MB, Hari H, Helvaci I, Ovla D, et al. Community-acquired hypokalemia in elderly patients: related factors and clinical outcomes. Int Urol Nephrol. 2017;49(3):483-9.
100. Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Jones L, Rysz J, Aronow WS, Banach M. The meaning of hypokalemia in heart failure. Int J Cardiol. 2012;158(1):12-7.
101. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. Pediatr Nephrol 2011;26:377-84.
102. Weisberg LS. Management of severe hyperkalemia. Crit Care Med. 2008;36(12):3246-51.
103. Hollander-Rodriguez JC, Calvert JF. Hyperkalemia. Am Fam Physician. 2006;76(2):283-90.
104. Van Mieghem C, Sabbe M, Knockaert D. The clinical value of the ECG in noncardiac conditions. . Chest. 2004;125(4):1561-76.
105. Mattu A, Brady WJ, Robinson DA. Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia. Am J Emerg Med. 2000;18(6):721-9.
106. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press. 2014;23(1):3-16.
107. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013;62(16):e147-239.

108. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. Kidney Int. 2013;84(3):622-3.
109. Rush CJ, Campbell RT, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJV. Association is not causation: treatment effects cannot be estimated from observational data in heart failure. Eur Heart J. 2018;39(37):3417-38.
110. Broz J, Urbanova J, Nunes M, Brabec M, Brunerova L. "Controversies in Management of Hyperkalemia:" Remarks on the Risk of Hyperglycemia. J Emerg Med. 2019;56(4):458-9.
111. Dépret F, Peacock WF, Liu KD, Rafique Z, Rossignol P, Legrand M. Management of hyperkalemia in the acutely ill patient. Ann Intensive Care. 2019;9(32):1.
112. Rossignol P, Lamiral Z, Frimat L, Girerd N, Duarte K, Ferreira J, et al. Hyperkalaemia prevalence, recurrence and management in chronic haemodialysis: a prospective multicentre French regional registry 2-year survey. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(12):2112-8.
113. Wagner S, Metzger M, Flamant M, Houillier P, Haymann JP, Vrtovsnik F, et al. Association of plasma potassium with mortality and end-stage kidney disease in patients with chronic kidney disease under nephrologist care - The NephroTest study. BMC Nephrol. 2017;18(1):295.
114. Rossignol P, Fay R, Girerd N, Zannad F. Daily home monitoring of potassium, creatinine, and estimated plasma volume in heart failure post-discharge. ESC Heart Fail. 2020;7(3):1257-63.
115. Montassier E, Lemoine L, Hardouin JB, Rossignol P, Legrand M. Insulin glucose infusion versus nebulised salbutamol versus combination of salbutamol and insulin glucose in acute hyperkalaemia in the emergency room: protocol for a randomised, multicentre, controlled study (INSAKA). BMJ Open. 2020;10(8):e039277.
116. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. . Circulation. 2012(125):e2–e220.
117. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. . Diabetes Care. 2004;27:1047–53.
118. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. JAMA Netw Open. 2020;3(6):e2011122.